

Cilt 39

Sayı 3

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2025

Bulletin of Antimicrobial
Chemotheraphy

ANKEM DERGİSİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Sahibi / Owner Antibiyotik ve Kemoterapi
Derneği adına Dernek Başkanı
Prof. Dr. Bülent GÜRLER
(On behalf of the Society of Antimicrobial
Chemotherapy)

Editörler Kurulu

Editör
Prof. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
000-0001-9021-0439

Yardımcı Editörler

Prof. Dr. Sebahat Aksaray
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
0000-0002-0552-1337

Prof. Dr. Selda Hançerli Törün
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Pediatrik Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji
BD
0000-0002-3216-2413

Prof. Dr. Tutku Soyer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD.
0000-0003-1505-6042

Doç. Dr. Esra Kazak
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD.
0000-0002-7380-2501

ISSN 1301-31

e-ISSN 2667-76

ANKEM Derg 2025;39(3)

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Kateter Örneklerinden İzole Edilen Stafilokoklar Tarafından Üretilen Biyofilmlere Karşı Antibiyotik Etkinliğinin *in vitro* Değerlendirilmesi** 94
In Vitro Evaluation of Antibiotic Efficacy Against Biofilms Formed by Staphylococci Isolated from Catheter Samples
Dr Öğr Üyesi Yağmur EKENOĞLU MERDAN, Doç Dr Filiz KİBAR, Prof Dr Akgün YAMAN
- **Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Seftazidim-Avibaktam ve Kolistin Direncinin Yıllar İçinde Değişiminin İzlenmesi** 105
Monitoring the Changes of Ceftazidime-avibactam and Colistin Resistance in Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae Isolates Over the Years
Dr Öğr Üyesi Gülsüm KAYA, Doç Dr Neslihan ARICI, Doç Dr Nilgün KANSAK, Prof Dr Rıza ADALETİ, Prof Dr Sebahat AKSARAY
- **Karbapenem Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim/Avibaktam Duyarlılıklarının Araştırılması** 113
Investigation of Ceftazidime/Avibactam Susceptibility in Carbapenem Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates
Uzm Dr Esra SAYLAM, Doç Dr Fatma KALEM
- **Bir Şehir Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri ve Epidemiyolojik Eğilimlerinin İncelenmesi (2023-2025)** 120
Investigation of the Antibiotic Resistance Profiles and Epidemiological Trends of Stenotrophomonas maltophilia Strains Isolated from Clinical Specimens in a City Hospital (2023-2025)
Uzm Dr Abdurrahman GÜLMEZ, Uzm Dr Selda KÖMEÇ, Doç Dr Ayşe Nur CEYLAN
- **İdrar Yolu Enfeksiyonları için Ampirik Antibiyotik Reçeteleme Uygulamaları: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma** 128
Empirical Antibiotic Prescribing Practices for Urinary Tract Infections: A Single-Center Retrospective Study
Dr Mehmet Akif GÜN, Uzm Dr Önder HANCI



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Yazışma Adresi /

Correspondence Address

ANKEM Dergisi
ANKEM Derneği Topkapı Mahallesi
Turgut Özal Millet Caddesi
No: 176 Daire 16
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL

Tel: (0212) 219 93 39 / 40

Faks: (0212) 219 93 41

e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr

www.ankemdernegi.org.tr

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak
üzere yılda üç kez yayınlanır.

Yayın türü; Yerel Süreli

ANKEM Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM ve
Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index)
veri tabanlarında yer almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli
(Open Access) bir dergidir.

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ankemderg>

- **Düzeltilme 1: Cilt 34 Sayı 2** 135
- **Düzeltilme 2: Cilt 34 Sayı 2** 136
- **İlk Editörümüz Prof. Dr. Hasan Kurtuluş Töreci Hocamız Anısına** III
- **39. Cilt (2025) Bilimsel Hakemlere Teşekkür** V
- **39. Cilt (2025) Konu İndeksi** VI
- **39. Cilt (2025) Yazarlar İndeksi** VII
- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2025,39(1)'e
Editorial Rules of Journal of ANKEM bakınız

KATETER ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLAR TARAFINDAN ÜRETİLEN BİYOFİLMLERE KARŞI ANTİBİYOTİK ETKİNLİĞİNİN *İN VİTRO* DEĞERLENDİRİLMESİ*

Yağmur EKENOĞLU MERDAN¹, Filiz KİBAR², Akgün YAMAN²

Y. Ekenoğlu Merdan: 0000-0002-9551-1473, F. Kibar: 0000-0003-2983-2399, A. Yaman: 0000-0003-3309-3074

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ADANA

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Stafilokoklar, kateterle ilişkili enfeksiyonların en yaygın etkenlerindendir ve biyofilm oluşturma yetenekleri bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştıran önemli bir virülans faktörüdür. Bu çalışmada, kan kateteri örneklerinden izole edilen *Staphylococcus* suşlarının antibiyotik direnç profilleri ile biyofilm oluşturma kapasiteleri *in vitro* olarak değerlendirildi. Toplam 65 izolatın antibiyotik duyarlılığı VITEK-2 otomatik sistemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. İzolatların oluşturduğu biyofilm kütle miktarı kristal viyole boyama yöntemiyle değerlendirildi ve elde edilen optik dansite (OD) değerlerine göre sınıflandırıldı. İzolatların %54.8'inin biyofilm pozitif (BP) olduğu tespit edildi. BP suşlar, biyofilm negatif (BN) suşlara göre çoğu antibiyotige daha dirençli bulundu, bu fark siprofloksasin ve tetrasiklin için istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). BP suşlarda oksasilin, vankomisin ve daptomisine karşı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu (MBEK) değerleri karşılaştırıldı, MBEK değerlerinin MİK değerlerine göre yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, biyofilm kütlesi arttıkça MBEK50 değerlerinin de arttığı gözlemlendi. Özellikle zayıf ve orta dereceli biyofilmlerde daptomisinin eradikasyon potansiyelinin daha yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgular, BP stafilokokların etken olduğu enfeksiyonlarda sadece MİK değerlerine dayalı tedavi stratejilerinin yetersiz kalabileceğini ve tedavinin daha etkili olarak yönlendirilebilmesi için MBEK analizlerinin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, biyofilm, kateter ilişkili enfeksiyonlar, *Staphylococcus*

ABSTRACT

***In Vitro* Evaluation of Antibiotic Efficacy Against Biofilms Formed by Staphylococci Isolated from Catheter Samples**

Staphylococci are among the most common causes of catheter-related infections, with their ability to form biofilms posing a significant challenge to effective treatment. In this study, the antibiotic resistance profiles and biofilm formation capacities of Staphylococcus strains isolated from blood catheter samples were evaluated in vitro. Antibiotic susceptibility of a total of 65 isolates was determined using the VITEK-2 automated system and broth microdilution method. The mass of biofilm formed by the isolates was evaluated using the crystal violet staining method and classified according to the optical density (OD) values

İletişim adresi: Yağmur Ekenoğlu Merdan, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
e-posta: ymerdan@biruni.edu.tr

Received/Geliş: 14.07.2025 Accepted/Kabul: 12.09.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

*Çalışmanın bazı bölümleri daha önce 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (Antalya, 2017) (SS-36) ve TMC 2020 Çevrim İçi Mikrobiyoloji Sempozyumu'nda (SS 050) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Atıf/Cite as: Ekenoğlu Merdan Y, Kibar F, Yaman A. Kateter örneklerinden izole edilen stafilokoklar tarafından üretilen biyofilmlere karşı antibiyotik etkinliğinin *in vitro* değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2025;39(3):94-104.

obtained. It was found that 54.8% of the isolates were biofilm-positive (BP). BP strains were more resistant to most antibiotics compared to biofilm-negative (BN) strains, this difference was statistically significant for ciprofloxacin and tetracycline ($p<0.05$). In BP strains, minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum biofilm eradication concentration (MBEC) values against oxacillin, vancomycin, and daptomycin were compared, and MBEC values were higher than MIC values. Moreover, MBEC50 values were observed to increase as biofilm mass increased. Daptomycin demonstrated superior biofilm eradication potential, especially in weak and moderate biofilms. These findings suggest that treatment strategies based solely on MIC values may be insufficient in infections caused by BP staphylococci and that MBEC analysis should be considered to guide more effective antimicrobial therapy.

Keywords: Antibiotic resistance, biofilm, catheter-related infections, *Staphylococcus*

GİRİŞ

Hasta yararı için kullanılan intravenöz kateterlerin kullanımı gün geçtikçe artmakta ve bu durum, hastane kaynaklı bakteremilerin en sık nedenini oluşturmaktadır. Kateter enfeksiyonları, hastane masraflarını, hastanede kalış süresini, morbiditeyi ve mortaliteyi artırmaktadır^(7,28). Stafilokoklar, kateter enfeksiyonlarının en yaygın etkeni olarak bilinmektedir⁽¹⁹⁾. Stafilokokların biyofilm oluşturma potansiyeli, kateter yüzeyine kolonizasyonu sağlamada önemli bir virülans faktörü olarak öne çıkmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir. Biyofilm oluşturarak, stafilokoklar hem konak savunma mekanizmalarından hem de antibiyotiklerden korunmaktadır. Biyofilm içindeki bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı 200 ila 500 kat daha dirençli olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmalar, hastane enfeksiyonlarının %65'inin mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilmlerden kaynaklandığını ve bu durumun tedavi maliyetini önemli ölçüde artırdığını bildirmektedir^(4,13,21,23).

Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), planktonik bakterilerin üremesini engellemek için gereken en düşük antibiyotik konsantrasyonudur. MİK, antibiyotiklerin bakterilere karşı etkinliğini göstermek amacıyla kullanılmaktadır. Minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu (MBEK) ise biyofilm içerisindeki bakterileri ortadan kaldıran en düşük antibiyotik konsantrasyonudur. Son dönem çalışmalar, biyofilm oluşturan bakteriler üzerinde yalnızca MİK değil, aynı zamanda MBEK değerinin de belirlenmesinin tedavi sürecine katkı sağlayacağını vurgulamaktadır^(9,22,31).

Bu çalışmada, hastanemizdeki stafilokokal kateter enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ile antimikrobiyal direnç profillerine ilişkin bilgi sunmak ve tedavi protokollerine ışık tutmak amaçlandı. Çalışmada, kateter örneklerinden izole edilen *Staphylococcus* suşlarının antimikrobiyal direnç profilleri ile biyofilm oluşturma özellikleri gösterildi. Biyofilm pozitif suşlarda, oksasilin, vankomisin ve daptomisin için MİK ve MBEK değerleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Suşlar ve antibiyotik duyarlılık testleri

Bu çalışmaya, kan kateteri örneklerinden izole edilen 65 *Staphylococcus* spp. dahil edildi. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK-2 Compact otomatik sistemi (BioMérieux, Fransa) kullanılarak yapıldı. Oksasilin, vankomisin ve daptomisin MİK değerlerini belirlemek amacıyla CLSI M02-M07 standartlarına göre sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulandı⁽¹⁰⁾. Kontrol suşu olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Sonuçlar, CLSI 2017 kriterlerine göre değerlendirildi⁽¹⁰⁾. Metisilin direncini belirlemek amacıyla, oksasilin MİK değeri değerlendirildi ve *mecA* geninin varlığı gerçek zamanlı PCR yöntemi ile araştırıldı. DNA izolasyonu için High Pure PCR Template Preparation kiti (Roche Diagnostics, ABD), gerçek zamanlı PCR için LightCycler 480 II cihazı ve LightCycler 480 DNA SYBR Green I Master kiti (Roche Diagnostics, ABD) kullanıldı. *mecA* geni için uygun primerler kullanıldı (F: 5' GCA ATC GCT AAA GAA CTA AG 3'; R: 5' GGG ACC AAC ATA ACC TAA TA 3')⁽¹²⁾. Pozitif kontrol olarak, *mecA* geni taşıdığı bilinen *S. aureus* ATCC 43300 suşu kullanıldı.

Biyofilm Testleri

Suşların biyofilm oluşturma yeteneği, Stepanovic ve ark.⁽³²⁾ tarafından tanımlanan mikropalak yöntemi ile yarı kantitatif olarak gösterildi. U tabanlı 96 kuyucuklu mikropalakların her bir kuyucuğuna 180 µl tryptic soy broth (TSB) aktarıldı. Daha sonra, 24 saatlik kùltùrlerden hazırlanan 0,5 McFarland bakteri süspansiyonlarından 20 µl her kuyucuğa eklendi. Plaklar 37°C’de 24 saat inkùbe edildi. Inkùbasyon sonrası, yapışmamış bakterileri uzaklaştırmak için kuyucuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile nazikçe yıkandı. Plaklar ters çevrilerek havada kurutuldu ve ardından biyofilmler sabitlenmek üzere 60°C’de 60 dakika inkùbe edildi. Her bir kuyucuğa %1’lik kristal viyole çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkùbe edildi. Ardından kuyucuklar PBS ile nazikçe yıkandı. Biyofilmlerin absorbe ettikleri kristal viyoleyi çözmek amacıyla kuyucuklara %95 etanol eklendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkùbe edildi. Inkùbasyon sonrası, optik dansite (OD) 570 nm dalga boyunda spektrofotometre (LX800, Biotech) ile ölçüldü. Pozitif kontrol olarak *S. aureus* ATCC 25923, negatif kontrol olarak *S. aureus* ATCC 29213 her teste eklendi. Sadece besiyeri içeren kuyucuklar ise steril kontrol olarak kullanıldı. Her suş üç kez test edildi. Negatif kontrolün ortalama OD değeri üç standart sapması (SS) hesaplanarak eşik (“cut-off”) değeri (ODc) belirlendi. Biyofilm düzeyleri řu şekilde değeriendirildi: OD ≤ ODc: negatif, ODc < OD ≤ 2 x ODc: zayıf, 2 x ODc < OD ≤ 4 x ODc: orta, 4 x ODc < OD: güçlü biyofilm oluşumu.

MBEK Değerlerinin Belirlenmesi

Suşların MBEK değeri, Antunes ve ark.⁽³⁾ tarafından tanımlanan yöntem ile belirlendi. Yukarıda belirtilen yöntem kullanılarak izolatların biyofilm oluşturmalarına izin verildi, ardından kuyucuklar steril izotonik sodium klorür çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra, oksasilin, vankomisin ve daptomisin için MBEK belirlemesi amacıyla biyofilmlere uygun besiyerleri ve antibiyotikler uygulandı. Besiyeri olarak; vankomisin için katyon ayarlı Mueller–Hinton buyyon (CAMHB), oksasilin için %2 NaCl ilaveli CAMHB, daptomisin için ise 50 µl/ml kalsiyum içeren CAMHB kullanıldı. Her bir kuyucuğa farklı konsantrasyonlarda (vankomisin ve oksasilin için 256–0.12 µl/ml, daptomisin için 32–0.06 µl/ml) 100 µl antibiyotik çözeltisi eklendi. Yıkama, fiksasyon ve boyama işlemlerinin ardından biyofilm biyokütlesi oluşumu 570 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü ve OD değeriğine göre değeriendirildi. ODc değeriğinin altında kalan ilk konsantrasyon MBEK olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi "SPSS Statistics 20" paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler, ki-kare testi ve Fisher’in exact testi ile analiz edildi; anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu (2013) ilkelerine uygun olarak yürütüldü ve Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 3 Nisan 2015 – Karar No: 7).

BULGULAR

Bu çalışmaya 35 (%56.5) *Staphylococcus epidermidis*, 12 (%19.4) *Staphylococcus haemolyticus*, 6 (%9.7) *Staphylococcus hominis*, 5 (%8.1) *S. aureus*, 3 (%4.8) *Staphylococcus capitis* ve 1 (%1.6) *Staphylococcus warnerii* suşu dahil edildi. İzolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları Tablo 1’de gösterildi. Otomatik sistemle linezolid dirençli olarak saptanan dört *S. epidermidis* izolatı gradiyent şerit yöntemiyle de test edilerek linezolid MİK değeri belirlendi ve CLSI kriterlerine göre değeriendirildi. Buna göre bu dört izolattan biri duyarlı olarak değeriendirildi. Tigesikline dirençli bir MRSA izolatı tespit edildi. İzolatların 56’sı (%90.3) *mecA* pozitif bulundu. Mikrodilüsyon testi ile oksasilin direnci saptanmasına rağmen, yalnızca bir suşta (%1.6) *mecA* geni tespit edilmedi ve bu suş metisiline duyarlı kabul edildi. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranı %40, metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKoNS) oranı ise %94.7 olarak belirlendi. Oksasilin, vankomisin ve daptomisin için MİK aralıkları sırasıyla 0.125 →128 µg/ml, 0.125–4 µg/ml ve 0.06–1 µg/ml olarak belirlendi. İzolatların MİK₅₀ / MİK₉₀ değeriğeri oksasilin için 32 / >128 µg/ml, vankomisin için 1 / 2 µg/ml, daptomisin için ise 0,25 / 1 µg/ml olarak belirlendi.

Tablo 1. İzole edilen *Staphylococcus* türlerinin antibiyotiklere karşı direnç oranları ve iMLSB* pozitiflik durumu [n (%)].

Antibiyotik	Gentamisin	Oksasilin	Siprofloksasin	Vankomisin	Eritromisin	Klindamisin	Linezolid	Daptomisin	Tetrasiklin	Tigesiklin	Fosfomisin	Fisidik asit	TMP-SMX	iMLSB*
<i>S. epidermidis</i> n=35	19 (54.3)	35 (100)	25 (71.4)	0 (0)	30 (85.7)	21 (60)	3 (8.6)	0 (0)	23 (65.7)	0 (0)	3 (8.6)	23 (65.7)	6 (17.1)	4 (11.4)
<i>S. haemolyticus</i> n=12	10 (83.3)	12 (100)	12 (100)	0 (0)	12 (100)	7 (58.3)	0 (0)	0 (0)	7 (58.3)	0 (0)	12 (100)	12 (100)	2 (16.7)	2 (16.7)
<i>S. hominis</i> n=6	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (50)	0 (0)	5 (83.3)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	5 (83.3)	5 (83.3)	0 (0)	2 (33.3)
<i>S. aureus</i> n=5	1 (20)	2 (40)	1 (20)	0 (0)	2 (40)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (20)
Diğer n=4	3 (75)	3 (75)	3 (75)	0 (0)	4 (100)	3 (75)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	4 (100)	3 (75)	0 (0)	0 (0)
Toplam	34 (54.8)	57 (91.9)	44 (71)	0 (0)	53 (85.5)	35 (56.4)	3 (4.8)	0 (0)	37 (59.6)	1 (1.6)	25 (40.3)	43 (69.4)	8 (12.9)	9* (14.5)

* iMLSB: İndüklenebilir klindamisin direnci

TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol

Dahil edilen suşlardan 34'ü (%54.8) biyofilm pozitif (BP) olarak belirlendi. BP suşların biyofilm oluşturma özellikleri değerlendirildiğinde; 8 (%23.5) suşun zayıf pozitif (+), 11 (%32.4) suşun orta düzeyde pozitif (++), 15 (%44.1) suşun ise güçlü pozitif (+++) biyofilm oluşturduğu saptandı. BP ve BN suşların antibiyotik direnç paternleri Tablo 2'de gösterildi. Yapılan istatistiksel analizde, siprofloksasin ve tetrasiklin için direnç oranlarının BP izolatlarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Buna karşılık, fosfomisin direncinin BN izolatlarında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Diğer antibiyotiklerde anlamlı bir fark izlenmedi. BP ve BN suşların oksasilin, vankomisin ve daptomisin için Mik_{50} ve Mik_{90} değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 2. Biyofilm pozitif (BP) ve biyofilm negatif (BN) *Staphylococcus* suşlarının antibiyotik direnç oranları ve iMLSB* pozitiflik durumu [n (%)].

Antibiyotik	Gentamisin	Oksasilin	Siprofloksasin	Vankomisin	Eritromisin	Klindamisin	Linezolid	Daptomisin	Tetrasiklin	Tigesiklin	Fosfomisin	Fisidik asit	TMP-SMX	iMLSB*
Biyofil m pozitif (n=34)	21 (61.8)	33 (97.1)	28 (82.4)	0 (0)	29 (85.3)	22 (64.7)	3 (8.8)	0 (0)	28 (82.4)	1 (2.9)	9 (26.5)	23 (67.6)	6 (17.6)	3* (8.8)
Biyofil m negatif (n=28)	13 (46.4)	24 (85.7)	15 (53.6)	0 (0)	23 (82.1)	13 (46.4)	0 (0)	0 (0)	9 (32.1)	0 (0)	15 (53.6)	19 (67.9)	2 (7.1)	6* (21.4)

* iMLSB: İndüklebilir klindamisin direnci

Tablo 3. Biyofilm pozitif (BP)* ve biyofilm negatif (BN) *Staphylococcus* suşlarının biyofilm düzeylerine göre oksasilin, vankomisin ve daptomisin için Mik_{50} ve Mik_{90} değerleri ($\mu g/ml$).

Biyofilm Pozitifliği	Oksasilin	Vankomisin	Daptomisin
Zayıf (+) (n=8)	Mik_{50} Mik_{90}	32 >128	1 2
Orta (++) (n=11)	Mik_{50} Mik_{90}	4 >128	1 1
Güçlü (+++) (n=15)	Mik_{50} Mik_{90}	>128 >128	1 2
Negatif (n=28)	Mik_{50} Mik_{90}	32 >128	0.5 1
Tümü	Mik_{50} Mik_{90}	32 >128	0.25 1

*BP suşlar biyofilm üretim düzeyine göre zayıf (+), orta (++), güçlü (+++) olarak sınıflandırılmıştır.

Mikroplak yöntemi ile BP olduğu saptanan 34 izolatın biyofilmleri üzerine oksasilin, vankomisin ve daptomisin etkileri değerlendirildi. Oksasilin, vankomisin ve daptomisin için MBEK aralığı sırasıyla 0.25 – >128. 0.125 – >128 ve 0.5 – >32 $\mu g/ml$ olarak belirlendi. Suşların $MBEK_{50}$ / $MBEK_{90}$ değerleri; oksasilin için 64 />128, vankomisin için 128 />128, daptomisin için ise 4 />32 $\mu g/ml$ bulundu. İzolatların planktonik formları ile biyofilm oluşturan formları arasındaki antibiyotik duyarlılık farkını karşılaştırmak amacıyla, $Mik_{50/90}$ ve $MBEK_{50/90}$ değerleri Tablo 4'te gösterildi. Oksasilin, vankomisin ve daptomisin için $MBEK_{50}$ ve $MBEK_{90}$ değerleri, suşların biyofilm özelliklerine göre Tablo 5'te sunuldu.

Tablo 4. Biyofilm pozitif (BP) suşların MİK₅₀, MİK₉₀, MBEK₅₀ ve MBEK₉₀ değerleri (µg/ml).

	Oksasilin	Vankomisin	Daptomisin
MİK ₅₀	32	1	0.5
MİK ₉₀	>128	2	1
MBEK ₅₀	64	128	4
MBEK ₉₀	>128	>128	>32

Tablo 5. *Staphylococcus* suşlarının biyofilm oluşturma düzeylerine göre MBEK₅₀ ve MBEK₉₀ değerleri (µg/ml).

Biyofilm		Oksasilin	Vankomisin	Daptomisin
Zayıf (+)	MBEK ₅₀	64	32	1
	MBEK ₉₀	>128	>128	8
Orta (++)	MBEK ₅₀	64	64	1
	MBEK ₉₀	>128	>128	8
Güçlü (+++)	MBEK ₅₀	128	128	16
	MBEK ₉₀	>128	>128	>32

*BP suşlar biyofilm üretim düzeyine göre zayıf (+), orta (++), güçlü (+++) olarak sınıflandırılmıştır.

mecA genini taşıyan 56 izolatın 32'si (%57.1), *mecA* genini taşımayan altı izolatın ikisi (%33.3) BP olarak saptandı. Toplam 34 BP suşun 32'sinde (%94.1) *mecA* geni pozitif iken, 28 BN suşun 24'ünde (%85.7) pozitif. Biyofilm pozitifliği ile *mecA* geni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Stafilokoklar, kateter ilişkili enfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenlerdir. Kateter yüzeylerinde biyofilm oluşturma kapasiteleri, bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırması ve etkili tedaviyi önemli ölçüde engellemesi nedeniyle önemli bir virülans faktörüdür. Biyofilm oluşumu, stafilokokların kalıcı enfeksiyonlar geliştirmesine, konak bağışıklık savunmasından ve antibiyotiklerden kaçmasına olanak tanımaktadır^(30,37,38).

Çalışmamızda, kateter örneklerinden elde edilen *Staphylococcus* suşlarının dağılımı, antimikrobiyal direnç profilleri ve biyofilm oluşturma potansiyelleri ortaya konuldu. Bu çalışmada, *S. epidermidis*'in %56.5 oranıyla baskın tür olduğu, diğer türlerin ise daha düşük oranlarda bulunduğu gözlemlendi. Bu dağılım, KNS kateter ilişkili enfeksiyonlardaki rolünü vurgulayan önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir^(18,20,27,36).

Antibiyotik duyarlılık testi sonuçları incelendiğinde, oksasilin için belirlenen yüksek MİK₅₀ ve MİK₉₀ değeri, bu izolatların beta-laktam antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde dirençli olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, suşların %90.3'ünde *mecA* geninin pozitif bulunmasıyla desteklenen *mecA*-aracılı direnç mekanizmasıyla uyumludur. Hastane enfeksiyonlarıyla ilişkili KoNS izolatlarının yaklaşık %80–90'ı metisilin dirençlidir⁽²⁵⁾. Çalışmamızda MRSA oranı %40 olarak belirlenirken, bölgesel bir araştırmada bu oran %44.3 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ise MRSA oranının bölgemize kıyasla daha düşük (%26.2–31.3) olduğu bildirilmiştir^(5,17).

Bölgemizde metisilin direncinin diğer bölgelere göre daha yüksek düzeyde olması, her bölgenin hatta her merkezin direnç oranlarının farklılık gösterebilmesiyle açıklanabilir. Otomatik sistemle linezolid dirençli bulunan dört *S. epidermidis* izolatından birinde E-test ile duyarlı olduğunun doğrulanması, laboratuvar tanı sonuçlarının teyidinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda elde edilen linezolid ve tigesiklin direnç profilleri, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Ayrıca, ülkemizdeki çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamıza dahil edilen izolatların hiçbirinde vankomisin veya daptomisin direncine rastlanmadı^(5,16,17,25).

S. aureus ve *S. epidermidis*, kateterler üzerinde sıklıkla biyofilm oluşturarak enfeksiyon riskini artırmaktadır; kristal viyole boyama yöntemi, bu izolatlar da yüksek biyofilm prevalansını sıklıkla ortaya koymaktadır^(26,30,37). Bu çalışmaya dahil edilen 62 suşun 34'ü (%54.8) biyofilm oluşturma yeteneği gösterdi. BP izolatlar %23.5 zayıf, %32.4 orta düzeyde ve %44.1 güçlü biyofilm oluşturan olarak sınıflandırıldı. KNS suşlarının %56.1'inin ve *S. aureus* suşlarının %40'ının biyofilm oluşturma kapasitesine sahip olduğu belirlendi. Öcal ve ark.'nın 2017 tarihli çalışmasında⁽³⁸⁾, kateter örneklerinden izole edilen 35 KNS suşunun 29'u (%82.6) BP bulunmuş; bu suşların 8'i (%27.6) zayıf (+), 12'si (%41.4) orta düzeyde (++), 9'u (%31) ise güçlü (+++) biyofilm oluşturunca olarak sınıflandırılmıştır. Antunes ve ark.⁽¹⁾ ise venöz kateterlerden izole edilen 224 *Staphylococcus* suşunun (185 KNS ve 39 *S. aureus*) tamamının biyofilm oluşturdüğünü bildirmiştir. Öcal ve ark.'nın⁽³⁷⁾ 2022 yılında yalnızca KNS izolatlarını incelediği çalışmasında ise BP oranı %68.1 olarak belirlenmiş; bu oran zayıf (%32.4), orta (%45.7) ve güçlü (%21.9) üreticiler olarak sınıflandırılmıştır. Aynı metodolojiyi kullanan ve benzer örnekleme kriterlerine sahip bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızda biyofilm pozitiflik oranı daha düşük bulunmuştur. Bu durum, her hastanenin kendine özgü izolat profiline sahip olabileceğini ve biyofilm oluşum eğilimlerinin izlenebilmesi için periyodik surveyans çalışmalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, BP suşların gentamisin, oksasilin, siprofloksasin, eritromisin, klindamisin, linezolid, minosiklin, tigesiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol dahil olmak üzere test edilen birçok antibiyotikçe karşı BN suşlara kıyasla daha yüksek direnç gösterdiği saptandı. Ancak, bu farkların çoğu antibiyotik için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte, BP izolatlar da siprofloksasin ve tetrasiklin direnci anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken ($p < 0.05$), fosfomisin direnci BN izolatlar da anlamlı olarak daha yaygın izlendi. Çalışmamıza benzer şekilde, hem ulusal hem de uluslararası çalışmalarda, bildirilen oranlardaki değişkenliğe rağmen genel olarak BP suşlarda daha yüksek direnç gözlemlenmiştir. Bu bulgular, biyofilm oluşumunun antimikrobiyal direnç gelişimine katkıda bulunan önemli bir etken olduğunu desteklemektedir^(29,34,35).

Oksasilin, vankomisin ve daptomisin için $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerlerinin biyofilm oluşturma kategorilerine göre analizi, BP stafilokoklarda antibiyotik duyarlılığında biyofilm kütlesine ters orantılı olarak azalma eğilimini ortaya koymaktadır. BP suşlarda oksasilin direnci belirgin şekilde artış göstermiş; Oksasilin için $MİK_{50}$ değeri, güçlü biyofilm oluşturan suşlarda BN izolatlar a kıyasla 4 kattan fazla artış göstermiştir. Vankomisin açısından, BP suşlarda $MİK_{50}$ değeri yaklaşık iki kat yükselmiş; $MİK_{90}$ değerinde ise gruplar arasında fark izlenmemiştir. Daptomisin için ise $MİK_{50}$ değeri, orta ve güçlü biyofilm oluşturan suşlarda yaklaşık iki kat artış göstermiştir. BP suşlarda gözlemlenen artmış $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri, biyofilm oluşumu ile artan antimikrobiyal direnç arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bu bulgular, biyofilm ilişkili stafilokokal enfeksiyonlara karşı daha etkili veya alternatif tedavi stratejilerine duyulan gereksinimi vurgulamaktadır.

Biyofilm oluşturan stafilokokların antibiyotik direncini anlamada MBK kavramı büyük önem taşımaktadır. MBK, bir biyofilmi ortadan kaldırmak için gereken en düşük antibiyotik konsantrasyonunu ifade eder ve planktonik bakteriler için kullanılan $MİK$ değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir⁽²⁾. Çalışmamızda, öncelikle planktonik hücrelerin oksasilin, vankomisin ve daptomisine duyarlılığı araştırılarak $MİK$ değerleri belirlendi. Ardından, bu üç antibiyotiğin farklı konsantrasyonları BP suşlar tarafından oluşturulan biyofilmlere uygulandı ve biyofilmler üzerindeki etkinlikleri MBK değerleri belirlenerek değerlendirildi. $MİK$ ve MBK değerlerinin karşılaştırmalı analizi, biyofilm içerisinde yer alan stafilokokların, planktonik hücrelere kıyasla eradikasyon için belirgin şekilde daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarına ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (Tablo 4). Oksasilin için MBK_{50} değeri, $MİK_{50}$ değerine kıyasla yaklaşık 2 kat artış göstermiştir. Vankomisin için MBK_{50} ve MBK_{90} değerleri, sırasıyla $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerlerine göre 128 kat ve 64 kattan fazla artmıştır.

Daptomisin açısından ise MBEK₅₀ değeri MİK₅₀'ye göre 8 kat, MBEK₉₀ değeri ise MİK₉₀'ye göre 32 kattan fazla artış göstermiştir. Bu bulgular, biyofilm oluşumunun antibiyotik etkinliğini anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymakta ve özellikle BP izolat oranlarının yüksek olduğu hastanelerde, yalnızca MİK değerlerinin esas alınmasının tedavi seçiminde yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, biyofilm kaynaklı enfeksiyonların etkin şekilde yönetilebilmesi için MBEK testlerinin de değerlendirme sürecine entegre edilmesi, en uygun antibiyotik ve dozun belirlenmesi açısından kritik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir.

MBEK₅₀/MBEK₉₀ değerlerinin, biyofilm kütlesi arttıkça yükseldiği gözlemlendi. Oksasilin için zayıf ve orta derecede biyofilm oluşturan suşlarda MBEK₅₀ ve MBEK₉₀ aynı olsa da, güçlü biyofilm oluşturan suşlarda MBEK₅₀ değerinin iki katına çıkarak 128 µg/ml'ye ulaştığı görüldü. Vankomisin için MBEK₅₀ değerinin biyofilm kütlesine paralel olarak iki kat arttığı, MBEK₉₀ değerinin ise tüm biyofilm düzeylerinde değişmeden oldukça yüksek bir düzeyde seyrettiği gözlemlendi. Daptomisin için zayıf ve orta düzeyde biyofilm oluşturan izolatlarda MBEK₅₀ ve MBEK₉₀ değerleri aynı kalırken, güçlü biyofilm oluşturan suşlarda bu değerlerin sırasıyla 16 kat ve 4 kat arttığı belirlendi. Öcal ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları çalışmada⁽³⁷⁾, vankomisin MBEK/MİK oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu ve biyofilm oluşturma kapasitesine paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Aynı grubun 2017'de yayımladığı çalışmada da⁽³⁸⁾, vankomisinin daptomisine kıyasla daha yüksek MBEK ve MBEK/MİK oranlarına sahip olduğu, özellikle güçlü biyofilm oluşturan suşlarda MBEK₅₀/MİK₅₀ ve MBEK₉₀/MİK₉₀ oranlarının en yüksek düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda da MBEK değerlerinin biyofilm kütlesiyle paralel olarak arttığı gösterildi. Bu durum, biyofilm oluşumunun antibiyotik direncini artırdığını ortaya koymakta ve özellikle güçlü biyofilm oluşturan suşlara karşı yeni anti-biyofilm ajanların veya tedavi stratejilerinin geliştirilmesine duyulan acil gereksinimi göstermektedir.

Bulgularımıza göre, daptomisin BP stafilocoklara karşı vankomisin ve oksasiline kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiş, bu özelliğiyle özellikle umut vaat eden bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Yüksek daptomisin konsantrasyonları (>4 µg/ml), klinik uygulamalarda hem planktonik hem de biyofilm içerisindeki stafilocokları eradike etmek için uygun hedef konsantrasyon olarak değerlendirilebilir. Önceki çalışmalar, daptomisinin biyofilm biyokütlesini ve canlı hücre sayısını anlamlı düzeyde azalttığını, ayrıca vankomisine kıyasla üstün etkinlik sergilediğini bildirmiştir^(6,33). Bunun yanı sıra, biyofilm yapıları içerisine etkin şekilde penetre olabildiği gösterilmiştir^(6,8,33). Çalışmamıza benzer çalışmalarda, daptomisinin biyofilm oluşturan *Staphylococcus* suşlarına karşı etkinlik gösterdiği, MİK değerlerinin üzerindeki konsantrasyonlarda hem bakteri canlılığını hem de biyofilm biyokütlesini anlamlı düzeyde azalttığı ortaya konmuştur^(6,11). Buna karşılık, vankomisinin bu bağlamda sınırlı etkinlik gösterdiği, oldukça yüksek MBEK değerleri ile bildirilmiştir; bu durum, biyofilmler içerisine antibiyotik zayıf penetrasyonu ve azalmış etkinliğine işaret etmektedir⁽²⁴⁾. Oksasilin, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarına karşı etkili olmakla birlikte, metisiline dirençli suşlara karşı sınırlı etkinlik göstermektedir⁽⁶⁾. Bu bulgular, biyofilmle ilişkili direnç mekanizmalarının antibiyotik etkinliğini büyük ölçüde azalttığı yönündeki genel görüşü desteklemektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerinde kullanılan invaziv araçlara bağlı stafilocokal enfeksiyonların tedavi seçenekleri değerlendirilirken MİK değerlerine ek olarak MBEK değerlerinin de dikkate alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda BP suşların büyük çoğunluğu (%94.1) *mecA* genini taşımakta olsa da, biyofilm oluşumu ile *mecA* gen pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Bu durum, metisilin direnci ve biyofilm oluşumunun *Staphylococcus* izolatlarında sık görülmekle birlikte doğrudan ilişkili değil, birbirinden bağımsız virülans faktörleri olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızla uyumlu olarak, bazı çalışmalar da *mecA* gen varlığı ile biyofilm oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bildirmemiş ve bu iki virülans faktörünün bağımsız olarak etkili olabileceği görüşünü desteklemiştir^(14,15). Buna karşılık, Aghmiyuni ve ark.⁽¹⁾ tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından izole edilen *S. aureus* suşlarında *mecA* gen varlığı ile güçlü biyofilm üretimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu farklı sonuçlar, *mecA* ile biyofilm oluşumu arasındaki ilişkinin suş tipine ve enfeksiyon bölgesine bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Bu durum, söz konusu ilişkinin daha net anlaşılabilmesi için kapsamlı ve çok yönlü çalışmalara duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

Bilgimiz dâhilinde, bu çalışma kateter ilişkili enfeksiyonlara neden olan stafilokokların biyofilm oluşturma potansiyelini bölgemizde değerlendiren ilk ve tek çalışmadır ve yerel düzeyde değerli veriler sunmaktadır. Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Sınırlı örneklem büyüklüğü, tek merkezli tasarımı, yalnızca üç antibiyotik için MBEK değerlerinin değerlendirilmiş olması ve in vivo doğrulamanın yapılmamış olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir.

Bulgularımız, hastanemizde ve bölgemizde daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle, kateter ilişkili enfeksiyonlardaki *Staphylococcus* suşlarının biyofilm oluşturma potansiyeline ışık tutmaktadır. BP izolatlarında oksasilin, vankomisin ve daptomisin için MBEK değerlerinin belirlenmesi, biyofilm ilişkili stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotiklerin ve doz stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Sonuçlarımız, vankomisin ve oksasilinin biyofilmlere karşı etkisiz kaldığını, daptomisinin ise daha yüksek ancak klinik olarak ulaşılabilir dozlarda etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, BP suşların tedavisinde daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulabileceğini ve biyofilme özgü antimikrobiyal duyarlılık testlerinin klinik önemini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (03.04.2015-Karar No: 7) ile gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından DKT-2016-7334 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Çukurova University (03.04.2015, Decision No: 7).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: This study was supported by the Çukurova University Rectorate Research Fund under the project number DKT-2016-7334.

KAYNAKLAR

1. Aghmıyuni ZF, Ahmadi MH, Sadari H. Relationship between the strength of biofilm production and the presence of pvl and mecA genes in *Staphylococcus aureus* isolated from skin and soft tissue infections. *Heliyon*. 2024 Dec;10(23):e40524. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40524>
2. Antunes ALS, Bonfanti JW, Perez LRR, et al. High vancomycin resistance among biofilms produced by *Staphylococcus* species isolated from central venous catheters. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(1):51-5. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762011000100008>
3. Antunes ALS, Trentin DS, Bonfanti JW, Pinto CCF, Perez LRR, Macedo AJ, et al. Application of a feasible method for determination of biofilm antimicrobial susceptibility in staphylococci. *APMIS*. 2010;118(11):873-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02681.x>
4. Assefa M, Amare A. Biofilm-associated multi-drug resistance in hospital-acquired infections: a review. *Infect Drug Resist*. 2022;15:5061-8. <https://doi.org/10.2147/IDR.S379502>
5. Bahçeci İ. *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç: üç yıllık çalışma (*S. aureus* bakteriyemisi ve antimikrobiyal direnç). *RMJ*. 2023;1(4):6-19.
6. Bauer J, Siala W, Tulkens PM, Van Bambeke F. A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2726-37. <https://doi.org/10.1128/AAC.00181-13>
7. Bayındır Bilman F, Can F, Kaya M, Yazıcı AC. Investigation of biofilm-associated antibiotic susceptibilities of methicillin-resistant staphylococci isolated from catheter-related nosocomial infections. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(3):401-16. <https://doi.org/10.5578/mb.5637>

8. Boudjemaa R, Briandet R, Revest M, et al. New insight into daptomycin bioavailability and localization in *Staphylococcus aureus* biofilms by dynamic fluorescence imaging. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4983-90. <https://doi.org/10.1128/AAC.00735-16>
9. Chen X, Thomsen TR, Winkler H, Xu Y. Influence of biofilm growth age, media, antibiotic concentration and exposure time on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm removal in vitro. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01947-9>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; CLSI document M100. 27th ed. Wayne, PA: CLSI; 2017.
11. Domínguez-Herrera J, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, et al. Efficacy of daptomycin versus vancomycin in an experimental model of foreign-body and systemic infection caused by biofilm producers and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):613-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.05606-11>
12. Fang H, Hedin G. Rapid screening and identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical samples by selective-broth and real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2003;41(7):2894-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.7.2894-2899.2003>
13. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol*. 2005;13(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.11.010>
14. Gaire U, Thapa Shrestha U, Adhikari S, et al. Antibiotic susceptibility, biofilm production, and detection of *mecA* gene among *Staphylococcus aureus* isolates from different clinical specimens. *Diseases*. 2021;9(4):80. <https://doi.org/10.3390/diseases9040080>
15. González-Vázquez R, Córdova-Espinoza MG, Escamilla-Gutiérrez A, et al. Detection of *mecA* genes in hospital-acquired MRSA and SUSA strains associated with biofilm formation. *Pathogens*. 2024;13(3):212. <https://doi.org/10.3390/pathogens13030212>
16. Gümüş HH. Prevalence and resistance trends of Gram-positive cocci *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. in a tertiary care hospital. *Cukurova Med J*. 2023;48(3):1177-86. <https://doi.org/10.17826/cumj.1350843>
17. Gündüz A, Mansur A. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus*'un antibakteriyel direnç oranları: 8 yıllık retrospektif değerlendirme. *J Med Top Updates*. 2024;3(3):85-95. <https://doi.org/10.58651/jomtu.1581336>
18. He Y, Zhao H, Wei Y, Gan X, Ling Y, Ying Y. Retrospective analysis of microbial colonization patterns in central venous catheters, 2013-2017. *J Healthc Eng*. 2019;2019:1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/8632701>
19. Hebeisen UP, Atkinson A, Marschall J, Buetti N. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0474-x>
20. Jayaweera JAAS, Sivakumar D. Asymptomatic central line-associated bloodstream infections in children implanted with long-term indwelling central venous catheters in a teaching hospital, Sri Lanka. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):457. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05190-5>
21. Li P, Yin R, Cheng J, Lin J. Bacterial biofilm formation on biomaterials and approaches to its treatment and prevention. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11680. <https://doi.org/10.3390/ijms241411680>
22. Marquès C, Tasse J, Pracros A, et al. Effects of antibiotics on biofilm and unattached cells of a clinical *Staphylococcus aureus* isolate from bone and joint infection. *J Med Microbiol*. 2015;64(9):1021-6. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000125>
23. Mishra S, Gupta A, Upadhye V, Singh SC, Sinha RP, Häder DP. Therapeutic strategies against biofilm infections. *Life*. 2023;13(1):172. <https://doi.org/10.3390/life13010172>
24. Mulla S, Kumar A, Rajdev S. Comparison of MIC with MBEC assay for in vitro antimicrobial susceptibility testing in biofilm forming clinical bacterial isolates. *Adv Microbiol*. 2016;6(2):73-8. <https://doi.org/10.4236/aim.2016.62007>

25. Orhan Z, Kayış A, Küçük B, Doğaner A, Aral M. Antimicrobial resistance in staphylococci isolated from various clinical specimens of inpatients in intensive care units: a 4-year evaluation. *Turk J Intensive Care*. 2024;22(1):24-30. <https://doi.org/10.4274/tybd.galenos.2023.60352>
26. Pandian Maharaja, Pasupathy Sekar. A study of biofilm formation in indwelling catheter devices in ICU & PICU of SRM Medical College Hospital and Research Centre. *Int J Life Sci Pharma Res*. 2018;8(4):21-5. <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2018.8.4.L21-25>
27. Pinto M, Borges V, Nascimento M, et al. Insights on catheter-related bloodstream infections: a prospective observational study on the catheter colonization and multidrug resistance. *J Hosp Infect*. 2022;123:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.01.025>
28. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38(2):95-104.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.12.004>
29. Sahal G, Bilkay IS. Multi-drug resistance in strong biofilm forming clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *Braz J Microbiol*. 2014;45(2):539-44. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822014005000042>
30. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(3). <https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>
31. Shin HJ, Yang S, Lim Y. Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* with different degrees of biofilm formation. *J Anal Sci Technol*. 2021;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/s40543-021-00294-2>
32. Stepanovic S, Vukovic D, Hola V, et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*. 2007;115(8):891-9. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x
33. Sutrave S, Kikhney J, Schmidt J, et al. Effect of daptomycin and vancomycin on *Staphylococcus epidermidis* biofilms: an in vitro assessment using fluorescence in situ hybridization. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221786>
34. Tel O, Aslantaş Ö, Keskin O, Yılmaz E, Demir C. Investigation of the antibiotic resistance and biofilm formation of *Staphylococcus aureus* strains isolated from gangrenous mastitis of ewes. *Acta Vet Hung*. 2012;60(2):189-97. <https://doi.org/10.1556/AVet.2012.016>
35. Tuladhar RS, Shrestha R, Lekhak S, Chaudhary M, Manandhar S. Antibiotic resistance profile of biofilm producing staphylococci isolated from different clinical samples. *J Inst Sci Technol*. 2023;28(2):35-42. <https://doi.org/10.3126/jist.v28i2.52739>
36. Oliveira A, Pinheiro-Hubinger L, Pereira VC, et al. Staphylococcal biofilm on the surface of catheters: electron microscopy evaluation of the inhibition of biofilm growth by RNAIII inhibiting peptide. *Antibiotics*. 2021;10(7):879. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070879>
37. Öcal D, Tekeli A, Dolapçı İ. Investigation of biofilm formation properties of coagulase-negative staphylococci isolated from catheter-related bloodstream infections. *Mikrobiyol Bul*. 2022;56(3):506-24. <https://doi.org/10.5578/mb.20229710>
38. Öcal DN, Dolapçı İ, Karahan ZC, Tekeli A. Investigation of biofilm formation properties of *Staphylococcus* isolates. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(1):10-9. <https://doi.org/10.5578/mb.46552>

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA SEFTAZİDİM-AVİBAKTAM VE KOLİSTİN DİRENCİNİN YILLAR İÇİNDE DEĞİŞİMİNİN İZLENMESİ

Gülsüm KAYA¹, Neslihan ARICI², Nilgün KANSAK³, Rıza ADALETİ³, Sebahat AKSARAY⁴

G. Kaya: 0000-0003-2517-5512, N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794, S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337

¹ Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, YALOVA

² Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) enfeksiyonları, sağlık kurumlarında yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir problemdir. Özellikle tedavide son seçenek olarak kullanılan seftazidim-avibaktam (CZA) ve kolistin karşı direnç oranları giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz yoğun bakım üniteleri ve servislerinde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllara göre değişimini değerlendirmektir. Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, Ocak 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen KDKP izolatları dahil edildi. İzolatların tanımlaması MALDI-TOF MS ile, CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle, kolistin duyarlılığı ise sıvı mikrodilüsyon temelli ticari bir test ile belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Toplam 643 KDKP izolatının %60.2'si yoğun bakım ünitesinden, %21.4'ü cerrahi ve %18.4'ü dahili servislerden gönderilmiştir. KDKP'nin etken olduğu enfeksiyonlar en sık kan (%29.1), idrar (%25.0) ve trakeal aspirat (%24.0) örneklerinden izole edilmiştir. Kolistin direnç oranının %38.2 olduğu ve yıllar içinde direnç oranlarındaki artışın (%38.9, %33.1, %36.7 ve %42.6) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.394$). CZA direncinin ise %42.6 olduğu ve yıllara göre sırasıyla; %18.2, %31.4, %48.5 ve %52.7 olarak değiştiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Sonuç olarak, çalışmamızda, KDKP izolatlarında kolistin direncinin son dört yılda benzer seyrettiği ancak CZA direncinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu durum klinik açıdan önemli olup, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanması için sağlık kurumlarında direnç profilinin dikkatle takip edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelik etkin kontrol programlarının titizlikle uygulanmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, kolistin, seftazidim-avibaktam

ABSTRACT

Monitoring the Changes of Ceftazidime-avibactam and Colistin Resistance in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates Over the Years

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infections are a significant problem in healthcare institutions, leading to high morbidity and mortality. Resistance rates are increasing, particularly to ceftazidime-avibactam (CZA) and colistin, which are used as last-line treatment options. The aim of this study was to evaluate the changes in CZA and colistin resistance among CRKP strains isolated from intensive care units and wards of our hospital over the years. CRKP isolates isolated from various clinical specimens at the Medical Microbiology Laboratory of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2022 and June 2025 were included in the study. Isolates were identified using MALDI-

İletişim adresi: Gülsüm Kaya. Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, YALOVA
e-posta: gulsum.kaya@yalova.edu.tr

Received/Geliş: 14.08.2025 Accepted/Kabul: 28.09.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Kaya G, Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direncinin yıllar içinde değişiminin izlenmesi. ANKEM Derg. 2025;39(3):105-112.

TOF MS, CZA susceptibility was determined using disk diffusion, and colistin susceptibility was determined using a commercial broth microdilution-based test. Antibiotic susceptibility results were evaluated according to EUCAST criteria. Of the 643 CRKP isolates, 60.2% were sent from the intensive care unit, 21.4% from surgical units, and 18.4% from internal medicine wards. Infections caused by CRKP were most frequently isolated from blood (29.1%), urine (25.0%), and tracheal aspirate (24.0%) specimens. The colistin resistance rate was 38.2%, and the increase in resistance rates over the years (38.9%, 33.1%, 36.7%, and 42.6%) was not statistically significant ($p=0.394$). CZA resistance was 42.6% and changed to 18.2%, 31.4%, 48.5% and 52.7% over the years, respectively; and this increase was found to be statistically significant ($p<0.001$). In conclusion, our study found that colistin resistance in CRKP isolates remained similar over the last four years, but CZA resistance increased significantly. This situation is clinically important and highlights the importance of carefully monitoring the resistance profile in healthcare institutions and meticulously implementing effective control programs for rational antibiotic use to control antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance, carbapenem-resistant ceftazidime-avibactam, colistin, *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç insan sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP), sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara sebep olan patojenler arasında öne çıkmaktadır⁽¹⁸⁾. Dünya genelinde gözlenen artan antibiyotik direnci, KDKP'nin tedavisinde güçlükler neden olmuş, hem hastanelerde hem de toplumda ciddi bir tehdit haline gelmiştir⁽³⁷⁾. Günümüzde, çok az antibiyotik KDKP'ye karşı etkinliğini korumakta ve bu antibiyotikler arasında aminoglikozidler, kolistin, tigesiklin ve yakın zamanda onaylanan seftazidim-avibaktam (CZA) yer almaktadır⁽²⁴⁾.

Kolistin, ciddi KDKP enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan kombine antimikrobiyal rejimlerin temel bir bileşenidir. Bu katyonik antibakteriyel peptit, 1950'lerde Gram negatif bakterileri tedavi etmek için kullanılmış, sonrasında yüksek nefrotoksisite ve nörotoksisite riski nedeniyle 1970'lerin ortalarında kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak, Gram negatif bakterilerde karbapenem direncinin ortaya çıkmasıyla birlikte kolistin yeniden kullanıma başlanmış ve KDKP enfeksiyonunu tedavinde "son çare" seçenek olarak kabul edilmiştir⁽¹¹⁾. Bununla birlikte kolistine karşı direncinin arttığını gösteren yayınlar da giderek artmaktadır^(22,31).

CZA, geniş spektrumlu bir sefalosporin olan seftazidim ile bir β -laktam olmayan β -laktamaz inhibitörü olan avibaktamın bir kombinasyonudur⁽²⁵⁾. CZA komplike intraabdominal enfeksiyonların, komplike idrar yolu enfeksiyonlarının ve hastane kaynaklı ventilatörle ilişkili pnömoninin tedavisinde, 2021 yılından bu yana ülkemizde de kullanılmaktadır. Kullanılmaya başlanmasının üzerinden henüz çok zaman geçmemiş olmasına rağmen, CZA'ya dirençli KDKP izolatlarına ilişkin raporlar yayımlanmıştır^(32,35,36).

Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ve servislerinde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllar içinde değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında, Ocak 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen tüm karbapenemlere dirençli olan KDKP izolatları dahil edildi. Aynı hastaya ait birden fazla üreme olması halinde, sadece ilk izole edilen suş değerlendirilmeye alındı. İzolatların tür tayini MALDI-TOF MS ("Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry") (BioMérieux, Fransa) cihazı kullanılarak belirlendi. CZA duyarlılığı 14 μ g'lık diskler (Bioanaliz, Türkiye) kullanılarak standart disk difüzyon yöntemi ile belirlendi⁽⁸⁾. Kolistin duyarlılığı EUCAST tarafından referans yöntem olarak bildirilen sıvı mikrodilüsyonu temel alan ticari bir kit (Diagnostics MIC COL, Slovakya) ile saptandı. Antibiyotik duyarlılık sonuçları, ilgili yıla ait güncel EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi⁽⁷⁾.

Elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programında analiz edildi. Çalışma verilerinin gösterimi; kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde) şeklinde verildi. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca toplam 643 KDKP suşu izole edildi. Örneklerin %60.2'si (n=387) YBÜ'den, %21.4'ü (n=138) cerrahi servislerden ve %18.4'ü (n=118) dahili servislerden gönderildi. KDKP izole edilen örneklerin dağılımı incelendiğinde, 187'si (%29.1) kan, 161'i (%25.0) idrar, 145'i (%22.6) trakeal aspirat, 51'i (%7.9) yara, 31'i (%4.8) balgam, 22'si (%3.4) abse, 20'si (%3.1) kateter ucu, 9'u (%1.4) steril vücut sıvısı örnekleri, 1'i (%0.2) beyin omurilik sıvısı (BOS) ve 9'u (%1.4) diğer örneklerden oluşmaktaydı (Tablo 1). 643 KDKP izolatın tümünün CZA duyarlılık sonuçları, 458 izolatın ise kolistin duyarlılık sonuçları değerlendirildi. Toplam 458 izolat için kolistin direnç oranının %38.2 olduğu ve yıllar arasında direnç oranlarındaki artışın (%38.9, %33.1, %36.7 ve %42.6) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü ($p=0.394$). CZA direncinin ise %42,6 olduğu ve yıllara göre sırasıyla; %18.2 %31.4, %48.5 ve %52.7 olarak değiştiği ve bu artışın istatistiki olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$). (Tablo 2) (Şekil 1). Yıllara göre CZA direncinin değişimi incelendiğinde; 2022-2023 ve 2024-2025 yılları arasında direnç artışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (Sırasıyla $p=0.057$; $p=0.403$); 2023-2024 ve 2022-2025 yılları arası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.001$; $p=0.001$).

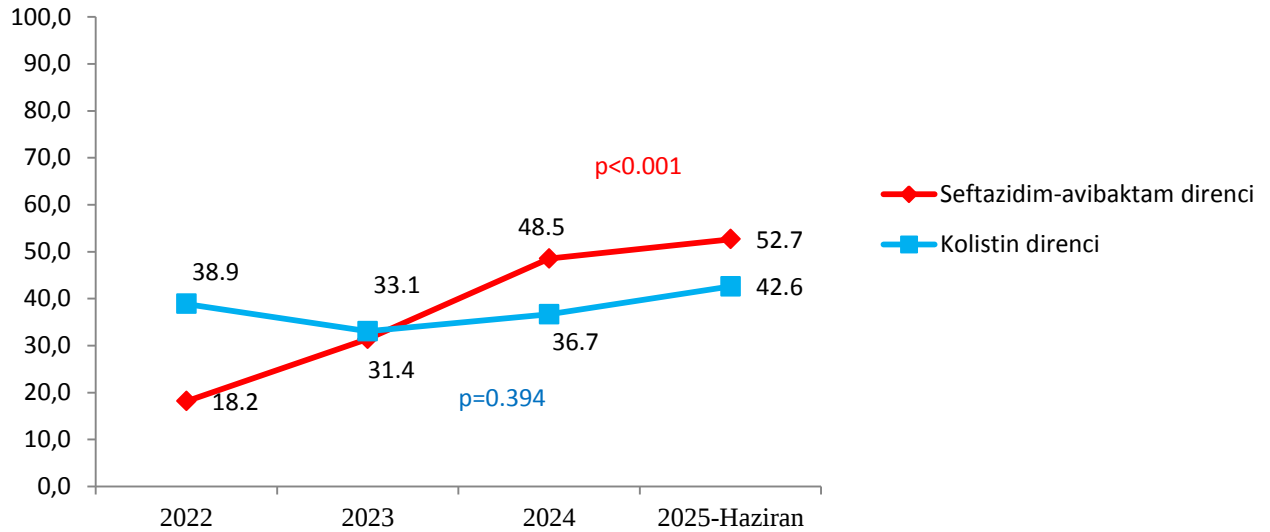
Tablo 1. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının yıllar, servisler ve klinik örneklerle göre dağılımı, n (%).

Özellikler	2022	2023	2024	2025 Ocak-Haziran	Toplam
Servisler					
Yoğun Bakım Ünitesi	33 (60.0)	91 (52.0)	125 (60.7)	138 (66.7)	387 (60.2)
Cerrahi Servisler	14 (25.5)	49 (28.0)	35 (17.0)	40 (19.3)	138 (21.5)
Dahili Servisler	8 (14.5)	35 (20.0)	46 (22.3)	29 (14.0)	118 (18.3)
Toplam	55 (100.0)	175 (100.0)	206 (100.0)	207 (100.0)	643 (100.0)
Klinik Örnekler					
Kan	13 (23.6)	49 (28.0)	48 (23.3)	77 (37.2)	187 (29.1)
İdrar	13 (23.6)	49 (28.0)	52 (25.2)	47 (22.7)	161 (25.0)
Trakeal aspirat	13 (23.6)	33 (18.9)	57 (27.7)	42 (20.3)	145 (22.6)
Yara	7 (12.7)	17 (9.7)	14 (6.8)	13 (6.3)	51 (7.9)
Balgam	0	11 (6.3)	14 (6.8)	6 (2.9)	31 (4.8)
BAL	2 (3.7)	2 (1.1)	3 (1.5)	0	7 (1.1)
Abse	3 (5.5)	4 (2.3)	7 (3.4)	8 (3.9)	22 (3.4)
Kateter ucu	2 (3.7)	4 (2.3)	7 (3.4)	7 (3.4)	20 (3.1)
Steril vücut sıvısı	0	4 (2.3)	1 (0.5)	4 (1.9)	9 (1.4)
Beyin omurilik sıvısı	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.2)
Diğer	1 (1.8)	2 (1.1)	3 (1.5)	3 (1.4)	9 (1.4)
Toplam	55 (100.0)	175 (100.0)	206 (100.0)	207 (100.0)	643 (100.0)

Tablo 2. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direncinin yıllara göre değişimi

Yıllar	Seftazidim-avibaktam				Kolistin			
	Dirençli (n)	Toplam (n)	%	p değeri*	Dirençli (n)	Toplam (n)	%	p değeri*
2022	10	55	18.2	<0.001	7	18	38.9	0.394
2023	55	175	31.4		39	118	33.1	
2024	100	206	48.5		51	139	36.7	
2025								
Ocak-Haziran	109	207	52.7		78	183	42.6	
Toplam	274	643	42.6		175	458	38.2	

*Ki-kare testi, p<0.05 anlamlı

**Şekil 1.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direnç oranlarının yıllara göre değişimi.

TARTIŞMA

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar, özellikle çok ilaca dirençli ve KDKP suşlarının artan yaygınlığı nedeniyle, günümüzde önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KDKP, yüksek bulaşma ve yayılım potansiyeline sahip, tedavi seçenekleri son derece kısıtlı ve yüksek mortalite oranları ile seyreden ve hastane salgınları açısından kritik bir nozokomiyal patojendir. Bu çalışmada, YBÜ ve servislerde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllara göre değişimi incelenmiştir.

Çalışmamızda, KDKP'nin servisler arasında en yüksek oranda YBÜ'de (%60.2) olduğu görülmüştür. YBÜ'de uzun süreli yatışlar, bağışıklık sisteminin baskılanması ve yüksek riskli invaziv prosedürler gibi faktörlerin dirençli bakterilerin seçiliminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yunanistan'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada ise KDKP izolatlarının çoğunluğunun YBÜ'den (n=120) izole edildiği; bunu dahili servisler (n=110) ve cerrahi servislerin (n=76) takip ettiği bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Tumbarello ve ark.'nın⁽²⁹⁾ çalışmasında, KDKP örneklerinin %48'inin dahili servislerden, %18.5'inin cerrahi servislerden ve %23.7'sinin YBÜ'den gönderildiği rapor edilmiştir. Aygar'ın⁽¹⁾ çalışmasında ise KDKP izolatlarının sırasıyla YBÜ (%54.84), cerrahi servisler (%4.54) ve dahili servislerden (%3.0) elde edildiği bildirilmiştir. Telli'nin⁽²⁸⁾ çalışmasında, klinik örneklerin %40'ının dahili

servislerden, %36'sının YBÜ'den ve %15'inin cerrahi servislerden gönderildiği belirlenmiştir. Bu veriler, KDKP izolatlarının dağılımının hastanelerin farklı birimleri arasında belirgin farklılıklar gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki dağılım literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada KDKP'nin daha çok kan, idrar ve alt solunum yolu örneklerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir. İtalya'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada KDKP kaynaklı enfeksiyonların %68'i kan, %12'si üriner sistem ve %10'u solunum sistemi örneklerinden izole edildiği rapor edilmiştir⁽²⁹⁾. ABD'de yapılan bir çalışmada KDKP'nin etken olduğu enfeksiyonların en sık %59'u üriner sistem, %18'i kan ve %11'i solunum sistemi örneklerinden izole edilmiştir⁽²⁴⁾. Corcione ve ark.'nın⁽⁴⁾ yapmış olduğu çalışmada KDKP'nin çoğunluğu idrar (%50), solunum örnekleri (%22) ve kandan (%12) izole edildiği bildirilmiştir. Mermutluoğlu ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ çalışmasında da KDKP izolatları, en sık idrar (%45.1), kan (%25.8) ve solunum yolu (%18.5) örneklerinden elde edilmiştir. Oranlar arasında kısmi farklılıklar olmakla birlikte, çalışmamızda saptadığımız örnek türü dağılımının diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Merkezimizde KDKP izolatlarında kolistin direnci 2025 yılı hariç %40'ın altında seyretmiştir. Gram-negatif bakterilerde dış zarın parçalanması yoluyla etki gösteren polipeptit bakterisidal ajanlar olan polimiksin grubu antibiyotiklerin üyesi kolistin, KDKP enfeksiyonları için tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır⁽³⁰⁾. Yurt dışında yapılan çalışmalarda KDKP izolatlarında kolistin direncinin %11.9 ile %33 arasında değiştiği bildirilmiştir^(5,24,30). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise KDKP suşlarında kolistin direncinin %36.4'ten %45.3'e kadar değiştiği görülmüştür^(1,6,21). Çalışmamızdaki kolistin direnci ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer iken, yurtdışında yapılan çalışmalara göre yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Verilerimize göre, yıllar içinde kolistin direncinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Literatürde kolistin direncinde farklı yönde değişim bildirilen yayınlar mevcuttur. Tayland'da bir hastanede yapılan çalışmada, KDKP izolatlarında kolistin direnci 2016 yılında %14.9 iken, 2021'de %36.2'ye yükselmiştir⁽²⁶⁾. İran'da yapılan meta-analizde, 2017-2021 arası kolistin direnç oranlarının %40 ile %69.35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar kolistin direncinin önemli ölçüde arttığını ve bu durumun son yıllarda artan kolistin kullanımından kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir⁽¹⁹⁾. Romanya Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü'nün raporlarında, 2019-2021 yılları arasında KDKP izolatlarında kolistin direncinin %29.1'den %36.7'ye çıktığı belirtilmiştir^(12,13). Bükreş'te üçüncü basamak bir hastanede yapılan başka bir çalışma ise aynı dönemde kolistin direnç oranlarının %54.7'den %80'e yükseldiğini ortaya koymuştur⁽³⁾. Bunların aksine kolistin direncinin yıllar içinde azaldığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Yunanistan'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada, KDKP izolatlarında kolistin direnç oranlarının 2016 ve 2022 yılları dışında düşük seyretmesi dikkat çekicidir (sırasıyla; %42, %35.2, %21.7, %19, %16, %18.5, %46.8 ve %31.2)⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde Mermutluoğlu ve ark.'nın⁽¹⁷⁾ 2019-2022 verilerine göre KDKP suşlarında kolistin direnç oranlarının %45, %56, %40 ve %16 şeklinde giderek azaldığı ve bu değişimin anlamlı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte 2015-2017 yıllarında yapılan başka bir ulusal çalışmada kolistin direnç oranları %37.5'ten %41.7'ye kadar artış göstermiştir⁽¹⁾. Çalışmamızda ise KDKP izolatlarında kolistin direncinin yıllar itibarıyla minimal artış ve azalışlarla seyrettiği gözlenmiş, fark anlamlı bulunmamıştır. Bu veriler, kolistin direncinin özellikle bölgesel ve zamansal farklılıklar gösterebileceğini ve genel olarak artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum, tedavi protokollerinin güncel verilere göre gözden geçirilmesinin ve antibiyotik kullanımının sıkı kontrolünün gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Seftazidim-avibaktam, KDKP enfeksiyonlarında kullanılan mevcut tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak, son yıllarda hem dünyada hem de ülkemizde KDKP izolatlarında CZA direncinin arttığına ilişkin raporlar yayımlanmıştır⁽¹⁰⁾. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC) tarafından 2019'da gerçekleştirilen karbapenem veya kolistin dirençli Enterobacterales araştırmasında, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %24.6'sının (277/1126) CZA'ya dirençli olduğu raporlanmıştır. ECDC'nin 2025 yılındaki güncel hızlı risk değerlendirme raporunda da CZA dirençli suşların giderek arttığı bildirilmiştir. Bu raporda ayrıca CZA dahil yeni onaylanan antimikrobiklerin etkinliğini korumak için antimikrobiyal yönetim programlarının uygulanması, KDKP'nin hızlı tespiti ve karakterizasyonu için yeterli laboratuvar kapasitesi sağlanmasının gerekliliği vurgulanmıştır⁽²³⁾.

CZA'nın karbapenem dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda giderek artan sıklıkla tercih edilmesi, klinik pratikte tedavi esnasında dahi bu ajana dirençli suşların ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır⁽²⁷⁾. Yurt dışında yapılan diğer çalışmalarda KDKP suşlarında CZA direnç oranlarının %16.7 ile

%21 arasında değiştiği bildirilmiştir^(9,33). Yunanistan’da yapılan bir çalışmada, KDKP’de 2020 yılında %10 olan CZA direnç oranının, 2022 yılında %13.6’ya yükseldiği tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. Krithika ve ark.’nın⁽¹⁵⁾, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* klinik izolatlarında CZA direncini araştırdığı çalışmada ise, incelenen 89 izolatın 45’inin (%50.5) dirençli olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yürütülen çalışmalarda KDKP suşlarında CZA direnç oranlarının %11.1 ile %64 arasında değiştiği rapor edilmiştir^(2,14,17,20,22,34). Bulgularımız, KDKP izolatlarındaki CZA direncinin, tedavide kullanılmaya başlanmasının üçüncü yılında belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Bu artışın antibiyotik kullanım yoğunluğundaki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, KDKP izolatlarında son seçenek antibiyotiklerden biri olan kolistin karşı direnç oranlarının son dört yıl içinde stabil seyrettiği, buna karşın diğer bir son seçenek olan CZA direncinin üç yıllık dönemde %18.2’den %52.7’ye yükselerek anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgu, antibiyotik direncinin yaygınlaşmasının ciddiyetini ortaya koymaktadır. Sınırlı tedavi seçenekleri olan CZA ve kolistin dahil olmak üzere antibiyotik direnç oranlarının aktif süreyansla izlenmesi, sağlık kurumlarında direnç profillerinin yakından takip edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımını destekleyen enfeksiyon kontrol prosedürlerinin etkin bir şekilde uygulanması, hasta bakımının optimize edilmesi için önemini sürdürmektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alındı (22.07.2025 tarih ve HNEAH-GOAEK/KK/2025/106 Karar No).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study received ethics committee approval from the Clinical Research Ethics Committee of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital (Decision No. HNEAH-GOAEK/KK/2025/106 dated 22.07.2025).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: No financial support was received for the study.

KAYNAKLAR

1. Aygar İS. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde yıllar içerisinde kolistin MİK değerindeki artışın in vitro değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(3):164-71 <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.164>
2. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam’ın in vitro etkinliğinin araştırılması. J Immunol Clin Microbiol. 2023;8(1):17-23. <https://doi.org/10.58854/jicm.1249716>
3. Cireşă A, Tălăpan D, Vasile CC, Popescu C, Popescu GA. Evolution of antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* over 3 Years (2019-2021) in a Tertiary Hospital in Bucharest, Romania. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(5):431. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13050431>.
4. Corcione S, Rocchetti A, Argentero PA, et al. A one-year survey of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: beyond the ICU. Clin Microbiol Infect. 2015;21(2):e11-3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.012>.
5. Davoodi NR, Soleimani N, Hosseini SM, Rahnamaye-Farzami M. Molecular characterization and epidemiological investigation of colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. BMC Microbiol. 2024;24(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03376-4>
6. Doğan M. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*’nin fenotipik ve genotipik tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi. Selçuk Tıp Derg. 2023;39(2):75-83. <https://doi.org/10.30733/std.2023.01639>
7. EUCAST Clinical breakpoints-breakpoints and guidance Erişim Linki: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints Erişim Tarihi: 07.10.2025
8. EUCAST Disk Diffusion Test Methodology Erişim Linki: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology Erişim Tarihi: 07.10.2025

9. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(3):235-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.004>
10. Galani I, Karaikos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: mechanisms of resistance including updated data for novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(11):1457-68. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1924674>
11. Hu H, Shi Q, Zhang P, et al. Prevalence and molecular characteristics of colistin-resistant isolates among clinically isolated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(2):106873. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106873>
12. Institutul Național de Sănătate Publică CARMIAAM-ROM 2019 (Consumul de Antibiotice, Rezistența Microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România—2019) Erişim Linki: <https://www.cnsrbt.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/2704-consumul-de-antibiotice-rezistenta-microbiana-si-infectii-asociate-asistentei-medicale-in-romania-2019> (Erişim Tarihi: 09.08.2025).
13. Institutul Național de Sănătate Publică CARMIAAM-ROM 2021 (Consumul de Antibiotice, Rezistența Microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România—2021) Erişim: <https://insp.gov.ro/centrul-national-de-supraveghere-si-control-al-bolilor-transmisibile-cnsrbt/analiza-date-supraveghere/> (Erişim Tarihi: 09.08.2025).
14. Koca Ö, Tıgılı GA, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care*. 2023;4(6):625-9. <https://doi.org/10.47582/jompac.1372443>
15. Krithika VM, Ganesan V, Rajendran T. Ceftazidime-avibactam resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a phenotypic and genotypic analysis. *Indian J Med Microbiol*. 2024;49:100603. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2024.100603>
16. Lagadinou M, Amerali M, Michailides C, et al. Antibiotic resistance trends in carbapenem-resistant gram-negative pathogens and eight-year surveillance of XDR bloodstream infections in a Western Greece tertiary hospital. *Pathogens*. 2024;13(12):1136. <https://doi.org/10.3390/pathogens13121136>
17. Mermutluoğlu Ç, Çiftçi EZ, Özcan N, Dayan S. Klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması: Kapsamlı bir sağlık kuruluşunda dört yıllık analiz. *Van Tıp Derg*. 2023;30(4). <https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972>
18. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(8):e00779-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00779-19>
19. Narimisa N, Goodarzi F, Bavari S. Prevalence of colistin resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00520-8>
20. Oruç Ş, Aras S, Zorbozan O, Özhak B, Yaman G, Berktaş M. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında in vitro seftazidim/avibaktam ve sefiderekol duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Yayın No: EP-086, s:897-8, XLI Türk Mikrobiyol Kongresi, Kas 13-17, Antalya (2024).
21. Özkul Koçak CE, Hazirolan G. Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarında kolistin direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2019;49(1):17-23. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.017>
22. Öztaş S, Er DK, Dündar D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *Kocaeli Univ Sağlık Bilim Derg*. 2022;8(3):229-32. <https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427>

23. RAPID RISK ASSESSMENT. Carbapenem-resistant Enterobacterales—third updates 3 February 2025
Erişim Linki: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacterales-third-update-february-2025_0.pdf (Erişim Tarihi: 17 Eylül 2025)
24. Rojas LJ, Salim M, Cober E ve ark. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):711-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw805>.
25. Russo C, Humphries R. Approaches to testing novel β -lactam and β -lactam combination agents in the clinical laboratory. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(12):1700. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121700>
26. Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG et al. High prevalence of mgrB-mediated colistin resistance among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy. *Sci Rep*. 2022;12(1):12939. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17083-5>.
27. Shields RK, Chen L, Cheng S et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02097-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02097-16>
28. Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2022;95. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025>
29. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab176>
30. 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>
31. Wang X, Wang Y, Zhou Y et al. Emergence of colistin resistance gene mcr-8 and its variant in *Raoultella ornithinolytica*. *Front Microbiol*. 2019;10:228. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00228>
32. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:18-27. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009>.
33. Wilson WR, Kline EG, Jones CE et al. Effects of KPC variant and porin genotype on the in vitro activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(3):e02048-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02048-18>.
34. Yakut S, Ulaba A, Eroğlu AA, Özel S, Köse FRA, Zeyrek FY. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim-avibaktam in vitro duyarlılığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2024;54(4):288-94. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2024.ID>
35. Yin J, Meng Q, Cheng D, et al. Mechanisms of bactericidal action and resistance of polymyxins for Gram-positive bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(9):3771-80. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10525-y>
36. Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1): 124.e1-124.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.020>
37. Zhu J, Chen Y, Yang X. Antibiotic resistance, molecular characteristics and risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in clinical isolates. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6671-80. <https://doi.org/10.2147/IDR.S383010>.

KARBAPENEM DİRENÇLİ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA SEFTAZİDİM/AVİBAKTAM DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Esra SAYLAM, Fatma KALEM

E. Saylam: 0000-0001-8666-6599, F. Kalem: 0000-0002-0191-0917

Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Antimikrobiyal direnç, tüm dünyada artan prevalansı ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle halk sağlığı açısından en önemli tehditlerden biridir. Özellikle karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), çoklu direnç mekanizmaları, hastane enfeksiyonlarındaki yaygınlığı ve yüksek mortalite oranları ile dikkat çekmektedir. Son yıllarda geliştirilen seftazidim/avibaktam (CZA), CRPA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu ajana karşı da direnç gelişimi bildirilmektedir. Bu çalışmada, hastanemizdeki izole edilen CRPA izolatlarında CZA'nın in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2022–Temmuz 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen CRPA suşlarının CZA duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların tanımlanması VITEK 2 sistemi ile, duyarlılık testleri VITEK 2 ve disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Meropeneme dirençli suşlar karbapenem dirençli olarak kabul edilmiştir.

Toplam 1162 *P. aeruginosa* izolatında karbapenem direnci 2022'de %22.3 iken 2025'te %49.8'e yükselmiştir ($p<0.001$). CZA duyarlılığı çalışılan 354 CRPA izolatında direnç oranı 2022'de %20.6 iken 2025'te %50.5'e ulaşmıştır ($p<0.001$). CRPA suşlarının en sık yoğun bakım ünitelerinden (%70.9) ve solunum yolu örneklerinden (%41.8) izole edildiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda, karbapenem ve CZA direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu durum, özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde mevcut seçeneklerin giderek kısıtlandığını göstermektedir. Direnç mekanizmalarının aydınlatılması, ulusal düzeyde düzenli sürveyans yapılması ve akılcı antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, karbapenem direnci, *Pseudomonas aeruginosa*, Seftazidim/avibaktam

ABSTRACT

Investigation of Ceftazidime/Avibactam Susceptibility in Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates

Antimicrobial resistance is a major global public health threat due to its increasing prevalence and limited treatment options. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) is particularly concerning because of its multiple resistance mechanisms, high prevalence in hospital-acquired infections, and associated mortality. Ceftazidime/avibactam (CZA) has recently been introduced as an important treatment option for CRPA infections; however, resistance to this agent has also been reported. This study aimed to evaluate the in vitro efficacy of CZA against CRPA isolates from our hospital.

Between January 2022 and July 2025, CRPA strains isolated from various clinical specimens were retrospectively analyzed. Identification was performed using the VITEK 2 system, and susceptibility testing was conducted with the VITEK 2 system and the disk diffusion method. Strains resistant to meropenem were classified as carbapenem-resistant. A total of 1162 *P. aeruginosa* isolates were evaluated. Carbapenem resistance increased from 22.3% in 2022 to 49.8% in 2025 ($p<0.001$). Among 354 CRPA isolates tested for CZA susceptibility, the resistance rate rose from 20.6% in 2022 to 50.5%

İletişim adresi: Esra Saylam, Konya Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, KONYA

e-posta: emeterelliyo@gmail.com

Received/Geliş: 15.08.2025 Accepted/Kabul: 24.11.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Saylam E, Kalem F. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında seftazidim/avibaktam duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2025;39(3):113-119.

in 2025 ($p<0.001$). CRPA strains were most frequently obtained from intensive care units (70.9%) and respiratory tract specimens (41.8%).

In conclusion, both carbapenem and CZA resistance rates showed a significant increase over the study period, indicating a progressive limitation of therapeutic options for *P. aeruginosa* infections, particularly in intensive care units. Continuous national surveillance, detailed investigation of resistance mechanisms, and reinforcement of rational antibiotic use are essential to combat the spread of resistance

Keywords: antimicrobial resistance, carbapenem resistance, ceftazidime/avibactam, *pseudomonas aeruginosa*

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık sistemleri üzerinde ağır bir yük oluşturan ve çevre, gıda güvenliği, hayvan ve insan sağlığına etkileri olan ciddi bir tehliktir⁽¹⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2024 yılında antibiyotik araştırma ve geliştirme çalışmalarını yönlendirmek üzere bakteriyel öncelikli patojenler listesini güncellemiş; karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ile üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya karbapenem dirençli Enterobacterales'i "kritik", karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'yı (CRPA) ise "yüksek öncelikli" patojenler arasında sınıflandırmıştır⁽¹⁴⁾. *P. aeruginosa*, ilaç akışı/porin kaybı, endojen/ekzojen β -laktamazlar ve hedef bölge mutasyonları dahil olmak üzere antimikrobiyal direnci tetikleyen çok sayıda mekanizma nedeniyle oldukça zorlu bir patojendir. Direnç oranları ve mekanizmaları, coğrafi bölgeye göre farklılık gösterse de karbapenemlere karşı direnç dünya genelinde artmaktadır. Bu durum, tedavide polimiksin ve aminoglikozit gibi β -laktamlardan daha az etkili ve daha toksik olabilecek ajanların kullanılmasına yol açmaktadır⁽⁷⁾.

Karbapenemaz üreten etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki terapötik zorlukları aşmak için yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyon tedavileri geliştirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu amaçla geliştirilen seftazidim/avibaktam (CZA) içeriğinde yer alan avibaktam, Amp C ve *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) enzimlerine karşı aktiviteye sahip sınıf A, C ve bazı D beta-laktamazların inhibisyon spektrumunu genişleten yeni bir beta-laktam olmayan beta-laktamaz inhibitördür⁽⁹⁾. Ancak avibaktam, çinko (Zn) varlığı ile karakterize olan sınıf B beta-laktamazlara karşı etkisizdir⁽¹⁵⁾. 2016 yılında Avrupa'da onay alan CZA, ülkemizde 2019 yılında rutinde kullanılmaya başlanmıştır^(4,18).

CZA'nın alternatif bir terapötik ajan olarak kullanılmasını takiben, klinik pratikte CZA dirençli suşların arttığı gözlenmektedir⁽¹⁵⁾. CZA duyarlılık oranları yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızın amacı, kurumumuzda CRPA suşlarına karşı CZA'nın *in vitro* aktivitesini değerlendirerek antimikrobiyal süveyans verilerini oluşturmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2022 – Temmuz 2025 tarihleri arasında Konya Numune Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerde üreyen *P. aeruginosa* suşları retrospektif olarak değerlendirmiştir. İzole edilen suşların tanımlanması VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiş, antibiyotik duyarlılıkları ise VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Meropenem dirençli olan suşlar karbapenem dirençli olarak kabul edilmiş ve CZA duyarlılığı çalışılmış olan suşlar çalışmaya alınmıştır. Aynı hastadan izole edilen tekrarlayan suşlar çalışma dışı bırakılmıştır.

CZA duyarlılık testi, laboratuvar rutinine dahil edildiği geçiş döneminde bazı meropenem dirençli izolatlarda uygulanamamış veya elde edilen sonuç kaydedilememiştir. Analizler, CZA duyarlılık sonucu mevcut olan izolatlar üzerinden gerçekleştirilmiştir.

CZA duyarlılığı, disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agar üzerinde değerlendirilmiştir. Bunun için 0.5 McFarland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları besiyeri yüzeyine yayılmış ve CZA diskleri yerleştirildikten sonra plaklar 16–20 saat $36\pm 2^\circ\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Elde edilen inhibisyon zon çapları, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) v.15.0'e⁽⁶⁾ göre yorumlanmıştır.

P. aeruginosa izolatlarına ait antibiyotik direnç verileri; örnek türü, klinik ve yıllara göre kategorize edilerek analiz edilmiş ve pozitiflik oranları her bir grupta izolat sayısına göre yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Yıllara göre direnç oranlarındaki değişim ise Ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Anlam değeri %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastanemizde son dört yıllık dönemde çeşitli klinik örneklerden toplam 1162 *P. aeruginosa* izolatu elde edilmiştir. Bu izolatlardan 410'unda (%35.3) karbapenem direnci saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncinin yıllara göre arttığı gözlenmiştir (Tablo 1). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, karbapenem direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$). İkili karşılaştırmalarda direncin özellikle 2023–2024 ($p<0.01$) ve 2022–2024 ile 2022–2025 ($p<0.001$) dönemlerinde anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında yıllara göre karbapenem duyarlılığı [n (%)].

Yıl	Meropenem		
	S	I	R
2022 (n=291)	172 (59.1)	54 (18.6)	65 (22.3)
2023 (n=333)	194 (58.3)	43 (12.9)	96 (28.8)
2024 (n=307)	147 (47.9)	26 (8.5)	134 (43.6)
2025 (ilk 7 ay) (n=231)	100 (43.3)	16 (6.9)	115 (49.8)
Toplam (n=1162)	613 (52.7)	139 (12.0)	410 (35.3)

S: Duyarlı, I: Duyarlı, yüksek dozda, R: Dirençli

Çalışmada tespit edilen 410 CRPA izolatından 354'ünde CZA duyarlılığı test edilmiştir. Bu 354 izolatın %70.9'u (n=251) yoğun bakım ünitelerinden, kalan %29.1'i (n=103) ise yatan hasta servislerinden gönderilen örneklerde üretilmiştir. CZA test edilen CRPA izolatlarının çoğunlukla solunum yolu örneklerinde (%41.8) elde edildiği gözlenmiş, örnek dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Seftazidim/avibaktam duyarlılığı test edilen karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının örnek türüne göre dağılımı.

Örnek Türü	n	%
Solunum yolu örneği	148	41.8
İdrar	133	37.6
Kan/kateter	25	7.0
Diğer	48	13.6
Toplam	354	100.0

Diğer: yara, doku vs.

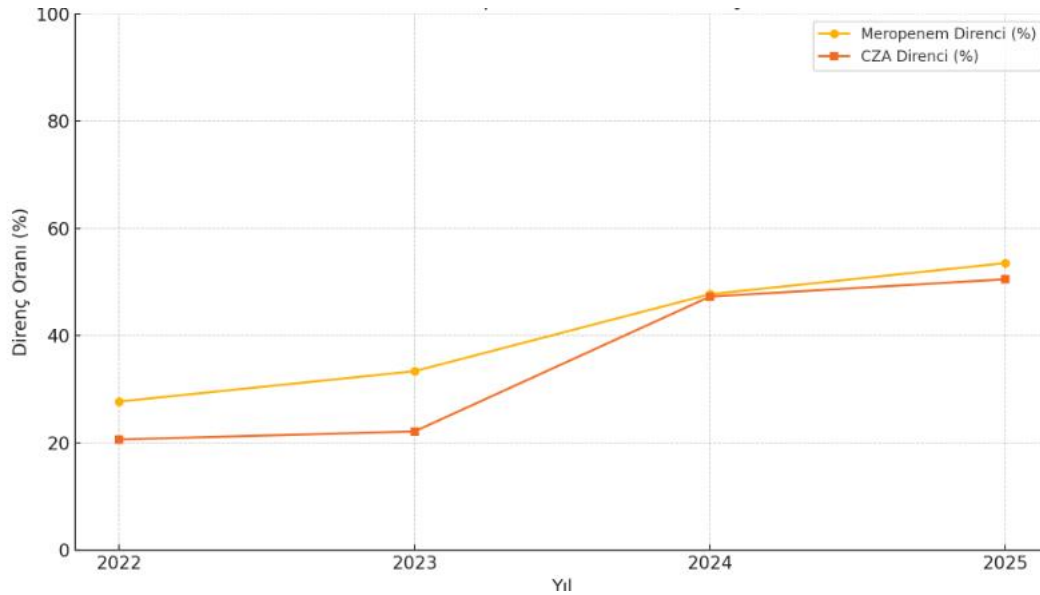
CZA duyarlılığı çalışılan 354 CRPA izolatının 140'ında (%39.5) CZA direnci belirlenmiştir. CRPA izolatlarında CZA direncinin yıllara göre değişimi değerlendirildiğinde yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 3). İkili karşılaştırmalar, bu artışın özellikle 2022–2024, 2022–2025, 2023–2024 ve 2023–2025 dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0.01$).

Tablo 3. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında yıllara göre CZA duyarlılığı [n (%)].

Yıl	Seftazidim/Avibaktam	
	S	R
2022 (n=34)	27 (79.4)	7 (20.6)
2023 (n=86)	67 (77.9)	19 (22.1)
2024 (n=127)	67 (52.8)	60 (47.2)
2025 (ilk 7 ay) (n=107)	53 (49.5)	54 (50.5)
Toplam (n=354)	214 (60.5)	140 (39.5)

S: Duyarlı, R: Dirençli

Merkezimizde, klinik *P. aeruginosa* izolatlarındaki karbapenem direnci ile, bu CRPA izolatlarındaki CZA direncindeki artışın yıllar içinde birbirine paralel seyrettiği gözlenmiştir (Şekil 1).

**Şekil 1.** Merkezimizde izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'larda saptanan karbapenem direnci ile karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'larda gözlenen seftazidim/avibaktam (CZA) direncinin yıllara göre değişimi.

TARTIŞMA

P. aeruginosa, bakteriyemi, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ile yara ve yanık enfeksiyonları gibi ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Bu bakteri intrinsik antibiyotik direncine ek olarak, hedef bölgelerin modifikasyonu, atım pompalarının aşırı ekspresyonu, hücre duvarı geçirgenliğinin değişmesi, direnç genlerinin kazanımı ve enzimatik inaktivasyon gibi çeşitli edinilmiş direnç mekanizmalarıyla da dikkat çekmektedir. Söz konusu direnç mekanizmaları, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta; bu durum, mortalite oranlarında ve sağlık hizmeti maliyetlerinde artışa yol açmaktadır^(8,12).

Dirençli izolatlar karşı geliştirilmiş ajanlardan biri olan CZA, geniş spektrumlu bir sefalosporin olan seftazidim ile beta-laktam yapısında olmayan bir beta-laktamaz inhibitörü olan avibaktamın kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak, son yıllarda bu ajan gibi son basamak antibiyotiklere karşı da direnç geliştiği ve bu direncin prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir^(8,11).

Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, genellikle pnömoni gibi enfeksiyonlara neden olmakta ve yapılan çalışmalarda en sık yoğun bakım ünitelerinde, özellikle solunum yolu örneklerinden izole edildiği bildirilmektedir^(3,16). Çalışmamızda da CZA test edilen CRPA izolatları incelendiğinde, benzer şekilde en fazla yoğun bakım ünitelerinden ve solunum yolu kaynaklı klinik örneklerden elde edildikleri saptanmıştır.

Karbapenem direncindeki artış, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayımlanan ve Türkiye'nin de dahil olduğu 29 ülkenin verilerini içeren Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance, CAESAR) 2023 raporuna göre, 2017–2021 yılları arasında *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci bölgelere göre farklılık göstermektedir⁽¹⁷⁾. Bu raporda Batı Avrupa ülkelerinde direnç oranları %5–10 arasında değişirken, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde bu oranların %50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca, Türkiye'nin *P. aeruginosa*'da en yüksek karbapenem direnci bildiren ülkelerden biri olduğu, bu oranın 2021 yılı için %39 olarak raporlandığı ve direnç seviyelerinde önceki yıllara kıyasla artış eğilimi gözlemlendiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direncinin son dört yıl için ortalama %35.4 olduğu saptanmış, 2025 yılında bu oranın %49.8'e ulaştığı görülmüş ve direnç oranlarının yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir.

Son yıllarda CRPA izolatlarında CZA direncinin artış göstermesi, bu ajanın klinik etkinliğini tehdit eden önemli bir gelişme olarak dikkat çekmektedir. Bu konu ile alakalı yapılan "Karbapenem Dirençli *P. aeruginosa*'ya Karşı Rasyonel Antimikrobiyallerin Geliştirilmesi" (Enhancing Rational Antimicrobials against Carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, ERACE-PA) isimli küresel sürveyans çalışmasının bulguları 2022 yılında yayımlanmıştır. Çalışmaya, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 11 ülke dahil edilmiş ve 2019–2021 yılları arasında toplanan CRPA izolatlarına karşı CZA'nın *in-vitro* etkinliği değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre, küresel düzeyde CRPA izolatlarına karşı CZA duyarlılığı %72 olarak saptanmıştır. Bölgesel dağılıma bakıldığında direnç oranları Amerika Birleşik Devletleri'nde %13, Avrupa'da %21, Güney Amerika'da %25, Orta Doğu'da %43 ve Afrika'da %66 olarak belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca, direnç oranlarındaki değişkenliğin temel nedenlerinden birinin CZA'nın etki etmediği metallo-beta-laktamazların (MBL) bölgeler arasındaki dağılım farkı olduğu vurgulanmıştır⁽⁷⁾. Almanya'dan 2022 yılında bildirilen çok merkezli bir çalışmada ise, CRPA izolatlarında CZA direnci %52.5 (n=448) olarak tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

Ülkemizde son beş yılda yapılan çeşitli çalışmalarda, CRPA veya çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında CZA direnci %10-86.4 arasında saptanmıştır^(1,2,4,5,8-10,18). Yapılan çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu çalışmalarda, CRPA izolatlarında bildirilen CZA direnç oranlarının oldukça değişken olduğu görülmektedir. Bu farklılığın; çalışma yıllarındaki farklılıklar, dahil edilen izolat sayısı ve kaynaklarının değişkenlik göstermesi, bölgeler arası direnç paternlerindeki farklılıklar ve çalışmalarda karbapenemaz varlığının araştırılıp araştırılmaması gibi etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda CRPA izolatlarında CZA direncinin son dört yıl için ortalama %39.5 olduğu; 2024 yılında büyük bir artışla %47.2'ye yükseldiği ve yıllara göre direnç oranlarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda tek merkezde yürütülmüş olması, verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi, moleküler düzeyde direnç mekanizmalarının araştırılmamış olması ve karbapenemaz genotiplerinin belirlenmemesi gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır. Ancak, elde ettiğimiz veriler, ERACE-PA sürveyans çalışmasında Türkiye'nin de dahil olduğu bölge için bildirilen oranlara yakın bulunduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Ülkemizde son beş yıl içinde karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı seftazidim/avibaktamin (CZA) *in vitro* etkinliğini değerlendiren çalışmalar.

Kaynak	Yöntem	İzolatların toplandığı zaman dilimi	Çalışılan izolat sayısı (n)/ CZA direnci (%)
Hoşbul ve ark. ⁽⁸⁾	Sıvı mikrodilüsyon	2016-2021	100/10.0
Akbaş ve ark. ⁽²⁾	Disk difüzyon	2018-2022	33/75.8
Arıcı ve ark. ⁽⁴⁾	Disk difüzyon	2021-2022	22/86.4
Koca ve ark. ⁽¹⁰⁾	Disk difüzyon	2021-2022	155/15.5
Acar ve ark. ⁽¹⁾	Sıvı mikrodilüsyon	2021-2023	103/ 34.0
Kaya ve ark. ⁽⁹⁾	Disk difüzyon	2022	47/63.8
Çetinkol ve ark. ⁽⁵⁾	E-test	2022	24/16.7
Yakut ve ark. ⁽¹⁸⁾	Disk difüzyon	2022-2024	48/20.8

Sonuç olarak, merkezimizde *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem ve CRPA izolatlarında CZA direnç oranlarının yıllar içinde anlamlı bir artış gösterdiği ortaya konmuştur. Bu durum, özellikle yoğun bakım üniteleri ve kritik hasta gruplarında görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde mevcut seçeneklerin giderek kısıtlandığını göstermektedir. Bulgularımız, direnç mekanizmalarının daha kapsamlı araştırılması, ulusal düzeyde sürekli direnç sürveyansı yapılması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının güçlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için, Konya Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar sayısı: 2025/56, 14.04.2025).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Approval: This study was approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Konya City Hospital (Decision No: 2025/56, dated 14.04.2025).

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support was received for this study.

KAYNAKLAR

1. Acar İA. Karbapeneme Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim Avibaktam'a Karşı in Vitro Duyarlılık Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Bazı Karbapenemaz Genlerinin Araştırılması: Hitit University (Turkey); 2023. (Tıpta Uzmanlık Tezi, Tez No: 800483)
2. Akbaş E, Keskin BH, Kayman H, et al. Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakterilerdeki Seftazidim-Avibaktam Duyarlılığının Araştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(3):103-8.
3. Aydemir Ö, Terzi HA, Köroğlu M, Altındış M. In vitro activity of Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8(1):5.
4. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, et al. Ventilator İlişkili Pnömoni Etkeni Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Ve *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim-Avibaktamin In Vitro Etkinliği. ANKEM Derg. 2023;37(2):57-64.

5. Cetinkol Y, Altunçelik Yıldırım A, Çalgın MK. Evaluation of ceftazidime-avibactam efficacy in gram negative bacteria. *Medicine Science*. 2022;11(3):1040-3.
6. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2025;v.15.0. [https://www.eucast.org/clinical_breakpoints] (Erişim tarihi: 18.11.2025).
7. Gill CM, Aktaş E, Alfouzan W, et al. The ERACE-PA global surveillance program: ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in vitro activity against a global collection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(12):2533-41.
8. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Özcan H, Gümrall R. In vitro activity of ceftazidime-avibactam and colistin against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates J Ist Faculty Med. 2022;85(3):355-61.
9. Kaya F, Ölçü M. Yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibactam direnç oranlarının değerlendirilmesi. *FLORA*. 2024;29(1):45-51.
10. Koca Ö, Tıgılı GA, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Med Palliat Care*. 2023;4(6):625-9.
11. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL, et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015–16. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):648-57.
12. Malekzadegan Y, Abdi A, Heidari H, Moradi M, Rastegar E, Sedigh Ebrahim-Saraie H. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):301.
13. Manzke J, Stauf R, Neumann B, et al. German multicenter study analyzing antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam of clinical Meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using a commercially available broth microdilution assay. *Antibiotics*. 2022;11(5):545.
14. Sati H, Carrara E, Savoldi A, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2025;25(9): 1033-43.
15. Tuna A, Bulut H. Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli *Pseudomonas* Ve *Klebsiella* Suşlarının Seftazidim/Avibaktam Duyarlılıklarının Saptanması. *KÜ Tıp Fak Derg*. 2023;25(3):408-13.
16. Uğur M, Genç S. Three year Resistance Profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from intensive care units. *Turk J Intensive Care*. 2019;17(3):130.
17. World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data August 2023. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>. [Erişim tarihi: 08.08.2025]
18. Yakut S, Ulaba A, Eroğlu AA, Özel S, Köse FRA, Zeyrek FY. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Seftazidim-Avibaktam in vitro Duyarlılığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg*. 2024;54(4):288-294.

BİR ŞEHİR HASTANESİNDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ VE EPİDEMİYOLOJİK EĞİLİMLERİNİN İNCELENMESİ (2023-2025)

Abdurrahman GÜLMEZ¹, Selda KÖMEÇ², Ayşe Nur CEYLAN²

A. Gülmez: 0000-0003-3953-5267, S. Kömeç: 0000-0002-6726-0048, A. N. Ceylan: 0000-0002-0049-6873

¹Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, AYDIN

²İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Stenotrophomonas maltophilia, sahip olduğu doğal ve kazanılmış çoklu antibiyotik direnç mekanizmaları nedeniyle sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda giderek önem kazanan fırsatçı bir patojendir. Bu çalışma, 2023–2025 yılları arasında bir şehir hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının antibiyotik direnç profillerini ve epidemiyolojik eğilimlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Retrospektif ve tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada, klinik örneklerden elde edilen tekrarsız *S. maltophilia* izolatları incelenmiştir. Tür tanımlaması Bruker SMART MALDI Biotyper MALDI-TOF MS sistemi ile yapılmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol (SXT) ve levofloksasin (LEV) duyarlılığı BD Phoenix M50 otomatize sistemi ve disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiş; sonuçlar güncel CLSI/EUCAST kriterlerine göre yorumlanmıştır. Seftazidim için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gradient test (bioMérieux Etest) ile belirlenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler Microsoft Excel 16.0 ve IBM SPSS Statistics 26.0 programları kullanılarak yapılmıştır.

Toplam 1.745 benzersiz *S. maltophilia* izolatı analiz edilmiştir. İzolatların çoğu erişkin yoğun bakım ünitelerinden (%49,2) ve solunum yolu örneklerinden (%62,4) elde edilmiştir. Genel direnç oranları SXT için %6,0, LEV için %9,2 olup, SXT direncinde yıllar içinde hafif bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Seftazidim için MİK₅₀ değeri 16 mg/L, MİK₉₀ değeri ise >256 mg/L olarak bulunmuştur.

S. maltophilia, özellikle yoğun bakım ve solunum yolu örneklerinde izole edilen önemli bir sağlık hizmeti ile ilişkili patojen olmaya devam etmektedir. SXT'ye karşı düşük ve azalma eğilimindeki direnç oranı, bu ajanın halen etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Direnç gelişiminin önlenmesi için düzenli sürveyans ve akılcı antibiyotik kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, epidemiyoloji, levofloksasin, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sülfametoksazol

ABSTRACT

Investigation of the Antibiotic Resistance Profiles and Epidemiological Trends of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Isolated from Clinical Specimens in a City Hospital (2023-2025)

Stenotrophomonas maltophilia has emerged as an important opportunistic pathogen associated with healthcare-related infections due to its intrinsic and acquired multidrug resistance mechanisms. This study aimed to evaluate the antibiotic resistance profiles and epidemiological trends of *S. maltophilia* isolates obtained from clinical specimens in a city hospital between 2023 and 2025.

This retrospective, descriptive study included non-duplicate *S. maltophilia* isolates recovered from various clinical samples. Identification was performed using the Bruker SMART MALDI Biotyper MALDI-TOF MS system. Antimicrobial susceptibility to

İletişim adresi: Abdurrahman Gülmez, Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, AYDIN
e-posta: drgulmez@gmail.com

Received/Geliş: 16.10.2025 Accepted/Kabul: 30.11.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Gülmez A, Kömeç S, Ceylan AN. Bir Şehir Hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnç profilleri ve epidemiyolojik eğilimlerinin incelenmesi (2023-2025). ANKEM Derg. 2025;39(3):120-127.

trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) and levofloxacin (LEV) was determined by the BD Phoenix M50 automated system and disk diffusion, interpreted according to current CLSI/EUCAST criteria. Ceftazidime minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by gradient test (bioMérieux Etest). Descriptive analyses were performed using Microsoft Excel 16.0 and IBM SPSS Statistics 26.0.

A total of 1,745 unique *S. maltophilia* isolates were analyzed. Most isolates originated from adult intensive care units (49.2%) and respiratory samples (62.4%). Overall resistance rates were 6.0% for SXT and 9.2% for LEV, with a slight decreasing trend in SXT resistance over the study period. For ceftazidime, the MIC₅₀ was 16 mg/L and the MIC₉₀ was >256 mg/L.

S. maltophilia remains a significant healthcare-associated pathogen, predominantly isolated from intensive care and respiratory specimens. The low and decreasing resistance rate to SXT indicates that this agent remains an effective treatment option. Regular surveillance and rational antibiotic use are crucial to prevent the development of resistance.

Keywords: antibiotic resistance, epidemiology, levofloxacin, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulfamethoxazole

GİRİŞ

Stenotrophomonas maltophilia, son yıllarda hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında önemi giderek artan, non-fermentatif, Gram-negatif, hareketli bir basildir. Su ve toprak gibi çevresel kaynaklarda yaygın olarak bulunmasına rağmen, özellikle hastane ortamında önemli bir fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan, mekanik ventilasyona bağlı, immün sistemi baskılanmış, kistik fibrozisli veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalar, *S. maltophilia* enfeksiyonları için yüksek risk altındadır. Bu bakteri en sık pnömoni, bakteriyemi, yara yeri enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır^(7,26).

S. maltophilia'nın klinik yönetimindeki en büyük engel, sahip olduğu çoklu doğal ve kazanılmış direnç mekanizmalarıdır. Kromozomal olarak kodlanan L1 (metallo-beta-laktamaz) ve L2 (serin-beta-laktamaz) enzimleri, karbapenemler de dahil olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerin çoğuna karşı doğal direnç sağlar. Bu durum, ampirik tedavide sıkça başvurulmuş geniş spektrumlu beta-laktamların *S. maltophilia* enfeksiyonlarına karşı etkisiz kalmasına yol açar⁽¹⁸⁾. Ayrıca, *S. maltophilia*'da bulunan çeşitli dışa atım pompaları ("efflux pumps"), aminoglikozit modifiye edici enzimler ve florokinolon direncinden sorumlu *Smqnr* geni gibi mekanizmalar, terapötik seçenekleri ciddi şekilde kısıtlamaktadır⁽²³⁾. Geleneksel olarak *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde altın standart olarak kabul edilen trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), halen en sık kullanılan ajandır. Ancak, TMP-SXT'ye karşı dirençte de farklı coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır^(4,6). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda TMP-SXT direnç oranlarının %1.3 ila %13 arasında değiştiği bildirilmiştir^(1,2,5,22). Bu durum, tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle yakından takip edilmelidir. Levofloksasin gibi florokinolonlar, TMP-SXT'ye alternatif olarak düşünülen önemli bir gruptur. Bazı meta-analizler, florokinolonların TMP-SXT'ye kıyasla daha düşük mortalite ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür⁽¹⁵⁾. Ancak, bu araştırmalarda seçime dayalı önyargı ("bias") olabileceği belirtilmiştir. *S. maltophilia*'nın farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) hedeflerine ulaşmanın zorluğu ve direnç gelişim potansiyeli de bu ajanların kullanımını sınırlamaktadır⁽³⁾. Seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler, *S. maltophilia*'nın doğal direnç mekanizmaları (örneğin L1/L2 β-laktamazlar) nedeniyle genellikle etkisiz kabul edilir⁽¹⁴⁾. Ancak, bazı izolatların düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri gösterebilmesi ve potansiyel kombinasyon tedavilerindeki rolü nedeniyle duyarlılık profillerinin izlenmesi epidemiyolojik açıdan önem taşımaktadır^(20,21).

S. maltophilia'nın antimikrobiyal duyarlılık testlerinin standardizasyonu ve yorumlanması da ayrı bir zorluktur. Test sonuçları, kullanılan besiyeri, inkübasyon koşulları ve test yöntemine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle hem EUCAST hem de CLSI gibi uluslararası kılavuzların standartlarına uygun olarak yapılan testler ve bu kılavuzlar arasındaki yorum farklılıklarının dikkate alınması, yerel direnç verilerinin doğru değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Bu çalışma, hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında üç yıllık bir süreçte (2023-2025) klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia* suşlarının TMP-SXT, levofloksasin ve seftazidime karşı duyarlılık profillerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın ikincil hedefleri ise; direnç oranlarının yıllara göre ve

özellikle YBÜ'leri başta olmak üzere servis türlerine göre değişimini ortaya koymak ve bu veriler ışığında hastanemizin ve ülkemizin ampirik tedavi protokollerine ve enfeksiyon kontrol politikalarına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında yürütülen, retrospektif ve tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışma periyodu, 1 Ocak 2023 ile 31 Eylül 2025 arasını kapsamaktadır. Bu dönemde, hastanenin yataklı servislerinden ve polikliniklerinden gönderilen tüm kültür örneklerinden (kan, idrar, balgam, trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, yara, kateter vb.) izole edilen *S. maltophilia* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla kez üreme olması halinde, sadece ilk izole edilen suş değerlendirilmiştir.

Çalışma verileri, Laboratuvar Bilgi Sistemi (LBS) kayıtlarından retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir. Her izolata ait veri olarak hastanın yaşı, cinsiyeti, örneğin alındığı servis (Yoğun Bakım Ünitesi, Dahili Bilimler, Cerrahi Bilimler vb.), yatış tarihi, örnek türü, izolasyon tarihi ve antibiyotik duyarlılık testi (ADT) sonuçları kaydedilmiştir.

Klinik örneklerden yapılan ekimler sonrası, uygun besiyerlerinde üreyen şüpheli koloniler Bruker SMART MALDI Biotyper MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) (Bruker Daltonics GmbH, Almanya) kullanılarak tür düzeyine tanımlanmıştır.

TMP-SXT ve levofloksasin için antibiyotik duyarlılığı, BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize antibiyogram sistemi ve Kirby–Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Sonuçlar, testin uygulandığı dönemde geçerli olan CLSI (M100, 33-35. Baskı) ve EUCAST (v13.0-v15.0) kılavuzlarına göre “Duyarlı (S)”, “Duyarlı Yüksek Dozda (I)” ve “Dirençli (R)” olarak değerlendirilmiştir. EUCAST’ın 2025 yılı itibarıyla (v15.0) TMP-SXT direnç sınırını >4 mg/L’den >2 mg/L’ye düşürme kararı analizlerde dikkate alınmış ve bu yeni sınır değer geriye dönük olarak tüm izolatlara uygulanmıştır.

Seftazidim için antibiyotik duyarlılığı, gradient test (Etest®, BioMérieux, Fransa) yöntemiyle belirlenmiştir. Elde edilen MİK değerleri (mg/L) kaydedilmiş, *S. maltophilia*’nın β -laktamlara doğal dirençli olması nedeniyle kategorik yorumlama (S/I/R) yapılmamış; veriler yalnızca MİK₅₀–MİK₉₀ dağılımı ve popülasyon analizi amacıyla kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler Microsoft Excel yazılımı (Microsoft Corporation, Redmond, WA, ABD; sürüm 16.0) ve IBM SPSS Statistics yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD; sürüm 26.0) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

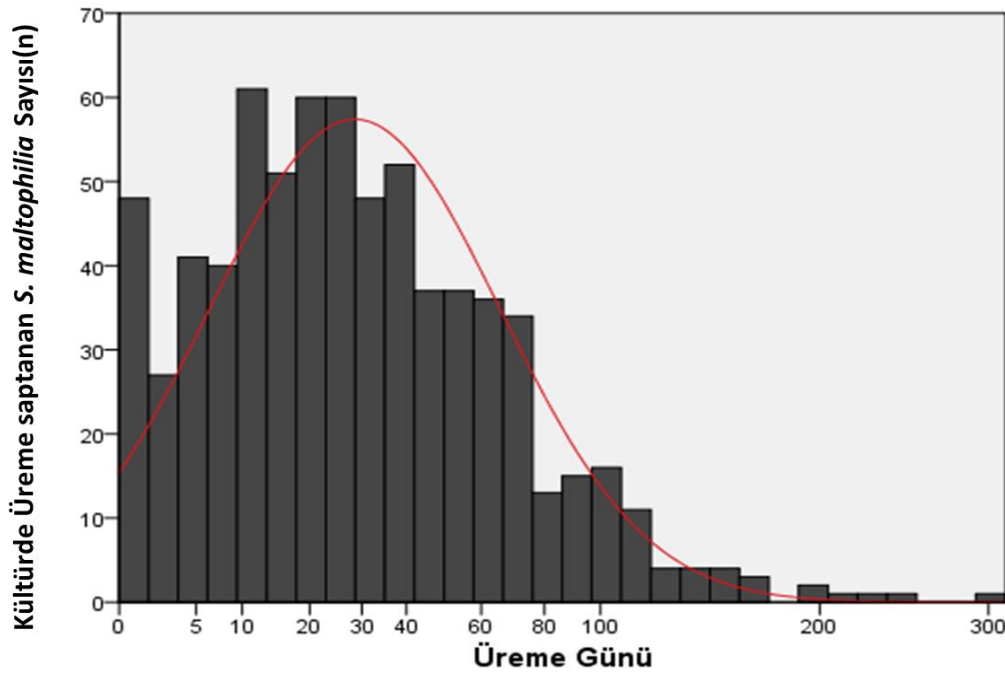
BULGULAR

Çalışma kapsamında, 2023–2025 yılları arasında klinik örneklerden toplam 3227 *S. maltophilia* üremesi saptandı. Aynı hastaya ait birden fazla üremesi olan durumlarda ilk izolat çalışmaya dahil edilerek benzersiz 1745 izolat bulundu. İzolatların büyük çoğunluğu erişkin hastalardan (%94.5) elde edilirken, çocuk olguların oranı %5.5 olarak belirlendi. Klinik birimlere göre değerlendirildiğinde, en yüksek izolasyon oranı YBÜ’lerde (%49.2) saptandı. Bunu erişkin servisleri (%42.4) ve poliklinik örnekleri (%2.2) izledi. Çocuk grubunda ise üremelerin çoğu servis kaynaklı (%5.5) iken, çocuk YBÜ’lerden izolat elde edilmedi. Örnek türlerine göre incelendiğinde, en sık *S. maltophilia* üremesi solunum örneklerinde (%62.4) olup bunu idrar (%14.6), kan (%8.1), deri ve yumuşak doku örnekleri (%14.3), steril vücut sıvıları (%0.3) izledi. Solunum örneklerinden elde edilen izolasyonların önemli bir kısmı erişkin yoğun bakım hastalarına aitti (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alınan *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının elde edildikleri klinik örneklerin hasta yaş grubu ve hastaların bulunduğu kliniklere göre dağılımı.

İzole Edilen Klinik	Alt solunum yolu (n)	Nazofarenks (n)	İdrar (n)	Kan (n)	Deri ve yumuşak doku (n)	Steril vücut sıvısı (n)	Toplam [n (%)]
Çocuk - Servis	40	2	19	7	25	3	96 (5.5)
Çocuk - Yoğun Bakım	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)
Çocuk - Poliklinik	10	0	2	1	0	0	13 (0.7)
Erişkin - Servis	318	2	199	42	177	1	739 (42.4)
Erişkin - Yoğun Bakım	715	0	23	84	35	1	858 (49.2)
Erişkin - Poliklinik	6	0	12	7	13	1	39 (2.2)
Toplam	1089	4	255	141	250	6	1745 (100.0)

Yatan hastalarda *S. maltophilia* üremelerinin hastaneye yatıştan sonraki günlere göre dağılımı incelendiğinde, üremenin ortaya çıktığı günler 0 ile 303 arasında değişmekte olup, ortalama üreme gününün 35.97 ± 36.51 ve median değerin 24. gün olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



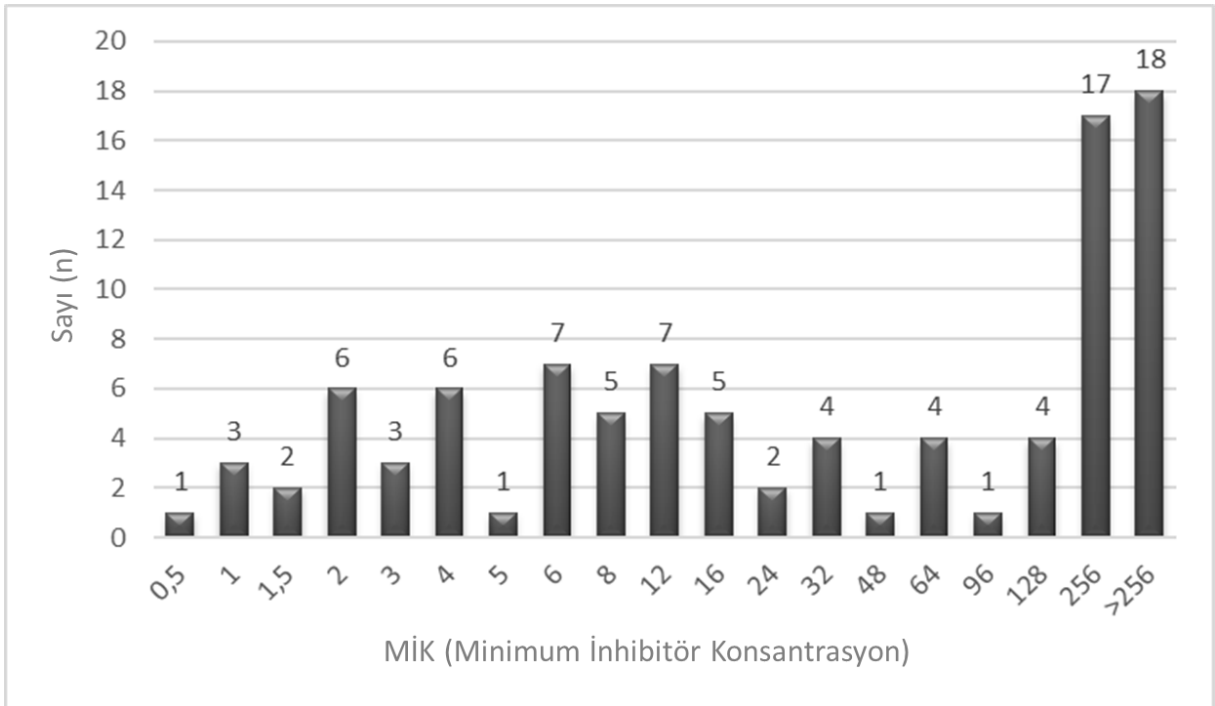
Şekil 1. Yatan hastalarda yatış sonrası *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi saptanan ilk günün hastalarda dağılımı.

Üç yıllık dönem genelinde değerlendirildiğinde, izolatların %6.0'ında TMP-SXT, %9.2'sinde levofloksasin direnci tespit edildi. Yıllara göre direnç oranlarında dalgalanmalar görülmekle birlikte, genel eğilimin TMP-SXT direncinde hafif azalma, levofloksasin direncinde ise görece stabil bir seyir yönünde olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2. 2023-2025 yılları arasında izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ve levofloksasin (LEV) dirençli izolat sayıları ve oranları (%).

Yıl	TMP-SMX (n) (Dirençli/Toplam)	TMP-SMX Direnç (%)	LEV (n) (Dirençli/Toplam)	LEV Direnç (%)
2023	48 / 549	8.7	42 / 512	8.2
2024	36 / 645	5.6	63 / 632	10.0
2025	16 / 479	3.3	6 / 63	9.5
Toplam / Genel	100 / 1673	6.0	111 / 1207	9.2

Seftazidim duyarlılığı için 97 izolattan elde edilen MİK değerleri 0.5–>256 mg/L aralığında bulundu (Şekil 2). İzolatların MİK değerleri incelendiğinde, ≥ 256 mg/L düzeyinde kümelenme gözlemlendi. Seftazidim için MİK₅₀ değeri 16 mg/L, MİK₉₀ değeri ise >256 mg/L olarak hesaplandı.



Şekil 2. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında seftazidim için gradient test yöntemiyle belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin dağılımı (n=97).

TARTIŞMA

Bu çalışma, bir şehir hastanesinde üç yıllık bir dönemde izole edilen *S. maltophilia* suşlarının epidemiyolojik özelliklerini ve antibiyotik direnç profillerini kapsamlı bir şekilde incelemektedir. Çalışmamızın en önemli bulguları; *S. maltophilia*'nın ağırlıklı olarak erişkin YBÜ'lerde, solunum yolu örneklerinden ve hastaneye yatışın ileri dönemlerinde izole edilen bir nosokomiyal patojen olduğunu göstermektedir. Ayrıca, temel tedavi ajanı olan TMP-SMX için direnç oranının oldukça düşük olduğu (%6.0) ve yıllar içinde azalma eğilimi gösterdiği, levofloksasin direncinin ise görece stabil (%9.2) seyrettiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda izolatların %94.5'inin erişkin hastalardan ve bu izolatların da büyük çoğunluğunun (%49.2) erişkin YBÜ'den elde edilmesi, *S. maltophilia*'nın YBÜ'lerdeki önemine işaret etmektedir. Örnek türü dağılımında solunum yolu örneklerinin (%62.4) baskın olması da özellikle ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) etkeni olarak *S. maltophilia*'nın rolünü destekleyen yerel ve küresel verilerle tutarlıdır^(19,24-26) (Tablo 1).

Yatan hastalarda üreme zamanı incelendiğinde, ortalama üreme günü 35.97 ± 36.51 olarak bulunmuş, medyan değer 24. gün olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, patojenin sıklıkla uzamış yatış süresi olan hastalarda izole edildiğini göstermekte ve uzun süreli hastane yatışı, invaziv girişimler ile geniş spektrumlu antibiyotik maruziyetinin *S. maltophilia* enfeksiyonu için önemli risk faktörleri arasında yer aldığı literatürdeki diğer araştırmalar ile benzer bulunmuştur^(3,26).

Çalışmamızda izolatların %2.9'unun poliklinik hastalarından elde edilmiş olması, *S. maltophilia*'nın yalnızca sağlık hizmeti ile ilişkili değil, aynı zamanda toplumda fırsatçı enfeksiyonlara da neden olabileceğini göstermektedir. Bu durum, çevresel rezervuarların (su, toprak vb.) toplumdaki bireyler için potansiyel kaynak oluşturabileceğini ve özellikle kronik akciğer hastalığı, kistik fibrozis veya sık sağlık hizmeti teması olan bireylerde klinik olarak önem taşıdığını düşündürmektedir^(9,10,17,26).

S. maltophilia birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır⁽¹³⁾. Çalışmamızda TMP-SXT için saptanan %6.0'lık genel direnç oranı, *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde bu ajanın hastanemizde halen ilk seçenek olarak geçerliliğini koruduğunu göstermektedir. Bu oran, Türkiye'de yapılan ve %1.3 ile %13 arasında değişen direnç oranları bildiren çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur^(2,5,22,27). Global meta-analizler, TMP-SXT direncinde coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar olduğunu, Meksika ve Macaristan gibi ülkelerde daha yüksek oranlar bildirildiğini göstermektedir^(2,4,6). Çalışmamızda yıllara göre TMP-SXT direncinde gözlenen düşüş eğilimi (2023'te %8.7'den 2025'te %3.3'e), özellikle dikkat çekicidir ve hastanemizde uygulanan akılcı antibiyotik kullanım politikalarının veya enfeksiyon kontrol önlemlerinin olumlu bir yansıması olabilir. Bu durum, lokal sürveyans verilerinin ne kadar dinamik ve değerli olduğunun bir kanıtıdır.

TMP-SXT'ye alternatif olarak kabul edilen levofloksasin için çalışmamızda saptadığımız %9.2'lik direnç oranı, bu ajanın bazı seçilmiş olgularda terapötik seçenek olabileceğini göstermektedir. Türkiye'de yayımlanan çalışmalarda levofloksasin direncinin %0.7-%20 arasında değiştiği bildirilmiş^(2,5,8,27), dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda bu oran genellikle %10'un altında rapor edilmektedir⁽¹¹⁾. Bazı meta-analiz ve derleme çalışmaları levofloksasinin TMP-SXT'ye kıyasla benzer klinik sonuçlarla ilişkilendirilebileceğini öne sürerken⁽¹²⁾, direnç gelişme potansiyeli ve farmakokinetik/farmakodinamik hedeflere ulaşmadaki zorluklar bu ajanın kullanımında tedbirli olunmasını gerektirmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda levofloksasin direncindeki görece stabil seyir, hastanemizde bu ajanın kullanımının henüz belirgin bir direnç baskısı yaratmadığını düşündürmektedir.

Seftazidim için elde ettiğimiz MİK değerleri, beklendiği gibi *S. maltophilia*'nın bu ajana karşı doğal direncini yansıtmaktadır. MİK₅₀ değerinin 16 mg/L, MİK₉₀ değerinin ise >256 mg/L gibi çok yüksek değerlere ulaşması, izolatların büyük çoğunluğunun klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarla inhibe edilemeyeceğini göstermektedir. Bu bulgu, L1 ve L2 beta-laktamazlarının varlığı nedeniyle seftazidimin monoterapi için uygun bir seçenek olmadığını teyit etmektedir^(14,18). Ancak, çalışmamızda saptanan geniş MİK aralığı (0,5-256 mg/L) ve düşük MİK değerlerine sahip alt popülasyonların varlığı klinik açıdan önemlidir. Literatürde, seftazidimin özellikle TMP-SXT veya florokinolonlar ile kombine edildiğinde, yüksek MİK değerlerine sahip dirençli suşlarda dahi sinerjistik etki gösterebildiği ve bakteriyel eradikasyona katkı sağladığı bildirilmektedir⁽²⁰⁾. Bu nedenle, rutin duyarlılık testlerinde dirençli bulunsa bile, MİK düzeyinin bilinmesi, çoklu ilaç direnci gösteren zorlu vakalarda kombinasyon rejimlerinin planlanması açısından klinisyene yol gösterici olabilir. Ayrıca yakın tarihli bir araştırma, geleneksel *in vitro* testlerde dirençli görünen bazı suşlara karşı seftazidimin *in vivo* ortamda etkinlik gösterebileceğini ortaya koyarak, bu ajanın rolünün yeniden değerlendirilmesi gerektiğinden bahsetmektedir⁽²¹⁾.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, üç yıllık geniş bir dönemi kapsamı, büyük bir izolat sayısına (n=1745) sahip olması ve tanımlamada MALDI-TOF MS gibi güvenilir bir yöntemin kullanılması bulunmaktadır. Ancak bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Retrospektif tasarımı nedeniyle klinik veriler (hastanın altta yatan hastalıkları, aldığı önceki antibiyotikler, tedavi sonuçları) standardize edilememiştir. Özellikle çalışmamızda solunum yolu örneklerinin yüksek oranda (%62.4) izole edilmesine rağmen, bu izolatların klinik enfeksiyon mu yoksa kolonizasyon mu olduğunu ayırt etmede kullanılabilecek C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin düzeyleri veya radyolojik bulgular gibi spesifik enfeksiyon belirteçlerine ait verilere ulaşamamıştır. Bu nedenle, özellikle yoğun bakım hastalarından elde edilen solunum yolu izolatlarının bir kısmının kolonizasyon olabileceği ve bunun VIP tanısı için klinik korelasyon gerektirdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, saptanan direnç oranları ile klinik sonuçlar arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ayrıca, çalışma tek merkezli olup sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır ve direnç mekanizmalarını aydınlatacak moleküler analizler yapılmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma, *S. maltophilia*'nın hastanemizde önemli bir sağlık hizmetleri ile ilişkili patojen olduğunu ve özellikle YBÜ hastaları ile uzun süreli hastane yatışı olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına yol açtığını göstermiştir. TMP-SMX, düşük ve azalma eğilimindeki direnç oranıyla ampirik ve hedefe yönelik tedavide ilk seçenek olma özelliğini korumaktadır. Levofloksasin ise geçerli bir alternatif olarak görülmektedir. Direnç paternlerindeki dinamik değişimler göz önüne alındığında, *S. maltophilia* izolatlarının süveyansının düzenli olarak devam etmesi, akılcı antibiyotik kullanım politikalarının sürdürülmesi ve tedavi protokollerinin yerel verilere göre güncellenmesi kritik öneme sahiptir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 2 No'lu Etik Kurulu'ndan 2025-395 sayılı onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Approval: Approval numbered 2025-395 was obtained from the Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Scientific Research Ethics Committee No. 2 for this study.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support was received for this study.

KAYNAKLAR

1. Akkaya Y, Yılmaz AM, Nalça Erdin B, Kılıç IH, Aşçı Toraman Z. Distribution and antibiotic susceptibilities of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates detected in Ümraniye Training and Research Hospital. East J Med. 2025;30(3):354-60. <https://doi.org/10.5505/ejm.2025.40111>.
2. Arslan GK ETF, Doğan M. Sınırlı antibiyotik seçeneği olan *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarında antibiyotik direnç profili. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):334-40. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2021.26817>.
3. Baek JH, Kim CO, Jeong SJ, et al. Clinical factors associated with acquisition of resistance to levofloxacin in *Stenotrophomonas maltophilia*. Yonsei Med J. 2014;55(4):987-93. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.4.987>.
4. Banar M, Sattari-Maraji A, Bayatinejad G, et al. Global prevalence and antibiotic resistance in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2023;10:1163439. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163439>.
5. Bilgin M İH, Başbulut E, Mutlu Yılmaz E. *Stenotrophomonas maltophilia* klinik suşlarında antimikrobiyal direnç: 10 yıllık süveyans. ANKEM Derg. 2022;36(1):16-22. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1107833>.
6. Bostanghadiri N, Sholeh M, Navidifar T, et al. Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2024;23(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00685-4>.
7. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev. 2012;25(1):2-41. <https://doi.org/10.1128/cmr.00019-11>.
8. Dağı H AU, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2011;25(1):27-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.27>.
9. Elg Abu Elhassan U, Alghamdi A, Mahmoud I, et al. Severe community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia In 80-Year-Old Hypertensive Male Patient. Chest. 2023;164(4):A749-A50. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.07.554>.
10. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(7):719-30. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0709-5>.
11. Gajdács M, Urbán E. Prevalence and Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in Respiratory Tract Samples: A 10-Year Epidemiological Snapshot. Health Serv Res Manag Epidemiol. 2019;6:2333392819870774. <https://doi.org/10.1177/2333392819870774>.

12. Gibb J, Wong DW. Antimicrobial treatment strategies for *Stenotrophomonas maltophilia*: A focus on novel therapies. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1226. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101226>.
13. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(4):335-47. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730178>.
14. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms*. 2022;10(12):2506. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122506>.
15. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(5):546-54. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.008>.
16. Kullar R, Wenzler E, Alexander J, Goldstein EJC. Overcoming *Stenotrophomonas maltophilia* Resistance for a More Rational Therapeutic Approach. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac095. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac095>.
17. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):312-23. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70083-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0).
18. Mojica MF, Rutter J, Taracila MA, et al. 1437. Biochemical characterization of L1 and L2 β -lactamases from clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(Suppl 1):S723. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1618>.
19. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care*. 2006;10(5):R143. <https://doi.org/10.1186/cc5063>.
20. Payaslıoğlu M, Başkiliç R, Kazak E, Akalin H. In Vitro Synergy Evaluation of Trimethoprim/Sulfamethoxazole Combined with Levofloxacin and Ceftazidime Against *Stenotrophomonas maltophilia*: A Comparative Study Using Checkerboard and Gradient Diffusion Methods. *Acta Microbiol Hell*. 2025;70(3):37. <https://doi.org/10.3390/amh70030037>.
21. Phillips MC, Lee B, Miller SL, et al. Ceftazidime retains in vivo efficacy against strains of *Stenotrophomonas maltophilia* for which traditional testing predicts resistance. *mSphere*. 2025;10(6):e00840-24. <https://doi.org/doi:10.1128/msphere.00840-24>.
22. Sadiç B BS, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. *Stenotrophomonas maltophilia*: Results of antimicrobial susceptibility testing and in vitro activity of the combination of ceftazidime and moxifloxacin. *Klinik Derg*. 2019;32(1):29-34. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.08>.
23. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front Microbiol*. 2015;6:658. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00658>.
24. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1419-28. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1459-8>.
25. Sezen AI, Ozdemir YE, Yeşilbağ Z, et al. Seven-year evaluation of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in a university-affiliated hospital. *J Infect Dev Ctries*. 2025;19(4):498-503. <https://doi.org/10.3855/jidc.20243>.
26. Wang N, Tang C, Wang L. Risk Factors for Acquired *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:808391. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.808391>.
27. Zafer H, Tuncer ÖZ, Mücahide Esra K. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antimikrobiyal Direnci Açısından İncelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(1):44-8. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.044>.

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI İÇİN AMPİRİK ANTİBİYOTİK REÇETELEME UYGULAMALARI: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Mehmet Akif GÜN, Önder HANCI

M.A. Gün: 0000-0003-1286-7157, Ö. Hancı: 0000-0002-5173-8633

19 Mayıs İlçe Devlet Hastanesi, SAMSUN

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Enfeksiyon hastalıklarında tedavi için rasyonel antibiyotik seçimi, antimikrobiyal direncin önlenmesinde önemli bir basamaktır. Bu çalışmada idrar kültürü yapılamayan bir ilçe merkezi hastanesinde idrar yolu enfeksiyonları (İYE) için ampirik antibiyotik reçeteleme uygulamaları değerlendirilmiş ve klinik kılavuzlara uyum düzeyi ve hasta demografisine göre farklılıklar incelenmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı 19 Mayıs İlçe Devlet Hastanesi'nde 01.08.2022–30.10.2022 tarihleri arasında İYE tanısı alan 370 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Dâhil edilme kriterleri olarak ICD-10 kodları ile doğrulanmış İYE tanısı ve antibiyotik reçetesi bulunması belirlendi. Tekrarlayan İYE öyküsü olan, klinik olarak piyelonefrit düşünülen hastalar veya başka bir enfeksiyon nedeniyle antibiyotik kullanan hastalar dışlandı. Veriler hasta kayıt sisteminden elde edildi. Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 programı ile yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, yaş gruplarına göre antibiyotik seçimi için lojistik regresyon analizi uygulandı. Florokinolonlar (örn. siprofloksasin) ve üçüncü nesil sefalosporinler (sefiksime, sefpodoksime, sefdinir ve parenteral uygulanan seftriakson) geniş spektrumlu antibiyotikler olarak sınıflandırıldı

Hastaların %88.9'u kadın, %11.1'i erkekti. Ortalama yaş 46.0±22.9 idi. Pediatrik grup 50 hasta (%13.5), erişkin grup 320 hasta (%86.5) idi. Başvurular en sık acil servisten (%39.2) yapıldı. En sık reçete edilen antibiyotik fosfomisin (%62.5) idi; bunu nitrofurantoin (%29.6) ve siprofloksasin (%26.6) izledi. Pediatrik hastalarda amoksisilin-klavulanat (%33.3) ve sefuroksime (%33.3) öne çıktı. Erişkinlerde fosfomisin (%62.5) ve siprofloksasin (%26.6) baskındı. Yaşlı hastalarda (≥65 yaş) geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Lojistik regresyon analizinde yaşlı olmak (OR: 2.1; %95 CI: 1.2–3.8) geniş spektrumlu antibiyotik reçetelenmesi ile bağımsız ilişkiliydi.

Sonuç olarak fosfomisin ve nitrofurantoinin ampirik tedavide öncelikli olarak tercih edilmesi uluslararası kılavuzlarla uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte siprofloksasin kullanımının halen yüksek olması ve yaşlı hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere yönelimin belirginleşmesi, akılcı antibiyotik kullanımının sağlanmasında önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır. Çalışma, küçük merkezlerde laboratuvar altyapısının güçlendirilerek kültür-antibiyoqram sonuçlarının klinik karar süreçlerine entegrasyonunun sağlanması gereğini, antimikrobiyal direnç süreyansının düzenli uygulanmasının zorunluluğunu ve hekimlere yönelik sürekli eğitimin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, idrar yolu enfeksiyonları, fosfomisin, nitrofurantoin, siprofloksasin

ABSTRACT

Empirical Antibiotic Prescribing Practices for Urinary Tract Infections: A Single-Center Retrospective Study

Rational antibiotic selection for the treatment of infectious diseases is an important step in preventing antimicrobial resistance. This study evaluated empirical antibiotic prescribing practices for urinary tract infections (UTIs), examining

İletişim adresi: Mehmet Akif Gün. 19 Mayıs İlçe Devlet Hastanesi, SAMSUN

e-posta: makifgun@gmail.com

Received/Geliş: 30.10.2025 Accepted/Kabul: 12.12.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Gün MA, Hancı Ö. İdrar yolu enfeksiyonları için ampirik antibiyotik reçeteleme uygulamaları: Tek merkezli retrospektif çalışma. ANKEM Derg. 2025;39(3):128-134.

compliance with clinical guidelines and differences based on patient demographics in a district hospital where urine cultures cannot be performed.

Data from 370 patients diagnosed with UTI between August 1, 2022, and October 30, 2022, at the 19 Mayıs District State Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Turkey were retrospectively reviewed. Inclusion criteria were determined as UTI diagnosis confirmed by ICD-10 codes and presence of an antibiotic prescription. Patients with a history of recurrent UTI, those clinically suspected of having pyelonephritis, or those taking antibiotics for another infection were excluded. Data were obtained from the patient record system. Analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 program. The chi-square test was used for categorical variables, and logistic regression analysis was employed for antibiotic selection based on age groups. Fluoroquinolones (e.g., ciprofloxacin) and third-generation cephalosporins (cefixime, cefpodoxime, cefdinir, and parenterally administered ceftriaxone) were categorized as broad-spectrum antibiotics.

The patient population consisted of 88.9% females and 11.1% males. The mean age was 46.0±22.9. The pediatric group consisted of 50 patients (13.5%), and the adult group consisted of 320 patients (86.5%). The most common point of contact was the emergency department (39.2%). The most frequently prescribed antibiotic was fosfomycin (62.5%), followed by nitrofurantoin (29.6%) and ciprofloxacin (26.6%). Amoxicillin-clavulanate (33.3%) and cefuroxime axetil (33.3%) were the most commonly used antibiotics in pediatric patients. In adults, fosfomycin (62.5%) and ciprofloxacin (26.6%) were the predominant antibiotics. An increase in the use of broad-spectrum antibiotics in elderly patients (aged 65 years or older) was found to be statistically significant ($p < 0.05$). In the logistic regression analysis, being elderly (OR: 2.1; 95% CI: 1.2–3.8) was independently associated with the use of broad-spectrum antibiotics.

As a result, the preference of fosfomycin and nitrofurantoin for empirical treatment was found to be consistent with international guidelines. However, the continued high use of ciprofloxacin and the marked tendency toward broad-spectrum antibiotics in elderly patients pose significant limitations to ensuring rational antibiotic use. The study highlights the need to strengthen laboratory infrastructure in small centers and ensure the integration of culture and antibiogram results into clinical decision-making processes, the necessity of regular antimicrobial resistance surveillance, and the importance of continuous education for physicians.

Keywords: antimicrobial resistance, ciprofloxacin, fosfomycin, nitrofurantoin, urinary tract infections

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), prevalansı yüksek, morbiditeye yol açan enfeksiyonlar arasında yer almakta ve dünya çapında sağlık sistemlerine ekonomik ve klinik yük getirmektedir^(5,6,13). Kadınlarda daha sık görülmekte ve çoğu zaman mikrobiyolojik doğrulama yapılmadan ampirik antibiyotik tedavisi ile yönetilmektedir. Ancak bu yaklaşım, uygunsuz antibiyotik reçetelemenin ve artan antimikrobiyal direnç oranlarının önemli nedenlerinden biridir^(2,8,10,11).

Yerel direnç paternleri farklılık gösterebildiğinden, bağlama özgü kılavuzlar ve düzenli surveyans verileri büyük önem taşımaktadır^(1,12). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) 2022 kılavuzları ve NICE 2018 kılavuzu fosfomisin ve nitrofurantoini ilk basamak tedavi seçenekleri arasında önermekte, florokinolonların (örneğin siprofloksasin) ampirik kullanımını ise direnç oranlarının yüksekliği nedeniyle sınırlamaktadır^(4,15). Akut sistitte ampirik antibiyotik seçimi direnç oranları dikkate alınarak yapılmalı; trimetoprim-sülfametoksazol, fosfomisin ve nitrofurantoin ilk basamakta, florokinolonlar ise komplike olgularda kullanılmalıdır⁽⁹⁾.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda siprofloksasin reçeteleme oranlarının halen yüksek olduğu gösterilmiştir^(1,3,12). Bu durum, klinik alışkanlıklar, reçete kolaylığı ve hasta beklentileri ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada, tek merkezde ampirik antibiyotik reçeteleme uygulamalarının retrospektif analizi yapılmış, mevcut kılavuzlara uyum düzeyi ve demografik özelliklere göre antibiyotik seçimindeki farklılıklar değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı 19 Mayıs İlçe Devlet Hastanesi’nde 01.08.2022–30.10.2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Merkezimizde idrar kültürü çalışılmadığından, İYE tanısı klinik değerlendirme, idrar tahlili bulguları ve ICD kodları temel alınarak konuldu. Hasta dosyalarının önemli bir bölümünde başvuru semptomlarının ayrıntılı olarak kayıtlı olmaması nedeniyle semptom dağılımı tüm olgular için raporlanamadı. Mevcut kayıtlarda yer alan semptomlar (dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı, ateş vb.) açıklayıcı not olarak verildi.

Dahil edilme kriterleri:

- ICD-10 kodlarıyla (N30, N30.0, N30.2, N30.9, N39.0, O23.3, O23.4, O86.2) doğrulanmış İYE tanısı
- Antibiyotik reçetesi bulunan hastalar

Dışlama kriterleri:

- Tekrarlayan İYE öyküsü olan hastalar, klinik olarak piyelonefrit düşünülen hastalar
- Başka bir odak enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik alan hastalar
- Eksik klinik kaydı bulunan hastalar

İstatistiksel analiz:

Veriler SPSS 25.0 (IBM Corp., 2017) programında analiz edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Yaş ve cinsiyet gibi faktörlerle antibiyotik seçimi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla lojistik regresyon modeli kuruldu ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Florokinolonlar (örn. siprofloksasin) ve üçüncü nesil sefalosporinler (sefiksime, sefpodoksime, sefdinir ve parenteral uygulanan seftriakson) geniş spektrumlu antibiyotikler olarak sınıflandırıldı.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (OMÜ KAEK No:2022/497). Çalışma retrospektif olarak planlandığından, katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmadı.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan 370 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de verildi. Hastaların büyük çoğunluğunun kadın (%88.9) olduğu ve 18-64 yaş arasında oldukları gözlemlendi. Hastaların en sık başvurduğu birim acil servisi (%39.2).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen ICD10 kodlarına göre idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış hastaların demografik özellikleri.

Hasta Özellikleri	n	%
Yaş Grupları		
0-17 yaş	50	13.5
18-45 yaş	123	33.2
46-64 yaş	104	28.1
65 yaş ve üzeri	93	25.1
Cinsiyet		
Kadın	329	88.9
Erkek	41	11.1
Başvurulan Poliklinik		
Acil Servis	145	39.2
İç Hastalıkları	123	33.2
Aile Hekimliği	69	18.6
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	33	8.9
Toplam	370	100

Hastalara idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile reçete edilen antibiyotikler Tablo 2’de verildi. En sık kullanılan antimikrobiyal ajanın fosfomisin (%62.5) olduğu görüldü. İkinci ve üçüncü sırada nitrofurantoin (%29.6) ve siprofloksasin (%26.6) yer aldı. Ayrıca, 370 hastanın 167’sinin (%45) iki, dokuzunun (%2) ise üç farklı antibiyotik kullandığı belirlendi. En sık görülen ikili antibiyotik kombinasyonları fosfomisin + siprofloksasin (%28.7) oldu. Bu kombinasyonu fosfomisin + nitrofurantoin (%23.4) ve nitrofurantoin + siprofloksasin (%18.6) izledi. En sık görülen üçlü antibiyotik kombinasyonu fosfomisin + nitrofurantoin + siprofloksasin (%55.5) oldu.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen ICD10 kodlarına göre idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış hastalara (n=370*) reçete edilen antibiyotiklerin hastalara dağılımı.

Antibiyotik	n	%
Fosfomisin	231	62.5
Nitrofurantoin	111	30.0
Siprofloksasin	99	26.6
Sefiksim	33	9
Trimetoprim-sülfametoksazol	23	6
Sefuroksim aksetil	11	3
Sefdinir	10	2.7
Sefpodoksım	9	2.4
Amoksisilin-klavulanat	7	1.9
Seftriakson	6	1.6
Sefadroksil	3	0.8
Ampisilin	2	0.6
Sefaklor	1	0.3

* 370 hastanın 167'si (%45) ikili antibiyotik, dokuzu (%2) ise üçlü antibiyotik almıştır (reçetelenen antibiyotik sayısı = 546).

Pediyatrik grupta (n=50) en sık reçete edilen antibiyotikler amoksisilin-klavulanat (%33.3) ve sefuroksim aksetil (%33.3) idi. Fosfomisin kullanımı sınırlıydı (%6.0).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen ICD10 kodlarına göre idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış pediyatrik hastalarda (n=50) antibiyotik tercihlerinin polikliniklere göre dağılımı.

Antibiyotikler	Çocuk Hastalıkları	Sağlığı	Poliklinikler ve Acil Servis		Aile Hekimliği		Toplam		p**
			n	%	n	%	n	%	
Sefiksim	25 _a	75.8 _a	1 _b	11.1 _b	0 _b	0.0 _b	26	52.0	<0.05
Nitrofurantoin	19 _a	57.6 _a	1 _b	11.1 _b	5 _b	62.5 _b	25	50.0	0.035
Sefuroksim aksetil	2 _a	6.1 _a	3 _a	33.3 _a	0 _b	0.0 _b	5	10.0	0.032
Fosfomisin	0 _a	0 _a	1 _{a,b}	11.1 _{a,b}	2 _b	25.0 _b	3	6.0	<0.05
Diğer	3 _a	9 _a	5 _b	55.5 _b	2 _{a,b}	25.0 _{a,b}	10	20.0	<0.05

* Birden fazla antibiyotik alan hastalar için reçetelenen tüm antibiyotikler dahil edilmiştir.

** Ki kare testi

Not: Post-hoc analiz (bonferroni düzeltmeli z testi) sonucu aynı alt harf simgesi olan değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Erişkinlerde fosfomisin (%62.5) ve siprofloksasin (%26.6) kullanımı ön plandaydı. Cinsiyetler arasında farklılık saptandı. Fosfomisin kadınlarda %69.3, erkeklerde %27.3 oranında reçete edilirken; siprofloksasin erkeklerde (%36.4) daha yüksek oranda reçetelendi. Erişkin hastalarda reçete edilen antibiyotiklerin başvuru polikliniklere göre dağılımı Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen ICD10 kodlarına göre idrar yolu enfeksiyonu tanısı almış erişkin hastalarda (n=320*) antibiyotik tercihlerinin polikliniklere göre dağılımı.

Antibiyotikler	Poliklinikler						Toplam	p**	
	Acil Servis		İç Hastalıkları		Aile Hekimliği				
	n	%	n	%	n	%			
Fosfomisin	120 _a	88.2 _a	91 _b	74.0 _b	17 _c	27.9 _c	228	71.3	<0.05
Siprofloksasin	77 _a	56.6 _a	8 _b	6.5 _b	13 _c	21.3 _c	98	30.6	<0.05
Nitrofurantoin	45 _a	33.1 _a	27 _a	22.0 _a	14 _a	23.0 _a	86	26.9	0.097
Trimetoprim-sülfametoksazol	3 _a	2 _a	1 _a	0.8 _a	17 _b	27.8 _b	21	6.5	<0.05
Diğer	9 _a	6.6 _a	31 _b	25.0 _b	5 _a	8.1 _a	45	14.0	<0.05

* Birden fazla antibiyotik alan hastalar için reçetelenen tüm antibiyotikler dahil edilmiştir.

** Ki kare testi

Not: Post-hoc analiz (bonferroni düzeltmeli z testi) sonucu aynı alt harf simgesi olan değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Hasta kayıtlarındaki semptom eksiklikleri nedeniyle başvuru şikâyetleri tüm hastalarda ayrıntılı olarak değerlendirilemedi. Mevcut veriler doğrultusunda en sık bildirilen semptomların İYE olgularında beklenenler (dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı ve ateş) olduğu belirlendi.

Yaşlı hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik reçetelenmesi anlamlı derecede daha sık saptandı (p<0.05). Lojistik regresyon analizinde “≥65 yaş” faktörü geniş spektrumlu antibiyotik reçetelenmesi için bağımsız bir risk faktörüydü (OR: 2.1; %95 CI: 1.2–3.8).

TARTIŞMA

Çalışmamızda kültür verisi olmadan İYE hastalarına ampirik antibiyotik reçeteleyen merkezimizde fosfomisin ve nitrofurantoinin öncelikli olarak tercih edildiği gözlenmiş, bu durum güncel kılavuzlarla uyumlu bir yaklaşımı yansıtmıştır^(4,15). Bununla birlikte, siprofloksasin reçetelenme oranının yüksekliği kılavuzların aksine pratikte bu ajanın tercih edilme eğilimini göstermektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da siprofloksasin reçeteleme oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir^(3,12). Avrupa ve diğer ülkelerde florokinolon kullanımının halen yaygın olduğu rapor edilmiştir^(3,19). Bu durum reçete alışkanlıkları, ilaca erişim kolaylığı ve klinisyenlerin hızlı tedavi beklentileriyle ilişkilendirilmektedir.

Ulusal çalışmalar, *Escherichia coli* suşlarında florokinolon direncinin belirgin şekilde arttığını göstermektedir^(1,12). Bu veriler, çalışmamızda gözlenen yüksek siprofloksasin reçete oranlarının ülke genelindeki direnç eğilimleriyle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Florokinolon direncinin yalnızca Türkiye’de değil küresel ölçekte de arttığı bildirilmektedir. Ruiz-Lievano ve ark.⁽¹⁹⁾ tarafından yapılan sistematik derlemede toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* izolatlarında florokinolon direncinin son yıllarda belirgin biçimde yükseldiği ve özellikle Asya ile Güney Amerika ülkelerinde %40’ın üzerinde değerlere ulaştığı saptanmıştır. Bu bulgular, florokinolonların ampirik tedavide ilk basamakta kullanımının sınırlandırılması gerekliliğini desteklemektedir.

EAU 2022 ve NICE kılavuzları komplike olmayan sistit tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoini ilk basamak ajanlar olarak önermekte, florokinolonların ise artan küresel direnç nedeniyle ampirik kullanımını sınırlandırmaktadır^(4,15). Bu bilgiler, çalışmamızdaki reçeteleme eğilimlerinin uluslararası rehberlerle karşılaştırılmasını güçlendirmektedir.

Yaşlı hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artışı komorbiditeler, polifarmasi ve tanısal belirsizliklerle ilişkilendirilebilir^(7,16-18). Yaşlı bireylerde idrar yolu enfeksiyonlarının klinik seyri sıklıkla atipik belirtilerle karakterizedir ve bu durum ampirik antibiyotik seçimini güçleştirmektedir. Rowe ve Juthani-Mehta⁽¹⁸⁾ yaşlı hastalarda semptomların çoğunlukla nonspesifik olduğunu, bu nedenle gereksiz antibiyotik başlanma olasılığının arttığını ve bu yaş grubunda geniş spektrumlu ajanların daha sık tercih edildiğini belirtmiştir. Asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmemesi, sadece enfeksiyon varlığında kültür sonuçlarına dayalı tedavi planlanması gerekmektedir^(16,18). Çalışmamızda ileri yaş grubunda geniş spektrumlu antibiyotik reçeteleme oranlarının yüksekliği bu bulgularla paralellik göstermektedir.

Geerlings⁽⁷⁾ toplum kaynaklı enfeksiyonlarda *E. coli*'nin baskın etken olduğunu, önceden antibiyotik kullanımı öyküsünün florokinolon direncini artırdığını ve diyabet, gebelik, kateter varlığı gibi durumların komplike enfeksiyon riskini yükselttiğini bildirmiştir. Bu bulgular, ampirik tedavide dar spektrumlu ajanların öncelenmesi ve direnç süveyansının sürekliliğinin sağlanması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Hasta dosyalarının önemli bir bölümünde başvuru semptomlarının ayrıntılı olarak kayıtlı olmaması, semptom dağılımının tam olarak raporlanmasını sınırlamıştır. Bu nedenle çalışmada İYE tanısı; klinik değerlendirme, idrar tahlili bulguları ve ICD kodları temel alınarak konulmuş; mevcut kayıtlarda yer alan semptom örnekleri yöntem ve bulgular bölümüne eklenmiştir.

Çocukluk çağında idrar yolu enfeksiyonlarının erken tanısı ve uygun antibiyotik tedavisi böbrek hasarını önlemede kritik öneme sahiptir. Montini ve ark.⁽¹⁴⁾ profilaktik antibiyotik kullanımının sınırlı yarar sağladığını ve çoğu olguda altta yatan yapısal anomalilerin enfeksiyonda rol oynadığını belirtmiştir. Stein ve ark.⁽²⁰⁾ ise ateşli olgularda tedavinin geciktirilmeden başlanması renal hasar riskini azalttığını, profilaksinin yalnızca yapısal anomalisi olan hastalarda uygulanması gerektiğini vurgulamıştır. Bu bulgular, pediatrik hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmasının önemini göstermektedir. Ayrıca, çocuk hastalarda amoksisilin-klavulanat ve sefalosporinlerin öncelikli kullanımı Avrupa Çocuk Ürolojisi Derneği kılavuzlarıyla uyumludur.

Hastanemizde idrar kültürü çalışamaması, ampirik antibiyotik tedavisinin doğruluğunun değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Kültür-antibiyoqram verilerinin bulunmaması ve çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, tedavi uygunsuzluğu doğrudan değerlendirilememiştir. Klinik yanıtla ilişkin bilgiler yalnızca hasta kayıtlarında yer alan tekrar başvurular üzerinden dolaylı olarak izlenebilmekteydi; ancak tekrarlayan başvurular çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Bu durum; doğru antibiyotik seçimini zorlaştırmakta, direnç takibini imkânsız hâle getirmekte ve bölgesel antibiyotik direnç rehberlerinin oluşturulmasını güçleştirmektedir. Buna ek olarak, kültür çalışmadığı için klinik yanıt alınamayan hastalar ile piyelonefrit düşünülen hastaların üst basamak merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir. Bu durum hem klinik yönetimi hem de hasta bakım süreçlerini etkilemektedir. Bu nedenle bulgular literatür karşılaştırmaları ile desteklenerek bağlamlandırılmaya çalışılmıştır.

Elde edilen bulgular literatürle uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Sınırlılıklar arasında tek merkezli tasarım, kısa süreli (3 ay) veri toplanması ve kültür-antibiyoqram verilerinin eksikliği sayılabilir. Bununla birlikte, çalışmamız Türkiye'de kültür çalışamayan bir merkezdeki poliklinik hastalarında ampirik antibiyotik reçeteleme eğilimlerine dair önemli veriler sağlamaktadır.

Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoinin öncelikli olarak tercih edilmesi güncel kılavuzlarla uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte; siprofloksasin reçeteleme oranının yüksekliği ve özellikle yaşlı hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere yönelim, akılcı antibiyotik kullanımı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Elde edilen bulgular kültür-antibiyoqram sonuçlarının klinik karar süreçlerine entegrasyonunun güçlendirilmesi ve antimikrobiyal direnç süveyansının düzenli yürütülmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, antimikrobiyal dirençle mücadelede hekimlere yönelik sürekli eğitim programlarının ve bölgesel antibiyotik direnç rehberlerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Gelecekte prospektif, kültür-antibiyoqram ve klinik takip sonuçlarının dahil edildiği, uzun süreli, çok merkezli ve büyük örneklemlerle çalışmalar ile bu konuda sürekli veri akışının sağlanması, ampirik tedavi seçimlerinin doğruluğunu daha net ortaya koyabilecektir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (OMÜ KAEK No:2022/497).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Ethics Committee for Clinical Research of the Faculty of Medicine at Ondokuz Mayıs University (OMÜ KAEK No:2022/497).

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Financial Support: No financial support was received for this study.

KAYNAKLAR

1. Alanlı R, Beşirbellioğlu BA, Çelik G. Toplum kaynaklı üriner enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Hitit Med J.* 2021;3(2):1-5. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.888932>
2. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096.
3. Çakır B, Acar A. Acil serviste idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı alan hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı ve kültür-antibiyoqram sonuçlarının değerlendirilmesi. *Turk J Clin Lab.* 2023;14(3):307-14.
4. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Urological Infections 2022. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections> (erişim tarihi: 05.11.2025).
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
6. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(12):653-60.
7. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5).
8. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
9. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA.* 2014;312(16):1677-84.
10. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135(1):41-50.
11. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):69-76.
12. Kalem F, Gündem NS, Arslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık. *ANKEM Derg.* 2008;22(4):193-7.
13. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219832172.
14. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011;365(3):239-50.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109> (erişim tarihi: 05.11.2025).
16. Nicolle LE. Urinary tract infections in the older adult. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(3):523-38.
17. Ny S, Kozlov RS, Bartoloni A, et al. Antibiotic prescribing and resistance in urinary tract infections across Europe: results from the ARESC study. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(3):326-32.
18. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health.* 2013;9(5):519-28.
19. Ruiz-Lievano AP, Cervantes-Flores F, Nava-Torres A, Carbajal-Morales PJ, Villaseñor-García LF, Zavala-Cerna MG. Fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infections: a systematic review. *Microorganisms.* 2024;12(11):2320. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12112320>
20. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546-58.

DOI: 10.54962/ankemderg.1831911

DÜZELTME 1: Cilt 34 Sayı 2

ANKEM Dergisi'nin 2020 yılında yayınlanan 34. Cilt 2. sayısında aşağıda bilgileri verilen iki makalede sehven aynı DOI numarası kullanıldığı fark edilmiş ve ilgili makalelere ait doi numaraları güncellenmiştir. **Bronkoalveolar Lavaj Örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* Pozitifliği ve Ampirik Tedavi Yaklaşımı (*Pneumocystis jirovecii* Positivity and Empirical Treatment Approach in Bronchoalveolar Lavage Samples)** adlı makale için güncel DOI numarasını aşağıda bulabilirsiniz.

Saygılarımızla,

ANKEM Dergisi Editöryal Kurulu

ERRATUM 1: Volume 34 Issue 2

In Journal of ANKEM's Volume 34, Issue 2, published in 2020, it was noticed that the same DOI number was inadvertently used in the two articles and the DOI numbers for the relevant articles have been updated. The current DOI number for the article ***Pneumocystis jirovecii* Positivity and Empirical Treatment Approach in Bronchoalveolar Lavage Samples (Bronkoalveolar Lavaj Örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* Pozitifliği ve Ampirik Tedavi Yaklaşımı)** is given below.

Best regards

Journal of ANKEM Editorial Board

31.08.2020, 34 (2): 57- 64

DOI: <https://doi-doi.org/101555/dp.1561>

DOI: 10.54962/ankemderg.1831918

DÜZELTME 2: Cilt 34 Sayı 2

ANKEM Dergisi'nin 2020 yılında yayınlanan 34. Cilt 2. sayısında aşağıda bilgileri verilen iki makalede sehven aynı DOI numarası kullanıldığı fark edilmiş ve ilgili makalelere ait doi numaraları güncellenmiştir. **Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda *Brucella* seroprevalansı ve risk faktörlerinin araştırılması (Investigation of *Brucella* Seroprevalence and Risk Factors in Patients Admitting to a University Hospital)** adlı makale için güncel DOI numarasını aşağıda bulabilirsiniz.

Saygılarımızla,

ANKEM Dergisi Editöryal Kurulu

ERRATUM 2: Volume 34 Issue 2

In Journal of ANKEM's Volume 34, Issue 2, published in 2020, it was noticed that the same DOI number was inadvertently used in the two articles and the DOI numbers for the relevant articles have been updated. The current DOI number for the article **Investigation of *Brucella* Seroprevalence and Risk Factors in Patients Admitting to a University Hospital (Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda *Brucella* seroprevalansı ve risk faktörlerinin araştırılması)** is given below.

Best regards

Journal of ANKEM Editorial Board

2020, 34 (2): 65-70

DOI: <https://doi-doi.org/101555/dp.9627>

İLK EDITÖRÜMÜZ PROF. DR. HASAN KURTULUŞ TÖRECİ HOCAMIZ ANISINA



ANKEM Dergisi'nin ilk editörü olan ve yayın hayatına başladığımız 1987 yılından bayrağı Prof. Dr. Derya Aydın'a devrettiği 2012 yılına kadar bu görevi yürüten camiamızın duayen hocası Prof. Dr. Hasan Kurtuluş Töreci'yi kaybettik. Bilimsel yayıncılık konusundaki öngörüler ve sağduyası ile ANKEM Dergisi'nin bugünlere gelmesinde yadsınamaz emeği olan hocamız, hem dergimizde hem de bilimsel toplantılarda eğitimci kimliği ile genç yazarlara ve hakemlere yardımcı olmanın kendisini ne kadar mutlu ettiğini çoğu kez dile getirmişti.

Prof. Dr. H. Kurtuluş Töreci 3 Temmuz 1933'te Eskişehir'de doğmuş, burada tamamladığı ilkokul, ortaokul ve lise eğitimi sonrasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girerek buradan 1956'da mezun olmuştur. Sonrasında 1957'de Mihalıççık Sağlık Merkezi tabibi, 1957-1958'de Erzurum 29. Tümen Sıhhiye Taburu'nda yedek subay olarak çalışmıştır.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Salgınlar Bilgisi Kürsüsü'ne 23 Aralık 1958'de Kürsüsü'ne fahri asistan, 31 Ocak 1959'da asistan olarak atanmış, 26 Ocak 1961'de Bakterioloji uzmanı olmuş ve kürsüde uzman asistan olarak çalışmaya devam etmiştir. Şubat 1962-Şubat 1963 arasında Kansas State University Department of Bacteriology Virüs Laboratuvarında çalışmıştır. 1965'te doçent ünvanı alan Töreci, 1971'de profesör kadrosuna atanmıştır. Tıbbi Parazitoloji'nin bir uzmanlık dalı olarak kabul edilmesi üzerine önceki çalışmalarına dayanarak 1984'de Tıbbi Parazitoloji uzmanlık belgesi almıştır.

Prof. Dr. H. Kurtuluş Töreci ayrıca idari görevler de üstlenmiştir. Aralık 1981'den itibaren 1 yıl İstanbul Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı görevinde bulunmuş, 1971-1987 ve 1990-1996 arasında 23 yıl Fakülte Yönetim Kurulu üyeliği yapmıştır. Aralık 1980 - Aralık 1984 ve Şubat 1987 - Şubat 1988 arasında TÜBİTAK Tıp Araştırma Grubu (TAG) üyeliği yapmıştır. Anabilim Dalı içinde Bilim Dallarının kurulması üzerine, 22.6.1990'dan emekli olana kadar Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı Başkanlığı, 13.11.1996-10.3.2000 arasında İstanbul Tıp Fakültesi Senatörlüğü, 29.4.1998'den

emekli olana kadar Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı görevlerini yürütmüştür.

Prof. Dr. H. Kurtuluş Töreci'nin çok sayıda bilimsel yayın ve bildirisi bulunmaktadır. Ayrıca lisans ve lisansüstü düzeyde çok sayıda öğrenci yetiştirmiştir. Pek çok bilimsel dernekte üyeliği bulunan hocamız, 1987-2000 yılları arasında ANKEM Derneği Yönetim Kurulunda da görev almış ve genel sekreterliğini yürütmüştür.

Kıymetli hocamızın ölümüne kadar tüm meslek hayatı boyunca bilim camiasına katkıları için minnettarlığımızı ifade ediyor, eşine, çocuklarına, ailesine ve tüm camiamıza başsağlığı diliyoruz.

ANKEM Dergisi Editör Kurulu

2012-2021

Prof. Dr. Mustafa Derya AYDIN

Prof. Dr. Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ

Doç. Dr. Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR

2022-2025

Prof. Dr. Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY

Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

Prof. Dr. Tutku SOYER

Doç. Dr. Esra KAZAK

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 39.cildindeki (2025) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslektaşlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Sebahat AKSARAY
Selda HANÇERLİ TÖRÜN
Tutku SOYER
Esra KAZAK

Rıza ADALETİ	Nuran DELİALIOĞLU	Esra KOÇOĞLU
Harun AĞCA	Özlem DOĞAN	Tuğba KULA ATİK
Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR	Fatih EREN	Hasan Cenk MİRZA
Yakut AKYÖN YILMAZ	Özgen ESER	Arzu NAZLI
Şengül ALPAY KARAOĞLU	Abdurrahman GÜLMEZ	Meltem ÖZDEN
Aylin ALTAY KOÇAK	Ayşe Semra GÜRESER	Uğur ÖNAL
Neslihan ARICI	Demet GÜR VURAL	Tuncer ÖZEKİNCİ
Ali ASAN	Tuğrul HOŞBUL	Meltem POLAT
Mustafa Altay ATALAY	Kader IRAK	Ali Korhan SIĞ
Mustafa Derya AYDIN	Asuman İNAN	Zümrüt ŞAHBUDAK BAL
Irmak BARAN	Çiğdem KADER	Elif Seren TANRIVERDİ
Gülçin BAYRAMOĞLU	Nurdan KARACAN SEVER	Özlem ULUSAN BAĞCI
Melek BİLGİN	Faruk KARAKEÇİLİ	Hakan YARDIMCI
Asuman BİRİNCİ	Gizem KARA ELİTOK	Nisel YILMAZ
Bülent BOZDOĞAN	Oktay KESKİN	Reyhan YİŞ
Emel ÇALIŞKAN	Gülcan KUYUCUKLU KAZAN	Zeynep YURUK YILDIRIM
Ümmühan ÇAY	Gonca KESKİNDEMİRÇİ	Yasemin ZER

KONU İNDEKSİ

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir.
Sayı 1:1-28, Sayı 2:29-93, Sayı 3:94-136

Acinetobacter baumannii	41, 60	Kemik mineral yoğunluğu	70
Advers ilaç reaksiyonu	83	Klebsiella pneumoniae	41
Akılcı antibiyotik kullanımı	83	Kolistin	14, 105
Antibiyotik direnci	60, 94, 105, 120	Korunma	22
Antifungal duyarlılık	50	Ksiloz bazlı agar	35
Antimikrobiyal direnç	113, 128	Kümülatif antibiyogram	41
Anti-HCV	29		
Anti-HIV	29	Levofloksasin	7, 120
Biyofilm	94	MALDI-TOF MS	35
		Mammaliococcus sciuri	1
Candida	50	Müzik aletleri	1
Candida albicans	35		
Candida dubliniensis	35	Nitrofurantoin	128
COVID-19	50	Non-fermentatif bakteriler	60
Coxiella	77		
		Osteopeni	70
Çoklu ilaca dirençli Gram negatif basiller	14	Osteoporoz	70
El hijyeni	1	Pediatrici	83
Endokardit	77	Polimiksin B	14
Epidemiyoloji	120	Pseudomonas aeruginosa	41, 60, 113
Escherichia coli	41	Pseudomonas fulva	1
Farmakovijilans	83	Q ateşi	77
Fosfomisin	128		
Fungemi	50	Rasyonel ilaç kullanımı	83
HbsAg	29	Seftazidim-avibaktam	105, 113
HIV	70	Sıvı mikrodilüsyon	14
Hükümlüler	29	Siprofloksasin	128
		Staphylococcus	94
İdrar yolu enfeksiyonları	128	Staphylococcus condimenti	1
İnsan immün yetmezlik virüsü	70	Stenotrophomonas maltophilia	7, 120
Kan dolaşımı enfeksiyonu	60	Trimetoprim-sülfametoksazol	7, 120
Kan kültürü	41, 50		
Karbapenem direnci	113	Vektör	22
Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae	105	Vektör-kaynaklı enfeksiyonlar	22
Kateter ilişkili enfeksiyonlar	94		

ANKEM Dergisi Cilt 39 (2025)**YAZARLAR İNDEKSİ**

Sayı 1:1-28, Sayı 2:29-93, Sayı 3:94-136

ADALETİ	Rıza	105	KALYONCU TERZİ	Betül Naz	60
AKSARAY	Sebahat	105	KANSAK	Nilgün	105
ALGIN	Sena	50	KARAOĞLU ASRAK	Hatice	77
ARICI	Neslihan	105	KAYA	Gülsüm	105
ASILSOY	Suna	77	KILIÇ	Esra	50
ATALAY	Mustafa Altay	29, 35	KIR	Mustafa	77
AYDOĞAN	Okan	1	KİBAR	Filiz	94
			KOÇ	A. Nedret	35
BAŞAR	Erhan	7	KOÇOĞLU	Esra	60
BELET	Nurşen	77	KORTEN	Volkan	70
BOZDAYI	Gülendam	50	KÖMEÇ	Selda	41, 120
BUZYALUĞ	Buse	70			
			MARTLI	Halil Furkan	50
CEYLAN	Ayşe Nur	120			
			NAS	Ayça Pınar	83
ÇAĞLAR	Kayhan	50			
ÇAKAN BAŞERDEM	Kevser Asena	77	ÖZDEM ALATAŞ	Şilem	77
ÇAKIR	Nuri	29, 35	ÖZEKİNCİ	Tuncer	60
ÇELİKZENCİR	Mehmet Can	35	POLAT	Ceylan	22
ÇOPUR ÇİÇEK	Ayşegül	1			
			SAĞIROĞLU	Pınar	35
DOĞAN	Selda	14	SAYLAM	Esra	113
DÖNMEZ	Büşra	7	SİLİ	Uluhan	70
DURMUŞ	Mehmet Akif	41			
			ŞAHİN	Elif Ayça	50
EKENOĞLU MERDAN	Yağmur	94	ŞEVİK	Fethiye	50
ERGANIŞ	Sidre	50			
ERTÜRK MELEZ	Merve	35	TAPISIZ	Anıl	83
ERTÜRK ŞENGEL	Buket	70	TÜKENMEZ TİGEN	Elif	70
GİDİŞ	Volkan	1	ULUKAN	Handenur	50
GÖZÜN ŞAYLAN	Ezgi	1			
GÜLMEZ	Abdurrahman	120			
GÜN	Mehmet Akif	128	YAĞCI ÇAĞLAYIK	Dilek	70
GÜZEL TUNÇCAN	Özlem	50	YAKUT	Salim	14
			YAMAN	Akgün	94
HABİP	Zafer	60	YETİM	Berkin	1
HANCI	Önder	128	YILDIZ ZEYREK	Fadile	14
HASANLI	Rufig	50	YILDIZTEPE	İbrahim	1
			YILMAZ	Şerife	7
KALKANCI	Ayşe	50	YILMAZTÜRK	Elif Nur	70
KALEM	Fatma	113			