TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONU ETKENİ OLAN KARBAPENEMAZ ÜRETEN *KLEBSİELLA PNEUMONİAE*'DA FOSFOMİSİNİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERLE İN VİTRO SİNERJİSİNİN VE FOSFOMİSİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail BALIK
YARDIMCI DANIŞMAN
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA
2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONU ETKENİ OLAN KARBAPENEMAZ ÜRETEN *KLEBSİELLA PNEUMONİAE*'DA FOSFOMİSİNİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERLE İN VİTRO SİNERJİSİNİN VE FOSFOMİSİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail BALIK
YARDIMCI DANIŞMAN
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA
2025

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

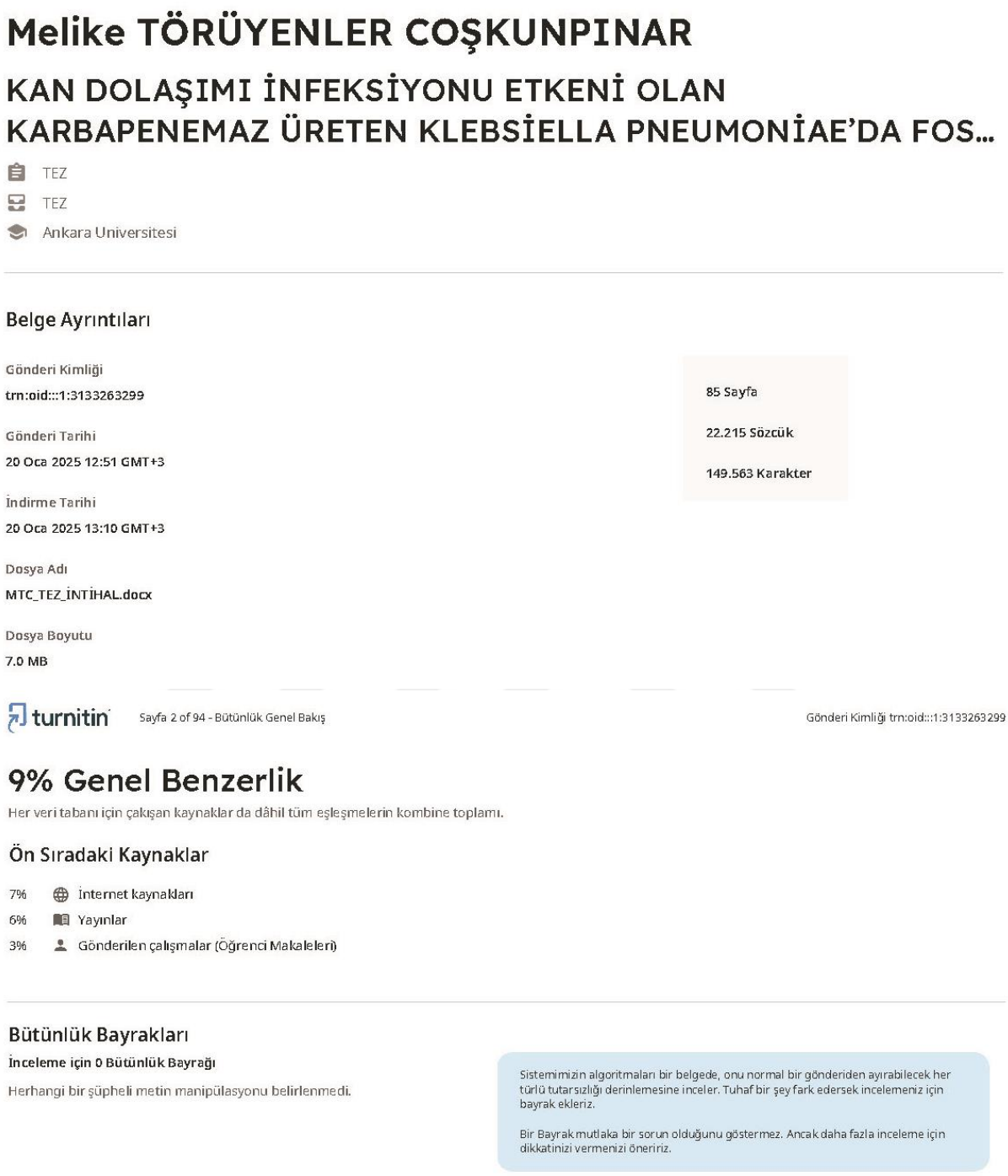
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkeni Olan Karbapenemaz Üreten *Klebsiella pneumoniae*'da Fosfomisinin Çeşitli Antibiyotiklerle İn Vitro Sinerjisinin ve Fosfomisin İçeren Kombinasyonların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 15 Şubat 2024 tarihinde, İ02-106-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR
Tarih: 16.01.2025
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR

KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONU ETKENİ OLAN KARBAPENEMAZ ÜRETEN KLEBSİELLA PNEUMONİAE'DA FOS...

TEZ

TEZ

Ankara Universitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid:::1:3133263299

Gönderi Tarihi
20 Oca 2025 12:51 GMT+3

İndirme Tarihi
20 Oca 2025 13:10 GMT+3

Dosya Adı
MTC_TEZ_İNTİHAL.docx

Dosya Boyutu
7.0 MB

85 Sayfa

22.215 Sözcük

149.563 Karakter

turnitin Sayfa 2 of 94 - Bütünlük Genel Bakış Gönderi Kimliği trn:oid:::1:3133263299

9% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çakışan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

7% İnternet kaynakları
6% Yayınlar
3% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR	**Sınav tarihi:** 28 / 01 / 2025
Anabilim/Bilim Dalı: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail BALIK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkeni Olan Karbapenemaz Üreten *Klebsiella pneumoniae*'da Fosfomisinin Çeşitli Antibiyotiklerle İn Vitro Sinerjisinin ve Fosfomisin İçeren Kombinasyonların Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Tezin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. İsmail Balık'a ve sadece tez yazma sürecinde değil tüm uzmanlık eğitimi boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen hem hekimliği hem de kişiliği ile rol model olan yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Güle Çınar'a,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitim hayatıma ışık tutan, kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. Fügen Yörük'e, Prof. Dr. Alpay Azap'a, Prof. Dr. Osman Memikoğlu'na, Prof. Dr. Serhat Birengel'e, Doç. Dr. İrem Akdemir'e, Dr. Öğretim Üyesi Ezgi Gülten'e ve Dr. Öğretim Üyesi Elif Sarıcaoğlu'na,

Tezimin yapılma sürecinde yardımlarını esirgemediği ve yol göstericiliği için Doç. Dr. Duygu Öcal'a,

Tezimin mikrobiyolojik çalışmalarını yaptığım sırada hem teknik hem de manevi desteklerini esirgemeyen Cebeci Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı ekibine,

Bugüne kadar beraber çalışma şansına sahip olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugün olduğum kişi olmamı sağlayan, eğitim hayatımdaki her adıma varlığıyla ve desteğiyle anlam katan annem Ayşe Törüyenler'e, her daim ve iyi ki 'tam arkamda' olan babam Ali Nedim Törüyenler'e, 11 yıl sonra gelen ikizim ve şansım Azra Naz Törüyenler'e,

Beraber büyüdüğümüz, her güzelliği ve her zorluğu birlikte yaşamaktan büyük mutluluk duyduğum, varlığı dahi en büyük destek olan eşim Uzm. Dr. Muharrem Coşkunpınar'a,

Ve hayatımın ışığı biricik oğlum Uraz Coşkunpınar'a,

Teşekkürlerimi sunarım…

Melike TÖRÜYENLER COŞKUNPINAR

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz v
İçindekiler vi
Simgeler ve Kısaltmalar x
Şekiller Dizini xiii
Tablolar Dizini xiv

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
4. GENEL BİLGİLER 8
4.1. Antimikrobiyal Direnç 8
4.1.1. Dünyada ve Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç 8
4.1.1.1. Dünyada Antimikrobiyal Direnç 8
4.1.1.2. Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç 9
4.1.2. Antimikrobiyal Direnç Tanımlamaları 10
4.1.2.1. Çok İlaca Dirençli / Multidrug Resistant (ÇİD / MDR) Mikroorganizmalar 10
4.1.2.2. Yaygın İlaca Dirençli / Extensively Resistant (YİD / XDR) 10
4.1.2.3. Tüm İlaçlara Dirençli / Pandrug Resistant (PDR) 11
4.2. *Klebsiella pneumoniae* 11
4.2.1. *Klebsiella pneumonaie*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri 11
4.2.2. *Klebsiella pneumoniae*'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri 11
4.2.3. *Klebsiella pneumoniae*'nın Epidemiyolojisi 13
4.2.4. *Klebsiella pneumoniae*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 14
4.2.4.1. Aminoglikozid Direnci 14
4.2.4.2. Kinolon Direnci 14
4.2.4.3. ß-Laktam Grubu Antibiyotiklere Direnç 14
4.2.4.4. Polimiksin Direnci 15
4.2.4.5. Tigesiklin Direnci 16
4.2.5. Çok İlaca ve Tüm İlaçlara Dirençli *Klebsiella pneumoniae*'da Tedavi Seçenekleri 16
4.3. Fosfomisin 16

4.3.1. Fosfomisinin Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması 17
4.3.2. Fosfomisinin Etki Spektrumu 18
4.3.3. Fosfomisinin Biyofilm Aktivitesi 18
4.3.4. Fosfomisin Duyarlılığının Belirlenmesi 19
4.3.5. Fosfomisin Direnç Mekanizmaları 19
4.3.5.1. Doğal Direnç 19
4.3.5.2. Kazanılmış Direnç 20
4.3.5.2.1. Fosfomisin Transportu İlişkili Kazanılmış Direnç 20
4.3.5.2.2. MurA İlişkili Kazanılmış Direnç 20
4.3.5.2.3. Antibiyotik Modifikasyonu İlişkili Kazanılmış Direnç 20
4.3.5.3. Heterorezistans 21
4.3.6. Parenteral Fosfomisinin PK ve PD özellikleri 21
4.3.6.1. Farmakokinetik Özellikler 21
4.3.6.2. Farmakodinamik Özellikler 21
4.3.7. Parenteral Fosfomisin Dozlaması ve Yan Etkileri 22
4.4. İlaç Etkileşimleri ve İn Vitro Sinerji Testleri 22
4.4.1. Dama Tahtası (Checkerboard) Yöntemi 23
4.4.2. Çoklu Kombinasyon Bakterisidal Test (Multiple Combination Bactericidal Test, MCBT) 24
4.4.3. Zaman Öldürme Yöntemi (Time Kill Assay, TKA) 24
4.4.4. E-test ile Sinerji 25
4.5. ÇİD / YİD *K. pneumoniae* İnfeksiyonlarında Fosfomisinin Kombinasyon Tedavi Rejimlerinde Kullanımı ve Sinerjisi 27
4.5.1. Fosfomisin ile İn Vitro Sinerji 28
4.5.2. Fosfomisinin Klinikte Kullanımı 29
5. GEREÇ VE YÖNTEM 31
5.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu 31
5.1.1. Araştırmanın Dâhil Etme Kriterleri 31
5.1.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri 31
5.2. Örneklem Büyüklüğü Hesabı 32
5.3. Araştırmanın Etik Yönü 32
5.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları 32
5.4.1. Tanımlamalar 34
5.4.1.1. İmmünsupresyon 34
5.4.1.2. Klinik Yanıt 34
5.4.1.3. Laboratuar Yanıt 34
5.4.1.4. Mikrobiyolojik Yanıt 34

5.4.2. Pitt Bakteriyemi Skoru (PBS) 34
5.4.3. Quick Pitt Skoru (qPitt) 35
5.4.4. INCREMENT CPE Skoru (ICS) 36
5.5. İzolatların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi 36
5.5.1. Kullanılan Besiyerleri, Kimyasallar ve Cihazlar 36
5.5.1.1. Besiyerleri ve Kimyasallar 36
5.5.1.2. Cihazlar 36
5.5.2. İzolatların Canlandırılması 37
5.5.3. Canlandırılan İzolatların Antibiyotik MİK Değerlerinin Belirlenmesi 37
5.5.3.1. Fosfomisin MİK Değerlerinin Saptanması 38
5.5.3.1.1. Agar Dilüsyon Testi İçin Fosfomisin Çalışma Solüsyonlarının Hazırlanması 38
5.5.3.1.2. Fosfomisin Agar Dilüsyon Plaklarının Hazırlanması 39
5.5.3.1.3. İzolatların Agar Dilüsyon Yöntemi İçin Hazırlanması 39
5.5.3.1.4. İzolatların Plaklara Ekimi ve Sonuçların Değerlendirilmesi 40
5.5.3.1.5. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Fosfomisin MİK Değerlerinin Saptanması 41
5.5.3.2. Kolistin MİK Değerlerlerinin Saptanması 41
5.5.3.2.1. Kolistin Hazırlanması ve Saklanması 42
5.5.3.2.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin MİK Değerlerinin Saptanması 42
5.5.3.3. Meropenem MİK Değerlerinin Hesaplanması 43
5.5.3.3.1. Meropenem Hazırlanması ve Saklanması 43
5.5.3.3.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Meropenem MİK Değerlerinin Saptanması 43
5.5.4. Sinerji Testleri 45
5.5.4.1. Fosfomisin ve Kolistin Sinerjisinin CB Yöntemi ile Değerlendirilmesi 45
5.5.4.2. Fosfomisin ve Meropenem Sinerjisinin CB Yöntemi ile Değerlendirilmesi 47
5.6. İstatistiksel Yöntemler 48
6. BULGULAR 49
6.1. KKP İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Olan Hastaların Tanı Anındaki Demografik Verileri 49
6.2. KKP İlişkili KDİ Olan Hastalarda Tanı Anındaki Laboratuar Parametreleri 51

6.3. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan Kombinasyon Rejimleri ve Özellikleri **51**

6.4. KDİ İnfeksiyonu Etkeni Olan KKP İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antibiyotik Sinerji Testleri Sonuçları **54**

6.5. Klinik, Laboratuvar Yanıt Oranları ve Klinik Yanıt ile İlişkili Faktörler **62**

6.6. Mikrobiyolojik Yanıt Oranları **68**

6.7. KKP İlişkili KDİ Olan Hastalarda Mortalite Oranları ve Mortalite ile İlişkili Faktörler **70**

7. TARTIŞMA **77**

8. SONUÇ VE ÖNERİLER **85**

9. KAYNAKLAR **86**

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	**:** Yüzde
α	**:** Alfa
ß	**:** Beta
ABD	**:** Amerika Birleşik Devletleri
AD	**:** Agar dilüsyon
ALP	**:** Alkalen fosfataz
ALT	**:** Alanin aminotransferaz
AMD	**:** Antimikrobiyal direnç
AME	**:** Aminoglikozid modifiye edici enzim
APACHE-II	**:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – II)
AST	**:** Aspartat aminotransferaz
BOS	**:** Beyin omurilik sıvısı
BUN	**:** Kan üre azotu
CAESAR	**:** The Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance
CAZ-AVİ	**:** Seftazidim avibaktam
CB	**:** Checkerboard (dama tahtası) yöntemi
CDC	**:** ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CLSI	**:** Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CrCl	**:** Kreatinin klirensi
CRP	**:** C-reaktif protein
ÇAA	**:** Çeyrekler arası aralık
ÇİD	**:** Çok ilaca dirençli
DM	**:** Diabetes mellitus
DSÖ	**:** Dünya Sağlık Örgütü
DYDİ	**:** Deri ve yumuşak doku infeksiyonu
EAA	**:** Eğri altında kalan alan
ECDC	**:** Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
ECOFF	**:** Epidemiyolojik eşik değeri (Epidemiyolojik cut off)
EMB	**:** Eozyne Metilene Blue
EUCAST	**:** Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FİK	**:** Fraksiyonel inhibitör konsatrasyon
G6P	**:** Glukoz – 6 – fosfat

GA : Güven aralığı

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GGT : Gama glutamil transferaz

GlpT : L-alfa-gliserofosfat taşıyıcısı

GSBL : Geniş spektrumlu beta laktamaz

GSYİH : Gayri safi yurt içi hâsıla

HIV : İnsan immün yetmezlik virusu

HT : Hipertansiyon

HvKp : Hipervirülan *Klebsiella pneumoniae*

IV : İntravenöz

KA-MHB : Katyon ayarlı Mueller Hinton Broad agar

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

KDAB : Karbepenem dirençli *Acinetobacter baumanii*

KDE : Karbepenem dirençli *Enterobacterales*

KDİ : Kan dolaşımı infeksiyonu

KDKP : Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*

KİT : Kemik iliği transplantasyon

KOB : Koloni oluşturan birim

KKA : Koyun kanlı agar

KKP : Karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae*

LPS : Lipopolisakkarit

MBK : Minimum bakterisidal konsantrasyon

MBL : Metallobetalaktamaz

MCBT : Çoklu kombinasyon bakterisidal test (multiple-combination bactericidal antimicrobial testing)

MHB : Mueller-Hinton agar besiyesi

MİK : Minimum inhibitör konsantrasyon

mmHg : milimetre civa

MurA : UDP-N-asetilglukozamin enolpiruvil transferaz

NLR : Nötrofil lenfosit oranı

OECD : Organisation for Economic Co-operation and Development

OR : Odds ratio (Odds oranı)

PAE : Post antibiyotik etki

PBS : Pitt bakteriyemi skoru

PDR : Tüm ilaçlara dirençli

PD : Farmakodinamik

PEP : Fosfoenolpiruvat
PK : Farmakokinetik
qPitt : Quick pitt skorlaması
SBİ : Sağlık bakımı ilişkili
SF : Serum fizyolojik
SIRS : Sistemik inflamatuar yanıt sendromu
SMD : Sıvı mikrodilüsyon
SOFA : Sepsis ilişkili organ yetmezlik değerlendime skoru
SOT : Solid organ transplantasyon
SPSS : Statistical Package for Social Sciences
SRKT : Sinerji rehberliğinde kombinasyon tedavisi
SS : Standart sapma
TF0 : Fosfomisin tedavisinin başlangıç zamanı
TF3 : Fosfomisin tedavisinin 3. günü
TF7 : Fosfomisin tedavisinin 7. günü
TKA : Time kill assay (Zaman öldürme yöntemi)
UDP MurNAc : Uridil difosfat N- asetil muramik asit
UhpT : Heksoz – 6- fosfat taşıyıcısı
USHİESA : Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı
VP : Voges-Proskauer
YİD : Yaygın ilaca dirençli
3KS : Üçüncü kuşak sefalosporin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Fosfomisinin disodyumun ($C_3H_5Na_2O_4P$) moleküler yapısı 17
Şekil 4.2. Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi formülü 23
Şekil 4.3. Dama tahtası yönteminin yapılışı ve FİK indeksinin yorumlanması 24
Şekil 4.4. E-test çapraz yöntem ile sinerji değerlendirilmesi 26
Şekil 4.5. E-test minimum inhibitör konsantrasyon yöntemi ile sinerji değerlendirilmesi 26
Şekil 5.1. Alanlara bölünmüş fosfomisin agar plaklarına izolatların ekimi ve inkübasyonu sonrası görünüm 40
Şekil 5.2. Mikrodilüsyon yönteminde 96 kuyucuklu U tabanlı mikroplağın kullanımı 44
Şekil 5.3. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile kolistin ve meropenem duyarlılık çalışması ve kullanılan malzemeler 45
Şekil 5.4. 3 numaralı izolat için dama tahtası yöntemi ile fosfomisin ve kolistin sinerjisinin belirlenmesi ve FİKİ değerinin hesaplanması 48
Şekil 6.1. Fosfomisin agar dilüsyon, SMD, meropenem ve kolistin SMD MİK değerlerinin saçılım grafikleri 57
Şekil 6.2. İn vitro sinerji testlerinde fosfomisin/meropenem çalışmasında meropenem ve fosfomisin MİK değişim oranları (A) ve fosfomisin/kolistin çalışmasında kolistin ve fosfomisin MİK değişim oranları (B) saçılım grafikleri 59

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 5.1. Pitt bakteriyemi skoru puanlaması 35
Tablo 5.2. INCREMENT CPE skoru puanlaması 36
Tablo 6.1. KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların tanı anındaki demografik özellikleri 50
Tablo 6.2. KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların infeksiyon odakları 50
Tablo 6.3. Hastaların KDİ tanısı anındaki laboratuar parametreleri 51
Tablo 6.4. KDKP ilişkili KDİ'ye yönelik hastaların almış olduğu fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri 52
Tablo 6.5. Fosfomisin ilişkili yan etkiler 53
Tablo 6.6. Fosfomisin dozuna göre yan etki sıklığı ve doz – yan etki ilişkisi 53
Tablo 6.7. Fosfomisin kombinasyon tedavisinin başlangıcı ve 3-7. günlerdeki laboratuar parametreleri ve karşılaştırmaları 54
Tablo 6.8. KDİ'ye neden olan KKP izolatlarının fosfomisin agar dilüsyon yöntemi ile belirlenen $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri 54
Tablo 6.9. Fosfomisin-meropenem ve fosfomisin-kolistin sinerji oranları 59
Tablo 6.10. KDİ etkeni olan KKP izolatlarının fosfomisin, meropenem, kolistin MİK değerleri ve in vitro sinerji testi sonuçları 60
Tablo 6.11. KDKP ilişkili KDİ olan hastalarda demografik veriler ve tedavi ilişkili klinik ve laboratuvar yanıt oranları 64
Tablo 6.12. KDKP ilişkili KDİ olan hastalarda skorlamalar, hastane yatış süreleri ile klinik ve laboratuvar yanıt ilişkileri 65
Tablo 6.13. Sinerji test sonuçlarına göre klinik yanıt oranları 67
Tablo 6.14. Fosfomisin-polimiksin-meropenem kombinasyon tedavisi alan hastalarda in vitro sinerji sonuçları ve klinik yanıt durumları 68
Tablo 6.15. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi kullanılan hastalarda klinik yanıtsızlıkla ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları 68
Tablo 6.16. KKP ilişkili KDİ olan hastalarda mikrobiyolojik yanıt oranları 70
Tablo 6.17. KKP ilişkili KDİ olan hastalarda demografik verilere göre mortalite oranları 73
Tablo 6.18. KKP ilişkili KDİ anındaki skorlamalar, hastane yatış süreleri ve mortalite ile ilişkileri 75
Tablo 6.19. KKP ilişkili KDİ tanı günündeki laboratuar parametreleri ve mortalite ilişkisi 76
Tablo 6.20. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi kullanılan hastalarda 14 ve 30 günlük mortalite ile ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları 76

1. ÖZET

Amaç: Karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* (KKP) günümüzdeki en önemli dirençli patojenlerden biri olup tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır. Çalışmamızda eski bir ajan olan ve yeniden gündeme gelen fosfomisinin KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında (KDİ) farklı ajanlarla kombine kullanımı sonrası klinik yanıtın ve in vitro koşullarda çeşitli antibiyotiklerle sinerji durumunun klinik yanıt ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Ocak 2021 ve Aralık 2023 tarihleri arasında KKP ilişkili KDİ olan ve bu nedenle fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan 52 hastanın demografik ve laboratuvar verileri, klinik, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite oranları retrospektif olarak değerlendirildi. Ulaşılabilen 46 KKP izolatı için mikrobiyolojik incelemeler prospektif olarak yapıldı. Agar dilüsyon (AD) ve sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemi ile fosfomisin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlendi. Ön analizde kombinasyonda en çok kullanılan antibiyotikler olan meropenem ve kolistin için SMD ile MİK'leri belirlendikten sonra fosfomisin ile aralarındaki in vitro sinerjiye SMD ile checkerboard (CB) yöntemi kullanılarak bakıldı. Uygun istatistik yöntemler kullanılarak $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: İzolatların fosfomisin AD $MİK_{50/90}$; 64/>128 mg/L'di. 2023 yılına ait $MİK_{50}$ (>128 mg/L) önceki 2 yıla göre (sırasıyla 16 ve 32 mg/L) anlamlı şekilde yükselmişti ($p=0,03$). Fosfomisin SMD $MİK_{50/90}$; >2048 mg/L'ydi. AD ve SMD arasında kategorik ve temel uyum oranları düşüktü (sırasıyla %63, %54), ancak orta derecede pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0,46$ $p=0,001$). CB sonucunda meropenem ve fosfomisin %21,7 (10/46) izolatta sinerjik, %21,7 (10/46) izolatta aditif olmak üzere %43,5 olumlu etkileşim; kolistin ve fosfomisin %28,3 (13/46) sinerjik, %15,2 (7/46) aditif olmak üzere %43,5 olumlu etkileşim oranına sahipti. Antagonist etkileşim hiçbir antibiyotik için yoktu. Klinik yanıt oranı %61,5, mikrobiyolojik yanıt oranı %63,5, 14 ila 30 günlük mortalite oranları; %21,2 ila 40,4'tü. Klinik yanıt oranı; kombinasyonda kullanılan ajanlardan en az biri fosfomisinle in vitro sinerjik veya aditif etkili olanlarda (%73,7), indiferrana (%52,2) göre daha yüksekti ama fark anlamlı değildi ($p=0,15$). Fosfomisin AD MİK'leri klinik yanıt alınan olgularda anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0,001$). Pitt bakteriyemi (PBS), qPitt ve INCREMENT-CPE skorları ortancaları klinik yanıt alınan hastalarda anlamlı şekilde düşük, 14 ila 30. günde mortalite ile sonuçlanan olgularda ise anlamlı şekilde yüksekti. Çok değişkenli analizlerde fosfomisin AD MİK artışı (OR:1,010, %95 GA:1,003-1,018 $p=0,009$) ve PBS yüksekliği (OR:1,8, %95 GA:1,032-3,144 $p=0,038$) klinik

yanıtsızlık ile kolistin MİK (OR:1,01, %95 GA:1,002-1,022 p=0,024) ve PBS yüksekliği (OR:1,39, %95 GA:1,022-1,893, p=0,036) 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Diğer demografik özellikler ya da tedavi ilişkili faktörlerle klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt ya da mortalite oranları arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: KKP'nin etken olduğu KDİ'lerde özellikle tedavide fosfomisin verilmesi planlanan hastalarda tedavi öncesi agar dilüsyon ile MİK değerlerinin tayini klinik yanıtı öngörmek açısından yol gözterici olacaktır. KKP infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon rejimlerinde in vitro sinerji ve klinik yanıt ilişkisinin değerlendirilebilmesi için daha fazla hasta içeren, kombine edilen ajanların hepsi arasındaki sinerjinin etkin metodlar kullanılarak belirlendiği, klinik yanıtın da prospektif olarak değerlendirilebileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Fosfomisin, kombinasyon tedavisi, in vitro sinerji, klinik yanıt, karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae*

2. ABSTRACT

Aim: Carbapenemase-positive *Klebsiella pneumoniae* (CKP) is one of the most important resistant pathogens in recent times and treatment options are decreasing. Our study aimed to investigate the clinical response after combining fosfomycin, an old re-emerged agent, with different agents in CKP-related bloodstream infections (BSI) and the relationship between the synergy status with various antibiotics in vitro and the clinical response.

Materials and methods: Demographic and laboratory data, clinical, microbiological response and mortality rates of 52 patients with CKP-related BSI who received fosfomycin-containing combination therapy between January 2021 and December 2023 at Ankara University Faculty of Medicine Cebeci Research and Training Hospital were retrospectively evaluated. Microbiological examinations were performed prospectively for 46 accessible CKP isolates. Fosfomycin minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined by agar dilution (AD) and broth microdilution (BMD) methods. For the most commonly used antibiotics in the combination decided in the preliminary analysis, meropenem and colistin, MIC was determined by BMD. Then the in vitro synergy between them and fosfomycin was examined using the checkerboard (CB) method with BMD. Using appropriate statistical methods, $p<0.05$ was considered significant.

Results: Fosfomycin AD $MIC_{50/90}$ of the isolates was 64/>128 mg/L. MIC_{50} in 2023 (>128 mg/L) was significantly increased compared to the previous 2 years (16 and 32 mg/L, respectively) ($p=0.03$). Fosfomycin BMD $MIC_{50/90}$ was >2048 mg/L. Categorical and essential concordance rates between AD and BMD were low (63%, 54%, respectively), but there was a moderate positive correlation among them ($r=0.46$, $p=0.001$). In CB, meropenem and fosfomycin had a 43.5% positive interaction, being synergistic in 21.7% (10/46) isolates and additive in 21.7% (10/46) isolates; colistin and fosfomycin had a positive interaction rate of 43.5%, 28.3% (13/46) synergistic and 15.2% (7/46) additive. There was no antagonist interaction for any antibiotic. The clinical response rate was 61.5%, microbiological response rate was 63.5%, 14 and 30-day mortality rates were 21.2 and 40.4%. The clinical response rate was higher in patients with at least one of the agents used in combination that had an in vitro synergistic or additive effect with fosfomycin (73.7%) compared to indifference (52.2%), but the difference was not significant ($p=0.15$). Fosfomycin AD MICs were significantly lower in patients with clinical response ($p<0.001$). Pitt bacteremia (PBS), qPitt and INCREMENT-CPE median scores were significantly lower in patients with clinical response and significantly higher in patients with mortality between 14 and 30 days. In multivariate analysis, fosfomycin

AD MIC ≥64 mg/L (OR:0.043 95% CI:0.04-0.451 p=0.009) and PBS elevation (OR:2.02 95% CI:1.077-3.805, p=0.029) were found to be associated with clinical non-response, colistin MIC (OR:1.01, 95% CI:1.002-1.022 p=0.024) and PBS elevation (OR:1.39, 95% CI:1.022-1.893, p=0.036) were found to be associated with 30-day mortality. There was no significant association between other demographic characteristics or treatment-related factors with clinical response, microbiological response or mortality rates.

Conclusions: To evaluate the relationship between in vitro synergy and clinical response in combination regimens containing fosfomycin in the treatment of CKP infections, studies are needed that include more patients, determine the synergy between all the combined agents using effective methods, and evaluate the clinical response prospectively. In CKP-related BSI especially in patients planning to receive fosfomycin in the treatment, determination of MIC values by AD before treatment may be useful in predicting the clinical response.

Key words: Fosfomycin, combination therapy, in vitro synergy, clinical response, carbapenemase-positive *Klebsiella pneumoniae*

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Antimikrobiyal direnç (AMD), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel sağlığa yönelik en büyük on tehditten biri olarak raporlanmış olup günümüzün en önemli sorunlarından biridir (1). Gelecekte AMD'ye bağlı direnç nedeniyle her yıl yaklaşık 10 milyon ölüm olması beklenmekte hem dünyada hem de Türkiye'de mortalitenin yanı sıra ciddi maddi kayıplara sebep olacağı da öngörülmektedir (2-6). Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) DSÖ tarafından 2017 yılında belirlenen ve 2024'te güncellenen AMD açısından küresel öncelikli bakteriyel patojen listesinde en kritik öneme sahip 3 patojenden biridir (7). *Enterobacterales* içinde de *Klebsiella pneumoniae* önceki yıllara göre artan hem 3. kuşak sefalosporin hem de karbapenem direnç oranlarıyla Türkiye'de ve tüm dünyada dikkat çekmekte ve büyük bir sorun oluşturmaktadır (8).

K. pneumoniae sporsuz, fakültatif anaerob, laktozu fermente eden, polisakkarit yapıda kapsüle sahip hareketsiz mukoid koloniler oluşturan ve *Klebsiella* türleri içinde en sık görülen, klinik önemi en fazla olan türdür. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonları, pnömoni, karaciğer absesi gibi tablolara sebep olabilirken hastane kökenli her türlü infeksiyonda da etken olabilir (9).

K. pneumoniae'da kapsüler serotip, pili, lipopolisakkarit (LPS), sideroforlar ve hipermukoviskozite olmak üzere 5 majör virülans faktörü bulunmaktadır (10). ßeta-laktamazlar (ß laktamaz), aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME), kinolon direnci ilişkili modifiye edici enzim mutasyonları, porin ve eflüks aracılı mekanizmalar ise dirençten sorumludur. *Klebsiella* türleri arasında direnç neredeyse her zaman plazmid aracılıdır (11). Çok ilaç dirençli (ÇİD) türlerin fenotipik ayırt edici özelliği olarak AME, kinolon direnç mutasyonları, geniş spektrumlu ß laktamaz (GSBL) kodlayan genler aynı plazmid üzerinde taşınabilir (12, 13). Porin ve eflüks aracılı mekanizmaların katkısı ise ihmal edilebilir düzeydedir (11).

Yapılan çalışmalarda genellikle antimikrobiyal direnç genlerine sahip olan suşlar invaziv hastalık oluşturma özelliğinden yoksun bulunmaktadır (14). Ancak son yıllarda yapılan daha yeni çalışmalarda direnç genleri ve virülans faktörlerinin beraberliği gösterilmeye başlanmıştır (15-17). Virülans ve direnç genlerinin bir araya gelmesi potansiyel olarak tedavi edilemeyen invaziv *K. pneumoniae* infeksiyonlarının ortaya çıkmasına yol açabilir, bu nedenle epidemiyolojik takiplerinin yapılması oldukça önemlidir (14).

ÇİD ve tüm ilaçlara dirençli (TİD, PDR) tüm etkenlerde olduğu gibi karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KDKP)'da da yeni geliştirilen antibiyotiklerin son çare olarak kullanım stratejisi ilaç endüstrisini antimikrobiyal ilaç keşfinden araştırma çabalarını çekmeye yöneltmiştir (18). Bu durum tedavi seçeneklerini kısıtlamakta ve KDKP tedavisinde tigesiklin, polimiksinler, aminoglikozitler ve fosfomisin gibi eski antimikrobiyallerin monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinde kullanımını yeniden gündeme getirmektedir (19-21).

Eski antibiyotiklerin gündeme geldiği günümüzde parenteral fosfomisinin bakteriyel hücre duvarı sentezinin ilk stoplazmik adımı olan peptidoglikan öncüsü üridin difosfat N-asetilmuramik asidin (UDP MurNAc) oluşumunu inhibe eden bakterisidal etki mekanizması benzersizdir, bu sayede fosfomisin dirençli patojenlerin tedavisinde öne çıkan bir seçenek olmaktadır (22-24). İn vitro duyarlılık verileri fosfomisinin hem Gram-negatif, hem de Gram-pozitif birçok dirençli bakteriye karşı etkin olduğunu göstermektedir (22, 25-27).

Fosfomisinin KDKP infeksiyonlarında etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmış olan in vitro sinerjiyi ya da klinik yanıtı değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. İn vitro sinerjinin belirlenmesinde dama tahtası (checkerboard) yöntemi (CB), zaman öldürme (time – kill assay, TKA), E-test, çift disk sinerji, çoklu kombinasyon bakterisidal test (multiple-combination bactericidal antimicrobial testing, MCBT) gibi yöntemler kullanılmaktadır (28-31). İn vitro sinerjiyi belirlemede altın standart yöntem tanımlanmamış olmamakla beraber TKA antimikrobiyal ajanlar arasındaki sinerjinin belirlenmesi için en uygun yöntem olarak kabul edilebilir (29, 30).

Fosfomisinin KDKP'de diğer antibiyotiklerle etkileşimlerini in vitro değerlendiren farklı yöntemler kullanılan ülkemizden ve dünyadan meta-analizleri de içeren çalışmalara bakıldığında polimiksinler, karbapenemler ve aminoglikozidler ile kombinasyonlarında genellikle sinerjistik ya da aditif etkinin izlendiği görülmektedir (32-36). Ancak bunun yanı sıra kolistin ya da tigesiklin ile antagonistik etki bildiren daha az örneklem büyüklüğü olan çalışmalar da mevcuttur (37). Ülkemizden yoğun bakım hastalarında KDKP tedavisinde fosfomisin ve meropenem kombinasyon tedavisi ile seftazidim avibaktam (CAZ-AVİ) karşılaştırıldığında yoğun bakım yatış süreleri ve sağ kalımlar arasında fark izlenmemiştir (38). Fosfomisinin monoterapi ya da kombinasyonlarda kullanımı birçok çalışmada genelde olumlu klinik sonlanımlar ile ilişkili bulunmuştur (39-41). Fosfomisinin özellikle invaziv infeksiyonlarda monoterapi olarak kullanımında direnç geliştirme ihtimali ve kombinasyon tedavilerinde yüksek başarı oranı nedeniyle kombine kullanımı önerilmektedir (42).

Görüldüğü gibi fosfomisinin kombine kullanımında klinik yanıtı ya da in vitro sinerjistik etkileşimini değerlendiren birçok çalışma bulunmakla birlikte ikisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız; karbapenemaz pozitif *K. pneumoniae*'nın (KKP) etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarında fosfomisinin çeşitli antibiyotiklerle kombinasyonunun CB yöntemi ile in vitro sinerjisini saptamak, klinik sonlanım, mikrobiyolojik yanıt ile ilişkisini belirlemek ve fosfomisin için in vitro sinerji testleri ile klinik yanıt arasındaki ilişki varlığını saptamaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antimikrobiyal Direnç

Antimiktobiyal direnç (AMD) bakteri, virüs, mantar ya da parazit gibi bir mikroorganizmanın bir veya daha çok antimikrobiyalin etkisine karşı gösterdiği direnç yeteneğidir. Özellikle antibakteriyel ilaçlarda öne çıkan, AMD'yi de içeren birçok antibiyotik ilişkili yan etki 1940'larda antibiyotiklerin ilk kullanıma sunulması ile karşımıza çıkmaya başlamıştır (43). Özellikle antimikrobiyallerin reçetesiz olarak kullanılabildiği gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere uygun olmayan antimikrobiyal kullanımının direnç gelişiminde yeri büyüktür (43, 44). Aslam ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede antimikrobiyal direnç krizi, bu ajanların kötüye kullanılması, acil gerekli düzenlemelerin olmayışı ve azalan mali teşvikler nedeniyle daha yeni ilaçların mevcut olmaması ile ilişkilendirilmiştir (45). Bu krizin küresel boyutlarının üstesinden gelinememesi insanlığı hafif infeksiyonların dahi ölümcül olabileceği bir döneme geri götürebilir (46).

4.1.1. Dünyada ve Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç

4.1.1.1. Dünyada Antimikrobiyal Direnç

AMD çağımızın en büyük problemlerinden biri olup DSÖ, 2019'da insanlarda ve hayvanlarda AMD'yi küresel sağlığa yönelik en büyük on tehditten biri olarak raporlamıştır (1).

Murray ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistematik analizde 2019 yılında küresel olarak 1,27 milyonu doğrudan, 4,95 milyonu dolaylı olmak üzere yaklaşık 5 milyon ölüm antimikrobiyal direnç ile ilişkilendirilmiştir (2). O'Neill'ın 2014 AMD raporunda belirttiği ve kabul gören tahminine göre 2050 yılına kadar her yıl direnç nedeniyle 10 milyon ölüm olması beklenmekte olup bu sayı kanser ilişkili mortaliteyle benzer bulunmuştur (3). AMD' nin mortalite ve morbiditenin yanı sıra önemli ekonomik maliyetleri de vardır. Dünya Bankası, AMD 'nin 2050 yılına kadar 1 trilyon ABD Doları ek sağlık hizmeti maliyetine ve 2030 yılına kadar yılda 1- 3,4 trilyon ABD Doları gayri safi yurt içi hâsıla (GSYİH) kaybına neden olabileceğini tahmin etmektedir (4). Bu durumun 24 milyon insanın daha yoksulluğa sürüklenmesine neden olması beklenmektedir (4). Ancak maliyetlerin Dünya Bankası'nın tahminlerinden daha yüksek olabileceğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (5).

Şubat 2017'de DSÖ AMD açısından belirlenmiş olan küresel öncelikli bakteriyel patojen listesi Mayıs 2024'te güncellenmiş olup 15 bakteri ailesi içermektedir (7). Halk sağlığı ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmalarının, yeni antibimikrobiyal üretiminin ön planda tutulması önerilen bu listenin içinde en kritik öneme sahip olan 3 patojen şu şekildedir:

- Karbepenem dirençli *Acinetobacter baumanii* (KDAB)
- Üçüncü kuşak sefalosporin (3KS) dirençli *Enterobacterales*
- Karbepenem dirençli *Enterobacterales* (KDE)

Ülkemizin de içinde bulunduğu DSÖ'nün Merkez Asya ve Avrupa bölgesinin AMD verilerinin toplandığı CAESAR (The Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) raporu en son 2023'te 2021 verilerini içerecek şekilde yayınlanmıştır. Raporda sefalosporin ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* oranları oldukça yüksek olup bu durum, bu patojenlerle ortaya çıkan infeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin oldukça azaldığını göstermektedir (8).

4.1.1.2. Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç

Türkiye'de yüksek AMD oranları en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. OECD 2023 verilerine göre 2019 yılında da olduğu gibi Türkiye antibiyotik kullanım sıklığının en yüksek olduğu ülkelerden biri olmaya devam etmekte ve yapılan tahminlere göre 2050'ye kadar kişi başına yıllık 56,9 Amerikan doları ile AMD'ye bağlı iş gücü kaybının en yüksek olması beklenen ülkeler arasında bulunmaktadır (6).

Direnç oranlarının yüksekliği ile öne çıkan ülkemizde 2035'e kadar OECD'nin incelediği 12 dirençli mikroorganizma ve antibiyotik kombinasyonu eşleştirmelerinde tüm infeksiyonlarda etken olabilecek mikroorganizmaların %40'ından fazlasının, dirençli olacağı öngörülmektedir (6).

Türkiye'de 2003'te uygulanmaya başlayan antibiyotik yönetim uygulamalarıyla antibiyotik aşırı tüketiminin önüne kısmen geçilebilmiştir. Buna rağmen halen devam eden/etmesi beklenen yüksek AMD oranları çok ilaca dirençli (ÇİD) Gram – negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi için son çare olan karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ve bu ajanlara karşı da direnç gelişmesi ile açıklanabilir (47).

Karbapenem kullanımının ve sonuç olarak direncinin artması ile dirençli etkenlerin neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde kolistin kullanımının artması ve mcr genleri ile kolistin direncinin aktarılabilirliğinin gösterilmesi sonucunda DSÖ 2016'da kolistini 'en yüksek öncelikli kritik antimikrobiyaller' sınıfına dâhil etmiştir (48). Ancak ülkemizden 2015 verilerinin olduğu sağlık bakımı ilişkili (SBİ) kan dolaşımı infeksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada en yüksek kolistin direnç oranı %16,1 ile *Klebsiella pneumoniae*' da izlenmiştir (49). Bu oranın 2013'te yine Türkiye'den yapılan bir çalışmada %6 olması da artan kolistin direnci açısından dikkat çekicidir (49, 50). Yine ülkemizden 2018'de KDE ailesinden 147 bakteri ile yapılan bir çalışmada toplam kolistin direnç oranı %76 olarak izlenmiştir (51). Kolistin direncinin artmış mortalite ile ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (49, 52).

CAESAR 2023 raporunda Türkiye'deki *Klebsiella pneumoniae*'nın duyarlılık verilerine bakıldığında 2021'de 3KS dirençli invaziv izolat oranı %75,4, karbapenem dirençli invaziv izolat oranı %49,1 olup hem 3KS hem de karbapenem direncinde 5 yıl öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (8).

Klebsiella pneumoniae'da artmakta olan bu direnç tedavide yeni antimikrobiyallere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ancak artan dirence rağmen yeni antimikrobiyallerin üretimi o kadar hızlı olamamakta ya da ilaçlar erken dönemde ülkemize gelememektedir. Bu durum da tigesiklin, aminoglikozid gibi eski ilaçlara da direncin izlenmesi nedeniyle yine eski bir ajan olan parenteral fosfomisin kullanımını öne çıkarabilmektedir (22).

4.1.2. Antimikrobiyal Direnç Tanımlamaları

AMD tanımlamaları zaman içinde değişiklik göstermiş olsa da ABD ve Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC ve ECDC) belirlemiş olduğu ve 2012'de Magiarakos ve arkadaşları tarafından yayınlanan tanımlamalar günümüzde kullanılmaktadır (53).

4.1.2.1. Çok İlaca Dirençli / Multidrug Resistant (ÇİD / MDR) Mikroorganizmalar

Üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoriden en az 1 ajana duyarlılık olmamasıdır.

4.1.2.2. Yaygın İlaca Dirençli / Extensively Resistant (YİD / XDR)

İki veya daha fazla antimikrobiyal kategorinin tamamında en az bir ajana karşı duyarlılık olmamasıdır (yani bakteriyel izolatlar yalnızca bir veya iki kategoriye duyarlı kalır).

4.1.2.3. Tüm İlaçlara Dirençli / Pandrug Resistant (PDR)

Tüm antimikrobiyal kategorilerdeki hiçbir ajana karşı duyarlılık olmamasıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar açısından faydalı olmakla beraber farmakokinetik / farmakodinamik (PK/PD) etkileri, toksisiteleri gibi gerçek yaşam verilerinden farklı olarak patojenleri sadece in vitro verilere göre gruplaması nedeniyle bu tanımlamaların kullanımı sınırlanmaya başlamıştır (54). Bu tanımlamalar yerine 2015 yılında CDC tarafından florokinolon direnci, geniş spektrumlu sefalosporin direnci ve karbapenem direnci (KD) tanımları ortaya atılmıştır (55).

4.2. *Klebsiella pneumoniae*

4.2.1. *Klebsiella pneumonaie*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri

K. pneumoniae Enterobacterales ailesinden Gram-negatif, sporu olmayan, fakültatif anaerob, laktozu fermente eden, H_2S negatif, indol negatif, polisakkarit yapıda kapsüle sahip hareketsiz mukoid koloniler oluşturan bir bakteridir (9). Voges-Proskauer (VP) reaksiyonu pozitiftir. Bu sayede VP negatif olan *K. ozaenae* ve *K.* rhinoscleromatis'den ayrılabilir. Eozyne Metilene Blue (EMB), MacConkey gibi ayırt edici besiyerlerinde laktoz pozitif koloniler oluşturur.

K. pneumonaie patojenik *Klebsiella* türleri içinde en sık görülen ve klinik önemi en fazla olan türdür. *K. pneumoniae* subsp *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp *ozaenae* ve *K. pneumoniae* subsp *rhinoscleromatis* olmak üzere 3 subtipi bulunmaktadır.

4.2.2. *Klebsiella pneumoniae*'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri

K. pneumoniae sağlıklı insanlarda oral ve intestinal florada bulunmaktadır. Başlıca üriner sistem infeksiyonu, karaciğer apsesi, pnömoni etkeni olmakla beraber komorbid bireylerde sağlık bakımı ilişkili dirençli infeksiyonların neden olduğu birçok klinik tabloya sebep olabilir (9).

Kapsüler serotip, pili, lipopolisakkarit (LPS), sideroforlar ve hipermukoviskozite olmak üzere 5 majör virülans faktörü bulunmaktadır (10).

K. pneumoniae suşları tarafından üretilen polisakkarit kapsül, bakteri hücresini fagositozdan koruyan ve lökosit migrasyonunu engelleyen en önemli virülans faktörlerindendir. Kapsül içeriğinde polisakkarit yapısında bulunan O ve K antijenleri yer almaktadır (56). Yetmiş yediden fazla farklı kapsüler polisakkarit antijen bulunmakta olup bu antijenler suşlar arasında ayrım yapmak için kullanılmaktadır (57). K1 ve K2 kapsül serotipleri içeren izolatlar diğer izolatlara göre daha virülan ve daha hipermukovisköz olma eğilimindedir (58). Kapsüler polisakkaritlerin yanı sıra ekstrakapsüler polisakkaritlerin sentezi *K. pneumoniae*'nın plazmid kaynaklı rmpA ve rpmA2 genleri ile düzenlenebilir. RmpA geni anlamlı bir şekilde hipervirülan *K. pneumoniae* (hvKp) suşlarının hipermukovisköz fenotipi ve karaciğer absesi gelişimi ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (10, 59).

Hipermukoviskozite fenotipine sahip suşlar besiyerlerinde yapışkan koloniler şeklinde büyür ve 'string' testi ile tanımlanır. Besiyerindeki koloniye standart öze ile dokunulduğunda >5 mm visköz bir ip oluşuyorsa pozitif string testi lehine yorumlanır (60). Hipermukovisköz suşlar, olmayanlara göre kompleman aracılı öldürmeye daha dayanıklıdır. HvKp suşları pyojenik metastatik odaklarla giden infeksiyonlarla ilişkili olmakla beraber genelde çoğu antibiyotiğe duyarlıdır. Ancak son zamanlarda karbapenem dirençli hvKp izolatlarında da artış gözlenmektedir (61).

Bakterilerin büyümesi, çoğalması ve neden oldukları infeksiyonun ilerlemesi için demir temel role sahip bir metaldir. *K. pneumoniae*, bakteriyel metabolizma için gerekli bir faktör olan temel demir için in vivo konak hücreleriyle rekabet etmek zorundadır (57). Bunun için siderofor adı verilen demir bağlayıcı molekülleri kullanır. *K. pneumoniae*'da 4 siderofor mevcuttur: 'Enterobaktin, yersiniabaktin, salmoşelin ve aerobaktin'. Temel demir emilim sistemi olan enterobaktin demir için en yüksek affiniteye sahip taşıyıcıdır ve hem klasik hem de hvKp suşlarında bulunur (10). Salmoşelin ve aerobaktin ise klasik suşlarda nadir görülmekle beraber hvKp suşlarında sıklıkla eksprese edilir (61). Salmoşelin, invaziv hastalıklarla ilişkilidir ve karaciğer apsesi ve pnömoni gibi ciddi toplum kökenli infeksiyonlara neden olan hvKp suşlarında yaygındır (62). Aerobaktin ise *K. pneumoniae*'nın demir taşıma, büyüme ve virülansında önemli bir rol oynar, bu nedenle hvKp'nın temel virülans faktörlerinden biri olarak kabul edilir (10).

K. pneumoniae suşları morfolojik ve fiziksel olarak tip 1 ve tip 3 pili (fimbria) olmak üzere 2 farklı filament eksprese ederler. Tip 1 pililer *Enterobactericeae* ailesinin tüm üyeleri tarafından üretilebilen mannoz bağlayıcı fibrin yapıları olup birçok epitel hücresine

bağlanabilirler (63). Tip 3 fimbrial adhesin proteinleri (mrkD adhesin) ise bakteriyel kolonizasyona, konak mukozal yüzeylerinde çoğalmaya ve piyelonefrit veya pnömoni gibi klinik tablolara yol açabilir. Ayrıca en belirgin olarak katater ve internal yabancı cisimlerin iç yüzeylerinde olmak üzere dirençli biyofilm oluşumuna sebep olur (10, 64, 65). Pilular adhezyonu sağlarken LPS de hücreler arası iletişimi destekleyerek biyofilm oluşmasına katkı sağlar (57).

Holt ve arkadaşlarının 2015'te *K. pneumoniae* suşlarında genetik çeşitlilik, virülans ve antimikrobiyal direnci değerlendirdikleri genomik analiz çalışmasında antimikrobiyal direnç genleri insan taşıyıcı izolatları ve hastane kaynaklı infeksiyonlar arasında yaygın olmakla beraber bu suşlar invaziv hastalık ilişkili genlerden yoksun bulunmuştur (14). Bununla birlikte son yıllarda yapılan daha yeni çalışmalarda direnç genleri ve virülans faktörlerinin beraberliği gösterilmeye başlanmıştır (15-17). Virülans ve direnç genlerinin bir araya gelmesi potansiyel olarak tedavi edilemeyen invaziv *K. pneumoniae* infeksiyonlarının ortaya çıkmasına yol açabilir (14).

4.2.3. *Klebsiella pneumoniae*'nın Epidemiyolojisi

K. pneumoniae türleri doğada bulunmakta olup insanlarda da bağırsak ve solunum yolunda kolonize olabilirler (66). En yüksek taşıyıcılık oranı gaitada olup onu nazofarengeal taşıyıcılık takip etmektedir, cilt taşıyıcılığı ise oldukça nadirdir (66, 67). Taşıyıcılık olanlarda infeksiyon gelişimi riskinin daha yüksek olduğu ve aynı etkenle infeksiyon geliştiği gösterilmiştir (68, 69)

HvKp ilk kez 1986'da Tayvan'da menenjit ve endoftalmit ile komplike olan karaciğer absesi olgu serisi şeklinde tanımlanmıştır (70). Hipervirülan suşlar çoğunlukla toplum kökenli infeksiyonlara neden olup Doğu Asya'da daha sık görülmekle beraber Avrupa ve ABD'de de bildirilmektedir (66).

Nazokomiyal infeksiyon etkeni olarak da oldukça önemli bir yeri olan *K. pneumoniae* suşlarında GSBL varlığı ve karbapenem direnci ön plana çıkmakta olup üriner sistem infeksiyonları, pnömoni, cerrahi alan infeksiyonları, endokardit, septisemi gibi yaşamı tehdit eden klinik tablolara yol açabilirler (9).

4.2.4. *Klebsiella pneumoniae*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

ß-laktamazlar, aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME), kinolon direnci ilişkili modifiye edici enzim mutasyonları, porin ve eflüks aracılı mekanizmalar *Enterobactericeae* ailesinde AMD'den sorumlu temel mekanizmalardır. *Klebsiella* türleri ve *E.* coli arasında ise direnç neredeyse her zaman plazmid aracılıdır (11). ÇİD türlerin fenotipik ayırt edici özelliği olarak AME, kinolon direnç mutasyonları, geniş spektrumlu ß-laktamaz (GSBL) kodlayan genler aynı plazmid üzerinde taşınabilir (12, 13). Porin ve eflüks aracılı mekanizmaların katkısı ise ihmal edilebilir düzeydedir (11).

4.2.4.1. Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozid direnci gelişiminde görülen mekanizmalar ribozomal bağlanma bölgelerinde değişiklikler, porin gen regülasyonu ile antibiyotik alımının azalması, eflüks pompasında değişiklikler ve AME'ler olup en sık görüleni AME'lerdir. AME'ler biyokimyasal yapılarına göre aminoglikozid asetiltransferaz, aminoglikozid fosfotransferaz, aminoglikozid nükleotidiltransferaz olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (71). Aminoglikozid kullanımın azalması, 16SrRNA metilaz ortaya çıkana kadar aminoglikozidlere karşı direncin evrimini yavaşlatmıştır. Bu enzim aminoglikozidlerin 16SrRNA'ya bağlanmasını engelleyen *armA* gen ailesine aittir (72). AME'ler ile ortaya çıkan direnç dar spektrumlu olup 16SrRNA metilaz ile olan direnç ise plazomisin ve diğer yeni antibiyotikler de dahil olmak üzere geniş bir spekturuma sahiptir ve plazmid aracılı aktarılır (10). Ancak Cirit ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı Türkiye ve Suriye verilerinin bulunduğu bir çalışmada *K. pneumoniae* aminoglikozid direncinde 16SrRNA metilaza kıyasla halen AME'lerin varlığının hakim olduğu görülmüştür (73).

4.2.4.2. Kinolon Direnci

K. pneumoniae hedef gen mutasyonları, eflüks pompa üretimi ve enzim ve hedef koruma bölgesinin mutasyonu olmak üzere kinolonlara karşı 3 temel direnç mekanizması bulunmaktadır (10).

4.2.4.3. ß-Laktam Grubu Antibiyotiklere Direnç

ß-laktam antibiyotikler 1940'lı yıllardan beri tıpta büyük yeri olan geniş spektrumlu bir antibiyotik grubudur. ß-laktamaz enzimleri penisilinin ilk keşfinden ve izolasyonundan çok kısa bir süre sonra bulunmuş olup sayıları gittikçe artmış ve günümüzde >2600 farklı ß-laktamaz

enzimi tanımlanmıştır (74). Gram-negatif bakterilerdeki ß-laktam direncinin en önemli nedenlerinden biri olan ß-laktamaz enzimleri sırasıyla moleküler yapılarına ve kombine hidrolitik ya da işlevsel özelliklerine göre Ambler ve Bush – Jacoby sistemine göre sınıflandırılırlar (75, 76)

Ambler sınıf A, sınıf C ve sınıf D enzimler serin ß-laktamazlarken, sınıf B enzimler metallobetalaktamaz (MBL) özelliğinde olup aktivasyon için çinkoya ihtiyaç duyarlar (11). Ambler sınıf A enzimleri penisilinazlar, sefalosporinazlar, dar spektrumlu ß laktamazlar, GSBL'ler ve karbapenemazları içerir. TEM-1, SHV-1, CTX-M *Klebsiella spp.* arasında sık görülen GSBL enzimleridir. Karbapenemaz türleri arasında Dünya'da en sık görülen KPC'ler sınıf A grubundan olup plazmid aracılı KPC üreten *K. pneumoniae* ST258 gibi suşlar dünya çapında büyük salgınlarla ilişkilendirilmiştir (71).

Ambler sınıf B MBL'ler (IMP, VIM, NDM tipleri gibi) ilk olarak *Pseudomonas aureginosa*'da tespit edilmiş olup günümüzde *K. pneumoniae* dahil tüm *Enterobacterales* ailesinde de görülmektedir. Ambler sınıf C enzimler ise ampC gibi sefalosporinazları içermekte olup dar spektrumlu ß-laktamaz özelliği gösterirler. Tüm *Enterobacterales* ailesinde görülebilirler (71).

Ambler sınıf D ß-laktamazlar GSBL benzeri substrat özellikleri gösteren, oksasilin hidroliz eden (OXA) enzimlerden oluşur (71). Karbepenem direnci de sağlayan OXA -48 ilk defa Türkiye'de tanımlanmıştır (66). OXA enzimleri zayıf karbapenemaz özelliği göstermektedir (11).

ß-laktamazlar dışında, eflüks pompa sistemleri, porin gen (OmpK35 ve OmpK36) mutasyonları ve bakteriyel geçirgenliğin azalması gibi mekanizmalar da *K. pneumoniae*'da ß-laktam direnci ile ilişkilidir.

4.2.4.4. Polimiksin Direnci

Kapsüler polisakkarit ve eflüks pompalarının fazla ekpresyonu polimiksin direncinde rol almakla beraber *K. pneumoniae* polimiksin direncinin ana mekanizması, "LPS modifikasyon sistemi" olarak da bilinen kromozomal mekanizma ile hedef modifikasyonudur. Bu sisteme sahip suşlar LPS'nin yapısını değiştirebilir ve polimiksin bağlanmasını etkileyerek negatif iyon indirgemesine sebep olabilir (10). Plazmid aracılı polimiksin direnci ise yakın zamanda bildirilmiş olup bundan sorumlu mcr-1 geni Çin'de tanımlanmıştır (77).

4.2.4.5. Tigesiklin Direnci

K. pneumonaie'nın bilinen tigesiklin direnç mekanizmaları; bunlara 30S ve 16S ribozomal ünite hedeflerinin modifikasyonları ve hücre geçirgenliğindeki değişiklikler olup bu mekanizmalar kromozomal olarak kodlanmaktadır (10). Bununla birlikte OqxAB gibi eflüks pompası ekspresyonu artışı da direnç üzerinde etkilidir (78).

4.2.5. Çok İlaca ve Tüm İlaçlara Dirençli *Klebsiella pneumoniae*'da Tedavi Seçenekleri

K. pneumoniae farklı direnç mekanizmaları ile birçok antibiyotiğe direnç kazanabilmekte olup ampisiline doğal dirençlidir. Özellikle 3KS'ler ve karbapenemler *K. pneumoniae*'nın tedavisinde öncelikli seçenekler olmakla beraber CAESAR 2023 raporunda Avrupa bölgesinde duyarlılık raporunda invaziv izolatlarda 3KS direnci %34, karbapenem direnci ise %11.7 görülmüştür (8). Türkiye'de ise hem CEASAR 2023 hem de yataklı tedavi kurumlarında Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı (USHİESA) 2022 yılı verilerinde *K. pneumoniae*'da 3KS ve karbapenem direnç oranları dünya geneline göre daha yüksektir ve artmaktadır (8, 79).

Yeni geliştirilen antibiyotiklerin ÇİD ya da TİD etkenlerde son çare olarak kullanım stratejisi ilaç endüstrisinin kar paylarını kısıtlamış ve kuruluşları antimikrobiyal ilaç keşfinden araştırma çabalarını çekmeye yöneltmiştir (18). Bu durum karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KDKP) başta olmak üzere KDE tedavisinde kullanılabilecek sınırlı sayıda antibiyotik bulunmasına neden olmaktadır. Antibiyoterapinin belirlenmesi için KDKP'nin karbapenemaz üretip üretmediği, karbapenemaz tipi ve infeksiyonun odağı da oldukça önemlidir (19). Tüm bunlar değerlendirildiğinde seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, meropenem-vaborbaktam, sefiderekol gibi yeni antibiyotikler tedavi alternatifleri olabileceği gibi, infeksiyon odağına göre tigesiklin, polimiksinler, aminoglikozitler, fosfomisin de monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinde tercih edilebilir (19-21).

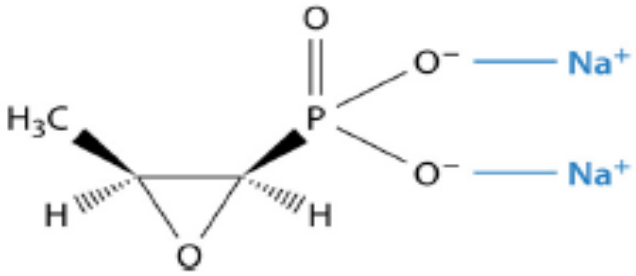
4.3. Fosfomisin

AMD'in en büyük sorunlardan biri olduğu çağımızda ÇİD ve YİD mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde sınırlı sayıda antimikrobiyal seçeneği bulunmaktadır. Bu durum klinisyenleri tigesiklin, aminoglikozitler, polimiksinler gibi eski antibiyotikleri kullanmaya yönlendirmiştir. Ancak zamanla bu ajanlara karşı da direnç gelişmesiyle beraber yeni üretilen kısıtlı sayıda antibiyotiğin yanı sıra hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif ÇİD

ve YİD bakterilere etkinliği bilinen intravenöz (IV) fosfomisin de dikkat çekmeye başlamıştır (22).

4.3.1. Fosfomisinin Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Fosfomisin 1969'da keşfedilen, *Streptomyces fradiae* (ATCC 21096) başta olmak üzere, *Streptomyces viridochromogenes* (ATCC 21240) ve *Streptomyces wedmorensis* (ATCC 21239) tarafından üretilen bir fosfoenolpiruvat (PEP) analoğudur (80). Fosfomisin trometamol ve fosfomisin kalsiyum şeklinde 2 oral formulasyonu olup, fosfomisin disodyum olarak tek bir IV formülasyonu bulunmaktadır (Şekil 4.1) (22). Ticari olarak bulunan IV fosfomisin formülasyonu tek yardımcı madde olarak süksinik asit içeren 1 ila 8 gram fosfomisin disodyum içermektedir (22). Parenteral formulasyon ABD'de başlangıçta komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (23).



Şekil 4.1. Fosfomisinin disodyumun ($C_3H_5Na_2O_4P$) moleküler yapısı (22)

Fosfomisin bakteriyel hücre duvarı sentezinin ilk stoplazmik adımı olan peptidoglikan öncüsü üridin difosfat N-asetilmuramik asidin (UDP MurNAc) oluşumunu inhibe eden bakterisidal bir ajandır (23, 24). Özellikle, UDP-N-asetilglukozamin enolpiruvil transferaz (MurA) enzimi PEP'in enolpiruvil kısmının UDP-N-asetilglukozaminin (UNAG) 3' hidroksil grubuna transferini katalize ederek peptidoglikan biyosentezinde rol oynar (81). Fosfomisin MurA'nın aktif bölgesine kovalent olarak bağlanır ve enzimi inaktive eder (22, 24, 25, 81). PEP analoğu olarak davranmasına rağmen MurA ile etkileşimi seçicidir ve çok düşük bir toksisiteye sahiptir (23). Hücre duvarı sentezindeki bu inhibe edici etkisi ile ß-laktamlar ve glikopeptitlerden daha erken bir basamağı inhibe etmiş olur (22).

Fosfomisinin hücre içine girmek için L-alfa-gliserofosfat (GlpT) ve heksoz-6-fosfat (UhpT) taşıyıcı sistemleri olmak üzere 2 farklı yol kullanabilir. UhpT sistemlerinin taşıyıcı aktivitesi glukoz-6-fosfat (G6P) tarafından indüklenir (22, 23). Her iki sistemin çalışabilmesi içinse reseptör protein kompleksi boyunca siklik AMP (cAMP)'nin varlığı gereklidir (22).

GlpT sistemi *Pseudomonas aureginosa, E. coli, Salmonella spp. Shigella flexneri, Klebsiella spp., Haemophilus influenzae, S. aureus* gibi çok çeşitli bakterilerde bulunabilirken G6P bağımlı sistem sadece *Enterobacterales* (*Proteus spp.* hariç) ve *Staphylococcus aureus* ile sınırlıdır (23).

Hücre duvar sentez inhibisyonu etkisiyle bakterisidal bir ajan olan fosfomisinin benzersiz yapısı ve etki mekanizması nedeniyle diğer antibiyotiklerle arasında çapraz direnç yoktur (23). Fosfomisinin doğrudan bakterisidal etkisinin yanı sıra TNF-α, interlökin ve lökotrienlerin düzeylerini değiştirerek ve nötrofiller ile T / B lenfositlerin işlevini düzenleyerek immünmodülatör etki gösterir (22, 25). Aynı zamanda solunum ve üriner sistem epiteline bakteriyel adherensi azaltır (22, 26)

4.3.2. Fosfomisinin Etki Spektrumu

İn vitro duyarlılık verileri fosfomisinin hem Gram-negatif, hem de Gram-pozitif birçok bakteriye karşı etkin olduğunu göstermektedir (22, 26). Vankomisin direncinden bağımsız olarak *Enterococcus spp.,* metisilin direncinden bağımsız olarak *S. aureus, S. epidermidis, Salmonella spp., Shigella spp., E. coli, Klebsiella ve Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.* ve *Proteus mirabilis* dahil olmak üzere GSBL pozitif ve karbapenem dirençli *Enterobacterales* üzerine etkilidir (22, 25, 27). *Bacteroides spp.* gibi anaeroblara karşı etkin olmamakla beraber *Peptococcus spp*. ve *Peptostreptococcus spp.*'ye karşı etkilidir (22).

Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, Vibrio fischeri, Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Staphylococcus capitis, Staphylococcus saprophytius ise fosfomisine karşı intrensek dirençlidir (22, 25). *Pseudomonas aureginosa* ve *Pseudomonas putida* da intrensek dirençli olmakla beraber çalışmalarda beraber sefepim, meropenem gibi antibiyotiklerle kombinasyonunda antipseudomonal etkinlik olduğu gözlenmiştir (22).

4.3.3. Fosfomisinin Biyofilm Aktivitesi

Fosfomisin biyofilmlere penetre olma yeteneğine sahip olan bir antibiyotiktir. İn vitro ve biyofilm enfeksiyon modellerinde yapılan çalışmalar, fosfomisinin tek başına ya da kombinasyonla biyofilmlerden klinik olarak önemli bakterileri azalttığını veya yok ettiğini, aynı zamanda biyofilm yapısında değişikliklere de yol açtığını göstermiştir (22, 82, 83)

4.3.4. Fosfomisin Duyarlılığının Belirlenmesi

Fosfomisin duyarlılığı Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler için in vitro koşullarda agar (Müeller – Hinton) dilüsyon, sıvı dilüsyon, disk diffüzyon ve E-test yöntemleri kullanılarak çalışılabilir (22). EUCAST ve CLSI fosfomisin duyarlılığı çalışılması için agar dilüsyon kullanılmasını önermektedir (84, 85). *E. coli* duyarlılığının belirlenmesi için sadece üriner sistem infeksiyonu etkeni ise disk diffüzyon yönteminin de kullanılması mümkündür (84).

İdrar yolu infeksiyonlarında *E. coli* için fosfomisin sınır değerlerini (breakpoint) destekleyen klinik çalışmalar bulunmakla beraber EUCAST rehberinde belirtildiği üzere diğer infeksiyonlar ve etkenler için sınır değerlerinin oluşturulup oluşturulamayacağı henüz bilinmemektedir (86). Bu nedenle EUCAST tarafından Mayıs 2024'te yayınlanan raporda fosfomisinin revize edilen sınır değerleri yalnızca üriner sistem infeksiyonlarında *E. coli* için geçerlidir ve tüm vahşi tip popülasyon için 8 mg/L olarak belirlenmiştir (86). *Proteus mirabilis* bir istisna olmakla beraber diğer türler için epidemiyolojik eşik değerleri (ECOFF) daha yüksek olduğu, fosfomisine doğası gereği daha az duyarlı olduğu, ulaşılamayan klinik öncesi PK/PD değerleri olduğu için EUCAST tarafından sınır değeri belirlenmemiştir (86). Bununla birlikte EUCAST'in uluslararası MİK dağılımlarını bildiren veri tabanında birçok tür için MİK ve ECOFF değerlerine ulaşılabilir. *K. pneumoniae* için ECOFF 128 mg/L olarak belirtilmiştir (87).

4.3.5. Fosfomisin Direnç Mekanizmaları

Özellikli ve benzeri olmayan etki mekanizması ve kimyasal yapısı nedeniyle fosfomisin çapraz direnci sık karşılaşılan bir durum değildir (22). Bununla beraber doğal ve kazanılmış direnç olmak üzere bildirilen farklı direnç mekanizmaları mevcuttur (22, 25).

4.3.5.1. Doğal Direnç

MurA geninde sisteinden aspartata dönüşmeye neden olan mutasyonlar *Chlamydia spp., Mycobacterium tuberculosis* ve *Vibrio fischeri* gibi bakterileri fosfomisine karşı intrensek dirençli hale getirir (22, 25).

Fosfomisinin hedefi olan murA'nın peptidoglikan sentezinde yer almasını engelleyerek oluşturulan kurtarma yolu *P. putida*'da doğal fosfomisin direncine sebep olur (22, 25, 88). Benzer bir mekanizma *P. aureginosa* için de bildirilmiştir (89).

A. baumanii'de bakteriyel büyüme ile ilişkili olan abrp geni fosfomisin duyarlılığında 4 kat azalma ile ilişkili bulunmuştur. Kromozomda yer alan bu gen membran geçirgenliğinin azalmasına neden olup fosfomisin dışında tetrasiklin, tigesiklin ve kloramfenikole karşı da duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır (25, 89).

4.3.5.2. Kazanılmış Direnç

4.3.5.2.1. Fosfomisin Transportu İlişkili Kazanılmış Direnç

Fosfomisinin hücre içine alımını sağlayan GlpT ve UhpT transport sistemlerini kodlayan kromozomal genlerdeki mutasyonlar (uhpA gibi) *E. coli* gibi normalde fosfomisine duyarlı mikroorganizmalarda kazanılmış dirence yol açabilir. PtsI ve cyaA genlerindeki değişiklikler, hücre içi cAMP seviyelerinin azalmasına yol açar, bu da GlpT ve UhpT taşıyıcılarının ekspresyonunu ve sonuç olarak bakteriler tarafından fosfomisinin alınmasını azaltır (22, 23, 25).

4.3.5.2.2. MurA İlişkili Kazanılmış Direnç

E. coli suşlarında murA'nın 115. pozisyonunda aspartatın sisteinin yerine geçtiği ve duyarlı izolatları fosfomisine karşı oldukça dirençli hale getirdiği mutasyon ile kazanılmış direnç tanımlanmıştır (23, 25).

4.3.5.2.3. Antibiyotik Modifikasyonu İlişkili Kazanılmış Direnç

Fosfomisin direnci antibiyotiğin inaktive olmasını sağlayan genlerin kodlandığı plazmidlerin edinilmesi yoluyla da gerçekleşebilir. Plazmid aracılı Fos enzimleri glioksalaz süper ailesine metallozenzimlerdir (90). FosA; bu mekanizmayla ilişkili olarak ilk tanımlanan direnç geni olup glutatyon S-transferazı kodlar. Bu enzim antibiyotik epoksit grubunu açarak ve tripeptit glutatyonun (GSH) sisteininin sülfidril grubunu fosfomisinin epoksit halkasının C1'ine ekleyerek fosfomisini inaktive eder. FosA geni çoğunlukla *Enterobacterales, Pseudomonas spp*. ve *Acinetobacter spp.*'de bulunur (23, 25).

Fosfomisin direncinden sorumlu bir diğer enzim olan fosB geni esas olarak Gram- pozitif bakterilerde ifade edilir ve plazmid (*Staphylococcus spp*. ve *Enterococcus spp.*'de) veya kromozomal (*Bacillus subtilis*'te) olarak kodlanmaktadır (22, 23, 25).

FosX ve FosC2 de Fos ailesinen benzer etki mekanizmasına sahip metalloenzimlerdir (22, 23, 25, 90).

Streptomyces wedmorensis ve *Streptomyces fradiae* gibi fosfomisin üreten bakterilerde bulunan kinazların da fosfomisinin bakterisidal aktivitesine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu enzimler fomA ve fomB genleri tarafından kodlanır ve fosfomisini fosforilasyon yoluyla inaktive eder (22, 23, 25).

4.3.5.3. Heterorezistans

Heterorezistans, görünüşte duyarlı bakterilerin küçük alt popülasyonlarının direnç nedeniyle antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra büyüyebildiği bir fenomen olarak tanımlanır. Pnömokok ve ÇİD ve ÇİD olmayan *P. aureginosa* suşlarında fosfomisine karşı heterodirenç tanımlanmıştır (22, 25, 91).

4.3.6. Parenteral Fosfomisinin PK ve PD özellikleri

4.3.6.1. Farmakokinetik Özellikler

Fosfomisin hidrofilik özelliğe sahip ağırlığı 138 Da olan bir moleküldür. Eliminasyonu neredeyse tamamen glomerüler filtrasyon ile gerçekleşir, böbrek dışı eliminasyonu ihmal edilebilir düzeyde olup %93-99'u idrar ile değişmeden atılır (22, 91). Fosfomisinin proteine bağlanması da ihmal edilebilir düzeydedir ve en yüksek penetrasyonu kas ve subkutan dokuyadır (92). Akciğer, kemik ve kalp kapaklarına geçişi de oldukça iyidir (91). Beyin omurilik sıvısında (BOS) ise eş zamanlı serum konstantrasyonunun %20-50'sine ulaşır ve BOS'ta terapötik düzeylerde izlenebilir (93). Ancak intraabdominal geçişi ile ilgili veriler yetersizdir ve bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır (22, 91).

4.3.6.2. Farmakodinamik Özellikler

Bakteriyel hücre duvarı sentezinin ilk adımını inhibe eden fosfomisin bakterisidal aktivite gösterir (22-25, 91). Ancak bakterisidal aktivitenin zaman ya da konsantrasyon gibi hangi PD indeksle en iyi şekilde ilişkili olduğu henüz netleştirilememiştir (22, 91). Güncel veriler toplu olarak, EAA/MİK'in fosfomisinin klinik etkinliğinin en optimum PD indeksi olduğunu desteklemekle birlikte bu indeks organizmaya bağlı olabilir ve bakteriyel öldürme ile direnç baskılanması arasında da farklılık gösterebilir (91).

Fosfomisin, antibiyotik konsantrasyonlarının yokluğunda veya subinhibitör antibiyotik konsantrasyonlarında bakteriyel büyüme baskılanması devam ettiğinde oluşan uzun süreli bir postantibiyotik etki (PAE) gösterir. Fosfomisinin PAE'si doza ve mikroorganizmaya bağlı olarak değişiklik gösterebilir (91).

4.3.7. Parenteral Fosfomisin Dozlaması ve Yan Etkileri

Fosfomisin dozlaması hastalığın ciddiyetine göre değişmekte olup normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda günlük toplam doz 2 ya da 4'e bölünmüş halde, 12-24 gram arasında değişebilir (22, 93). Santral sinir sistemi infeksiyonları gibi ciddi hastalık tablolarında yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (93). Kreatinin klirensi (CrCl)> 40 ml/dk olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak CrCl 40, 30, 20, 10 ml/dk olduğunda sırasıyla %70, %60, %40 ve %20 doz redüksiyonu yapılması gerekir. Hemodiyaliz hastaları için 48 saate 1, 2 gram, diyaliz günleri diyaliz sonrası verilecek şekilde dozlama yapılır. Devamlı venovenöz hemodiyalizde renal doz ayarına gerek yoktur. Karaciğer yetmezliğinde ya da periton diyalizinde kullanımı ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır (22, 93).

Fosfomisin gram başına 14.4 mEq sodyum içerir (93). Hipernatremi ve yüksek sodyum yükünün indüklediği hiperpotasemi fosfomisinin en sık görülen yan etkilerindendir (93, 94). Fosfomisinin diğer yan etkileri ise bulantı, kusma, baş ağrısı enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, hipersensitivite reaksiyonları, nötropeni, eozinofili gibi hematolojik toksisiteler, hepatit gibi karaciğer toksisitesi, *Clostrioides difficile* koliti, yüksek sodyum yükü ilişkili hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyolojik toksisitedir (93-95).

4.4. İlaç Etkileşimleri ve İn Vitro Sinerji Testleri

Dirençli mikroorganizmaların tedavisinde antimikrobiyal spekturumu genişletme ihtiyacı, doz ve toksisiteyi düşürme isteği ve direnç gelişimini önleme olasılığı göz önünde bulundurularak kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır (29, 30, 96). Kombinasyon tedavilerinin seçiminde de sinerjistik etkisi olan ajanlar tercih edilmektedir.

Sinerji; 2 veya daha fazla ilacın kombine edildiğine ortaya çıkan etkinin, ayrı etkilerinin toplamına kıyasla daha iyi olması olarak tanımlanabilir (28, 30). Sinerji; farmakolojik ilaç-ilaç etkileşimleri aracılığıyla ilacın maruziyetinin veya biyoyararlanımının arttırılması (spesifik olmayan sinerji) ya da ilaçların birlikte temel hücresel süreçleri inhibe eden tamamlayıcı yolları

hedef alması (spesifik sinerji) şeklinde olabilir. Sadece spesifik sinerji in vitro koşullarda test edilebilir (30).

Antagonizma, antibiyotikler tek başlarına kullanıldıklarında elde edilen etkilerin toplamından daha düşük etki elde edilmesidir (29).

İn vitro sinerjinin belirlenmesinde dama tahtası (checkerboard) yöntemi (CB), zaman öldürme (time – kill assay) (TKA), E-test, çift disk sinerji, çoklu kombinasyon bakterisidal test (multiple-combination bactericidal antimicrobial testing) (MCBT) gibi yöntemler kullanılmaktadır (28-31). Burada klinik olarak en öne çıkan 4 yöntem detaylandırılacaktır.

4.4.1. Dama Tahtası (Checkerboard) Yöntemi

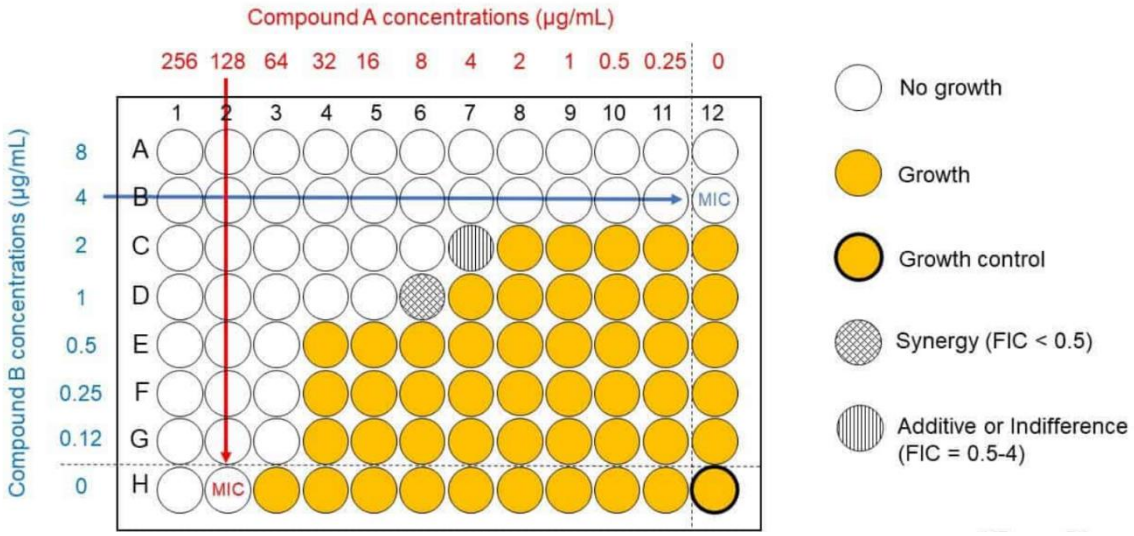
CB yönteminde klinik olarak elde edilebilir konsantrasyonlarda test edilen antimikrobiyal kombinasyonların aktiviteleri seri 2 kat seyreltmelerle değerlendirilir (28, 30). İn vitro ilaç etkileşimlerini belirlemede en sık kullanılan ve en popüler olan yöntemlerden biridir (30). Test edilen konsantrasyonların aralığı, MİK'in 4-8 katından en az 1/8–1/16'sına kadar değişmelidir (29). CB ile elde edilen veriler fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi ile analiz edilir. FİK, her bir ajanın MİK değerinin tek başına kombinasyondan türetilen MİK ile karşılaştırılmasıyla hesaplanmakta olup formülü Şekil 4.2'de görülmektedir (28).

$$FIC = \left(\frac{MICA_{combination\ A\&B}}{MIC_{agent\ A}}\right) + \left(\frac{MICB_{combination\ A\&B}}{MIC_{agentB}}\right)$$

Şekil 4.2. Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi formülü (28)

CB yönteminde ajanların tek başına MİK'lerine kıyasla MİK'te 4 kat azalmaya neden olan yani FİK indeksi <0,5 olan antimikrobiyal kombinasyonlar sinerjistiktir. FİK indeksi 0,5-1 aralığında olan kombinasyonlar aditif, 1-4 aralığında olan kombinasyonlar indifferan olarak tanımlanırken, FİK indeksi >4 olanlar antagonistiktir (28-30). FİK indekslerinin yorumlanması ve CB yönteminin yapılışı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Bu yöntemin sınırlamaları, yalnızca sabit bir inkübasyon süresi boyunca aynı anda sadece 2 antimikrobiyali test edebilmesidir. Farklı antimikrobiyal kombinasyonlarını test etmek için çok sayıda kaynak ve aynı ajanın tekrarlayan kullanımını gerektirir (28)



Şekil 4.3. Dama tahtası yönteminin yapılışı ve FİK indeksinin yorumlanması (97)

4.4.2. Çoklu Kombinasyon Bakterisidal Test (Multiple Combination Bactericidal Test, MCBT)

MCBT 2,3 ya da 4 antimikrobiyal kombinasyonunun arasındaki in vitro sinerjiyi aynı anda test etmek için kullanılır ve bunu farmakolojik olarak ulaşılabilen kan konsantrasyonlarında ölçmeye olanak sağlar. Her deneyde kullanılan konsantrasyon bir hastanın serumundan elde edilir. CB yönteminin aksine MCBT'de sadece sabit konsantrasyon değerlendirilir. Testlerde genellikle istenen antimikrobiyal kombinasyonları ve konsantrasyonları içeren bir dizi 96 kuyucuklu mikrotitre plak kullanılır. Test edilen mikroorganizmanın final konsantrasyonu $5x10^5$ KOB/mL olacak şekilde 35°C'de 48 saat inkübe edilir (28). Kuyucuklar 24. ve 48. saatlerde üreme kanıtı olarak bulanıklık açısından değerlendirilir. Bulanıklık olmayan tüm kuyucuklar katı besiyerine alt kültür yapılarak bir gün bekletilir, %99,9 öldürme için bu kültür sonucuna göre değerlendirilir (29, 98). Yüzde 99,9 bakteri ölümüne sebep olan hasta serumunun en yüksek dilüsyonu serum bakterisidal titre olarak değerlendirilir. Antagonizm, tek başına test edildiğinde bakterisidal olan tek bir ajana ikinci bir antibiyotik eklendiğinde organizmanın büyümesi olarak tanımlanır (29).

4.4.3. Zaman Öldürme Yöntemi (Time Kill Assay, TKA)

İn vitro sinerji testleri için altın standart yöntem olmasa da TKA antimikrobiyal ajanlar arasındaki sinerjinin belirlenmesi için en uygun yöntem olarak kabul edilebilir (29, 30). TKA minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) testlerinin bir türevidir. MBK testleri 24 saatlik maruziyetten sonra bir inokulumun %99,9'unu öldürmek için gereken antimikrobiyal konsantrasyonunu belirler. Bu MCBT testlerinde kullanılan prensip ile benzerdir ancak MCBT

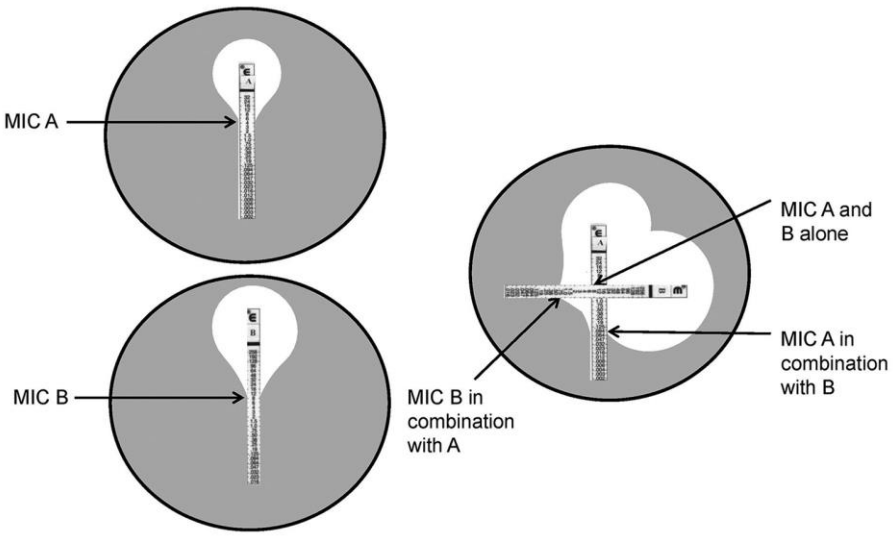
testlerinin faydası tek bir zamana ait bakterisidal etkinliği belirlemesi, teknik zorluğu ve değişkenleri kontrol etmenin zorluğu nedeniyle kısıtlıdır (28). Ancak TKA sidal aktiviteyi tek bir zaman noktasında değil, 48 saatlik inkübasyon boyunca bir eğri şeklinde değerlendirmesi ile MCBT'den ayrılır (28, 29). Sabit bir zaman noktasında bakterisidal etkiyi ve konsantrasyonu belirleyen CB yönteminden farklı olarak da öldürme oranını belirlemesi klinik değerlendirme açısından daha faydalıdır (28).

TKA bakterilerin istenen antimikrobiyal konsantrasyonunu içeren beriyerine yerleştirildiği cam beherlerde büyük hacimlerde (10 ml) inoküle edilmesi ile yapılır. İnokülum 48 saat inkübe edilir ve koloni sayımı belirlemesi için periyodik olarak 0,5 ml'lik alikotlar katı besiyerlerine pasajlanır. Bu örneklemeler örneklemeler genellikle 4, 8, 10, 12 ve 24. saatte gerçekleşir. İlaçların konsantrasyon ilişkili aktivititesini belirlemek için her 2 saatte bir koloni sayımı yapılırken, zaman ilişkili aktivitesini belirlemek için 3-4 saatte bir koloni sayımı yapılır (28-30, 97)

TKA için sinerji kombinasyondaki en aktif tek ajan ile karşılaştırıldığında, kombinasyondaki bakteri büyümesinde ≥2 log10 KOB/ml azalma olarak tanımlanır. Antagonizma ise en aktif tek ajanla karşılaştırıldığında kombinasyonda ≥2 log10 KOB/ml'lik bir artışla tanımlanır. 2 log10 KOB/ml'den az fark, indiferan olarak yorumlanır. Kombinasyonların bakterisidal etkileri, ilk inokülasyondan ≥3 log10 KOB/ml'lik bir azalma ile belirlenir (28, 29).

4.4.4. E-test ile Sinerji

E-test ya da gradient diffüzyon yönteminde sinerjiyi değerlendirmenin farklı yolları mevcuttur. Bu yöntemlerin birinde her biri değerlendirilmek istenen iki antimikrobiyalden birini içeren iki e-test şeridi, her antimikrobiyalin tek başına test edildiğinde sahip olduğu MİK değerleri kesişecek şekilde birbirine dik olarak yerleştirilir. E-test sinerjisinin yorumlanması CB yönteminde olduğu gibi FİK hesaplamasına dayanır. Bu yöntem E-test çapraz yöntem olarak adlandırılmakta olup Şekil 4.4'te gösterilmiştir (28, 29, 31).

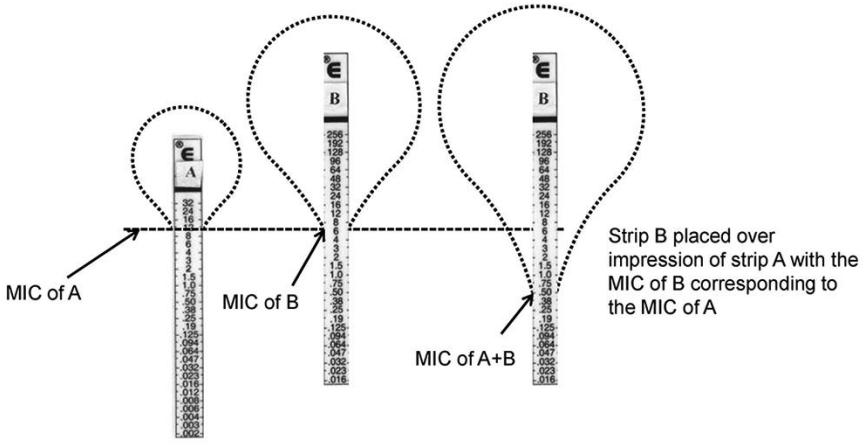


Şekil 4.4. E-test çapraz yöntem ile sinerji değerlendirilmesi (29)

İkinci bir yöntem olarak mikroorganizmayı içeren besiyerine ilk ilacın E-test şeridi 1 saat konup beklendikten sonra aynı pozisyona ikinci ilacın E-test şeridinin yerleştirilecek şekilde sinerji çalışılır. Kontrol grubu olarak da aynı agara her bir ilacın E-test şeritleri yerleştirilir. Bu yöntem de E-test MİK yöntemi olarak adlandırılmakta olup Şekil 4.5'te gösterilmiştir (28, 29)

E-test yöntemi kullanılarak alınan sonuçlarda MİK değerinde ≥3 dilüsyon düşüş olması sinerji, MİK düşüşünün ≥2 ama <3 dilüsyon olması indifferan olarak tanımlanırken MİK'te ≥3 dilüsyon artışı olması antagonizma olarak tanımlanır (28, 29, 31)

Pankey ve arkadaşlarının karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'da meropenem ve polimiksin B sinerjisinde TKA ile farklı E-test yöntemlerini karşılaştırdığı çalışmasında altın standart olmamakla beraber referans yöntem olarak kabul edilebilecek TKA'ya en benzer yöntemin E-test MİK yöntemi olduğu görülmüş ve daha çok tercih edilmesi önerilmiştir (99).



Şekil 4.5. E-test minimum inhibitör konsantrasyon yöntemi ile sinerji değerlendirilmesi (29)

Sinerjistik in vitro kombinasyonları test eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak bu sinerji testi sonuçlarının gerçek klinik yanıt ile ilişkisini belirlemeye çalışan çalışma sayısı oldukça azdır (28). Sinerji testleri klinik olarak başka endikasyonlar için onaylanmış ilaçları yeniden kullanma olanağı sağlarken, ilaç – ilaç etkileşimleri ve kombinasyondaki ilaçların eş biyoyararlanımları gibi in vitro ölçülemeyen faktörlerin sorumluluğunu beraberinde getirir (30). Bu nedenle in vitro sinerji ve klinik yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

4.5. ÇİD / YİD *K. pneumoniae* İnfeksiyonlarında Fosfomisinin Kombinasyon Tedavi Rejimlerinde Kullanımı ve Sinerjisi

Güncel olarak EUCAST fosfomisin için *E. coli* suşları dışında rutin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin çalışılmasını önermemekle beraber yakın zamanlı ülkemizden ve dünyadan duyarlılık değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. KDKP'nin fosfomisin duyarlılığının değerlendirildiği 10'u CLSI, 2'si EUCAST duyarlılık kriterlerini kullanan 12 çalışmanın incelemesinde fosfomisine duyarlılığı %39,2 ile %100 arasında değişmiştir (sıklık %73,5, %95 güven aralığı (GA) %66,4, %81,4) (42).

Ülkemizde 2018 yılında yapılan %91'i *K. pneuomoniae* içeren 147 ÇİD ve YİD *Enterobacterales* suşunun fosfomisin (agar dilüsyon yöntemi ile) ve kolistin (sıvı mikrodisyon yöntemi ile, SMD) duyarlılıklarının çalışıldığı Süzük Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise fosfomisin direnci %76,19 olarak izlenmiştir (51).

ÇİD, YİD Gram – negatif patojenlerin tedavisinde etkinliği arttırmak, sinerjiden faydalanmak amacıyla son dönemde antimikrobiyal kombinasyonlarının kullanımı ön plana çıkmakla beraber fosfomisinin benzersiz etki mekanizması sayesinde birçok farklı bakteri hedefleri üzerinde etki eden diğer ajanlarla olası sinerjilerin değerlendirilmesi ön plana çıkmaktadır (22).

GSBL üreten *K. pneumoniae* tedavisinde fosfomisin in vitro olarak karbapenemler, tigesiklin, kolistin ve aztreonam ile farklı çalışmalarda sinerjik bulunmuştur (100-102). Ancak GSBL üreten *K. pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde monoterapi alternatiflerinin bulunması nedeniyle fosfomisinin sinerjisi ve kombine tedavide kullanımı esas olarak KDKP infeksiyonlarında öne çıkmaktadır (96).

4.5.1. Fosfomisin ile İn Vitro Sinerji

Fosfomisinin KDKP'de farklı ajanlarda in vitro sinerjisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Souili ve arkadaşlarının yaptığı 17 KPC-2 üreten *K. pneumoniae* izolatının değerlendirildiği çalışmada TKA ile yapılan sinerji testlerinde meropenem (%65), kolistin (%12) ile sinerji saptanmış, gentamisin ile de indiferan etkileşim görülmüştür, tüm kombinasyonlarda ise fosfomisin monoterapisine göre artmış bakterisidal aktivite izlenmiştir (32).

Türkiye'de 12 OXA-48 üreten KDKP suşunda fosfomisin ile in vitro sinerjinin CB yöntemi ile değerlendirildiği çalışmada imipenem (%42), meropenem (%33), tigesiklin (%33) ile sinerji saptanmış ama tüm suşlar kolistin ile antagonistik bulunmuştur. Ancak fosfomisin ile meropenem / imipenem / tigesiklin in vitro sinerjistik etkileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (37).

Fosfomisinin, imipenem, ertapenem, tigesiklin, kolistin veya amikasin ile kombinasyonlarının in vitro sinerjisinin CB yöntemi ile 136 KPC üreten KDKP'da incelenmesinde aditif etki bildirilmiş, TKA ile yapılan değerlendirmelerde de fosfomisinin bu 5 antimikrobiyalin bakterisidal etkisini arttırdığı görülmüştür. Fosfomisin ve amikasin kombinasyonu ise KPC üreten KDKP tedavisinde etkin bir seçenek olarak önerilmiştir (33).

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu in vitro farmakokinetik/farmakodinamik modelde, fosfomisin ve kolistin arasında olası bir sinerji, fosfomisine duyarlı/kolistine duyarlı ve fosfomisine duyarlı/kolistine heterodirençli, KPC üreten *K.* pneumoniae'ya karşı gözlenmiş, ancak fosfomisine dirençli/kolistine heterodirençli suşlara karşı gözlemlenmemiştir (103). Benzer şekilde, başka bir yakın zamanda yapılan in vitro farmakokinetik/farmakodinamik çalışma, fosfomisin ile kolistin veya amikasin arasında KPC üreten K. pneumoniae'ye karşı olası bir sinerji olduğunu öne sürmüştür (34).

Adaleti ve arkadaşlarının 2023'te en yüksek oranda *K. pneumoniae* (10 suş) içermek üzere karbapenem dirençli Gram – negatif basillerde (27 suş) meropenem/kolistin ve meropenem / fosfomisin kombinasyonun in vitro sinerjisinin karşılaştırıldığı çalışmasında *K. pneumoniae* için CB yöntemi ile çalışılan meropenem /kolistin in vitro sinerjisi %30 bulunurken, agar dilüsyon ile çalışılan meropenem / fosfomisin in vitro sinerjisi %100 bulunmuştur. Aynı zamanda Çalışılan izolatların tümünde meropenem/fosfomisin kombinasyonu, meropenem/kolistin kombinasyonuna göre daha etkin saptanmıştır (35).

Karbapenem dirençli Gram – negatif bakterilerde in vitro sinerji testlerinin değerlendirildiği 2021 tarihli bir meta-analizde polimiksin/fosfomisin için *K.* pneumoniae'ya karşı yüksek veya orta düzeyde sinerjizm gösterilmiştir (etki büyüklüğü = 1,00, %95 GA 0,66–1,00). Monoterapi ile karşılaştırıldığında ise bu kombinayon için artmış bakterisidal aktivite ve daha düşük yeniden büyüme oranları bildirilmiştir (36).

4.5.2. Fosfomisinin Klinikte Kullanımı

Yapılan çalışmalarda fosfomisin duyarlılığının eskisine göre azaldığı görülmekle beraber kombinasyon tedavilerinde kullanımı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Avrupa'da KDKP'nin etken olduğu nazokomiyal infeksiyonların değerlendirildiği 11 hasta içeren prospektif küçük bir çalışmada tedavide IV fosfomisinin kolistin, gentamisin, piperasilin – tazobaktam gibi antimikrobiyallerle kombine kullanımda tüm nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı şekilde invaziv KDE infeksiyonu olan gruba göre daha az olduğu görülmüştür (104).

Yunanistan'da 2014-2016 arasında 396 KDKP izolatının duyarlılıklarının değerlendirildiği Galani ve arkadaşlarının çalışmasında fosfomisin EUCAST kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede suşların %58'sine karşı aktif olarak gentamisin ve kolistinden sonra en etkin 3. ajan olarak saptanmış (105).

Toplam 5527 hastada IV fosfomisin kullanımı ile ilgili 128 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde karşılaştırmalı çalışmalarda fosfomisin ile diğer antibiyotikler arasında klinik (OR 1,44, %95 GA 0,96-2,15) veya mikrobiyolojik (OR 1,28, %95 GA 0,82-2,01) etkinlik açısından fark bildirilmemiştir. Fosfomisin monoterapisi sırasında direnç gelişimi için birleştirilmiş tahmin ise %3,4 olarak verilmiştir (%95 GA %1,8- %5,1) (106).

Pediatrik popülasyonda 2020'de nazokomiyal ya da toplum kökenli ÇİD (büyük kısmı KDE) Gram – negatif etkenlerin sebep olduğu bakteriyemilerin incelendiği çalışmada IV fosfomisin her iki tip infeksiyonda da oldukça etkili bulunmuş ve bu çalışmanın sonucunda amikasin ile kombinasyon tedavisi önerilmiştir (39).

KDKP tedavisinde fosfomisinin monoterapi ya da herhangi bir ajanla kombine şekilde en az 48 saat kullanan 94 hastada %75 olumlu klinik yanıt alınmıştır (107).

Ülkemizden 4 yılı kapsayan ve yoğun bakımda KDKP'nin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonları veya ventilatör ilişkili pnömonilerin değerlendirildiği Önal ve arkadaşlarının 71

hasta içeren tek merkezli çalışmasında CAZ-AVİ ile meropenem ve fosfomisin kombinasyonun karşılaştırılmasında her iki grupta yoğun bakım yatış süreleri, 14 ve 30 günlük sağkalımlar benzer olarak bildirilmiştir (38).

KDKP kaynaklı 104 sepsis olgusunun incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında fosfomisin kombinasyon tedavisi gören hastaların tedavide başarısız olma olasılığı (OR: 4,71, %95 GA: 1,03-21,65, P=0,034) ve mekanik ventilasyon süreleri daha düşük bulunmuş, yoğun bakım ünitesinde yatış süresinde ise fosfomisin alan ve almayan gruplar arasında fark bulunmamıştır (40).

Brezilya'da 2018'de 9'u KDKP suşu olmak üzere 13 dirençli Gram – negatif etkende fosfomisin ve meropenem arasında sinerjinin TKA ile değerlendirildiği çalışmada ise %62 oranında klinik iyileşme sağlanırken %82 oranında da in vitro sinerji görülmüştür (41).

Fosfomisinin özellikle invaziv infeksiyonlarda monoterapi olarak kullanımında direnç geliştirme ihtimali ve kombinasyon tedavilerinde yüksek başarı oranı nedeniyle kombine kullanımı önerilmektedir (42). Fosfomisin kombine kullanımında klinik yanıtı ya da in vitro sinerjiyi değerlendiren birçok çalışma bulunmakla beraber ikisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 1 Ocak 2021 ve 31 Aralık 2023 tarihleri arasında tedavisinde en az 72 saat fosfomisin içeren kombinasyonlar kullanılan karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* (KKP) izolatlarının etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olan ve stok halinde saklanmış KKP izolatlarının mikrobiyolojik incelemesi ve in vitro sinerji testleri ise prospektif olarak yapılmıştır. Araştırmanın amacı kombinasyon tedavileri ile klinik / mikrobiyolojik yanıtı, in vitro sinerji varlığını belirlemek ve ikisi arasındaki ilişkiyi tespit etmektir. Çalışmada toplamda18 yaş ve üstünde olan 52 hastanın klinik verisi kullanılmış, 52 izolattan ulaşılabilen / canlandırılabilen 46 KDKP izolatı ise mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiştir.

5.1.1. Araştırmanın Dâhil Etme Kriterleri

- Kan kültüründe KKP üremesi olması,
- Mikroorganizmanın elde edildiği kültür ile eş zamanlı ya da önceki / sonraki 72 saat içerisindeki başka kan kültürlerinde farklı mikroorganizma üretmemiş olması,
- Kan kültürü alındığı zaman hastanın 18 yaşından büyük olması,
- Kan kültüründeki *K. pneumoniae* üremesine yönelik en az 72 saat fosfomisin ile kombinasyon tedavisi almış olması,
- Kan kültüründeki *K. pneumoniae* üremesi nedeniyle tedavisi infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu ile düzenlenmiş olmasıdır.

5.1.2. Araştırmanın Dışlama Kriterleri

- KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonunun olduğu dönemde hastanın gebe olması,
- Kan kültüründeki KKP üremesi için fosfomisin içeren kombinasyonlar dışında tedavi almış olması,
- Mikroorganizmanın elde edildiği kültür ile eş zamanlı ya da önceki / sonraki 72 saat içerisindeki başka kan kültürlerinde farklı mikroorganizma üremesi olmuş olması,

- Kan dolaşımı infeksiyonu etkeni KKP olsa dahi farklı bir endikasyonla fosfomisin içeren kombinasyon kullanılmış olması,
- Kan kültüründeki KKP üremesine yönelik 72 saatten daha kısa süreli fosfomisin tedavisi verilmiş olmasıdır.

5.2. Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Çalışmanın amacı; kan dolaşımı etkeni olan KDKP infeksiyonlarında fosfomisin ile kombinasyonda en çok kullanılan 2 ajan ile sinerji durumunun klinik yanıta etkisini incelemektir. Klinik yanıt değişkeni olarak "mikrobiyolojik klirens" değişkeni alınmıştır. Bremmer ve arkadaşlarının çalışmasındaki (108), sinerji olanlar ile olmayanlarda mikrobiyolojik oranlar (A Grubu: %88, B Grubu: %30) kullanıldığında, 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,80 güç ile çalışmaya dahil edilmesi gereken toplam izolat sayısı 38'dir. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power (versiyon 3.1.9.2) hesabı ile gerçekleştirilmiştir.

5.3. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun İ02-106-24 karar numarası ile 15 Şubat 2024 tarihinde onaylanmıştır.

5.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Hastalara ait demografik veriler, klinik veriler, laboratuvar sonuçları, hastaların almış olduğu antibiyoterapiler ve süreleri, tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıt durumu ve tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden ve hasta arşiv dosyalarından elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH), immunsupresyon, hematolojik malignite, solid organ malignitesi, kemik iliği transplantasyon (KİT) ya da solid organ transplantasyon (SOT) hikayesi, insan immün yetmezlik virusu (HIV) pozitifliği, steroid kullanımı ve eşlik eden diğer komorbiditeleri, bakteriyemi esnasında yatmakta olduğu birim (servis / yoğun bakım), hastane yatışından önceki son 3 ay içerisinde 48 saatin üzerindeki antibiyotik kullanımı, girişim ya da hastane yatış hikayesi kaydedilmiştir. Charlson komorbidite indeksi, Pitt bakyeriyemi skoru (PBS), INCREMENT-CPE skoru (ICS), kan dolaşımı infeksiyonu varlığında yoğun bakımda yatmakta ise yatışının ilk günündeki APACHE-II skoru, kan dolaşımı infeksiyonu anındaki

SOFA skoru, kan dolaşımı infeksiyonu gelişiminden önceki yoğun bakım / servis yatış süreleri hesaplanmıştır.

Kombinasyon tedavisine kullanılan fosfomisin dozu (gram), kullanılan doz glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre önerilenin altındaysa sebebi, fosfomisin ilişkili yan etkiler, fosfomisin ile kombinasyonda kullanılan diğer antibiyotikler ve kullanım süreleri, fosfomisin kan dolaşımı infeksiyonu için planlanan süreden önce kesildiyse sebebi kaydedilmiştir. Hastaların kan dolaşımı infeksiyonu sonrası 14 ve 30 günlük sağkalım durumları, tedavi sonrası klinik ve mikrobiyolojik yanıt varlığı not edilmiştir.

Kan dolaşımı infeksiyonu anındaki, fosfomisin ile kombinasyon tedavisinin 0.-3. ve 7. günlerinde olan laboratuar parametleri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Kaydedilen laboratuar parametreleri şu şekildedir:

- ✓ GFR
- ✓ Kreatinin
- ✓ Kan üre azotu (BUN) / üre
- ✓ Sodyum / potasyum
- ✓ Aspartat aminotransferaz (AST)
- ✓ Alanin aminotransferaz (ALT)
- ✓ Gama glutamil transferaz (GGT)
- ✓ Alkalen fosfataz (ALP)
- ✓ Albümin
- ✓ Toral billuribin
- ✓ Lökosit sayısı
- ✓ Nötrofil sayısı
- ✓ Nötrofil /lenfosit oranı
- ✓ Hemoglobin
- ✓ Platelet sayısı
- ✓ C-reaktif protein (CRP)
- ✓ Prokalsitonin

5.4.1. Tanımlamalar

5.4.1.1. İmmünsupresyon

Konjenital ya da edinilmiş immün yetmezliğe sahip olan, ≥ 20 mg/gün metilprednizolon ve eş değeri steroid kullanan, HIV ile infekte, nötropenik, SOT ya da KİT hikayesi bulunan, biyolojik ajan kullanan, hematolojik malignitesi bulunan, kemoterapi alan hastalar immünsuprese kabul edilmiştir.

5.4.1.2. Klinik Yanıt

Ateş, vazopressor ihtiyacı, bilinç durumu ve odağa yönelik semptomlar dikkate alınarak ateş yanıtı alınması, vazopressor ihtiyacının azalması / kesilmesi, bilinç durumunun düzelmesi ya da infeksiyon odağına yönelik belirti ve bulguların gerilemesi klinik yanıt olarak tanımlanmıştır.

5.4.1.3. Laboratuar Yanıt

Lökosit, nötrofil sayıları, CRP ve prokalsitoninin değerleri dikkate alınarak laboratuar yanıt değerlendirilmiştir. Lökosit, nötrofil sayılarında normal referans değerlere/ hastanın bazal değerlerine dönüş, CRP ve prokalsitoninde azalma laboratuar yanıt olarak değerlendirilmiştir.

5.4.1.4. Mikrobiyolojik Yanıt

Fosfomisin ile kombinasyon tedavisi altında kontrol kan kültürü gönderilen hastalarda kültürde üreme olmaması ya da klinik yanıt alınması ile ilişkili olarak kontrol kültür alınma ihtiyacının olmaması durumları mikrobiyolojik yanıt olarak değerlendirilmiştir. Kan kültüründe en az 72 saatlik tedavi sonrasında persistan üremenin devam etmesi ise mikrobiyolojik yanıtsızlık olarak değerlendirilmiştir.

5.4.2. Pitt Bakteriyemi Skoru (PBS)

PBS infeksiyon hastalıklarında akut hastalığın ciddiyetini öngörmek için kullanılan bir skorlamadır. İlk olarak *P. aureginosa* kan dolaşımı infeksiyonlarının ciddiyetini belirlemek için geliştirilmiş olsa da günümüzde Gram-negatif, Gram-pozitif ve dirençli bakterilerin hatta *Candida spp.*'nin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarında mortaliteyi öngörmek için

kullanılmakta olup puanlaması 0-14 arasında bulunmaktadır (109, 110). PBS skoru ≥ 4 olması kritik hastalık ve ölüm riskini göstermektedir. Çalışmalarda hastalık ciddiyetini öngörme konusunda APACHE-II ve SOFA skorlarından üstün bulunmuştur (111, 112). PBS hesaplanmasında kullanılan parametreler kan kültürü alındıktan önceki ya da sonraki en kötü değerler kullanılarak hesaplanmıştır. Tablo 1'de PBS puanlama sistemi görülmektedir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının <90 mmHg olması, vazopressor ihtiyacı gelişmesi ya da bazal kan basıncı değerlerine kıyasla sistolik basınçta >30 mmHg, diastolik basınçta >20 mmHg düşüş olarak tanımlanmıştır.

Tablo 5.1. Pitt bakteriyemi skoru puanlaması (111, 113)

Risk faktörü	Puan
Hipotansiyon	2
Mekanik ventilasyon	2
Kardiyak arrest	4
Vücut sıcaklığı;	
36.1-38.9 °C	0
35.1-36 °C veya 39-39.9 °C	1
≤35 °C veya ≥40 °C	2
Mental durum;	
Dezoryantason	1
Stupor	2
Koma	4

5.4.3. Quick Pitt Skoru (qPitt)

Bakteriyemi ile ilişkili mortaliteyi öngörmek için kullanılan PBS'ten daha pratik parametrelere sahip olan bir skorlamadır. Çalışmalarda 14 günlük mortaliteyi öngördürmede hızlı SOFA ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) skorlamalarına göre daha başarılı bulunmuştur (113). qPitt skoru her biri 1'er puan olmak üzere; vücut sıcaklığının < 36 °C olması, sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması ya da vazopressor ihtiyacı, solunum sayısının ≥ 25/ dakika olması ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı, kardiyak arrest ve mental durumda değişiklik parametrelerini içerir (113). PBS'ye benzer olarak kan kültürü alınmadan önceki / sonraki en kötü değerler kullanılarak hesaplanmıştır. Olumsuz klinik sonlanım açısından hastalar skorun <2 ya da ≥2 olmasına göre sınıflandırılmışlardır.

5.4.4. INCREMENT CPE Skoru (ICS)

ICS, karbapenemaz üreten *Enterobacterales* kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda 30 günlük mortaliteyi belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir skorlamadır (114). Tablo 2'de ICS puanlama sistemi görülmektedir. Skor 0-7 arasında olması düşük, 8-17 arasında olması ise yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir (115).

Tablo 5.2. INCREMENT CPE skoru puanlaması

Risk faktörü	Puan
Ağır sepsis ya da septik şok	5
Pitt skoru ≥6	4
Charlson komorbidite indeksi ≥2	3
KDİ kaynağının üriner ya da biliyer sistem dışında bir odak olması	3
Erken başlanan tedavinin uygunsuz olması	2
Toplam puan	17

KDİ: kan dolaşımı infeksiyonu

5.5. İzolatların Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi

5.5.1. Kullanılan Besiyerleri, Kimyasallar ve Cihazlar

5.5.1.1. Besiyerleri ve Kimyasallar

1. Koyun kanlı agar (KKA)
2. Mueller-Hinton agar (MHA)
3. Katyon Ayarlı Mueller-Hinton Broth (KA-MHB)
4. Fosfomisin Trometamol: Sigma – Aldrich, ABD
5. D-Glukoz-6-fosfat Disodyum Salt hidrat: Sigma – Aldrich, ABD
6. Kolistin sülfat toz antibiyotik: Sigma – Aldrich, ABD
7. Meropenem toz antibiyotik: Sigma – Aldrich, ABD

5.5.1.2. Cihazlar

1. Etüv (Nüve, Türkiye)
2. Otoklav

3. Buzdolabı (+4 °C) (Arçelik)
4. Derin dondurucu (-20 °C)
5. İnokülum yoğunluk ölçüm (McFarland) cihazı (Grant Bio, İngiltere)
6. Vorteks
7. Balon joje
8. Steril boş petri kabı ve steril cam tüp
9. Steril eküvyon, steril plastik öze ve steril pipet ucu
10. Otomatik tekli pipet (Eppendorf AG, Almanya)
11. Otomatik çoklu pipet (Eppendorf AG, Almanya)
12. U tabanlı 96 kuyucuklu steril mikroplak (Roll, İtalya)
13. Hassas terazi (Radwag, Polonya)
14. Sınıf II Güvenlik Kabini (Technomer, Hollanda)

5.5.2. İzolatların Canlandırılması

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonunda saklanan kan kültürü örneklerinden izole edilmiş ve saklanmış olan KKP izolatları içinden en az 72 saat ve üzeri fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi almış olan ve önceki /sonrası 72 saat içinde kan kültürü örneklerinde başka mikroorganizma üremesi olmadığı bilinen hastalardan elde edilen izolatların canlandırılması planlanmıştır.

-20°C'de saklanmış %20'lik gliserollü buyyondaki stok bakteri solüsyonları, oda sıcaklığında tutularak çözünmeleri sağlanmıştır. KKA besiyerine tek koloni ekim yöntemiyle pasajları yapılıp 37°C'de, 18-20 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası canlandırılamayan izolatlar mikrobiyolojik incelemelere dâhil edilmemiştir.

5.5.3. Canlandırılan İzolatların Antibiyotik MİK Değerlerinin Belirlenmesi

KDİ olan hastaların tedavisinde fosfomisin ile kombinasyonda en çok kullanılan antibiyotikler değerlendirilmiş ve ön değerlendirmede polimiksinler ve meropenem seçilmiştir. İzolatların fosfomisin, meropenem ve kolistşn MİK değerleri rehberlerin öngördüğü altın standart yöntemlerle çalışılmıştır (84, 116).

5.5.3.1. Fosfomisin MİK Değerlerinin Saptanması

Antibiyotik duyarlılık testlerinde güncel kılavuz olan EUCAST önerilerinde belirtildiği üzere altın standart yöntem olan agar dilüsyon yöntemi (84) ve karşılaştırılma yapılması için SMD yöntemi ile ile fosfomisin MİK değerleri belirlenmiştir.

5.5.3.1.1. Agar Dilüsyon Testi İçin Fosfomisin Çalışma Solüsyonlarının Hazırlanması

1. Agar dilüsyon testi için fosfomisin trometamol toz antibiyotiği kullanılmıştır. Toz antibiyotik, distile su kullanılarak belirli konsantrasyonlarda antibiyotik içeren çalışma solüsyonları elde edilmesi amacıyla dilüe edilmiştir.
2. Agar dilüsyon plaklarının 0,25 – 128 mg/l dilüsyon aralığında 10 farklı antibiyotik konsantrasyonu içermesi planlanmıştır.
3. Hazırlanan antibiyotik solüsyonları sonraki aşamalarda 25 mg/l konsantrasyonda G6P içeren MHA besiyeri ile 1/10 oranında dilüe edileceğinden 2,5- 1280 mg/l konsantrasyon dilüsyon aralıklarındaki fosfomisin içeren antibiyotik solüsyonları hazırlanması gerekmektedir. Bunun için 10 adet steril tüp alınarak hedef stok antibiyotik konsantrasyonları üzerlerine yazılarak tüpler 1'den 10'a kadar numaralandırılmıştır.
4. Aşağıda yer alan formüle dayanarak 64 mg ağırlığındaki fosfomisin trometamol toz antibiyotiği hassas terazi ile tartılıp 50 ml hacimdeki distile su içinde çözülerek 1280 mg/l konsantrasyonda fosfomisin trometamol içeren antibiyotik stok solüsyonu hazırlanmıştır.

   Hacim (ml) = Ağırlık (mg) x Potens (µg/mg) ÷ Konsantrasyon (µg/ml)

5. Seri dilüsyonlar yapmak amacıyla daha önceden 1'den 10'a kadar numaralandırılan tüplerin ilki haricindekilere 5'er ml steril distile su eklenmiştir. 1. ve 2. tüplere, 1280 mg/l konsantrasyondaki antibiyotik stok solüsyonundan doğrudan 5'er ml ilave edilmiştir. Böylece 2. tüpte yarı yarıya sulandırım sağlanmış olup 10 ml hacime sahip 640 mg/l sonuç konsantrasyonunda antibiyotik solüsyonu elde edilmiştir.
6. İçinde 5 ml distile su bulunan her tüpe, bir önceki tüpteki solüsyondan 5 ml eklenerek, son konsantrasyonun 2,5 mg/l olduğu tüpe kadar iki kat seri dilüsyon işlemi yapılmıştır. Son tüpte oluşan hacimden ise steril pipet ile 5 ml çekilerek dışarıya atılmıştır.

7. Bu aşamanın sonunda tüplerde 2.5-1280 mg/l arasındaki 10 farklı fosfomisin konsantrasyonunda solüsyonlar elde edilmiştir.

5.5.3.1.2. Fosfomisin Agar Dilüsyon Plaklarının Hazırlanması

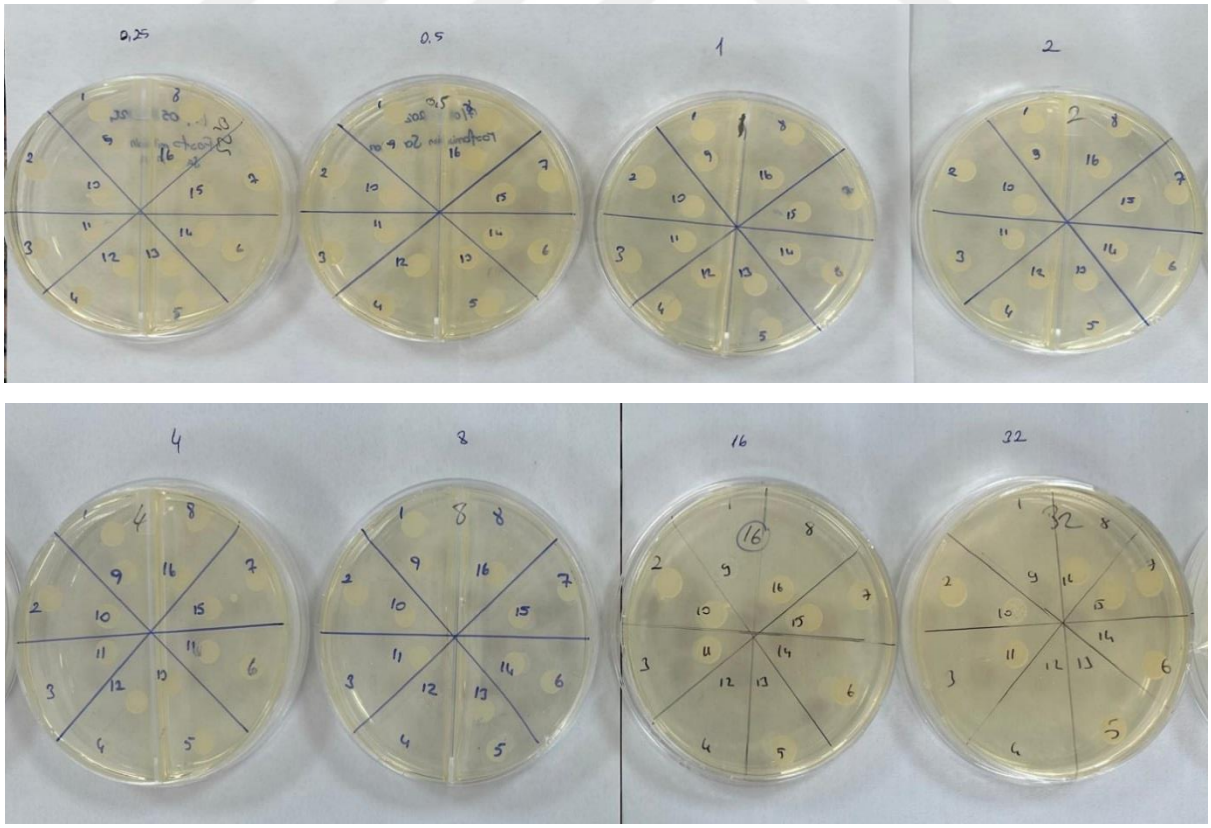
1. Besiyeri olarak KA-MHB tozu firma önerilerine göre hazırlanıp, otoklavda uygun koşullarda 15–20 dakika sterilize edildikten sonra soğuması beklenerek, içerisine 25 mg/l konsantrasyonda olacak şekilde glukoz-6- fosfat eklenip su banyosunda 45-50°C'de agar petrilerine dökülünceye kadar donmadan bekletilmiştir.
2. On farklı konsantrasyonda fosfomisin agar içerecek olan steril petriler hazırlanarak, petrilerde oluşacak son fosfomisin konsantrasyonları plakların üzerine yazılmıştır, daha önceden steril şekilde hazırlanmış falkon tüplerine, fosfomisin stok solüsyonundan 5 ml ve glikoz-6-fosfat içeren MHA besiyerinden 45 ml konularak karıştırılmıştır. Bu şekilde her flakona belirli konsantrasyonda 1 birim fosfomisin stok solüsyonu ve 9 birim MHA konularak fosfomisin agar besiyeri petrilere dökülmek üzere hazır olmuştur.
3. 90 mm'lik petrilere fosfomisin stok solüsyonu içeren bu MHA karışımından yaklaşık 20 ml dökülerek 4 mm kalınlığında agarlar elde edilmiştir.
4. Bu şekilde 128 mg/l, 64 mg/l, 32 mg/l, 16 mg/l, 8 mg/l, 4 mg/l, 2 mg/l, 1 mg/l, 0,5 mg/l ve 0,25 mg/l olmak üzere 10 farklı konsantrasyonda fosfomisin içeren agar plaklarımız hazır olmuştur.

5.5.3.1.3. İzolatların Agar Dilüsyon Yöntemi İçin Hazırlanması

1. Stoklanan izolatların KKA besiyerine yapılan ikinci subkültür pasajlarıyla elde edilen taze kolonilerden, serum fizyolojik (SF) içinde yaklaşık $2x10^8$ KOB/mL bakteri sayısına denk gelen 0,5 McFarland standardına eş değer bakteri solüsyonu hazırlanmıştır.
2. 0,5 McFarland bulanıklıktaki bu solüsyondan SF içeren steril cam tüplerde 1/200 dilüsyon yapılarak 10^6 KOB/ml bakteri süspansiyonu elde edilmiştir.
3. 10^6 KOB/mL bakteri içeren süspansiyondan fosfomisin içeren agar plaklarına ekilmek üzere 10µl alınarak petri yüzeyindeki son bakteri süspansiyonu 10^4 KOB /ml bakteri olacak şekilde ayarlanmıştır.

5.5.3.1.4. İzolatların Plaklara Ekimi ve Sonuçların Değerlendirilmesi

1. 0,25-128 mg/l arasındaki konsantrasyonlarda fosfomisin içeren plaklardan sırasıyla birer tane alınarak kontrol suşu olarak kullanılan *E. coli* ATCC 25922 de dahil olmak üzere 10 µl ekim yapılmıştır. Böylece belirli konsantrasyonda fosfomisin içeren agar yüzeylerinde, her bir izolat için 10^4 KOB /mL final bakteri süspansiyonu sağlanmıştır. Plaklar 35±2 °C'de etüvde 18-20 saat inkübe edilmiştir.
2. Kontrol suşun MİK değeri fosfomisin için daha önceden belirlenmiş olan aralıkta ise (0,5-2 mg/l) plaklar değerlendirmeye alınmıştır (117).
3. Bakteri üremesinin çıplak gözle görülemediği ilk plağın konsantrasyonu o izolat için MİK değeri olarak belirlenmiştir.
4. Tek bakteri üremesi ya da bakteri konsantrasyonunun besiyeri üzerindeki silik görünümü dikkate alınmamıştır.
5. Güncel EUCAST önerileri doğrultusunda *K. pneumoniae* için fosfomisine duyarlılık sınır değeri belirtilmemesi nedeniyle izolatlar fosfomine duyarlı /dirençli olarak sınıflandırılmamışlardır.
6. Şekil 5.1'de izolatların ekim ve inkübasyon sonrası görünümü bulunmaktadır.



Şekil 5.1. Alanlara bölünmüş fosfomisin agar plaklarına izolatların ekimi ve inkübasyonu sonrası görünüm

5.5.3.1.5. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Fosfomisin MİK Değerlerinin Saptanması

1. Fosfomisin duyarlılığının belirlenmesinde fosfomisin trometamol (Sigma – Aldrich, ABD) toz antibiyotik kullanılmıştır.
2. Antimikrobik ilacın ulaşılması istenen konsantrasyonu ve gereken sulandırıcının hacmi, Hacim (ml) = Ağırlık (mg) x Potens (µg/mg) ÷ Konsantrasyon (µg/ml) formülüne uygun olacak şekilde hesaplanarak antibiyotik stok çözeltilerinin konsantrasyonu 1024 µg/ml'ye ayarlanmıştır.
3. Hazırlanan fosfomisin çözeltisine hedef konsantrasyon 25 mg/ml olacak şekilde G-6-P eklenmiştir.
4. Hazırlanan çözeltiler 1 ml'lik alikotlar halinde mikrosantrifüj tüplerine bölünmüş ve her çalışma sırasında taze çözelti hazırlanmıştır.
5. SMD yöntemi için steril, 96 kuyucuklu, U tabanlı mikroplaklar kullanılmıştır.
6. Her kuyucuğa 100'er µl KA- MHB eklenerek, 1. sütundaki ilk kuyucuklara, konsantrasyonu 1024 µg/ml'ye ayarlanan kolistin solüsyonundan 100'er µl eklenip, yan kuyucuklara 100'er µl aktarılmıştır.
7. On birinci sütundan alınan 100 'er µl'lik alikotlar dışarı atılarak sonuçta 512 – 0.5 µg/ml arasında dilüsyonlar elde edilmiştir. Son sütundaki kuyucuklar fosfomisin konulmayıp üreme kontrol kuyucuğu olarak kullanılmıştır.
8. 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanmış solüsyon 1/200 oranında steril SF ile dilüe edilerek 10^6 KOB/ml bakteri sayısı elde edilmiştir. Bu bakteri solüsyonundan kuyucuklara 100'er µl eklenerek mikrodilüsyon yönteminde kullanılması gereken inokulum miktarı olan $5x10^5$ KOB/ml değerine ulaşılmıştır.
9. Sonuçta her kuyucuğun içerisinde toplam 200 µl hacimde besiyeri, bakteri ve antibiyotik karışımı hazırlanmış olup ilk kuyucuktaki fosfomisin konsantrasyonu 256 µg/ml olmuştur.
10. Hazırlanan karışım etüvde, aerop ortamda, 35±2 °C'de, 18-20 saat inkübe edilmiştir.
11. Kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır ve agar dilüsyon yöntemiyle benzer şekilde değerlendirilmiştir.
12. Mikroplak kuyucuklarındaki bakterilerin üremesinin inhibe olduğu ve çıplak gözle gözlenebilen en küçük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak okunmuştur.

5.5.3.2. Kolistin MİK Değerlerlerinin Saptanması

Kolistin MİK değerlerinin saptanmasında SMD yöntemi kullanılmış olup duyarlılıklarının yorumlanmasında EUCAST 2023 rehberi kullanılmıştır (116).

5.5.3.2.1. Kolistin Hazırlanması ve Saklanması

1. Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde kolistin sülfat (Sigma – Aldrich, ABD) toz antibiyotik kullanılmıştır. Hassas terazide steril olarak 100 mg kolistin sülfat tozu tartılmıştır.
2. Antimikrobik ilacın ulaşılması istenen konsantrasyonu ve gereken sulandırıcının hacmi, Hacim (ml) = Ağırlık (mg) x Potens (µg/mg) ÷ Konsantrasyon (µg/ml) formülüne uygun olacak şekilde hesaplanarak antibiyotik stok çözeltilerinin konsantrasyonu 5120 µg/ml'ye ayarlanmıştır.
3. Antibiyotik solüsyonu 1 ml'lik alikotlar halinde mikrosantrifüj tüplerine bölünerek -20 °C'de saklanmıştır.

5.5.3.2.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin MİK Değerlerinin Saptanması

1. Konsantrasyonu 5120 µg/ml olan stok çözelti alikotu, oda sıcaklığında çözündükten sonra, 1/10 oranında steril distile su ile sulandırılarak 512 mg/L konsantrasyon elde edilmiştir.
2. SMD yöntemi için steril, 96 kuyucuklu, U tabanlı mikroplaklar kullanılmıştır.
3. Her kuyucuğa 100'er µl KA- MHB eklenerek, 1. sütundaki ilk kuyucuklara, konsantrasyonu 512 mg/L'ye ayarlanan kolistin solüsyonundan 100'er µl eklenip, yan kuyucuklara 100'er µl aktarılmıştır.
4. On birinci sütundan alınan 100 'er µl'lik alikotlar dışarı atılarak sonuçta 256 – 0,25 mg/l arasında dilüsyonlar elde edilmiştir.
5. Son sütuna ise kolistin konulmamıştır ve son kuyucuklar üreme kontrol kuyucuğu olarak değerlendirilmiştir.
6. -20 °C'den çıkarılan bakteri stok solüsyonları KKA'a alt kültürü yapılarak, elde edilen taze kolonilerden, SF içinde yaklaşık $2x10^8$ KOB/mL bakteri sayısına denk gelen 0,5 McFarland standardına eş değer bakteri solüsyonu hazırlanmıştır.
7. 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanmış solüsyon 1/200 oranında steril SF ile dilüe edilerek 10^6 KOB/ml bakteri sayısı elde edilmiştir. Bu bakteri solüsyonundan kuyucuklara 100'er µl eklenerek mikrodilüsyon yönteminde kullanılması gereken inokulum miktarı olan $5x10^5$ KOB/ml değerine ulaşılmıştır.
8. Sonuçta her kuyucuğun içerisinde toplam 200 µl hacimde besiyeri, bakteri ve antibiyotik karışımı hazırlanmış olup ilk kuyucuktaki kolistin konsantrasyonu 128 mg/l olmuştur.
9. Hazırlanan karışım etüvde, aerop ortamda, 35±2 °C'de, 18-20 saat inkübe edilmiştir.

10. Kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Kontrol suşun MİK değeri meropenem için daha önceden belirlenmiş olan aralıkta ise (0,25-1 mg/l) plaklar değerlendirmeye alınmıştır (117).
11. Mikroplak kuyucuklarındaki bakterilerin üremesinin inhibe olduğu ve çıplak gözle gözlenebilen en küçük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak okunmuştur.

5.5.3.3. Meropenem MİK Değerlerinin Hesaplanması

5.5.3.3.1. Meropenem Hazırlanması ve Saklanması

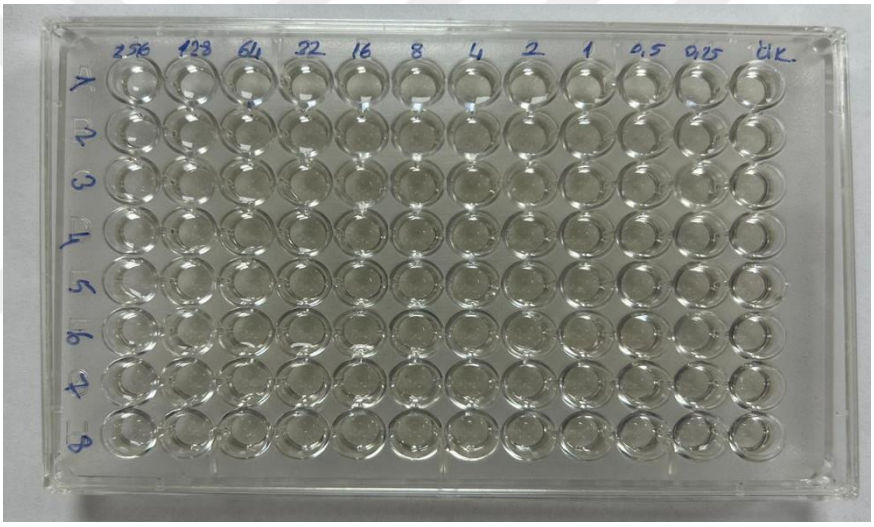
1. Meropenem duyarlılığının belirlenmesinde meropenem toz antibiyotik kullanılmıştır.
2. Antimikrobik ilacın ulaşılması istenen konsantrasyonu ve gereken sulandırıcının hacmi, Hacim (ml) = Ağırlık (mg) x Potens (µg/mg) ÷ Konsantrasyon (µg/ml) formülüne uygun olacak şekilde hesaplanarak antibiyotik stok çözeltilerinin konsantrasyonu 512 µg/ml'ye ayarlanmıştır.
3. Antibiyotik solüsyonu 1 ml'lik alikotlar halinde mikrosantrifüj tüplerine bölünerek -20 °C'de saklanmıştır.

5.5.3.3.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Meropenem MİK Değerlerinin Saptanması

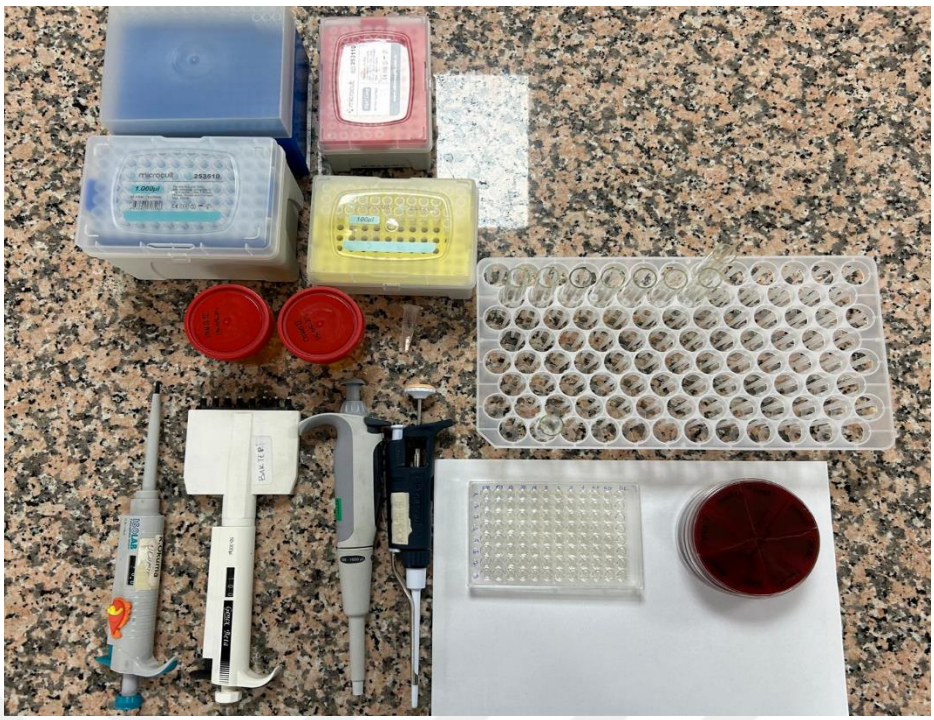
1. Konsantrasyonu 512 µg/ml olan stok çözelti alikotu oda sıcaklığında çözdürülmüştür.
2. SMD yöntemi için steril, 96 kuyucuklu, U tabanlı mikroplaklar kullanılmıştır.
3. Her kuyucuğa 100'er µl KA- MHB eklenerek, 1. sütundaki ilk kuyucuklara, konsantrasyonu 512 µg/ml'ye ayarlanan meropenem solüsyonundan 100'er µl eklenip, yan kuyucuklara 100'er µl aktarılmıştır.
4. On birinci sütundan alınan 100 'er µl'lik alikotlar dışarı atılarak sonuçta 256 – 0,25 mg/l arasında dilüsyonlar elde edilmiştir.
5. Son sütuna ise meropenem konulmamıştır ve üreme kontrol kuyucuğu olarak değerlendirilmiştir.
6. -20 °C'den çıkarılan bakteri stok solüsyonları KKA'a alt kültürü yapılarak, elde edilen taze kolonilerden, SF içinde yaklaşık $2x10^8$ KOB/mL bakteri sayısına denk gelen 0,5 McFarland standardına eş değer bakteri solüsyonu hazırlanmıştır.
7. 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanmış solüsyon 1/200 oranında steril SF ile dilüe edilerek 10^6 KOB/mL bakteri sayısı elde edilmiştir. Bu bakteri solüsyonundan

kuyucuklara 100'er µl eklenerek mikrodilüsyon yönteminde kullanılması gereken inokulum miktarı olan $5x10^5$ KOB/ml değerine ulaşılmıştır.

8. Sonuçta her kuyucuğun içerisinde toplam 200 µl hacimde besiyeri, bakteri ve antibiyotik karışımı hazırlanmış olup ilk kuyucuktaki meropenem konsantrasyonu 128 mg/l olmuştur.
9. Hazırlanan karışım etüvde, aerop ortamda, 35±2 °C'de, 18-20 saat inkübe edilmiştir.
10. Kontrol suşun MİK değeri meropenem için daha önceden belirlenmiş olan aralıkta ise (0.008-0.06 mg/l) plaklar değerlendirmeye alınmıştır (117). Kalite kontrol suşunun MİK değerinin belirlenmesi için ekim yapılan kuyucuklarda antibiyotik dilüsyonu arttılmıştır.
11. Mikroplak kuyucuklarındaki bakterilerin üremesinin inhibe olduğu ve çıplak gözle gözlenebilen en küçük antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak okunmuştur.



Şekil 5.2. Mikrodilüsyon yönteminde 96 kuyucuklu U tabanlı mikroplağın kullanımı



Şekil 5.3. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile kolistin ve meropenem duyarlılık çalışması ve kullanılan malzemeler

İzolatların meropenem, kolistin ve fosfomisin için MİK değerleri yukarıda belirlenen yöntemlerle çalışılmış olup amikasin, CAZ-AVİ duyarlılıkları bilgi işlem sisteminden elde edilmiştir.

5.5.4. Sinerji Testleri

Sinerji testleri SMD ile CB yöntemi kullanılarak hastaların tedavisinde en sık kullanılan 2 kombinasyon olan fosfomisin – karbapenem, fosfomisin – polimiksin kombinasyonları için yapılmıştır. CB yöntemi bölümünde Şekil 2'de belirtilen FİK formülü hesaplanmıştır. FİK değerinin ≤0,5 olması sinerji, 0,5'ten büyük ve ≤1 olması aditif, 1-4 arasında olması indifferan, >4 olması antagonist etki olarak kabul edilmiştir (118-120). Sinerjik ve aditif sonuçlananlar olumlu etkileşim olarak sınıflandırılmıştır.

5.5.4.1. Fosfomisin ve Kolistin Sinerjisinin CB Yöntemi ile Değerlendirilmesi

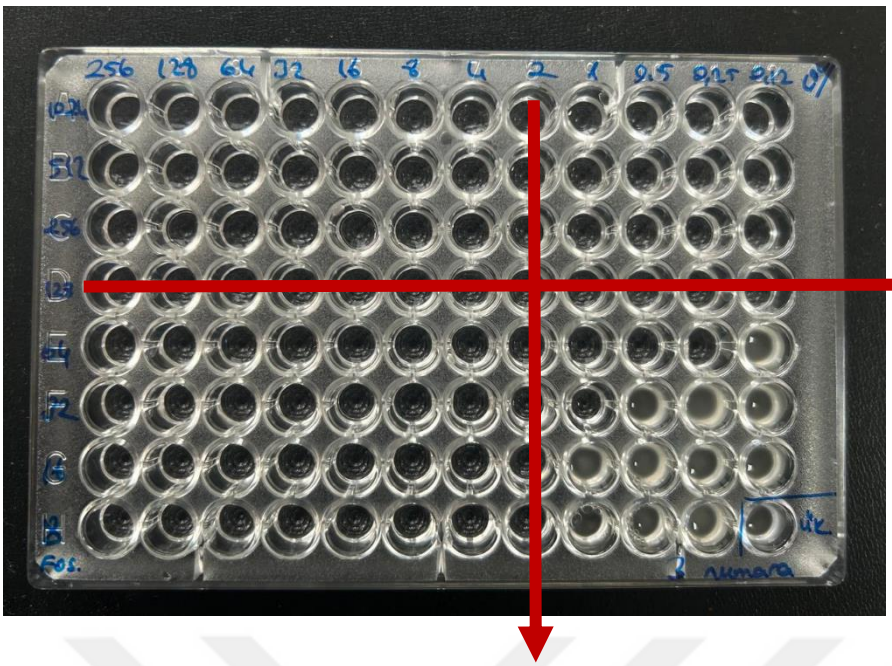
1. G-6-P, 100 mg/ml konsantrasyon elde edilecek şekilde KA-MHB içerisinde dilüe edilmiştir.
2. 100 mg/ml G-6-P içeren KA-MHB içerisinde fosfomisin trometamol toz antibiyotiği 4096 µg/ml konsatrasyon elde edilecek şekilde dilüe edilmiştir.

3. 100 mg/ml G-6-P içeren KA-MHB ve 4096 µg/ml fosfomisin çözeltisinden 10 ml steril cam tüp içine alınmış ve 1 numaralı tüp olarak numaralandırılmıştır.
4. İçerisinde 5 ml 100 mg/ml G-6-P içeren KA-MHB 7 farklı steril cam tüp hazırlanmış ve 2-7 arasında numaralandırılmıştır.
5. Konsantrasyonu 4096 µg/ml'ye ayarlanan fosfomisin çözeltisi içeren 1 numaralı tüpten 5 ml alınıp 2 numaralı tüpe aktarılmıştır. Sonrasında bir önceki tüpten 5'er ml alınıp yandaki tüplere aktarılarak sırasıyla 4096 – 64 µg/ml fosfomisin solüsyonları elde edilmiştir.
6. Önceden ayarlanmış olan 5120 µg/ml kolistin solüsyonları hedef konsantrasyon 1024 µg/ml olacak şekilde KA-MHB içerisinde dilüe edilmiştir.
7. KA-MHB ve 1024 µg/ml kolistin çözeltisinden 10 ml steril cam tüp içine alınmış ve 1 numaralı tüp olarak numaralandırılmıştır.
8. İçerisinde 5 ml KA-MHB olan 11 farklı steril tüp hazırlanmış ve 2-12 arasında numaralandırılmıştır.
9. Konsantrasyonu 1024 µg/ml'ye ayarlanan kolistin çözeltisi içeren 1 numaralı tüpten 5 ml alınıp 2 numaralı tüpe aktarılmıştır. Sonrasında bir önceki tüpten 5'er ml alınıp yandaki tüplere aktarılarak sırasıyla 1024-0,5 µg/ml kolistin solüsyonları elde edilmiştir.
10. CB yöntemiyle 1 izolatta fosfomisin ve kolistin sinerjisi çalışılması için 96 kuyucuklu U tabanı mikroplak kullanılmıştır.
11. Mikroplağın her bir sütunundaki 8 kuyucuğa 1024-0,5 µg/ml kolistin solüsyonlarından 50'şer µl, her bir satırındaki 12 kuyucuğa 4096 – 64 µg/ml fosfomisin solüsyonlarından 50'şer µl eklenmiştir.
12. -20 °C'den çıkarılan bakteri stok solüsyonları KKA'a alt kültürü yapılarak, elde edilen taze kolonilerden, SF içinde yaklaşık $2x10^8$ KOB/mL bakteri sayısına denk gelen 0,5 McFarland standardına eş değer bakteri solüsyonu hazırlanmıştır.
13. 0,5 McFarland bulanıklığına ayarlanmış solüsyon 1/200 oranında steril SF ile dilüe edilerek 10^6 KOB/mL bakteri sayısı elde edilmiştir. Bu bakteri solüsyonundan kuyucuklara 100'er µl eklenerek $5x10^5$ KOB/ml değerine ulaşılmıştır.
14. Sonuçta her kuyucukta 200 µl çözelti elde edilmiş olup kolistin konsantrasyonları ¼ sulandırılmış olarak 256-0,12 µg/ml, fosfomisin konsantrasyonları ¼ sulandırılmış olarak 1024-16 µg/ml ve G-6-P konsatrasyonu ¼ sulandırılmış olarak 25 mg/ml elde edilmiştir.
15. Kolistin sütunlarında 8 kuyucukta da gözle görülebilen üreme olmayan en küçük konsantrasyon $MİK_{kolistin(F+K)}$, fosfomisin satılarında 12 kuyucukta da gözle

görülebilen üreme olmayan en küçük konsantrasyon $MİK_{fosfomisin(F+K)}$ olarak kabul edilmiştir.

5.5.4.2. Fosfomisin ve Meropenem Sinerjisinin CB Yöntemi ile Değerlendirilmesi

1. Fosfomisin solüsyonları fosfomisin ve kolistin sinerjisi bölümünde belirtilen 1,2,3,4 ve 5 numaralı maddelere uygun olarak hazırlanmıştır.
2. Önceden ayarlanmış olan meropenem solüsyonları hedef konsantrasyon 1024 µg/ml olacak şekilde KA-MHB içerisinde dilüe edilmiştir.
3. Fosfomisin ve kolistin sinerjisi bölümünde belirtilen 7,8 ve 9 numaralı maddeler meropenem solüsyonları için uygulanmıştır.
4. CB yöntemiyle 1 izolatta fosfomisin ve meropeenm sinerjisi çalışılması için 96 kuyucuklu U tabanı mikroplak kullanılmıştır.
5. Mikroplağın her bir sütunundaki 8 kuyucuğa 1024-0,5 µg/ml meropenem solüsyonlarından 50'şer µl, her bir satırındaki 12 kuyucuğa 4096 – 64 µg/ml fosfomisin solüsyonlarından 50'şer µl eklenmiştir.
6. Bakterilerin hazırlanması için fosfomisin ve kolistin sinerjisi bölümünde belirtilen 12 ve 13 numaralı maddeler uygulanmıştır.
7. Sonuçta her kuyucukta 200 µl çözelti elde edilmiş olup meropenem konsantrasyonları ¼ sulandırılmış olarak 256-0,12 µg/ml, fosfomisin konsantrasyonları ¼ sulandırılmış olarak 1024-16 µg/ml ve G-6-P konsatrasyonu ¼ sulandırılmış olarak 25 mg/ml elde edilmiştir.
8. Meropenem sütunlarında 8 kuyucukta da gözle görülebilen üreme olmayan en küçük konsantrasyon $MİK_{meropenem(F+M)}$, fosfomisin satılarında 12 kuyucukta da gözle görülebilen üreme olmayan en küçük konsantrasyon $MİK_{fosfomisin(F+M)}$ olarak kabul edilmiştir.



$\mathbf{MİK_{fosfomisin(F+K)} = 128}$

$\mathbf{MİK_{kolistin(F+K)} = 2}$

$$FIKI = \frac{MIKkolistin(F+K)}{MIKkolistin} + \frac{MIKfosfomisin(F+K)}{MIKfosfomisin}$$

$$FIKI = 2/256 + 128/4096$$

$$FIKI = 0,037$$

Şekil 5.4. 3 numaralı izolat için dama tahtası yöntemi ile fosfomisin ve kolistin sinerjisinin belirlenmesi ve FİKİ değerinin hesaplanması

5.6. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan nicel değişkenlerde ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenlerde medyan (min-maks ya da çeyrekler arası aralık) ile nitel değişkenlerde yüzde ile sunulmuştur. Bağımsız iki gruba ilişkin ortalamaların karşılaştırılmasında varsayımlar karşılandığında "İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi", varsayımlar sağlanmadığında "Mann Whitney-U Testi", niceliksel verilerin ikiden fazla grup arasında değerlendirilmesinde "Kruskal Wallis Varyans Analizi" kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen bir değişken yönünden ikiden çok bağımlı (tekrarlı) ölçüm arasındaki ilişki "Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi" ile incelenmiştir. Kategorik bir bağımlı değişkenin, bağımsız değişkenler ile arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla "Lojistik regresyon yöntemi" uygulanmıştır. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS 27 programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. KKP İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Olan Hastaların Tanı Anındaki Demografik Verileri

Araştırmada toplam 52 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması ± standart sapma (SS); 67,5 ±15,85 olarak bulundu. Araştırmaya dâhil edilen hastaların %54'ünü erkekler (n=28), %46'sını kadınlar (n:24) oluşturmaktaydı. En çok görülen komorbiditeler sırasıyla %54 (n=28) ve %32 (n=17) oranla hipertansiyon ve kronik kalp hastalığıydı. İmmunsuprese hasta sayısı 19 (%36,5) olup bu hastaların 10 tanesinin yüksek doz steroid kullanım hikâyesi mevcuttu. Hastaların Charlson komorbidite indeksi ortalaması 5,88 ± 3 idi.

KDİ tanısı anında hastaların 30'u (%58) yoğun bakımda yatmaktaydı. Yoğun bakımda yatmakta olan hastaların APACHE-II skoru ortalaması; 24,17 ± 7,1, SOFA skoru ortalaması 6,63 ± 3,2 olarak bulundu. Tüm hastaların tanı anındaki SOFA skoru ortalaması ise 6,31 ± 3,2 idi. Servis ya da yoğun bakımda yatan hastaların kan dolaşımı infeksiyonu tanı anındaki SOFA skorları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p=0,33).

Hastaların KKP ilişkili KDİ tanısı aldığı ilk kan kültürü öncesinde hastane yatış süresi ortancası (çeyrekler arası aralık, ÇAA, %25-75); 29 (14-47) gün olarak görüldü. Mevcut yatışında KDİ gelişimi öncesi herhangi bir zamanda yoğun bakım yatışı olan 39 hastanın yoğun bakım yatış süresi ortancası (ÇAA, %25-75) ise 19 (10-36) gündü.

qPitt skoru ortancası (ÇAA, %25-75); 1,50 (2-2,75) olmakla birlikte 28 (%54) hastanın qPitt skoru 2 puan ve üzerindeydi. Pitt bakteriyemi skoru ortalaması; 3,96 ± 2,68 olmakla birlikte 27(%52) hastanın PBS, 4 ve üzerinde izlendi. INCREMENT CPE skoru ortancası (ÇAA, %25-75); 8 (6-13) olup 35 (%67) hastanın INCREMENT CPE skoru 8 ve üzerindeydi.

Antibiyotik kullanım verisine ulaşılabilen 50 hastanın tamamının son 3 ayda 48 saatten daha uzun süreli antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Hastane yatış öyküsü verilerine ulaşılabilen 46 hastanın 37 (%80)'sinin son 3 ay içerisinde hastane yatış öyküsü mevcuttu. Cerrahi girişim hikâyesine ulaşılabilen 48 hastanın 33 (%69)'ünün ise son 3 ayda girişim öyküsü vardı.

Değerlendirilen hastaların kan dolaşımı infeksiyonu tanısı aldığı döneme ait demografik verileri Tablo 6.1'de özetlenmiştir.

KKP'nin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonu tanısı alan hastaların 47 (%90)'sinde infeksiyon odağı belliydi. En sık neden %53,2 (25/47) ile katater ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olup onu sırasıyla intraabdominal infeksiyonlar (9), alt solunum yolu infeksiyonları (8), üriner sistem infeksiyonları (4) ve deri ve yumuşak doku infeksiyonu (DYDİ) (1) izlemekteydi. KDİ infeksiyonu olan hastaların infeksiyon odaklarına ait veriler Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

Tablo 6.1. KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların tanı anındaki demografik özellikleri

	N=52 (%100)
Yaş (ortalama ± SS)	**67,5 ± 15,85**
Cinsiyet	
Kadın	24 (%46)
Erkek	**28 (%54)**
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	**28 (%53,8)**
Kronik kalp hastalığı	17 (%32,7)
Solid organ malignitesi	16 (%30,8)
Diabetes mellitus	14 (%27)
Kronik akciğer hastalığı	9 (%17,3)
Demans	9 (%17,3)
Hematolojik malignite	7 (%13,5)
Kronik böbrek hastalığı	4 (%7,7)
İmmunsupresyon	19 (%36,5)
Yüksek doz steroid kullanım hikâyesi	10 (%19,2)
Kan dolaşımı infeksiyonu anında hastanın yattığı birim	
Servis	22 (%42,3)
Yoğun bakım	**30 (%57,7)**
Son 3 ay içerisinde >48 saat antibiyotik kullanım hikâyesi	50 (%96,2)
Son 3 ay içerisinde hastane yatış hikâyesi	37 (%71)
Son 3 ay içerisinde cerrahi girişim hikâyesi	33 (%63,5)

SS: standart sapma

Tablo 6.2. KKP ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olan hastaların infeksiyon odakları

	N=52 (%)
Primer (odak belirilenemeyen) kan dolaşımı infeksiyonu	5 (%10)
Sekonder infeksiyon	**47 (%90)**
Alt solunum yolu infeksiyonu	8 (%15)
Üriner sistem infeksiyonu	4 (%8)
İntraabdominal infeksiyon	9 (%17)
Deri ve yumuşak doku infeksiyonu	1 (%2)
Katater ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu	**25 (%48)**

6.2. KKP İlişkili KDİ Olan Hastalarda Tanı Anındaki Laboratuar Parametreleri

Hastaların KKP ilişkili KDİ tanısı anındaki laboratuar parametreleri ortalama / ortancaları Tablo 6.3'te özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Hastaların KDİ tanısı anındaki laboratuar parametreleri

	Ortanca (ÇAA, %25-75) / Ortalama ± SS
Lökosit sayısı (mm^3)	10335 (7245 – 158000)
Nötrofil sayısı (mm^3)	7820 (5362-13265)
NLR	11,86 ± 12,09
Trombosit (mm^3)	206,66 ± 146,34
BUN (mg/dl)	23 (18-36)
Sodyum (mmol/l)	138 (135,25 – 142)
Potasyum (mmol/l)	3,73 ± 0,677
ALT (IU/l)	26,50 (17-53,75)
AST (IU/l)	37,5 (21,75-51,50)
Albümin (g/dl)	2,58 ± 0,362
LDH (IU/l)	259 (174 – 344)
CRP (mg/l)	130,84 ± 80,77
Prokalsitonin (ng/ml)	1,52 (0,37 – 6,83)

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, CRP: C reaktif protein

6.3. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Tedavisinde Kullanılan Kombinasyon Rejimleri ve Özellikleri

KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin ile kombinasyon tedavisi alan hastaların %54'ünde (28/52) fosfomisinin yanında tek bir antibiyotik kullanılmışken (ikili kombinasyon), %46'sında (24/28) fosfomisin 2 farklı antibiyotik ile kombine edilmişti (üçlü kombinasyon). Kombinasyon tedavisinde fosfomisinin yanında en çok verilen antibiyotikler %73,1 oranla meropenem (38/52), %48,1 oranla polimiksinler (25/52) ve %13,5 oranla aminoglikozitler (7/52) idi. Polimiksin kullanılan 25 hastanın 12'sinde polimiksin E (kolistin), 13'ünde polimiksin B kullanılmıştı.

Üçlü kombinasyonlar içerisinde ise en sık kullanılanlar 'fosfomisin-meropenem-polimiksin' ve 'fosfomisin-meropenem-aminoglikozit' kombinasyonlarıydı (sırasıyla %26,9 ve %5,8).

Hastaların almış olduğu kombinasyon tedavileri Tablo 6.4'te gösterilmiştir.

Hastalardan 2'si tedaviye fosfomisin – kolistin ile başlayıp takibinde fosfomisin – amikasin ile devam etmiş, 2'si fosfomisin – meropenem ile başlayıp takibinde fosfomisin amikasin ile devam etmiş, 3'ü fosfomisin – meropenem ile başlayıp fosfomisin – kolistin ile devam etmişti. Bu değişimler fosfomisin dışındaki ajanların yan etkisi nedeniyle olduğu için hastalar her iki tedavi grubuna da dâhil edildi.

Tablo 6.4. KDKP ilişkili KDİ'ye yönelik hastaların almış olduğu fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri

Kombinasyon tedavisi	**N=52 (%)**
Fosfomisin-meropenem	21 (%40)
Fosfomisin-polimiksin	9 (%17)
Fosfomisin-meropenem-polimiksin	14 (%26,9)
Fosfomisin-aminoglikozit	4 (%7,6)
Fosfomisin-meropenem-aminoglikozit	3 (%5,8)
Fosfomisin-ampisilin sulbaktam	1 (%1,9)
Fosfomisin-meropenem-tigesiklin	1 (%1,9)
Fosfomisin-polimiksin-tigesiklin	1 (%1,9)
Fosfomisin-meropenem-kotrimaksazol	1 (%1,9)
Fosfomisin-kotrimaksazol-tigesiklin	1 (%1,9)
Fosfomisin-polimiksin-piperasilin tazobaktam	1 (%1,9)
Fosfomisin-polimiksin-kotrimaksazol	1 (%1,9)
Fosfomisin-seftazidim avibaktam	1 (%1,9)

Fosfomisin; GFR> 60 ml/dk/1,73 m^2 olan bireylerde toplam 12 gram normal doz olarak kabul edildi. Hastaların aldığı doz, renal doz ayarı 12 grama göre yapıldığında düşük kalıyorsa düşük doz, yüksek kalıyorsa yüksek doz olarak kabul edildi. Sadece 1 hastaya tedavi başlangıcında hipernatremik olması nedeniyle düşük doz fosfomisin verilmişti. Hastaların %59,6'sı (31/52) normal doz, %38,5'i (20/52) yüksek doz fosfomisin almıştı.

Hastalara KDİ tedavisine yönelik fosfomisin içeren kombinasyonların verilme süresi ortalama 12,21 ± 9,07 gündü. Hastaların 44'ünde (%84,6) KDİ tedavisi için planlanan süre boyunca ya da hasta ölene kadar fosfomisin içeren kombinasyonlar kullanılmıştı. 8 hastada ise tedavi planlanan süreden erken kesilmişti. Bu durumun nedeni 6 hastada duyarlı olduğu bilinen başka bir ajana geçilmesi, 2 hastada ise destek tedavi ile kontrol altına alınamayan hipernatremi gelişmesiydi; bu hastaların biri normal doz, biri de düşük doz fosfomisin almaktaydı.

Fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda yan etki görülme oranı %61,5 (32/52) idi. En sık görülen yan etkiler hipernatremi (%42,3) ve hipokalemi (%42,3) idi. Fosfomisin ve görülen yan etkiler Tablo 6.5'de özetlenmiştir.

Tablo 6.5. Fosfomisin ilişkili yan etkiler

	N=52 (%)
Hipernatremi	22 (%42,3)
Hipokalemi	22 (%42,3)
Karaciğer enzimlerinde yükselme	2 (%3,8)
Alerjik reaksiyon	1 (%1,9)
Herhangi bir yan etki gelişen hasta sayısı	**32 (%61,5)**

Fosfomisin dozu ve yan etki ilişkisi değerlendirildiğinde yüksek doz kullanımda en sık görülen yan etki hipokalemi (%40), normal doz kullanımda en sık görülen görülen yan etki hipernatremi (%48,4) idi. GFR'ye göre düşük doz fosfomisin alan tek hastada hipernatremi ve hipokalemi gelişmişti. Yüksek doz ve normal doz fosfomisin kullanılan hastalarda yan etki görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Fosfomisin dozuna göre yan etki sıklıkları ve karşılaştırmaları Tablo 6.6'da detaylandırılmıştır.

Tablo 6.6. Fosfomisin dozuna göre yan etki sıklığı ve doz – yan etki ilişkisi

	Fosfomisin dozu		
Yan etki	**Normal doz**	**Yüksek doz**	**p**
Hipernatremi	%48,4 (15/31)	%30 (6/20)	0,19 [α]
Hipokalemi	%41,9 (13/31)	%40 (8/20)	0,89 [α]
KCFT yüksekliği	%6,5 (2/31)	0	0,51 [ß]
Alerjik reaksiyon	%3,2 (1/31)	0	1 [ß]
Herhangi bir yan etki	%64,5 (20/31)	%55 (11/20)	0,49[α]

[α]Pearson Ki-kare testi, [ß]Fisher's exact testi, KCFT; karaciğer fonksiyon testi

Fosfomisin kombinasyon tedavisinin ilk günü (TF0) sodyum ortalaması 3.gün (TF3) ve 7. gün (TF7) sodyum değerlerinden anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla **p=,005, p=,016**). TF3 ve TF7'deki sodyum değerleri arasında ise anlamlı fark yoktu (p=1). Her 3 gün de izlenen değerler normal sodyum değerleri aralığındaydı. Potasyum ortalama değerleri TF3 ve TF7'de TF0'a göre daha düşüktü. Ancak sadece TF3 potasyum değeri hipokalemik sınırdaydı ve istatistiksel anlamlı fark sadece TF0 ve TF3 potasyum değerleri arasında vardı **(p=0,002).**

Hastaların TF0 CRP ortalaması TF3 ve TF7 CRP ortalamalarından anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla **p=0,002 ve p=<0,001**). TF3 CRP ortalaması ise TF7 CRP ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti (**p=<0,01**). Prokalsitonin ortalaması ise TF7'de TF0 ve TF3 ortalamarına göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,013 ve p=0,018). TF3 prokalsitonin ortalaması TF0'dan düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel anlamlığa yansımamıştı

(p=0,52). Lökosit değeleri TF0'da daha yüksek olup TF3 ve TF7'ye gittikçe azalmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,21).

Hastaların tedavi sürelerine göre laboratuar parametrelerinin ortalama ± SS değerleri Tablo 6.7'de özetlenmiştir.

Tablo 6.7. Fosfomisin kombinasyon tedavisinin başlangıcı ve 3-7. günlerdeki laboratuar parametreleri ve karşılaştırmaları

Laboratuar parametreleri	**TF0** **Ort ± SS / ort (min –max)**	**TF3** **Ort ± SS / ort (min –max)**	**TF7** **Ort ± SS / ort (min –max)**	**P¥**
Sodyum (mmol/l)	138,26±6,16	141±5,77	141,76±6,61	**,004***
Potasyum (mmol/l)	3,91±0,78	3,42±0,7	3,51±0,82	**,002***
CRP (mg/l)	160,488±103,28	117,022±70,1	69,293±53,3	**<,001***
Prokalsitonin (ng/ml)	17,15±30,29	12,25±21,52	3,55±8,57	**,004***
Lökosit sayısı (mm^3)	10,808 ± 5444,7	9911 ±6091,2	9291,4±4956,7	,21

¥ Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi

6.4. KDİ İnfeksiyonu Etkeni Olan KKP İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antibiyotik Sinerji Testleri Sonuçları

Fosfomisin agar dilüsyon yöntemi ile fosfomisin MİK belirlenebilen 50 izolatta $MİK_{50}$; 64 mg/L, $MİK_{90}$ >128 mg/L saptandı. 3 yıllık zaman periyodunda yıllara göre fosfomisin agar dilüsyon $MİK_{50}$ değerleri arasında anlamlı fark vardı **(p=0,03).** Üçüncü periyottaki $MİK_{50}$ değeri 1. ve 2. periyot $MİK_{50}$ değerlerinden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla **p=0,024** ve **p=0,016**). İkinci periyot $MİK_{50}$ ise bir önceki senenin $MİK_{50}$'sinden 2 kat daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,76). Her üç zaman diliminde de fosfomisin $MİK_{90} \geq$ 128 mg/l idi. Yıllara göre fosfomisin agar dilüsyon $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri tablo 6.8'de gösterilmiştir.

Fosfomisin agar dilüsyon çalışılabilen izolatların %64'ünde (32/50) MİK ≥ 64 mg/L idi.

Tablo 6.8. KDİ'ye neden olan KKP izolatlarının fosfomisin agar dilüsyon yöntemi ile belirlenen $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri

Fosfomisin agar dilüsyon	**Toplam (n=50)**	**1.Periyot (n=11)**	**2.Periyot (n=26)**	**3.Periyot (n=13)**	**P**
$MİK_{50}$ (mg/L)	64	16	32	>128	**0,03***
$MİK_{90}$ (mg/L)	>128	>128	>128	>128	-

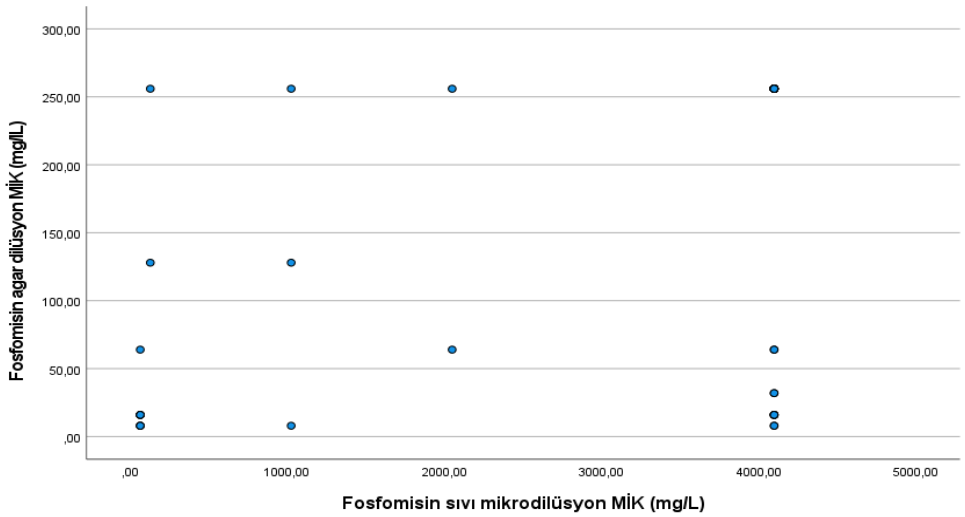
*Kruskal-Wallis testi

Fosfomisin SMD yöntemi ile fosfomisin MİK belirlenebilen 46 izolatın tamamında ve senelere göre dağılımda her 3 periyotta $MİK_{50}$ ve $MİK_{90}$ değerleri >2048 mg/L idi. EUCAST tarafından *E. coli* için belirlenen fosfomisin MİK değerlerine göre duyarlılık durumu değerlendirildiğinde 46 KKP izolatının 29'unda fosfomisin agar dilüsyon MİK değerleri >32 mg/l olup dirençli, 17 tanesi ise ≤ 32 mg/ olup duyarlı olarak sınıflandırıldı. Fosfomisin SMD çalışmasında ise 46 izolatın tamamında MİK> 32 mg/L'di. SMD ve agar dilüsyon yöntemleri arasında kategorik uyum oranı %63 idi, temel uyum oranı %54 idi. Agar dilüsyon ve SMD yöntemleri karşılaştırıldığında SMD yönteminde çok büyük hata yoktu. Büyük hata oranı ise %37'ydi.

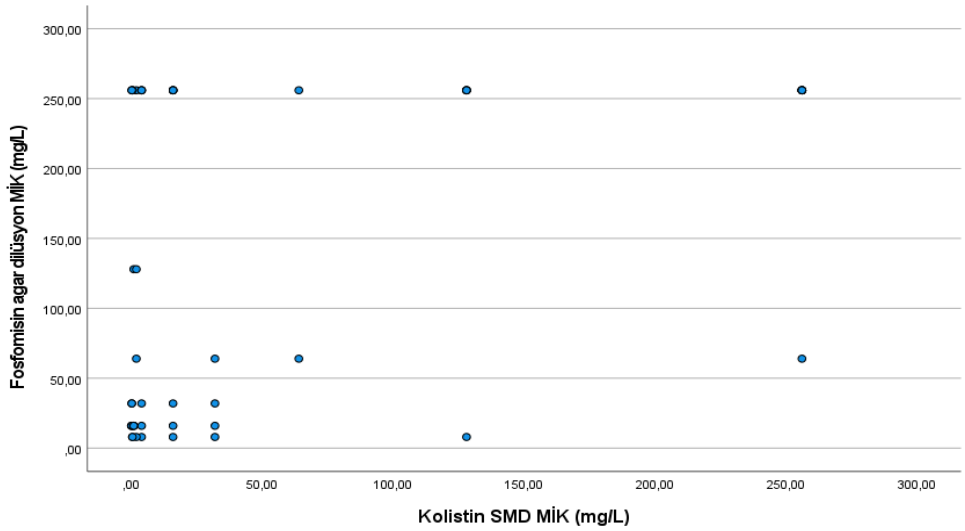
Yapılan mikrobiyolojik testlere izolatları temin edilemeyen 6 hastanın sistemden elde edilen bilgileri eklendiğinde 52 KKP izolatta SMD yöntemiyle değerlendirilen meropenem $MİK_{50;}$ 64 mg/L ve $MİK_{90}$ >128 mg/L, kolistin için $MİK_{50;}$ 4 mg/Lve $MİK_{90}$ >128 mg/L saptandı.

İzolatların meropenem MİK değerleri, %63,5'inde (33/52) ≥ 16 mg/l, %17,3'ünde (9/52) 4-8 mg/l, %19,2'sinde (10/52) ≤ 2 mg/l idi. Kolistin MİK değerleri ise, %59,6 (31/52) >2 mg/l, %40,4 (21/52) ≤ 2 mg/l olarak bulundu.

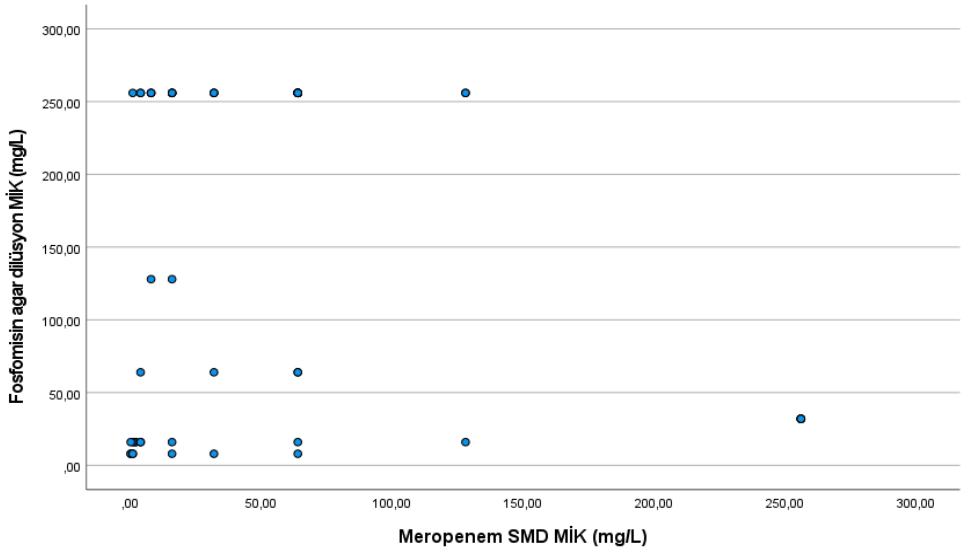
Fosfomisin agar dilüsyon MİK değerleri ile fosfomisin SMD MİK'leri arasında orta derecede pozitif yönde (r=0,46 p=0,001), kolistin SMD MİK'leri arasında zayıf derecede pozitif yönde (r=0,35 p=0,013) bir korelasyon vardı. Fosfomisin agar dilüsyon MİK'leri arttıkça meropenem SMD MİK'leri artmakla beraber aralarındaki korelasyon istatistiksel anlamlılık sınırındaydı (r=0,26 p=0,06). Fosfomisin SMD MİK'leri ile kolistin SMD MİK'leri arasında zayıf derecede, meropenem SMD MİK'leri arasında da orta derecede pozitif yönde bir ilişki mevcuttu (sırasıyla r=0,31 p=0,034, r=0,4 p=0,006). Kolistin ve meropenem SMD MİK değerleri arasında ise korelasyon yoktu (p=0,25). MİK değerlerinin saçılım grafikleri Şekil 6.1'de gösterilmiştir.



SCr=0,46
p=0,001

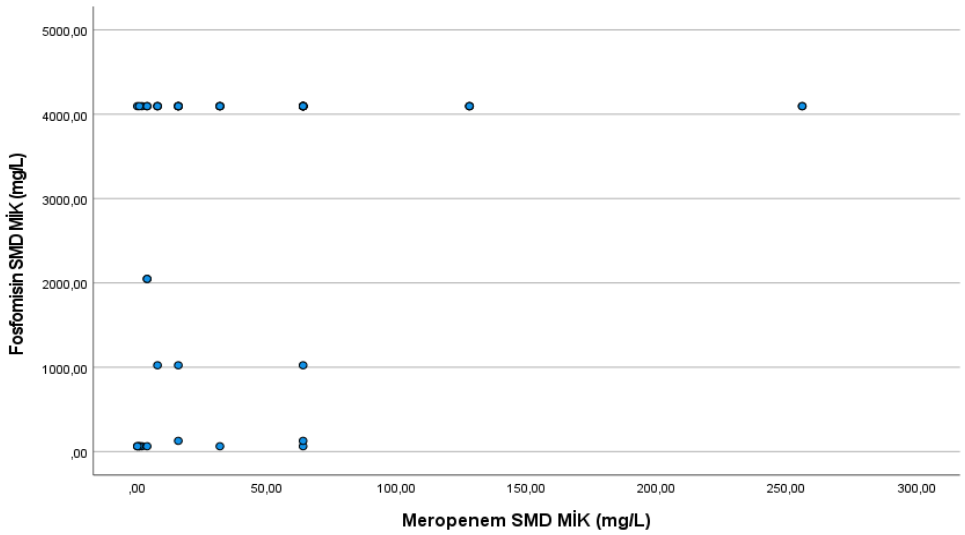


SCr =0,35
p=0,013

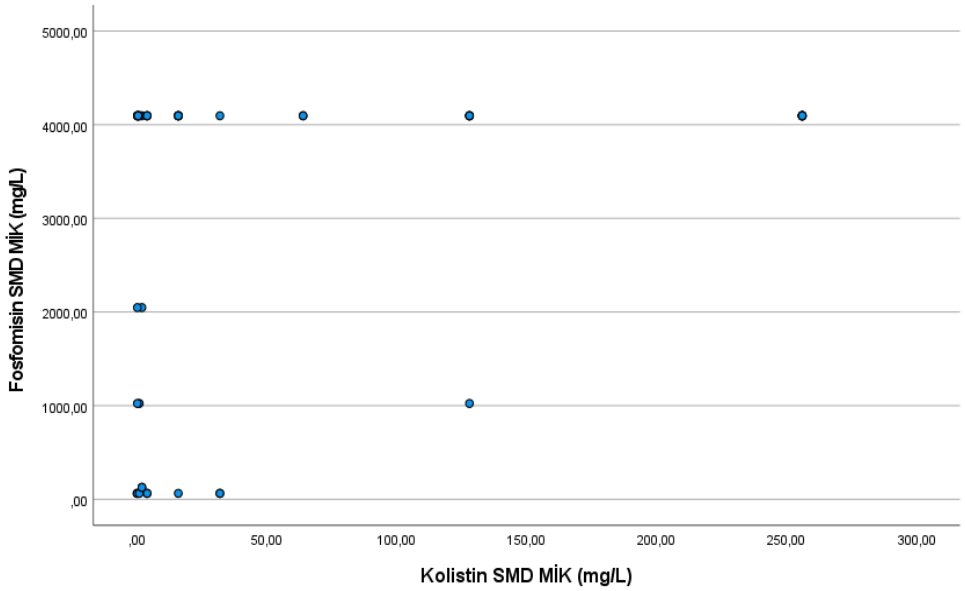


SCr = 0,26
P = 0,06

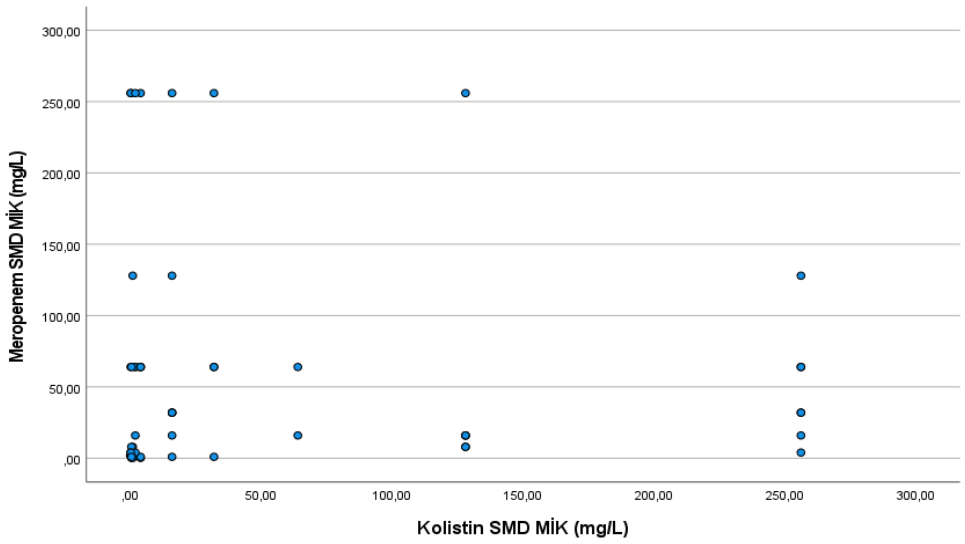
Şekil 6.1. Fosfomisin agar dilüsyon, SMD, meropenem ve kolistin SMD MİK değerlerinin saçılım grafikleri



SCr = 0,4
P = 0,006



SCr = 0,31
P = 0,034



SCr = 0,16
P = 0.248

SCr: Spearman Korelasyon katsayısı

Şekil 6.1. Fosfomisin agar dilüsyon, SMD, meropenem ve kolistin SMD MİK değerlerinin saçılım grafikleri

Amikasin direnci 52 izolatın 32'sinde mevcuttu (%67,2). Seftazidim avibaktam duyarlılığı bakılan 44 izolattan 26'sı dirençliydi.

Fosfomisin ile tedavide en çok kullanılan iki ajan olan meropenem ve polimiksinler ile fosfomisin arasında ayrı ayrı CB yöntemi ile sinerji durumu bakıldı.

CB yöntemi ile yapılan in vitro sinerji çalışmasında meropenem ve fosfomisin %21,7 (10/46) izolatta sinerjik, %21,7 (10/46) izolatta aditif olmak üzere %43,5 olumlu etkileşim, %56,5 (26/46) izolatta ise indifferan etkileşim içindeydi. Meropenem ve fosfomisin arasında antagonist etkileşim görülen izolat yoktu. $FİKİ_{(F+M)}$ ortalaması 1,29 ± 0,78 idi. $FİKİ_{(F+M)}$ <2 olan izolatların oranı %73,9 (34/46) idi.

Fosfomisin ve meropenem sinerji sonuçları meropenem MİK'lerine göre karşılaştırıldığında olumlu etkileşim oranı, MİK ≤ 2 mg/L olanlarda %75 (3 sinerji, 3 aditif olmak üzere 6/8), MİK 4/8 mg/L olanlarda %33,3 (3'ü aditif olmak üzere 3/9), MİK≥16 mg/L olanlarda %37,9 (7 sinerji, 4 aditif olmak üzere 11/29) olup aradaki fark anlamlı değildi (p=0,137).

Aynı 46 izolat için CB yöntemi ile yapılan in vitro sinerji testinde, fosfomisin ve kolistin %28,3 (13/46) sinerjik, %15,2 (7/46) aditif olmak üzere %43,5 olumlu etkileşim, %56,5 (26/46) indifferan etkileşim içindeydi. İn vitro olarak fosfomisin ve kolistin arasında antagonist etkileşim görülen izolat yoktu. $FİKİ_{(F+K)}$ ortancası (min-maks); 1,25 (0,04-3) idi. $FİKİ_{(F+K)}$ <2 olan izolatların oranı ise %60,9 (28/46) idi.

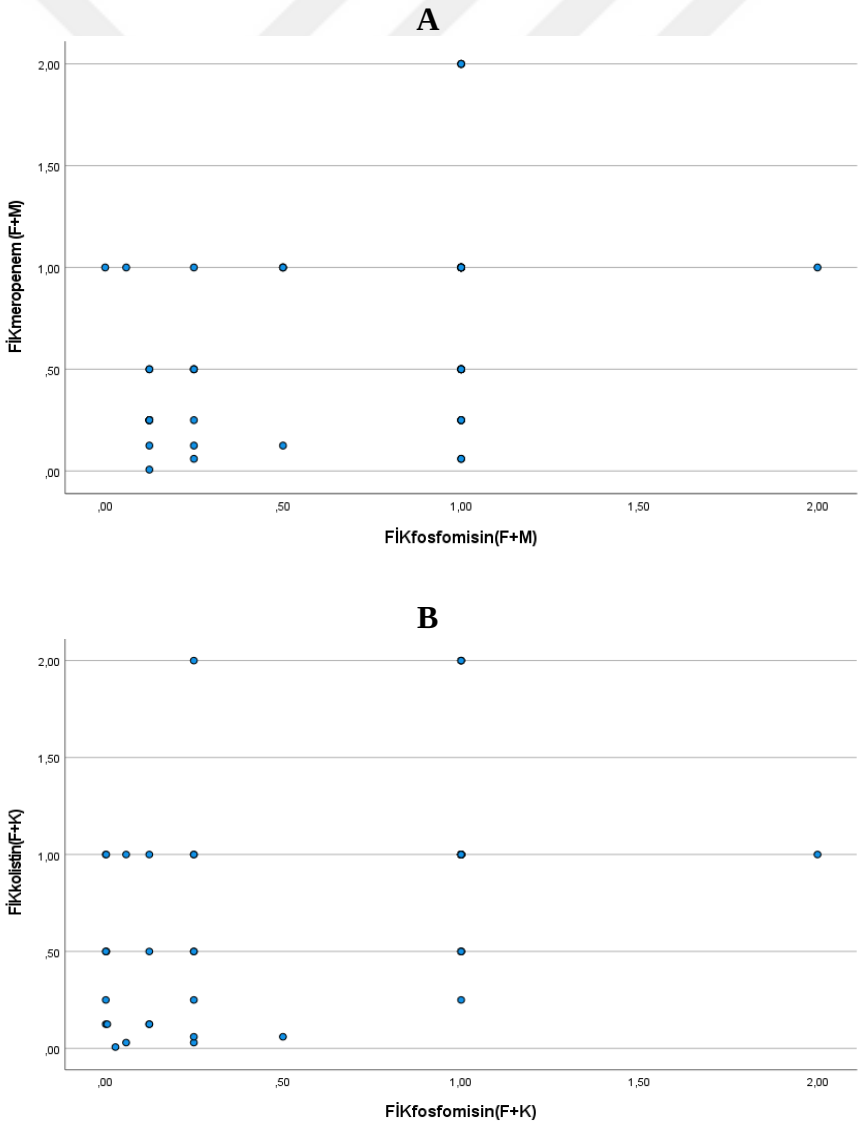
Fosfomisin ve kolistin sinerji sonuçları kolistin MİK'lerine göre karşılaştırıldığında olumlu etkileşim oranı, MİK ≤ 2 mg/L olanlarda %83,3 (8 sinerji, 5 aditif olmak üzere 13/18), MİK >2 mg/L olanlarda %21,4 (4 sinerji, 2 aditif olmak üzere 6/28) olup düşük MİK grubunda olumlu etkileşim oranı anlamlı şekilde daha yüksekti **(p<0,001).**

CB ile sinerji testi sonucuna göre fosfomisin-meropenem ve fosfomisin-kolistin sinerji oranları Tablo 6.9'da gösterilmiştir.

Tablo 6.9. Fosfomisin-meropenem ve fosfomisin-kolistin sinerji oranları

		Fosfomisin-kolistin CB sonucu			Toplam
		Sinerji	Aditif	İndifferan	
Fosfomisin-meropenem CB sonucu	**Sinerji**	2	2	6	10
	Aditif	3	3	4	10
	İndifferan	7	2	17	26
	Toplam	12	7	27	46

Sinerji testlerinde $FİK_{fosfomisin(F+K)}$ ile $FİK_{kolistin(F+K)}$ arasında orta derecede pozitif yönde korelasyon vardı (**r=0,49 p<0,001**). $FİK_{fosfomisin(F+M)}$ ile $FİK_{meropenem(F+M)}$ arasında ise zayıf yönde pozitif bir korelasyon mevcuttu (r=0,33 p=0,027).



Şekil 6.2. İn vitro sinerji testlerinde fosfomisin/meropenem çalışmasında meropenem ve fosfomisin MİK değişim oranları (A) ve fosfomisin/kolistin çalışmasında kolistin ve fosfomisin MİK değişim oranları (B) saçılım grafikleri

İzolatların fosfomisin agar ve SMD MİK değerleri, meropenem ve kolistin SMD MİK değerleri ve ayrı ayrı CB yöntemi ile sinerji testleri sonuçları Tablo 6.10'da ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 6.10. KDİ etkeni olan KKP izolatlarının fosfomisin, meropenem, kolistin MİK değerleri ve in vitro sinerji testi sonuçları

Nu.	Fosfomisin agar dilüsyon MİK (mg/l)	Fosfomisin sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	Meropenem sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	Kolistin sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	MİKfosfomisin(F+M)	MİKmeropenem (F+M)	FİKİ(F+M)	MİKfosfomisin (F+K)	MİKkolistin (F+K)	FİKİ(F+K)
1	>128	>2048	8	128	>1024	16	3	>1024	128	2
2	16	>2048	2	<0,25	512	0,5	0,37	16	<0,25	1,004
3	>128	>2048	32	>128	>1024	32	2	128	2	0,037
4	>128	>2048	8	128	512	4	0,625	>1024	64	1,5
5	8	64	<0,25	4	8	0,12	0,625	128	4	3
6	8	1024	16	128	1024	1	1,06	64	4	0,09
7	>128	>2048	16	128	>1024	8	1,5	>1024	128	2
8	>128	>2048	16	128	>1024	16	2	>1024	128	2
9	64	64	64	32	8	0,5	0,132	32	2	0,56
10	>128	>2048	128	>128	512	32	0,375	>1024	256	2
11	>128	>2048	64	>128	512	16	0,375	>1024	256	2
12	>128	>2048	64	>128	512	16	0,375	>1024	128	1,5
13	8	32	1	32	32	1	2	16	1	0,28
14	32	>2048	>128	0,25	1024	32	0,375	16	0,12	0,504
15	>128	>2048	16	64	1024	16	1,25	>1024	64	2
16	16	>2048	4	1	256	4	1,06	512	0,5	0,625
17	16	>2048	64	32	>1024	32	1,5	>1024	32	2
18	32	>2048	>128	<0,25	>1024	16	1,06	256	1	1,25
19	128	1024	8	1	>1024	16	3	256	0,5	0,75
20	16	32	2	<0,25	8	0,25	0,5	16	0,06	1,25
21	16	64	1	4	8	0,25	0,37	16	0,25	0,31
22	>128	>2048	32	16	>1024	32	2	>1024	16	2
23	8	>2048	<0,25	0,5	8	<0,25	1,001	256	0,5	1,06
24	>128	>2048	32	16	>1024	32	3	>1024	16	2
25	>128	>2048	64	4	1024	32	0,75	16	0,5	1,004
26	>128	1024	64	0,25	1024	32	1,5	256	0,5	2,25
27	>128	>2048	128	16	>1024	64	1,5	>1024	16	2
28	>128	>2048	8	0,5	>1024	8	2	16	0,25	0,504
29	>128	>2048	16	>128	>1024	16	2	>1024	>256	2

MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, FİKİ: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi

Tablo 6.10. KDİ etkeni olan KKP izolatlarının fosfomisin, meropenem, kolistin MİK değerleri ve in vitro sinerji testi sonuçları

Nu.	Fosfomisin agar dilüsyon MİK (mg/l)	Fosfomisin sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	Meropenem sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	Kolistin sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/l)	MİKfosfomisin(F+M)	MİKmeropenem (F+M)	FİKİ(F+M)	MİKfosfomisin (F+K)	MİKkolistin (F+K)	FİKİ(F+K)
30	>128	>2048	4	>128	>1024	4	2	>1024	128	1,5
31	>128	>2048	1	16	1024	0,5	0,75	512	16	1,25
32	16	64	4	0,25	128	4	3	16	0,12	0,75
33	64	>2048	32	>128	>1024	32	2	>1024	>256	2
34	8	>2048	64	2	>1024	64	2	16	0,25	0,128
35	16	>2048	16	16	>1024	4	1,25	>1024	32	3
36	16	>2048	128	1	>1024	32	1,25	16	0,25	0,253
37	64	2048	4	2	512	2	0,75	16	0,25	0,132
38	16	64	<0,25	1	64	<0,25	1,5	16	0,25	0,5
39	128	128	16	2	64	4	0,625	16	0,25	0,25
40	8	64	32	16	16	2	0,312	64	4	1,25
41	>128	128	64	2	32	32	0,5	16	0,25	0,25
42	>128	>2048	64	4	>1024	16	1,25	>1024	4	2
43	>128	>2048	64	0,5	>1024	32	1,5	16	0,25	0,503
44	>128	2048	4	0,25	1024	4	1,5	>1024	0,5	3
45	>128	>2048	64	4	>1024	16	1,25	>1024	8	3
46	64	>2048	64	64	>1024	32	1,5	>1024	32	1,5
47	*	*	>128**	128**	*	*	*	*	*	*
48	32	*	>128**	4**	*	*	*	*	*	*
49	8	*	1**	0,5**	*	*	*	*	*	*
50	32	*	>128**	32**	*	*	*	*	*	*
51	32	*	>128**	16**	*	*	*	*	*	*
52	*	*	>128**	2**	*	*	*	*	*	*

MİK: minimum inhibitör konsantrasyon, FİKİ: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi
*İzolat temin edilemediği ya da yeniden canlandırılamadığı için sonuç elde edilemedi.
**İzolat temin edilemediği ya da yeniden canlandırılamadığı için bilgi işlem sisteminden edinilen sonuçlar verildi.

6.5. Klinik, Laboratuvar Yanıt Oranları ve Klinik Yanıt ile İlişkili Faktörler

KKP ilişkili KDİ nedeniyle fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastaların %61,5 (32/52)'sinde klinik yanıt, %84,6 (44/52)'sında laboratuvar yanıt vardı.

Klinik yanıt alınan – alınmayan hastalar arasında ve laboratuvar yanıt alınan –alınmayan hastalar Charlson komorbidite indeksi ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,16, p=0,25)

QPİtt sınıflaması <2 olan hastaların klinik yanıt oranları (%79), ≥2 olan hastaların klinik yanıt oranlarından (%46,4) daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,16). Laboratuvar yanıt oranları arasında da anlamlı farklılık yoktu (p=0,71). QPitt skoru ortancası ise klinik yanıt alınan hastalarda alınmayanlara göre anlamlı şekilde düşüktü **(p=,032)**, ancak laboratuar yanıtı alınan ve alınmayan hastalar arasında anlamlılık yoktu (p=0,55).

PBS<4 olan hastalarda klinik ve laboratuvar yanıt oranları PBS ≥4 olanlara göre daha fazlaydı, ancak fark istatistiksel anlamlılığa yansımadı (sırasıyla p=0,39, p=0,7). PBS ortancası ise klinik yanıt alınmayan hastalarda 5,5 (1-8), klinik yanıt alınan hastalarda 3 (0-8) olup klinik yanıt alınan hastalarda anlamlı şekilde daha düşüktü **(p=,007)**. Laboratuvar yanıt alınan hastaların PBS ortancası da alınmayanlara göre daha düşük olmakla beraber bu fark anlamlı değildi.

INCREMENT CPE skoru <8 olan hastalarda klinik yanıt oranı (%70,6), CPE skoru ≥8 olanlara göre (%57,1) daha yüksekti, ancak fark anlamlı değildi (p=0,35), laboratuvar yanıt oranları ise benzerdi (p=1). INCREMENT CPE ortancası ise klinik yanıt alınan hastalarda, alınmayan hastalara göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı **(p=0,06).** Laboratuvar yanıt alınan hastalarda da INCREMENT CPE skoru ortancası alınmayanlara göre daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa yansımadı.

KDİ gelişimi öncesi toplam hastane yatış süresi ve varsa YBÜ yatış süresi klinik ve laboratuvar yanıt alınan hastalarda yanıt alınmayanlara göre daha yüksekti. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Primer KDİ olan hastalarda klinik yanıt oranı %80, laboratuvar yanıt oranı %80'di. Sekonder KDİ olan hastalarda ise klinik yanıt oranı %59,6, laboratuvar yanıt oranı %85,1'di.

Primer KDİ grubunda az sayıda hasta (5) olması nedeniyle, iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı. Sekonder kan dolaşımı infeksiyonlarında klinik yanıt oranı en yüksek %77,8 ile intraabdominal kökenli KDİ'lerde, en düşük %37,5 ile akciğer kökenli KDİ'lerde görüldü. DYDİ kökenli KDİ sadece 1 hastada görülmüş olup hasta mortal seyretti, klinik yanıt alınamadı. Laboratuvar yanıt oranları ise yine en yüksek %89 ile intraabdominal kökenli KDİ'lerde, en düşük %75 ile üriner sistem infeksiyonlarında görüldü. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Fosfomisini 2'li kombinasyonlar halinde KKP ilişkili KDİ tedavisinde kullanan hastaların klinik (%71,4) ve laboratuvar yanıt (%89,3) oranları, 3'lü kombinasyonlar halinde kullanan hastaların klinik (%50) ve laboratuvar (%79) yanıt oranlarına göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,11, p=0,44). Fosfomisinin kombinasyonlar içerisinde GFR'ye göre normal ya da yüksek doz kullanılmasının da klinik ya da laboratuvar yanıt üzerine etkisi yoktu. Kombinasyon rejimleri, en çok kullanılan iki antibiyotik olan meropenem ve polimiksinler ile kombinasyon şekline göre sınıflandırıldığında gruplar arasında klinik ve laboratuvar yanıtları arasında fark yoktu. Fosfomisin içeren kombinasyon rejiminin kullanım süresi klinik yanıt alınan hastalarda 10 (4-47) gün, klinik yanıt alınmayan hastalarda 9 (3-23) gün olup klinik yanıt alınan hastalarda istatistiksel anlamlılık sınırında olup daha yüksekti **(p=0,054)**.

Fosfomisin agar dilüsyon, kolistin ve meropenem SMD MİK değerleri klinik yanıt alınan hastalarda klinik yanıt alınmayan hastalara göre daha düşük olup bu farklılık sadece fosfomisin agar dilüsyon için istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla **p<0,001**, p=0,21, p=0,87). Antibiyotik MİK değerleri ortancaları arasında laboratuar yanıt alınan ve alınmayan hastalarda anlamlı fark yoktu.

Üç yıllık süre içinde yıllara göre klinik yanıt oranlarına bakıldığında klinik yanıt oranı 1. periyotta %63,6 (7/11), 2. periyotta %69,2 (18/26), 3. periyotta %46,7 (7/15) olup arada anlamlı fark yoktu (p=0,35).

Hastaların klinik ve laboratuvar yanıtlarına ait veriler Tablo 6.11 ve Tablo 6.12'de detaylandırılmıştır.

Tablo 6.11. KDKP ilişkili KDİ olan hastalarda demografik veriler ve tedavi ilişkili klinik ve laboratuvar yanıt oranları

	Klinik yanıt (%)	***p***	**Laboratuvar yanıt (%)**	***p***
Tüm hastalar (N=52)	%61,5		%84,6	
QPitt skoru				
< 2	%79,2	0,16[α]	%87,5	0,71[ß]
≥ 2	%46,4		%82,1	
PBS				
< 4	%76	0,39[α]	%88	0,7[ß]
≥ 4	%48,1		%81,5	
INCREMENT-CPE skoru				
0-7	%70,6	0,35[α]	%82,4	1[ß]
≥ 8	%57,1		%85,7	
Kan dolaşımı infeksiyon türü				
Primer	%80	*	%80	*
Sekonder	%59,6		%85,1	
Kan dolaşımı infeksiyonu kaynağı				
Katater ilişkili	%60		%84	
İntraabdominal	%77,8	*	%88,9	*
Alt solunum yolu	%37,5		%87,5	
Üriner sistem	%75		%75	
DYDİ	%0		%100	
Fosfomisin kombinasyon sayısı				
3lü kombinasyon	%50	0,11[α]	%79,2	0,44[ß]
2li kombinasyon	%71,4		%89,3	
Fosfomisin dozu				
Normal doz	%58,1	0,62[α]	%83,9	1[ß]
Yüksek doz	%65		%85	
Kombinasyon tedavileri				
Meropenem içeren /polimiksin içermeyen	%68,2		%90,9	
Polimiksin içeren/ meropenem içermeyen	%54,5	0,68[α]	%81,8	0,31[α]
Meropenem ve polimiksin içeren	%57,1		%71,4	

[α]Pearson Ki-kare testi, [ß]Fisher's exact testi, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, DYDİ; deri yumuşak doku infeksiyonu
*İstatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle p değeri verilememiştir.

Tablo 6.12. KDKP ilişkili KDİ olan hastalarda skorlamalar, hastane yatış süreleri ile klinik ve laboratuvar yanıt ilişkileri

	Klinik yanıt		**p**	**Laboratuar yanıt**		**p**
	Var Ort (min-max) / Ort ± SS	**Yok Ort (min-max) / Ort ± SS**		**Var Ort (min-max) / Ort ± SS**	**Yok Ort (min-max) / Ort ± SS**	
Charlson komorbidite indeksi	6,34 ± 3,14	5,15 ± 2,68	0,16€	6,09±3,01	4,75±2,91	,25€
QPitt	**1 (0-4)**	**2 (0-3)**	**,032©**	1 (0-4)	2 (0-3)	,55©
PBS	**3 (0-8)**	**5,5 (1-8)**	**,007©**	3,5 (0-8)	5 (1-8)	,37©
INCREMENT CPE skoru	**8 (3-15)**	**11,5 (3-15)**	**,064©**	8 (3-15)	9,5 (6-15)	,71©
KDİ öncesi toplam hastane yatış süresi (gün)	26,5(2-187)	35 (1-211)	,52©	26,5(1-187)	41 (2-211)	,10©
KDİ öncesi YBÜ yatış süresi (gün)	17 (1-184)	25,5(2-208)	**,**21©	19 (1-184)	29(8-208)	,35©
Fosfomisinli kombinasyon tedavi süresi (gün)	**10 (4-47)**	**9 (3-23)**	**,054©**	10 (4-47)	6,5 (3-34)	,22©
Fosfomisin agar dilüsyon MİK (mg/L)	**32 (8-256)**	**256 (16-256)**	**<0,001©**	-	-	-
Kolistin SMD MİK (mg/L)	4 (0,06-256)	16 (0,25-256)	0,21©	-	-	-
Meropenem SMD MİK (mg/L)	16 (0,25-256)	32 (1-128)	0,87©	-	-	-

€ Student T Test © Mann-Whitney U testi, KDİ; Kan dolaşımı infeksiyonu, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

Fosfomisin ve meropenem kombinasyon tedavisi alan hastalarda meropenem ve fosfomisin CB çalışması sonucunda hastaların 6'sında sinerji, 7'sinde aditif etki olmak üzere %40,6 (13/32)'sında olumlu etkileşim izlendi. İndifferan sonuç alınanların oranı %59,4'tü. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin ve meropenem kombinasyon tedavisi alan hastalarda kinik yanıt oranları; fosfomisin ve meropenem etkileşimi in vitro sinerjistik olanlarda %50, aditif olanlarda %85,7, indifferan olanlarda %52,6 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,27). Olumlu etkileşim (sinerji + aditif) olanlardaki klinik yanıt oranı (%69,2) indifferan olanlardaki klinik yanıt oranından (%52,6) yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,34).

CB yöntemi ile in vitro etkileşimler FİKİ'ye göre sınıflandığında $FİKİ_{(F+M)} < 2$ olan KKP izolatlarının etken olduğu infeksiyonlarda fosfomisin ve meropenem içeren kombinasyon tedavisine klinik yanıt oranı (%70,8), $FİKİ_{(F+M)} \geq 2$ olanların etken olduğu infeksiyonlardaki

klinik yanıt oranından (%25) anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,038). $FİKİ_{(F+M)}$ ortancası ise klinik yanıt alınan hastalarda yanıt alınmayanlara göre daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve her iki değer de indifferan etkileşim sınıflamasına karşılık gelmekteydi.

Fosfomisin ve polimiksin kombinasyon tedavisi alan hastalarda kolistin ve fosfomisin CB çalışması sonucu hastaların %19 (4/21)'unda sinerji, %19 (4/21)'unda aditif etki olmak üzere %38,1 (8/21)'inde olumlu etkileşim izlendi. İndefferan sonuç alınanların oranı %61,9 (13/21) idi. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin ve polimiksin içeren tedavi alan hastalarda kinik yanıt oranları; fosfomisin ve kolistin in vitro sinerjistik olanlarda %25 (1/4), aditif olanlarda %100, indifferan olanlarda %53,8 olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,093). Olumlu etkileşim (sinerji + aditif) olanlardaki klinik yanıt oranı (%62,5) indifferan olanlardaki klinik yanıt oranından (%53,8) yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1).

CB yöntemi ile in vitro etkileşimler FİKİ'ye göre sınıflandığında $FİKİ_{(F+K)} <2$ olan KKP izolatlarının etken olduğu infeksiyonlarda fosfomisin ve polimiksin kombinasyon tedavisine klinik yanıt oranı (%61,5), $FİKİ_{(F+K)} \geq 2$ olanların etken olduğu infeksiyonlardaki klinik yanıt oranından (%50) daha yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi (p=0,67). $FİKİ_{(F+K)}$ ortancası ise klinik yanıt alınan hastalarda yanıt alınmayanlara göre daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa yansımamıştı ve her iki değer de indifferan etkileşim sınıflamasına karşılık gelmekteydi.

Almış olduğu kombinasyon tedavisi içinde fosfomisinle sinerji durumu en az 1 ajan için değerlendirilebilen 42 hastanın KDİ etkeni olan KKP izolatları için sinerji durumu ve klinik yanıt oranları karşılaştırıldı. Fosfomisin, meropenem ve polimiksin kombinasyonu almış olan hastalar için fosfomisin-meropenem veya fosfomisin-kolistin sinerji testi sonuçlarından daha olumlu olan değerlendirmeye alındı. Klinik yanıt oranları; fosfomisinle en az 1 ajanla in vitro sinerjik olanlarda %58,3 (7/12), aditif olanlarda %100 (7/7), indifferan olanlarda %52,2 (12/23) idi. Olumlu etkileşim olan izolatlarla infekte hastalarda klinik yanıt oranı (%62,5), indifferan olanlardan daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,15). FİKİ <2 durumunda klinik yanıt oranları benzer şekilde FİKİ ≥ 2 olanlardan daha fazlaydı ancak bu fark da istatistiksel anlamlılığa yansımadı (p=0,14). FİKİ ortalaması klinik yanıt alınan hastalarda daha düşük olmakla beraber bu fark anlamlı değildi (p=0,27). Sinerji test sonuçları ve klinik yanıt oranları Tablo 6.12'de özetlenmiştir.

Tablo 6.13. Sinerji test sonuçlarına göre klinik yanıt oranları

CB sıvımikrodilüsyon ile in vitro sinerji		Klinik yanıt		p
		Var %/ort (min-maks)/ort ±SS	**Yok** %/ort (min-maks) /ort ±SS	
Fosfomisin ve meropeenem (n=32)	**Sinerji test sonucu**			
	Olumlu etkileşim	**%69,2 (9/13)**	%30,8 (4/13)	0,34$^{\alpha}$
	İndifferan etkileşim	**%52,6 (10/19)**	%47,4 (9/10)	
	FİKİ;			
	<2	**%70,8(17/24)**	%29,2 (7/24)	**0,038**$^{\beta}$
	≥2	**%25(2/8)**	%75 (6/8)	
	FİKİ	1,25 (0,31-3)	1,5 (0,38-3)	0,23$^{©}$
Fosfomisin ve kolistin (n=21)	**Sinerji test sonucu**			
	Olumlu etkileşim	**%62,5 (5/8)**	%37,5(3/8)	1$^{\beta}$
	İndifferan etkileşim	**%53,8 (7/13)**	%46,2 (6/13)	
	FİKİ;			
	<2	**%61,5 (8/13)**	%38,5 (5/13)	0,67$^{\beta}$
	≥2	**%50 (4/8)**	%50 (4/8)	
	FİKİ	1,25 (0,13-2)	1,5 (0,13-2,25)	0,75$^{©}$
Aldığı tedavide en olumlu sonuç (n=42)	**Sinerji test sonucu**			
	Olumlu etkileşim	%73,7 (14/19)	%26,3 (5/19)	0,15$^{\alpha}$
	İndifferan etkileşim	%52,2 (12/23)	%47,8 (11/23)	
	FİKİ;			
	<2	%68,8 (22/32)	%31,3 (10/32)	0,14$^{\beta}$
	≥2	%40 (4/10)	%60 (6/10)	
	FİKİ	1,09 ± 0,67	1,35 ± 0,825	0,27$^{£}$

α: Pearson Ki-kare testi, β: Fisher's exact test, © Mann-Whitney U testi, £:Student T Test
Olumlu etkileşim; sinerjik veya aditif etkileşim

Fosfomisin ve meropenem kombinasyon tedavisi alan hastalar içinde meropenem MİK ≤ 2 mg/L olan 4 hastanın tamamında klinik yanıt alınmıştı. MİK;4/8 mg/L olanlarda klinik yanıt oranı %50 (4/8), MİK ≥ 16 mg/L olanlarda klinik yanıt oranı ise %57,7 (15/26) idi. Klinik yanıt oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,21). Fosfomisin ve polimiksin kombinasyon tedavisi alan hastalar içinde ise kolistin MİK ≤ 2 mg/L olanlarda klinik yanıt oranı %54,5 (6/11), >2 mg/L olanlarda ise klinik yanıt oranı %57,1 (8/14) idi. Arada anlamlı fark yoktu (p=1).

KDİ tedavisinde fosfomisin, polimiksin ve meropenem şeklinde 3'lü kombinasyon kullanılan ve in vitro sinerji testleri yapılabilen hastaların klinik yanıt ve sinerji sonuçları Tablo 6.13'te verilmiştir.

Tablo 6.14. Fosfomisin-polimiksin-meropenem kombinasyon tedavisi alan hastalarda in vitro sinerji sonuçları ve klinik yanıt durumları

Hasta nu.	Klinik yanıt	İn vitro fosfomisin meropenem sinerjisi	İn vitro fosfomisin, kolistin sinerjisi
1	Yok	İndifferan	İndifferan
7	Var	İndifferan	İndifferan
10	Var	Sinerjik	İndifferan
11	Yok	Sinerjik	İndifferan
19	Var	İndifferan	Aditif
37	Yok	Aditif	Sinerjik
40	Var	Sinerjik	İndifferan
41	Yok	Sinerjik	Sinerjik
46	Var	İndefferan	İndifferan

Klinik yanıtsızlığa etki eden faktörlerin belirlenmesi için yapılan çok değişkenli analizlerde in vitro olumlu etkileşim olmaması, klinik yanıtsızlıkla ilişkili saptanmadı (OR:0,48 %95 GA:0,77-2,156 p=0,29). PBS'nin yüksek olması (OR:1,8, %95 GA:1,032-3,144 p=0,038) ve fosfomisin agar dilüsyon MİK değerinin artışı klinik yanıtsızlıkla anlamlı şekilde ilişkili bulundu (OR:1,010, %95 GA:1,003-1,018 p=0,009). Klinik yanıtsızlık durumuyla ilişkili yapılan çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 6.15'te özetlenmiştir.

Tablo 6.15. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi kullanılan hastalarda klinik yanıtsızlıkla ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları

Toplam popülasyon (N=42)	**Çok değişkenli analizler[α]**		
	OR	**%95 GA**	**P**
Pitt bakteriyemi skoru	1,801	1,032-3,144	**0,038***
INCREMENT CPE skoru	0,776	0,546-1,103	0,158
Fosfomisin AD MİK	1,010	1,003-1,018	**0,009***
İn vitro olumlu etkileşim olmaması	0,408	0,77-2,156	0,291

α: Lojistik regresyon analizi, AD: agar dilüsyon, OR: Odds oranı

6.6. Mikrobiyolojik Yanıt Oranları

KKP ilişkili KDİ nedeniyle fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda mikrobiyolojik yanıt oranı %63,5 (33/52) olup kontrol kan kültürü alınmamış olması nedeniyle 11 hastada mikrobiyolojik yanıt değerlendirilemedi. Mikrobiyolojik yanıt alınan hastalarda yanıt alınma süre ortancası (min-max); 4 (1-8) gündü. Mikrobiyolojik yanıt alınan hastaların 10'unda gönderilen kontrol kan kültürü ilk üremeden en az 72 saat sonra olup arada kontrol kan kültürü yoktu ve bu hastaların mikrobiyoloij yanıt süresi ortancası (min-max) ise 5,5 (3-8) gündü.

Kan dolaşımı infeksiyonu türleri, kombinasyon tedavisindeki antibiyotik sayısı, fosfomisin dozu, kombinasyon içerikleri ile mikrobiyolojik yanıt oranları örneklemlerdeki hasta sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırmalı bir şekilde değerlendirilemedi. KDİ gelişimi öncesi toplam hastane yatış ve varsa YBÜ yatış süreleri mikrobiyolojik yanıt olmayan grupta mikrobiyolojik yanıt olan gruba göre daha uzundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,17, p=0,14). Fosfomisin içeren kombinasyon rejimi kullanım süresi ile mikrobiyolojik yanıt varlığı arasında da istatistiksel anlamlılık yoktu.

Mikrobiyolojik yanıt oranları bilinmeyen hastalar analiz dışı tutulduğunda mikrobiyolojik yanıt olan ve olmayan hastaların fosfomisin agar dilüsyon, kolistin SMD ve meropenem SMD MİK ortancaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,15, p=0,5, p=0,165)

Aldığı tedavi için sinerji varlığı değerlendirilebilen 42 hastada in vitro olumlu etkileşim (aditif ya da sinerjik) olanlarda mikrobiyolojik yanıt oranı %73,7 (14/19), indifferan etkileşim olanlardaki mikrobiyolojik yanıt oranı %52,2 (12/23)'den daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,68)

Mikrobiyolojik yanıt oranları ve ilişkili faktörler tablo Tablo 6.16'da detaylandırılmıştır.

Tablo 6.16. KKP ilişkili KDİ olan hastalarda mikrobiyolojik yanıt oranları

	Mikrobiyolojik yanıt			p
	Var (%) Ort (min-max) / Ort ± SS	**Yok (%) Ort (min-max) / Ort ± SS**	**Bilinmiyor (%) Ort (min-max) / Ort ± SS**	
Tüm hastalar (N=52)	%63,5	%15,4	%21,2	
Kan dolaşımı infeksiyon türü				
Primer	%80	%0	%20	*
Sekonder	%61,7	%17	%21,3	
Kan dolaşımı infeksiyonu kaynağı				
Katater ilişkili	%64	%12	%24	
İntraabdominal	%66,7	%22,2	%11,1	
Alt solunum yolu	%37,5	%37,5	%25	*
Üriner sistem	%100	%0	%0	
DYDİ	%0	%0	%100	
Fosfomisin kombinasyon sayısı				
3'lü kombinasyon	%54,2	%25	%20,8	*
2'li kombinasyon	%71,4	%7,1	%21,4	
Fosfomisin dozu[a]				
Normal doz	%61,3	%19,4	%19,4	*
Yüksek doz	%65	%10	%25	
Kombinasyon tedavileri				
Meropenem içeren /polimiksin içermeyen	%68,2	%13,6	%18,2	
Polimiksin içeren/ meropenem içermeyen	%63,6	%9,1	%27,3	
Meropenem ve polimiksin içeren	%57,1	%21,4	%21,4	*
KDİ öncesi toplam hastane yatış süresi (gün)	24 (2-187)	31 (13-126)	52 (1-211)	,178[£]
KDİ öncesi YBÜ yatış süresi (gün)	17 (1-184)	32,5 (7-126)	26,5 (8-208)	,141[£]
Fosfomisinli kombinasyon tedavi süresi (gün)	10 (3-47)	11,5(7-40)	8(3-34)	0,22[£]
Alınan tedavide in vitro sinerji durumu (n=42)				
Olumlu etkileşim	%73,7	%15,8	%10,5	*
İndifferan etkileşim	%52,2	%21,7	%26,1	

[£] Independent Samples Kruskal_Wallis testi

a.Düşük doz kullanan 1 hastada mikrobiyolojik yanıt alınmıştır.

* İstatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle p değeri verilememiştir.

6.7. KKP İlişkili KDİ Olan Hastalarda Mortalite Oranları ve Mortalite ile İlişkili Faktörler

KKP ilişkili KDİ nedeniyle fosfomisin içeren kombinasyon rejimi alan 52 hastada 14 günlük mortalite %21,2, 30 günlük mortalite ise %40,4 olarak izlendi. Cinsiyetler arasında 14 günlük mortalite (p=0,96) ve 30 günlük mortalite (p=0,86) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemekle beraber 30 günlük mortalite oranı kadınlarda yüksekti. 14 gün sonunda mortal seyreden hastaların yaş ortalaması (37,8 ± 13,9) ile sağ kalan hastaların yaş

ortalaması (67,5 ± 16,4) benzerdi (p=0,94). Otuz günün sonunda mortal seyreden hastaların yaş ortalaması (69,3 ± 14) sağ kalanlardan (66,3 ± 17,08) daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,51).

On dört ve 30 günlük mortalite oranları; hematolojik malignite, solid organ malignitesi, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve immunsupresyon varlığı durumunda daha yüksekti. Hipertansiyon ve steroid kullanımı olanlarda 30 günlük mortalite oranı olmayanlara göre daha yüksekti. Ancak hiçbir komorbiditede, 14 günlük mortalite veya 30 günlük mortalite oranı olmayanlara göre anlamlı bir farka sebep olmadı. Charlson komorbidite indeksi ortalaması 14 gün sonunda exitus olanlarda (6,27 ± 2,37), sağ kalanlara (5,78 ± 3,17) göre daha yüksek olmakla beraber aradaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,63). Benzer şekilde 30 gün sonunda exitus olan hastalarda Charlson komorbidite skoru ortalaması (6,62 ± 2,5), sağ kalanlara göre (5,39 ± 3,2) daha yüksek olup bu fark da anlamlı değildi (p=0,15).

KDİ anında servis ya da yoğun bakımda yatan hastaların 14 günlük ve 30 günlük mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. KDİ gelişimi öncesi toplam hastane yatış ya da varsa yoğun bakım yatış süreleri arasında da sağ kalan ve mortal seyreden hastalar arasında fark görülmedi.

Son 3 ay içerisinde >48 saat antibiyotik kullanım öyküsü olan 50 hastanın 14 günlük mortalite oranı %22, 30 günlük mortalite oranı %40'tı. Son 3 ayda hastane yatış hikâyesi bulunan hastaların 14 ve 30 günlük mortaliteleri olmayanlara kıyasla sırasıyla %24 ve %45,9 oranla daha yüksekti. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=1, p=0.27). Son 3 ay içerisinde cerrahi girişim olan ve olmayan hastaların ise 14 ya da 30 günlük mortalite oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Kaynağı belirlenemeyen KDİ olan 5 hastanın 1 tanesi mortal seyretti. Primer kan dolaşımı infeksiyonunun 14 ve 30 günlük mortalite oranı %20 bulundu. Kaynağı belirlenen / sekonder infeksiyonların ise 14 günlük mortalite oranı %21,3 (10/47), 30 günlük mortalite oranı %42,6 (20/27) olarak bulundu. Primer ve sekonder infeksiyonlarda 14 günlük mortalite oranları benzer olmakla beraber sekonder infeksiyonların 30 günlük mortalite oranı 2 kat daha yüksekti. Ancak primer infeksiyonda hasta sayısının belirgin düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Sekonder infeksiyon tiplerinde 14 ve 30 günlük mortalite oranları sırası ile katater ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında %16 (4/25) ve %32 (8/25), intraabdominal infeksiyonlarda %22(2/9) ve %44 (4/9), pnömonilerde %37,5 (3/8) ve %87,5

(7/8) idi. Dört üriner sistem infeksiyonunun hiçbiri mortal seyretmedi. Bir yumuşak doku infeksiyonu kaynaklı KDİ ise 30. günde kaybedildi.

Bakteriyemi ilişkili skorlamalar ve mortalite oranları incelendiğinde qPitt skoru ≥2 olanlarda <2 olanlara göre, PBS ≥4 olanlarda <4 olanlara göre, INCREMENT CPE skoru ≥ 8 olanlarda <8 olanlara göre 14 ve 30 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bunlardan sadece INCREMENT CPE skoru ≥ 8 olan hastalarda 30. gün mortalitesi %51,4 olup <8 olanlara kıyasla, qPitt skorlaması ≥2 olanlarda 14. gün mortalitesi %32,1 olup <2 olanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı (sırasıyla p=0,036 ve p=0,02).

Skorlamalar ortalama ve ortanca değerlerine göre değerlendirildiğinde 14 ve 30 günün sonunda eksitus olan hastalarda qPitt ve INCREMENT CPE skoru ortancaları ve PBS, APACHE – II skoru ortalamaları sağ kalanlara göre daha yüksekti. PBS ortalaması ve INCREMENT CPE skoru ortancasında hem 14 gün hem de 30 gün sonunda görülen yükseklikler istatistiksel olarak anlamlıyken, qPitt skoru ortancasında sadece 30 gün sonunda görülen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

Fosfomisini iki ayrı ajanla 3'lü kombinasyon şeklinde kullanan hastalardaki 14 ve 30 günlük mortalite oranları ile fosfomisini tek bir ajanla 2'li kombinasyon şeklinde kullanan hastalara göre daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Meropenem olmaksızın polimiksin ve fosfomisin içeren rejimlerde 14 ve 30 günlük mortalite oranı, polimiksin olmadan meropenem ve fosfomisin içeren ve polimiksin, meropenem ve fosfomisin içeren kombinasyonlardan daha düşüktü. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa yansımamıştı. Fosfomisin düşük doz kullanılan 1 hasta 14 gün hayatta kalmıştı, ancak 30. günden önce kaybedilmişti. Yüksek ve normal doz fosfomisin kullanılan hastaların ise 14 ve 30 günlük mortalite oranları arasında anlamlı fark yoktu. 14 gün içinde sağ kalan hastaların tedavi süresi ortancası (11 (3-47) gün), kaybedilen hastaların tedavi süresi ortancasından (5 (3-12) gün) anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,001). Aynı şekilde 30 gün içinde sağ kalan hastaların tedavi süresi ortancası (12(3-47) gün), kaybedilen hastaların tedavi süresi ortancasından (8 (3-19) gün) anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,007).

14 ve 30 günde mortalite ile sonuçlanan KDİ etkeni KKP izolatlarında 256 fosfomisin agar dilüsyon ortancası (min-maks); 256 (8-256) mg/L olup sağ kalan hastalarınn ortancası olan 64 (8-256) mg/L'dan daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla

p=0,48, p=0,56). Kolistin MİK ortancası 14 günde mortal seyreden hastaların suşlarında 4 (0,5-256) mg/L, 14 gün sonunda sağ olanlarda 16 (0,06-256) mg/L idi ve arada anlamlı fark yoktu (p=0,52). 30 günde mortal seyreden hastalarda ise kolistin MİK ortancası 32 (0,5-256) mg/L olup sağ kalan hastaların ortancasından (16 mg/L) anlamlı şekilde daha yüksekti (**p=0,029**). Meropenem MİK ortancaları hem 14 gün hem de 30 günde mortal seyreden hastalarda 32 mg/L olup sağ kalanların ortancalarından daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel anlamlı izlenmedi (sırasıyla p=0,19, p=0,95).

Üç yıllık süre içinde yıllara göre 14/30 günlük mortalite oranlarına bakıldığında 1, periyotta %27,3(3/11) / %45,5 (5/11), 2. periyotta %15,4 (4/26) /%42,3(11/26), 3. periyotta %26,7 (4/15) / %33,3(5/15) olup arada anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,59 ve p=0,79).

Fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri içinde aldığı tedavide etken KKP izolatı için en az 1 ajanla in vitro fosfomisin sinerjisi değerlendirilen 42 hastada olumlu etkileşim görülenlerde 14 günlük mortalite oranı %21,1(4/19), 30 günlük mortalite oranı %31,6 (6/19) indifferan etkileşim görülenlerde 14 günlük mortalite oranı %17,4 (4/23), 30 günlük mortalite oranı %43,5 (10/23) idi. İndifferan etkileşimde 30 günlük mortalite oranı olumlu etkileşimlerden daha fazla olmakla beraber sinerji durumu ve 14-30 günlük mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Hastaların demografik verileri, KDİ anındaki laboratuar verileri, fosfomisin kullanımıyla ilişkili veriler ve sinerji durumlarının mortalite oranları ve karşılaştırmaları Tablo 6.17 ve Tablo 6.18'da ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Tablo 6.17. KKP ilişkili KDİ olan hastalarda demografik verilere göre mortalite oranları

	14 günlük mortalite (%)	**p**	**30 günlük mortalite (%)**	**p**
Tüm hastalar (N=52)	%21,2		%40	
Cinsiyet				
Kadın	%20,8	0,96[α]	%42	0,86[α]
Erkek	%21,4		%39	
Hipertansiyon				
Var	%18	0,53[α]	**%50**	0,12[α]
Yok	%25		**%29**	
Diabetes mellitus				
Var	%14,3	0,7[β]	%35,7	0,67[α]
Yok	%24		%42,1	
Solid organ malignitesi				
Var	%25	0,71[β]	**%50**	0,34[α]
Yok	%19,4		**%36,1**	
Hematolojik malignite				
Var	**%42,9**	0,15[β]	**%57,1**	*
Yok	**%17,8**		**%37,8**	

Tablo 6.17. (devam) KKP ilişkili KDİ olan hastalarda demografik verilere göre mortalite oranları

Kronik akciğer hastalığı				
Var	**%33,3**	0,37[ß]	**%44,4**	1[ß]
Yok	**%18,6**		**%39,5**	
Kronik kalp hastalığı				
Var	%23,5	1[ß]	%41,2	0,93[a]
Yok	%20		%40	
Kronik böbrek hastalığı				
Var	**%50**	*	**%50**	*
Yok	**%18,8**		**%39,6**	
Demans				
Var	%0	*	%33,3	0,72[ß]
Yok	%25,6		%41,9	
İmmunsupresyon				
Var	**%31,6**	0,18[ß]	**%52,6**	0,17[a]
Yok	**%15,2**		**%33,3**	
Steroid kullanımı				
Var	%20	1[ß]	**%60**	0,28[ß]
Yok	%21,4		**%35,7**	
QPitt skoru				
< 2	**%8,3**	**0,036[a]**	**%29,2**	0,12[a]
≥ 2	**%32,1**		**%50**	
PBS				
< 4	**%16**	0,38[a]	**%36**	0,53[a]
≥ 4	**%25,9**		**%44,4**	
INCREMENT-CPE skoru				
0-7	**%5,9**	0,78[ß]	**%17,6**	**0,02[a]**
≥ 8	**%26,8**		**%51,4**	
Yatış birimi				
Servis	%22,7	1[ß]	%41	0,94[a]
Yoğun bakım	%20		%40	
Kan dolaşımı infeksiyon türü				
Primer	%20	*	%20	*
Sekonder	%21,3		%42,6	
Son 3 ayda hastane yatışı				
Var	%24,3	1[ß]	%45,9	0,27[ß]
Yok	%22,2		%22,2	
Son 3 ayda cerrahi girişim				
Var	%18,2	0,28 [ß]	%39,4	0,63[a]
Yok	%33,3		%46,7	
Fosfomisin kombinasyon sayısı				
3lü kombinasyon	**%29,2**	0,19[a]	**%50**	0,19[a]
2li kombinasyon	**%14,3**		**%32,1**	
Fosfomisin dozu				
Normal doz	%22,6	0,82[a]	%38,7	0,92[a]
Yüksek doz	%20		%40	
Kombinasyon tedavileri				
Meropenem içeren /polimiksin içermeyen	%18,2		%50	
Polimiksin içeren/ meropenem içermeyen	%9,1	0,24[a]	%18,2	0,2[a]
Meropenem ve polimiksin içeren	%35,7		%42,9	
Aldığı tedavide in vitro sinerji durumu				
Olumlu etkileşim	%21	1[ß]	%31,6	0,43[a]
İndifferan etkileşim	%17,4		%43,5	

[a]Pearson Ki-kare testi, [ß]Fisher's exact testi, PBS: Pitt bakteriyemi skoru

*İstatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle p değeri verilememiştir.

Tablo 6.18. KKP ilişkili KDİ anındaki skorlamalar, hastane yatış süreleri ve mortalite ile ilişkileri

	14 günlük sağkalım			30 günlük sağkalım		
	Sağ Ort (min-max) / Ort ± SS	**Exitus** Ort (min-max) / Ort ± SS	***p***	**Sağ** Ort (min-max) / Ort ± SS	**Exitus** Ort (min-max) / Ort ± SS	***p***
Charlson komorbidite indeksi	5,78 ± 3,17	6,27 ± 2,37	,63€	5,39±3,22	6,62±2,56	,14€
QPitt	1 (0-4)	2 (0-3)	**,063**©	1 (0-4)	**2** (0-4)	**,019**©
PBS	3,54 ± 2,55	**5,55** ± 2,65	**,026**€	3,19 ± 2,38	**5,10** ± 2,73	**,011**€
INCREMENT CPE skoru	8 (3-15)	**15** (3-15)	**,017**©	8 (3-15)	**12** (3-15)	**,002**©
APACHE -2	23,67± 4,35	26,17 ± 4,35	**,045**€	22,5 ± 7,84	**26,67** ± 5,2	**,012**€
KDİ öncesi toplam hastane yatış süresi (gün)	29 (2-211)	28 (1-108)	,69©	30 (2-187)	25 (1-211)	**,**57©
KDİ öncesi YBÜ yatış süresi (gün)	18 (1-208)	29 (7-42)	,55©	21 (1-184)	19 (2-208)	,87©
Fosfomisinli kombinasyon tedavi süresi (gün)	11 (3-47)	5 (3-12)	**,001**©	12 (3-47)	8 (3-19)	**,007**©
Fosfomisin agar dilüsyon MİK (mg/L)	64 (8-256)	256 (8-256)	0,48©	64 (8-256)	256 (8-256)	0,56©
Kolistin SMD MİK (mg/L)	16 (0,06-256)	4 (0,5-256)	0,52©	**4 (0,06-256)**	**32 (0,5-256)**	**0,029** ©
Meropenem SMD MİK (mg/L)	16 (0,25-256)	32 (0,25-128)	0,189©	16(1-256)	32 (0,25-256)	0,95©

€ Student T Test© Mann-Whitney U testi, KDİ; Kan dolaşımı infeksiyonu, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

KDİ tanısı konmasını sağlayan ilk kültürün alındığı gün hastaların trombosit sayısı ortalaması 14 ve 30. günlerde mortal seyreden hastalarda sağ kalanlara göre daha düşük olup bu fark 14 günlük mortalitede anlamlıydı (p=0,018). 14 gün içerisinde exitus olan hastaların sodyum değeri ortalaması (141,9±5,92), 14 gün sonunda sağ kalanlarınkine (138,26±4,92) göre daha yüksek olup bu fark anlamlıydı (p=0,04). Ancak bu anlamlı farklılık 30 gün içerisinde eksitus olanlar ve sağ kalanlar arasında yoktu. Benzer şekilde CRP ortalaması da 14 gün içinde eksitus olanlarda sağ kalanlara göre daha yüksekti (p=0,014) ancak bu fark 30 günlük mortalitede izlenmedi. Prokalsitonin ortancası 14 ve 30. günlerde mortal seyreden hastalarda sağ kalanlara göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde BUN ortanca değerleri 14 ve 30. günlerde mortal seyreden hastalarda sağ kalanlara göre daha olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer laboratuar parametreleri arasında 14 ve 30 gün içerisinde sağ kalan ya da kaybedilen hastaların oranları arasında farlılık yoktu. Laboratuar parametreleri ve mortalite oranları ile ilişkileri Tablo 6.18'de özetlenmiştir.

Tablo 6.19. KKP ilişkili KDİ tanı günündeki laboratuar parametreleri ve mortalite ilişkisi

	14 günlük sağkalım			30 günlük sağkalım		
	Sağ Ort (min-max) / Ort ± SS	**Exitus** Ort (min-max) / Ort ± SS	***p***	**Sağ** Ort (min-max) / Ort ± SS	**Exitus** Ort (min-max) / Ort ± SS	***p***
Lökosit sayısı (mm^3)	11.202±6926,1	12.152,7±11463	,79€	11.084±7791	11.567,7±3287,3	,85€
Nötrofil sayısı (mm^3)	9281±6367,7	10638± 10617,7	,60€	9196,7±7101,6	9545,5±3485	,88€
NLR	7,87 (0-47,8)	8,11 (0-24,18)	,68©	6,66 (0-47,8)	8,94 (0-32,7)	,93©
Trombosit ($x10^3$ mm^3)	233,8±150,8	116,45±84,72	**,018**€	241,42±164,2	208,7± 101,6	**,057**€
BUN (mg/dl)	23 (3-84)	31 (8-70)	,37©	21 (3-79)	31 (8-84)	**,057**©
Sodyum (mmol/l)	138,26±4,92	141,9±5,92	**,04**€	138± 5,16	138,9±4,3	,64€
Potasyum (mmol/l)	3,8±0,68	3,46±0,59	,13€	3,8±0,7	3,63±0,64	,34€
ALT (IU/l)	27 (4-296)	26 (8-129)	,78©	29 (9-296)	26 (4-129)	,63©
AST (IU/l)	37 (8-346)	38 (11-195)	,96©	33(8-346)	38(11-195)	,46©
Albümin (g/dl)	2,6±0,35	2,51±0,4	,52€	2,65±0,29	3,63±0,64	,12€
LDH (IU/l)	225 (83-591)	288 (120-1041)	,22©	219(83-591)	274(120-1041)	,17©
CRP (mg/l)	116,29±71,57	182,7±93,38	**,014**€	119,68± 75,4	106,46± 61,6	,62€
Prokalsitonin (ng/ml)	0,78 (0,02-100)	2,62 (0,54 -93,85)	,18©	1,52(0,02-72,1)	1,8(0,11-100)	,65©

€ Student T Test© Mann-Whitney U testi, SS: standart sapma, BUN: Kan üre azotu, NLR: nötrofil lenfosit oranı, CRP: C reaktif protein

Mortaliteyi etkileyen faktörlere yönelik çok değişkenli analiz yapıldığında 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktör bulunmadı. Kolistin MİK (OR:1,01, %95 GA:1,002-1,022 p=0,024) ve PBS (OR:1,39, %95 GA:1,022-1,893, p=0,036) yüksekliği ise 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu.

Tablo 6.20. KKP ilişkili KDİ tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi kullanılan hastalarda 14 ve 30 günlük mortalite ile ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları

Toplam popülasyon (N=42)	**Çok değişkenli analizler[α]**					
	14 günlük mortalite			**30 günlük mortalite**		
	OR	**%95 GA**	**P**	**OR**	**%95 GA**	**P**
Pitt bakteriyemi skoru	1,154	0,852-1,563	0,35	**1,391**	**1,022-1,893**	**0,036***
Fosfomisin AD MİK ≥64 mg/L	0,51	0,086-3,086	0,46	1,86	0,35-9,74	0,46
İn vitro olumlu etkileşim olmaması	0,67	0,135-3,322	0,625	1,79	0,39-8,28	0,45
Kolistin MİK	-	-	-	**1,012**	**1,002-1,022**	**0,024***

α: Lojistik regresyon analizi, AD: agar dilüsyon, OR: Odds oranı

7. TARTIŞMA

Karbapenemaz pozitif *K. pneumoniae* ile gelişen infeksiyon sıklığı giderek artmakla beraber bu etkene karşı kullanılabilecek etkili antibiyotik seçeneği azalmaktadır (121, 122). Kolistin ya da aminoglikozit dirençli etkenler varlığında ya da toksisite gibi duyarlı olsa da bu ajanların kullanılamadığı durumlarda KDİ gibi ciddi infeksiyonların tedavisinde bakterisidal etkili fosfomisin; ß-laktamlar, polimiksinler ya da aminoglikozitlerle kombine şekilde etkin bir tedavi alternatifi olabilir (107, 123).

Literatürde KKP infeksiyonlarında fosfomisin ile farklı antibiyotik kombinasyonlarının in vitro sinerjisini ya da gerçek yaşamda klinik yanıtlarını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız in vitro sinerji ve klinik yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışmadan biri olmakla beraber fosfomisin içeren kombinasyonlar için bu ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza antibiyotikler arası dokuya geçiş oranlarının farklı olması göz önünde bulundurularak in vivo elde edilen ilaç konsantrasyonlarının in vitro elde edilen konsantrasyon ve etkileşimleri en optimal şekilde yansıtabilmesi ve heterojenliğin azaltılabilmesi için sadece KKP'nin etken olduğu kan dolaşımı infeksiyonları dâhil edildi.

Çalışmada EUCAST ve CLSI'a göre altın standart olan agar dilüsyon yöntemi ile fosfomisin MİK'leri belirlendi (84, 85). KDİ etkeni olan 50 KKP izolatı için fosfomisin $MİK_{50/90;}$ 64 />128 mg/L bulundu. Ülkemizde 2018'de yapılan %91'i *K. pneumoniae* olan 147 KDE izolatını içeren bir çalışmada $MİK_{50/90}$; 64/128 mg/L olup çalışmamızla benzerdi (51). 2022 yılında yapılan bir tez çalışmasında ise $MİK_{50/90}$; 256 / 512 mg/L olup $MİK_{50}$ çalışmamızdaki değerlerden daha yüksekti (124). ABD'den 2024 yılında Bixby ve ark.'larının yaptığı daha yüksek hasta sayılı çalışmada $MİK_{50/90;}$ 32/256 mg/L olup çalışma sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğunu düşündürmüştür (125).

Çalışmanın kapsadığı süre senelik periyotlar olarak üçe bölündüğünde her geçen yıl $MİK_{50}$ değerinde artış olduğu (sırasıyla; 16 mg/L, 32 mg/L ve >128 mg/L) ve bu farkın 2023 senesinde önceki senelere göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Senelere bakıldığında ilk 2 senede sırasıyla %63 ve %69 olan klinik yanıt oranları, son senede %46,7 ile daha düşüktü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte tüm hastalara bakıldığında klinik yanıt alınanlarda fosfomisin agar dilüsyon MİK ortancası (32 mg/L) klinik yanıt alınmayanlarınkinden (>128 mg/L) anlamlı şekilde daha düşüktü. Fosfomisin agar dilüsyon MİK ≥64 mg/L olması çok değişkenli analizlerde de klinik yanıtsızlık ile ilişkili bulundu. Bu

durum KKP'nin etken olduğu ve tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon kullanılan KDİ'lerde fosfomisin MİK'inin klinik yanıtla ilişkili olduğunu düşündürmekte ve artan fosfomisin MİK değerlerinin fosfomisinin klinik başarısını azaltacağı endişesi uyandırmaktadır. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısı azlığı bir kısıtlılığımız olup fosfomisin MİK değerleri / MİK artışı ve klinik yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fosfomisin agar dilüsyon yönteminin yanı sıra fosfomisin SMD MİK'leri hesaplandı. Fosfomisin SMD ile $MİK_{50/90;}$>2048 mg/L idi. Fosfomisin agar dilüsyon ile SMD arasında kategorik uyum (%63) ve temel uyum (%54) oranları düşük olmakla birlikte literatürle benzerdi (126). Altın standart yöntemde dirençli, SMD yöntemi ile duyarlı tanımlanan suş olmadı yani çok büyük hata yoktu. Ancak fosfomisin için agar dilüsyon ve SMD sonuçlarını karşılaştıran çalışmalara (125, 127, 128) benzer şekilde agar dilüsyonda fosfomisin MİK'i düşük olan izolatların SMD MİK'leri yüksek (>256 mg/L) saptandı (büyük hata oranı; %37). Bununla birlikte fosfomisin agar dilüsyon ve SMD MİK'leri arasında orta derecede pozitif bir korelasyon mevcuttu. Özellikle *K. pneumoniae* için standart olmayan yöntemlerle belirlenen fosfomisin MİK'leri yüksek sonuçlandıysa literatürde de belirtildiği gibi agar dilüsyon yöntemi ile korele edilmesi doğru sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir (128).

Çalışmamızda kolistin dirençli izolat oranı %59,6, meropenem dirençli izolat oranı %63,5 idi. Kolistin direnç oranı 2015 yılında ülkemizden yapılan bir çalışmada %16, 2022'de yapılan bir metaanalizde KDKP ilişkili KDİ'ları için belirlenen havuzlanmış direnç oranı %3,1, metaanalize dahil edilen en yüksek direnç oranı olan %19,2'ye kıyasla literatüre göre oldukça yüksek olup (49, 129) Süzük Yıldız ve ark.'larının 2019 yılında karbapenemaz üreten *Enterobacterales*'lerde bulmuş olduğu %76 oranı ile benzerdi (51).

Kolistin ve meropenem SMD MİK değerleri arasında anlamlı korelasyon olmamakla beraber onun dışında ölçülen tüm antibiyotik MİK değerleri arasında farklı derecelerde pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu. Fosfomisin agar dilüsyon ve meropenem MİK değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılık sınırında (p=0,06) olmakla beraber bu durum hasta sayımızın az olması ile ilişkilendirilebilir ve daha yüksek hasta sayılı çalışmalarda anlamlı fark elde edilebilir. Tseng ve ark.'ları 642 KDKP izolatını değerlendirdikleri çalışmalarında farklı fosfomisin ve meropenem direnç genlerinin aynı plazmid ile aktarılabildiğini göstermiştir (130). Kolistin ve fosfomisin direnç genlerini de aynı anda bulunduran KDKP izolatları

mevcuttur (131). MİK değerlerinin pozitif bir korelasyonda olması izolatlarda birden fazla antibiyotiğe karşı direnç geni varlığı ile ilişki olabilir.

Çalışmada in vitro sinerjinin belirlenmesinde SMD ile CB yöntemi kullanıldı. Fosfomisin in vitro sinerjisinin belirlenmesinde altın standart olan agar dilüsyon yöntemi yerine SMD'nin kullanılması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Kolistin MİK değeri belirlenmesinde altın standart yöntemin SMD olması ve 46 izolat için agar dilüsyon yöntemi çalışmanın teknik zorluğu nedeniyle agar dilüsyon yöntemi kullanılamadı. Ancak temel amacımız sinerji testi sonucu antibiyotik MİK değişim oranını göstermek olup antibiyotiğin MİK değerinin belirlenmesi ve sinerji testi çalışmasında aynı yöntemin kullanılmasının bu açıdan yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KDİ etkeni olan 46 KKP izolatında SMD CB yöntemi ile fosfomisin-meropenem ve fosfomisin-kolistin olumlu etkileşim oranı sırasıyla %43,5 (sinerji; 21,7, aditif; 21,7) ve %43,5 (sinerji; %28,7, aditif;%15,2) idi. KDİ etkeni olan 17 KKP izolatında agar dilüsyon CB yöntemi ile sinerji bakılan başka bir çalışmada en fazla sinerji meropenem (%88) ve takiben kolistin (%41) ile mevcuttu, 2 izolatta ise kolistin ile antagonist etki bildirilmişti (132). Gradient diffüzyon testi ile karbapenemaz üreten *Enterobacterales*'te fosfomisin in vitro sinerjisini değerlendiren başka bir çalışmada meropenem ile sinerji ve aditif etkileşim oranı %22,4 idi (133). KDKP izolatlarında TKA yöntemi ile fosfomisin – kolistin ve fosfomisin-meropenem sinerjisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada sinerji oranları sırasıyla %20 (10/50) ve %16 (8/50) olarak bildirilmişti (134). Flamm ve ark.'ları 20 *Enterobacterales* izolatında SMD CB ile fosfomisin sinerjisini değerlendirdiği çalışmalarında da %40 meropenem sinerjisi bildirmişti (135). Çalışmaların çoğunda hücre duvarı sentezini farklı yolaklar üzerinden inhibisyon özelliği ile fosfomisin meropenem de dahil olmak üzere ß-laktamlarla sinerjik bulunmaktadır (120, 135). Kolistinle antagonist (37) ya da farklı oranlarda sinerjik etkileşim bildiren çalışmalar da mevcut olup bizim çalışmamızda kolistin – fosfomisin olumlu etkileşim oranı literatürdekine kıyasla daha yüksek sonuçlanmıştır.

KKP etken olduğu KDİ tedavisinde fosfomisin en sık meropenem (%73,1), 2. sıklıkta ise polimiksinler (%48,1) ile kombine kullanılmıştı. Kritik hastalarda KDE tedavisinde fosfomisin kullanımını değerlendiren bir çalışmada fosfomisin %48,8 oranla en çok karbapenemlerle kombine kullanılmıştı, kolistinle kullanım oranı ise %3'tü (136). Liao ve arkadaşlarının KDKP ilişkili sepsis hastalarını incelediği çalışmada ise kombinasyonda en çok kullanılan tedaviler meropenem ve tigesiklindi (40). Pontikis ve ark.'larının daha eski tarihli yine kritik hastalarda

karbapenem dirençli GNB infeksiyonlarını incelediği çalışmada kolistin fosfomisinle en sık kullanılan ajan (%66,7) olarak bildirilmişti (137). Çalışmamızda tigesiklinin fosfomisinle kombine kullanım oranı %5 olup literatüre kıyasla daha azdı. KDİ tedavisine yönelik fosfomisin içeren kombinasyonların verilme süresi ortalama 12,21 ± 9,07 gün olup bu süre de literatürle benzer bulundu (107, 136, 137).

Fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda yan etki görülme sıklığı %61,5 idi. En sık görülen yan etkiler tedavi başlangıcında olmayan hipernatremi ve hipokalemi olup literatürle uyumluydu (22, 94, 107). Fosfomisin tedavisinin 3. gününde potasyum başlangıç gününe göre anlamlı düşük olmakla beraber ortalaması 3,42 olup sınırda hipokalemik bir değerdi. Hiçbir hastada tedavi kesilmesine neden olacak hipokalemi yoktu. Tedavinin 3. ve 7. gününde sodyum değerleri de başlangıç gününe göre anlamlı yüksekti ancak ortalaması 141 olup normonatremik aralıktaydı. Yüksek doz ya da normal doz fosfomisin kullanan hastalarda yan etki gelişim sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Sadece 2 hastada kontrol altına alınamayan hipernatremi nedeniyle tedavi değişimi yapılmıştı ve bu hastaların hiçbiri yüksek doz fosfomisin almıyordu. Döküntü şeklinde alerjik reaksiyon, KCFT yüksekliği görülmekle beraber literatürde bildirilen hipertansiyon, agranülositoz, enjeksiyon bölgesinde ağrı, *C. difficile* koliti gibi yan etkiler bizim çalışmamızda görülmedi (22, 94, 138).

KKP ilişkili KDİ olan ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan 52 hastada klinik yanıt oranı %61,5, 14 günlük mortalite %21,2, 30 günlük mortalite ise %40,4 idi. KDKP'nin etken olduğu hastane kökenli infeksiyonu olan 11 kritik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 12 gram fosfomisinin çeşitli antibiyotiklerle kombinasyonda kullanımında hastaların tamamında klinik ve mikrobiyolojik yanıt alınmıştı (139). Ülkemizden fosfomisinin KDKP tedavisinde kullanımının değerlendirildiği daha yeni ve 94 hastalık kohortu olan bir çalışmada ise bakteriyemi olan 18 hastada klinik yanıt oranı %72,2, 30 günlük mortalite oranı %38,9 bulunmuştu (107). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde KDKP infeksiyonlarında herhangi bir antibiyotik tedavisinin ardından havuzlanmış klinik yanıt oranı %69,0, mortalite oranı ise %37,2 olarak bildirilmişti (121). *K. pneumoniae* KDİ'larının değerlendirildiği başka bir metaanalizde 14 günlük mortalite %24, 30 günlük mortalite %29 olarak bildirilmiş olup KDKP etken olduğu zaman riskin 3,7 kat arttığı belirtilmiştir (140). Çalışmamızda mortalite oranları literatürle benzerdi. Klinik yanıt oranı ise literatürdekinden daha düşük olmakla beraber fosfomisin tedavisininin KKP'nin etken olduğu KDİ'larında kullanımını değerlendiren en fazla hasta sayısına sahip çalışmalardan olması nedeniyle gerçek yaşam verisini daha iyi yansıttığını düşünmekteyiz.

Karbapenemaz üreten *Enterobacterales*'te erken mortaliteyi öngörmek amacıyla geliştirilen INCREMENT CPE skoru (114) ve bakteriyemi ilişkili mortaliteyi değerlendirmek için kullanılan PBS ve qPitt skoru (113) ile YBÜ hastalarının APACHE-II skoru ortancaları beklendiği üzere 14 ve 30 günde sağ kalan hastalarda kaybedilen hastalara göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Mortalite öngördürücülüğüne ek olarak bakteriyemi ilişkili skorların düşük olduğu hastalarda klinik yanıt oranları da anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu bilgi, bahsedilen skorlamaların sadece mortaliteyi değil, klinik yanıtı da öngörmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

İmmunsupresyon, malignite varlığı, HT, kronik akciğer hastalığı ve KBH varlığında mortalite oranları daha yüksekti, ancak arada anlamlı fark yoktu, KBH olan hasta sayısının az olması nedeniyle de bu grupta anlamlılık belirtilemedi. KDKP infeksiyonlarında komorbiditelerin mortaliteyle ilişkisini değerlendiren bir metaanalizde KBH, DM ve karaciğer hastalığı olanlarda mortalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmişti (141).

Kolistin MİK'lerinin yüksek olması yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Bu durum ülkemizden Balkan ve ark.'larının KDKP ilişkili KDİ'lerde yaptığı ve Aydın ve ark.'larının sağlık bakımı ilişkili KDE infeksiyonlarıyla ilgili yaptığı çalışmaların sonuçları ile uyumluydu (49, 52).

Fosfomisin içeren 3'lü kombinasyon tedavisi alan hastalarda 2'li kombinasyon alanlara kıyasla klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt oranları daha düşük, 14 ve 30 günlük mortalite oranları daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KDKP infeksiyonlarının değerlendirildiği bir meta-analizde ise kombinasyon tedavilerinde monoterapiye göre mortalite oranlarının daha düşük olduğu ama kombinasyonda kullanılan antibiyotik sayısının klinik / mikrobiyolojik yanıt ya da mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmişti (121). Biz de çalışmamızdaki bu farklılığın komorbiditesi daha çok olan, daha kritik hastalara 3'lü kombinasyon tedavisi verilme yatkınlığı ile ilişkili olduğunu, kritik hastalık ilişkili olarak ya da çalışmamızda KKP izolatlarının karnapenemaz türünü belirleyememiş olup enzim türü ile ilişkili olarak klinik sonlanımın kötü olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Mikrobiyolojik yanıt oranı %63,5 olup literatürde KDKP infeksiyonlarının mikrobiyolojik yanıt oranları ile uyumlu sonuçlandı (121). Kontrol kan kültürü gönderilmemesi nedeniyle 52 hastanın 11'inde mikrobiyolojik yanıt durumu değerlendirilemedi, ancak 10 tanesinde klinik yanıt alınmadığı için, mikrobiyolojik yanıt da alınamamış olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyolojik yanıt oranımız büyük olasılıkla gerçek oranı yansıtmaktadır.

Demografik özellikler ve fosfomisin tedavisi ilişkili özellikler ile laboratuar ya da mikrobiyolojik yanıt üzerinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda KKP izolatlarında SMD yöntemi ile bulunan yüksek MİK değerlerine benzer şekilde vankomisin dirençli *Enterococcus spp.* tedavisinde fosfomisin kullanımının değerlendirildiği ve CB yöntemi ile in vitro sinerjiye de bakılan bir çalışmada fosfomisin MİK değerleri >1024 mg/L bulunmuş olup bu yüksek MİK değerleri ile kombinasyon tedavisinde uygun sinerjik etkinin ya da uygun MİK düşüşünün sağlanmasının zor olacağı düşünülmüştür (142). Ancak almış olduğu tedavilere in vitro sinerji ya da aditif gibi olumlu etkileşim görülen, in vitro koşullarda kombine kullanımda MİK değerlerinde daha çok düşüş olan (FİKİ ortalama ya da ortanca değerleri daha düşük olan) hastalarda klinik yanıt oranı indifferan etkileşim görülen hastaların klinik yanıt oranlarından daha yüksekti. Bulunan bu fark sadece meropenem ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi kullananlarda $FİKİ_{(F+M)} < 2$ ise %70,8, $FİKİ_{(F+M)} \geq 2$ ise %25 klinik yanıt oranları ile istatistiksel olarak anlamlıydı. Aldığı tedavide in vitro olumlu etkileşim ya da indifferan etkileşim olan hastaların 14 günlük mortalite oranları benzer olmakla beraber 30 günlük mortalite olumlu etkileşim olanlarda daha düşüktü. Mikrobiyolojik yanıt oranları da olumlu etkileşim izlenen grupta daha fazlaydı. Ancak az hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlılık yakalanamadı. Literatürde KKP infeksiyonlarında fosfomisin kombinasyonları için in vitro sinerji ve klinik yanıt – mortalite ilişkisini değerlendiren başka çalışma bulunmamaktadır. Ancak Nutman ve arkadaşlarının çalışmasında karbapenem dirençli *A. baumanii* (131), *P. aureginosa* (3) ve *Enterobacterales* (37) infeksiyon etkeni olmak üzere toplam 171 hastada CB yöntemi ile meropenem ve kolistin in vitro sinerji varlığı klinik yanıtla karşılaştırılmıştı. 73 izolatta sinerjistik etki görülmekle beraber sinerji varlığı klinik yanıt üzerine anlamlı katkıda bulunmamış ve kolistin monoterapisi alan hastalarla klinik yanıt oranları benzer bulunmuştu (143). Ülkemizden Aydemir ve ark.'larının ventilatör ikişkili *A. baumanii* pnömonisini değerlendirdiği çalışmada kolistin ve rifampisin tüm suşlar için sinerjik bulunmuştu ve bu kombinasyon tedavisi verilen hastalarda monoterapiye göre klinik yanıt oranları daha iyiydi. FİK ile bakteriyel klirens arasında ise ilişki yoktu (144). Yine *A. baumanii* solunum yolu infeksiyonlarında CB ve TKA ile sinerji saptanan izolatlarda sinerjik olduğu tedavinin kullanımında klinik yanıt, bakteriyel klirens oranları daha yüksek, 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite daha düşük bulunmuştu, bu fark bakteriyel klirens için istatistiksel olarak anlamlıydı (108). 2022'de ID Week'te yapılan bir sözel sunumda ise 72 *A. baumanii* izolatı için yapılan meropenem ve kolistin sineji test sonuçlarında tedavi yanıtı ve mortalite oranları arasında anlamlı ilişki gözlenmemişti (145). Vardakas ve ark.'larının yaptığı metaanalizde ise ÇİD GNB infeksiyonlarında sinerji rehberliğinde yapılan kombinasyon

tedavilerinin (SRKT) sinerji rehberliği olmayan kombinasyon tedavilerine ya da monoterapiye göre daha yüksek sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmişti (OR:0,44, %95 GA: 0.20–0.98; I^2 = %54) (146). Kistik fibrozis hastalarında alevlenme ve tedavi yanıtlarına bakılan bir çalışmada ise sinerji testleriyle yönlendirilen tedavilerle standart kültür ve duyarlılık teknikleriyle yönlendirilen tedaviler arasında klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından fark belirtilmemişti (147).

Kolistin ve meropenem MİK değerleri düşük olan izolatlarda in vitro sinerji oranları da daha yüksekti. Meropenem ve kolistin MİK'leri duyarlı kategorisinde olan hastalarda sırasıyla fosfomisin-meropenem ve fosfomisin-polimiksin tedavilerine alınan klinik yanıtın antibiyotikler arası sinerjik etkileşimden mi, duyarlı ajanın etkisinden mi olduğu tartışmalıdır. Kolistin MİK'i ≤2 mg/L olan fosfomisin-polimiksin içeren kombinasyon tedavisi alıp klinik yanıtı olan 5 (4 aditif, 1 indifferan), klinik yanıt olmayan 4 (3 aditif, 1 indifferan) hasta vardı. Fosfomisin ve meropenem içeren kombinasyon tedavisi alan ve meropenem MİK ≤ 2 mg/L olan 4 hastanın tamamında klinik yanıt mevcuttu. Bu hastaların 1 tanesi fosfomisin-meropenem-polimiksin kombinasyonu (49 numara) almış olmakla beraber in vitro sinerji testi yapılamadı. Diğer 3 hasta sadece fosfomisin ve meropenem kombinasyonu almış olup 2 tanesinde indifferan bir tanesinde aditif etkileşim görüldü. Bu hastalarda alınan klinik yanıtın in vitro testlerle tespit edilemeyen in vivo koşullarda sinerjik etkileşim olabileceği gibi MİK değeri düşük olan meropenem ya da polimiksinin tek başına etkinliği de olabilir.

Fosfomisin-meropenem-polimiksin içeren 3'lü kombinasyon kullanımında Tablo 6.14'te görüldüğü üzere fosfomisinin meropenem ve kolistinle sinerjik olduğu bir izolatlarda klinik yanıt yoktu, meropenem ve kolistinle indifferan etkileşim olan bazı izolatlarda ise klinik yanıt vardı. Bu 3'lü kombinasyonu alan grupta hasta sayısının az olması, CB yöntemi ile sadece 2 ayrı antibiyotik arasında sinerji değerlendirilebilmesi ve meropenem ile kolistin sinerjisinin değerlendirilmemiş olması sinerji ve klinik yanıt arasındaki ilişkinin belirlenememesine sebep oldu.

Çok değişkenli analizlerde fosfomisin agar dilüsyon MİK değeri artışı ve PBS'nin yüksek olması klinik yanıtsızlıkla ilişkili bulundu. Kolistin MİK yüksekliği ve PBS yüksekliği de 30 günlük mortalite ile ilişkiliydi. Çalışmamızda kolistin direnç oranın literatüre göre yüksek olması ve kolistin MİK değerlerinin mortalite ile ilişkili olması ülkemizde KKP'nin etken olduğu KDİ'larının mortal seyri açısından oldukça endişe uyandırıcıdır.

İn vitro sinerji ve klinik yanıt, mortalite ilişkisini ön planda değerlendirdiğimiz çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Her ne kadar farkı azaltmak için sadece KDİ'ları çalışmamıza dâhil edilse de in vivo koşullardaki ilaç konsatrasyonları ve etkileşimleri in vitro ortamdan farklı olabilir. Aynı zamanda in vitro testler konak bağışıklık sistemi ve patojen etkileşimlerini hesaba katmaz (143). Sadece fosfomisinle en sık kullanılan ajanlar için fosfomisinle in vitro sinerji testleri yapılabildi. Meropenem ve polimiksin dışında kombinasyon 2'li ya da farklı ajanlarla 3'lü kombinasyon yapılan hastalarda fosfomisinin diğer antibiyotiklerle ya da fosfomisin dışı antibiyotikler arasında in vitro sinerji etkinliği değerlendirilemedi. Sinerji yöntemleri arasında standardize bir yöntem olmaması da sonuçlar arasında farklılığa neden olabilir. Çalışmamızda kullandığımız CB yöntemi aynı anda 2'den fazla ajanın in vitro sinerji durumunu belirleyememektedir. Literatürde TKA ya da FK/FD modellerin daha anlamlı sinerji sonuçları verebileceği de belirtilmektedir (31, 118). Çalışmaya dahil edilen KKP izolatlarının karbapenemaz enzim tipi belirilenemedi. KKP ilişkili KDİ olan hastalardan elde edilen izolatlar mikrobiyolojik olarak prospektif olarak değerlendirilmiş olmakla beraber hasta bilgileri retrospektif olarak edinildi, bu durum hastalarla ilgili eksik verilerin olmasına ve dahil edilen her hastanın mikrobiyolojik örneğine ulaşılamamasına ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına neden olmuştur.

Klinik yanıt ile in vitro sinerjisini karşılaştıran oldukça az sayıda çalışmadan biri olması, KKP'nin etken olduğu KDİ gibi özellikli bir etken ve infeksiyon odağında fosfomisin içeren kombinasyon rejimleri ile klinik sonlanımı karşılaştıran ilk çalışma olması özelliğiyle de çalışmamızın literarüte katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

KKP ilişkili KDİ'lerde INCREMENT CPE, qPitt ve Pitt bakteriyemi skoru yüksek olan hastalarda klinik yanıt oranları daha düşük, mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur.

KDİ tedavisine yönelik kullanılan kombinasyon tedavisinde fosfomisinin yüksek doz ya da düşük doz kullanımı arasında advers etki, klinik yanıt ya da sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Fosfomisin agar dilüsyon MİK'leri yüksek olan izolatlarla infekte olan hastalarda klinik yanıt oranları anlamlı şekilde düşük bulunmuş, MİK değeri artışı çok değişkenli analizlerde klinik yanıtsızlık ile ilişkili saptanmıştır.

KDİ tedavisine yönelik fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastalar içerisinde etken KKP izolatı için aldığı tedavi ajanlarından en az biri fosfomisinle in vitro sinerji veya aditif etkileşim görülenlerde klinik yanıt oranları daha yüksek, 30 günlük mortalite oranları daha düşük bulunmuştur. Ancak in vitro sinerji testleri ile klinik başarı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çok değişkenli analizler sonucunda PBS yüksekliği hem klinik yanıtsızlık hem de 30 günlük mortalite ile kolistin MİK yüksekliği de 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak KKP infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon rejimlerinde in vitro sinerji ve klinik yanıt ilişkisinin değerlendirilebilmesi için daha fazla hasta içeren, kombine edilen ajanların hepsi arasındaki sinerjinin daha etkin metodlar kullanılarak belirlendiği, SRKT verilerek klinik yanıtın da prospektif olarak değerlendirilebileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KKP'nin etken olduğu KDİ'lerde özellikle tedavide fosfomisin verilmesi planlanan hastalarda tedavi öncesi agar dilüsyon ile MİK değerlerinin tayini klinik yanıtı öngörmek açısından faydalı olabilir. Fosfomisin MİK değerlerinin klinik yanıta etkisini değerlendirmek için bu konuda da daha yüksek hasta sayılı prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Ten threats to global health in 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 2019 [Available from: https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-globalhealth-in-2019.

2. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.

3. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. Review on Antimicrobial Resistance. London: Wellcome trust. 2014 [Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR Review Paper -Tackling a crisis for the health and wealth of nations_1.pdf.

4. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future: World Bank; 2017 [Available from: http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report.

5. Morel CM, Alm RA, Ardal C, Bandera A, Bruno GM, Carrara E, et al. A one health framework to estimate the cost of antimicrobial resistance. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):187.

6. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. Paris, Studies OHP; 2023.

7. <WHO Bacterial Priority List 2024.pdf>.

8. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. 2023.

9. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Bennett, editor. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases2019. p. 2514.

10. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17).

11. Cag Y, Caskurlu H, Fan Y, Cao B, Vahaboglu H. Resistance mechanisms. Ann Transl Med. 2016;4(17):326.

12. Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, et al. Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in Escherichia coli and Klebsiella oxytoca isolates from clinical specimens in Japan. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(4):347-50.

13. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis. 2006;6(10):629-40.

14. Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae, an urgent threat to public health. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(27):E3574-81.

15. Dong N, Lin D, Zhang R, Chan EW, Chen S. Carriage of blaKPC-2 by a virulence plasmid in hypervirulent Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother. 2018;73(12):3317-21.

16. Turton J, Davies F, Turton J, Perry C, Payne Z, Pike R. Hybrid Resistance and Virulence Plasmids in "High-Risk" Clones of Klebsiella pneumoniae, Including Those Carrying bla(NDM-5). Microorganisms. 2019;7(9).

17. Araujo BF, Ferreira ML, Campos PA, Royer S, Goncalves IR, da Fonseca Batistao DW, et al. Hypervirulence and biofilm production in KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae CG258 isolated in Brazil. J Med Microbiol. 2018;67(4):523-8.

18. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(1):29-40.

19. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024.

20. Sumer S. Common Problems and Solutions in the Management of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Expert Opinion on Clinical Practice. FLORA. 2024.

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

22. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016;29(2):321-47.

23. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(2).

24. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, Duncan K. Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomycin. Structure. 1996;4(12):1465-74.

25. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(1):22-8.

26. Nikos Roussos DEK, George Samonis, Matthew E. Falagas. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009.

27. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(4):269-85.

28. Doern CD. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. J Clin Microbiol. 2014;52(12):4124-8.

29. Laishram S, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Veeraraghavan B. An update on technical, interpretative and clinical relevance of antimicrobial synergy testing methodologies. Indian J Med Microbiol. 2017;35(4):445-68.

30. Gomara M, Ramon-Garcia S. The FICI paradigm: Correcting flaws in antimicrobial in vitro synergy screens at their inception. Biochem Pharmacol. 2019;163:299-307.

31. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(8):1914-8.

32. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae and protection of resistance development. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):2395-7.

33. Yu W, Shen P, Bao Z, Zhou K, Zheng B, Ji J, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(2):237-41.

34. Yu W, Zhou K, Guo L, Ji J, Niu T, Xiao T, et al. In vitro Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Evaluation of Fosfomycin Combined with Amikacin or Colistin against KPC2-Producing Klebsiella pneumoniae. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:246.

35. Adaleti R, Nakipoglu Y, Arici N, Kansak N, Calik S, Senbayrak S, et al. [Evaluation of In vitro Efficacy of Meropenem/Colistin and Meropenem/Fosfomycin Combinations on Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli]. Mikrobiyol Bul. 2023;57(3):365-77.

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

37. Evren E, Azap OK, Colakoglu S, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive Klebsiella pneumoniae strains. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(3):335-8.

38. Onal U, Tuzemen U, Kucukdemirci Kaya P, Iscimen R, Kelebek Girgin N, Ozakin C, et al. A comparative study of ceftazidime/avibactam-based and fosfomycin plus meropenem-based regimens for managing infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients. J Chemother. 2024:1-9.

39. Williams PCM, Waichungo J, Gordon NC, Sharland M, Murunga S, Kamau A, et al. The potential of fosfomycin for multi-drug resistant sepsis: an analysis of in vitro activity against invasive paediatric Gram-negative bacteria. J Med Microbiol. 2019;68(5):711-9.

40. Liao Y, Hu GH, Xu YF, Che JP, Luo M, Zhang HM, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Exp Ther Med. 2017;13(3):1003-10.

41. Perdigao Neto LV, Oliveira MS, Martins RCR, Marchi AP, Gaudereto JJ, da Costa L, et al. Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-

negative microorganisms: synergy with meropenem. J Antimicrob Chemother. 2019;74(1):177-81.

42. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Virulence. 2017;8(4):403-16.

43. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.

44. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med. 2004;10(12 Suppl):S122-9.

45. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect Drug Resist. 2018;11:1645-58.

46. Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. United Nations Environment Programme: United Nations Environment Programme; 2023.

47. Isler B, Keske S, Aksoy M, Azap OK, Yilmaz M, Yavuz SS, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. Clin Microbiol Infect. 2019;25(6):651-3.

48. Critically important antimicrobials for human medicine : 6th revision. Geneva ; World Health Organization; 2019.

49. Aydin M, Ergonul O, Azap A, Bilgin H, Aydin G, Cavus SA, et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. J Hosp Infect. 2018;98(3):260-3.

50. Ergonul O, Aydin M, Azap A, Basaran S, Tekin S, Kaya S, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. J Hosp Infect. 2016;94(4):381-5.

51. Suzuk Yildiz S, Kaskatepe B, Simsek H, Sariguzel FM. High rate of colistin and fosfomycin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung. 2019;66(1):103-12.

52. Balkan, II, Alkan M, Aygun G, Kuskucu M, Ankarali H, Karagoz A, et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(10):2161-70.

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

54. Cosentino F, Viale P, Giannella M. MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of Pseudomonas aeruginosa? Curr Opin Infect Dis. 2023;36(6):564-71.

55. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant

Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis. 2021;72(7):1109-16.

56. W. L. Review of Medical Microbiology & Immunology.

57. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and Virulence of Klebsiella pneumoniae. Microbiol Spectr. 2016;4(1).

58. Yeh KM, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung CP, Lin JC, et al. Capsular serotype K1 or K2, rather than magA and rmpA, is a major virulence determinant for Klebsiella pneumoniae liver abscess in Singapore and Taiwan. J Clin Microbiol. 2007;45(2):466-71.

59. Li G, Sun S, Zhao ZY, Sun Y. The pathogenicity of rmpA or aerobactin-positive Klebsiella pneumoniae in infected mice. J Int Med Res. 2019;47(9):4344-52.

60. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A novel virulence gene in Klebsiella pneumoniae strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. J Exp Med. 2004;199(5):697-705.

61. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial Resistance of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Hypervirulence-Associated Determinants, and Resistance Mechanisms. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:483.

62. Lam MMC, Wyres KL, Judd LM, Wick RR, Jenney A, Brisse S, et al. Tracking key virulence loci encoding aerobactin and salmochelin siderophore synthesis in Klebsiella pneumoniae. Genome Med. 2018;10(1):77.

63. Jones CH, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Nicholes AV, Abraham SN, et al. FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(6):2081-5.

64. Jagnow J, Clegg S. Klebsiella pneumoniae MrkD-mediated biofilm formation on extracellular matrix- and collagen-coated surfaces. Microbiology (Reading). 2003;149(Pt 9):2397-405.

65. Langstraat J, Bohse M, Clegg S. Type 3 fimbrial shaft (MrkA) of Klebsiella pneumoniae, but not the fimbrial adhesin (MrkD), facilitates biofilm formation. Infect Immun. 2001;69(9):5805-12.

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

67. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev. 1998;11(4):589-603.

68. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, et al. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of Klebsiella pneumoniae Infection in Intensive Care Patients. Clin Infect Dis. 2017;65(2):208-15.

69. Dorman MJ, Short FL. Genome watch: Klebsiella pneumoniae: when a colonizer turns bad. Nat Rev Microbiol. 2017;15(7):384.

70. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. Klebsiella pneumoniae liver abscess associated with septic endophthalmitis. Arch Intern Med. 1986;146(10):1913-6.

71. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3).

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

73. Cirit OS, Fernandez-Martinez M, Yayla B, Martinez-Martinez L. Aminoglycoside resistance determinants in multiresistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae clinical isolates from Turkish and Syrian patients. Acta Microbiol Immunol Hung. 2019;66(3):327-35.

74. Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos ML, Zavala A, Dortet L, et al. Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. J Enzyme Inhib Med Chem. 2017;32(1):917-9.

75. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of beta-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2005;55(6):1050-1.

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

77. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2024;22(10):598-616.

78. Elgendy SG, Abdel Hameed MR, El-Mokhtar MA. Tigecycline resistance among Klebsiella pneumoniae isolated from febrile neutropenic patients. J Med Microbiol. 2018;67(7):972-5.

79. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2022. In: Başkanlığı TCSBHSGMBHvEUD, editor. 2022.

80. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. Science. 1969;166(3901):122-3.

81. Eschenburg S, Priestman M, Schonbrunn E. Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release. J Biol Chem. 2005;280(5):3757-63.

82. Anderson GG, Kenney TF, MacLeod DL, Henig NR, O'Toole GA. Eradication of biofilms on cultured airway cells by a fosfomycin/tobramycin antibiotic combination. Pathog Dis. 2013;67(1):39-45.

83. Mihailescu R, Furustrand Tafin U, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2547-53.

84. EUCAST. EUCAST form for General Consultation, Consultation on: Fosfomycin iv Breakpoints Date: 14 May – 31 July 2022 2022 [cited 2024 11.10.2024]. Available from:

https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=528&cHash=bc50b3898a348d039cf470b84ed52cc5.

85. M100 CaLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 2024 [20.10.2024]. 34th Edition:[Available from: https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/.

86. Documents EG. EUCAST guidance on use of fosfomycin i.v. breakpoints 2024 [cited 2024 19.10.2024]. 2:[Available from: https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments.

87. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms 2024 [19.10.2024]. Available from: https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=100&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50.

88. Gisin J, Schneider A, Nagele B, Borisova M, Mayer C. A cell wall recycling shortcut that bypasses peptidoglycan de novo biosynthesis. Nat Chem Biol. 2013;9(8):491-3.

89. Borisova M, Gisin J, Mayer C. Blocking peptidoglycan recycling in Pseudomonas aeruginosa attenuates intrinsic resistance to fosfomycin. Microb Drug Resist. 2014;20(3):231-7.

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

91. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral Fosfomycin for the Treatment of Multidrug Resistant Bacterial Infections: The Rise of the Epoxide. Pharmacotherapy. 2019;39(11):1077-94.

92. Kestle DG, Kirby WM. Clinical pharmacology and in vitro activity of phosphonomycin. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda). 1969;9:332-7.

93. Therapy TSGtA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Fosfomycin IV 2024.

94. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. Int J Antimicrob Agents. 2011;37(1):82-3.

95. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. Infect Dis Ther. 2015;4(4):433-58.

96. Bassetti M, Graziano E, Berruti M, Giacobbe DR. The role of fosfomycin for multidrug-resistant gram-negative infections. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):617-25.

97. Pharma E. Antimicrobial Synergy Study – Checkerboard Testing.

98. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, Macdonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with Burkholderia cepacia. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1206-12.

99. Pankey GA, Ashcraft DS, Dornelles A. Comparison of 3 Etest((R)) methods and time-kill assay for determination of antimicrobial synergy against carbapenemase-producing Klebsiella species. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77(3):220-6.

100. Corvec S, Furustrand Tafin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli in a foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1421-7.

101. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(4):359-68.

102. Ku YH, Chen CC, Lee MF, Chuang YC, Tang HJ, Yu WL. Comparison of synergism between colistin, fosfomycin and tigecycline against extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolates or with carbapenem resistance. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50(6):931-9.

103. Wang J, He JT, Bai Y, Wang R, Cai Y. Synergistic Activity of Colistin/Fosfomycin Combination against Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model. Biomed Res Int. 2018;2018:5720417.

104. A Michalopoulos SV, P Rafailidis, G Chalevelakis, M Damala, M E Falagas. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients: a prospective evaluation. Clinical Microbiology and Infection. 2010;16:184-6.

105. Galani I, Karaiskos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V, et al. Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Greece, 2014 to 2016. Euro Surveill. 2018;23(31).

106. Grabein B, Graninger W, Rodriguez Bano J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. Clin Microbiol Infect. 2017;23(6):363-72.

107. Aysert-Yildiz P, Ozgen-Top O, Habibi H, Dizbay M. Efficacy and safety of intravenous fosfomycin for the treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. J Chemother. 2023;35(6):471-6.

108. Bremmer DN, Bauer KA, Pouch SM, Thomas K, Smith D, Goff DA, et al. Correlation of Checkerboard Synergy Testing with Time-Kill Analysis and Clinical Outcomes of Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Respiratory Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(11):6892-5.

109. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. Clin Microbiol Infect. 2013;19(10):948-54.

110. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, Richter SS, Salata RA, Kalayjian RC, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. Clin Infect Dis. 2020;70(9):1826-33.

111. Al-Hasan MN, Baddour LM. Resilience of the Pitt Bacteremia Score: 3 Decades and Counting. Clin Infect Dis. 2020;70(9):1834-6.

112. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison

of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. Shock. 2009;31(2):146-50.

113. Battle SE, Augustine MR, Watson CM, Bookstaver PB, Kohn J, Owens WB, et al. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. Infection. 2019;47(4):571-8.

114. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Mayo Clin Proc. 2016;91(10):1362-71.

115. Bassetti M, Peghin M. How to manage KPC infections. Ther Adv Infect Dis. 2020;7:2049936120912049.

116. EUCAST Colistin susceptibility testing 2023 [Available from: https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=569&cHash=1e85cf87ccc25aeb7a80122dd1d1b551.

117. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 14.0 2024 [Available from: http://www.eucast.org.

118. Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, Biller B, Bannerman T, Balada-Llasat JM, et al. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(11):4678-83.

119. Zarakolu P, Ayaz CM, Metan G. [Various antibiotic combinations against carbapenem resistant Acinetobacter baumannii infections and in vitro synergy test results (2002-2016)]. Mikrobiyol Bul. 2018;52(2):190-7.

120. Suich J, Mawer D, van der Woude M, Wearmouth D, Burns P, Smeets T, et al. Evaluation of in vitro activity of fosfomycin, and synergy in combination, in Gram-negative bloodstream infection isolates in a UK teaching hospital. J Med Microbiol. 2022;71(4).

121. Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(1):105833.

122. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis. 2013;13(9):785-96.

123. Butler DA, Patel N, O'Donnell JN, Lodise TP. Combination therapy with IV fosfomycin for adult patients with serious Gram-negative infections: a review of the literature. J Antimicrob Chemother. 2024;79(10):2421-59.

124. N. U. Klebsiella Pneumoniae Klinik Izolatlarinda Agar Dilüsyon Yöntemi ile Intravenöz Fosfomisin Direncinin Saptanmasi ve Meropenem, Imipenem, Amikasin Antibiyotikleri ile Sinerjist Etkisinin Araştirilmasi 2022.

125. Bixby ML, Daley EC, Collins LB, Salay JM, Bryson AL, Hirsch EB. Skipped wells and scientific error during fosfomycin agar dilution and broth microdilution lead to

inconsistent minimal inhibitory concentrations and may be cause for reevaluating testing methods for Klebsiella pneumoniae. Microbiol Spectr. 2024;12(8):e0420523.

126. Ballestero-Tellez M, Docobo-Perez F, Rodriguez-Martinez JM, Conejo MC, Ramos-Guelfo MS, Blazquez J, et al. Role of inoculum and mutant frequency on fosfomycin MIC discrepancies by agar dilution and broth microdilution methods in Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2017;23(5):325-31.

127. de Cueto M, Lopez L, Hernandez JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: comparison of susceptibility testing procedures. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(1):368-70.

128. Aprile A, Scalia G, Stefani S, Mezzatesta ML. In vitro fosfomycin study on concordance of susceptibility testing methods against ESBL and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Glob Antimicrob Resist. 2020;23:286-9.

129. Uzairue LI, Rabaan AA, Adewumi FA, Okolie OJ, Folorunso JB, Bakhrebah MA, et al. Global Prevalence of Colistin Resistance in Klebsiella pneumoniae from Bloodstream Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathogens. 2022;11(10).

130. Tseng SP, Wang SF, Ma L, Wang TY, Yang TY, Siu LK, et al. The plasmid-mediated fosfomycin resistance determinants and synergy of fosfomycin and meropenem in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50(5):653-61.

131. Veeraraghavan B, Perumalla SK, Devanga Ragupathi NK, Pragasam AK, Muthuirulandi Sethuvel DP, Inian S, et al. Coexistence of Fosfomycin and Colistin Resistance in Klebsiella pneumoniae: Whole-Genome Shotgun Sequencing. Genome Announc. 2016;4(6).

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

133. Avery LM, Sutherland CA, Nicolau DP. In vitro investigation of synergy among fosfomycin and parenteral antimicrobials against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;95(2):216-20.

134. Bakthavatchalam YD, Shankar A, Muthuirulandi Sethuvel DP, Asokan K, Kanthan K, Veeraraghavan B. Synergistic activity of fosfomycin-meropenem and fosfomycin-colistin against carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: an in vitro evidence. Future Sci OA. 2020;6(4):FSO461.

135. Flamm RK, Rhomberg PR, Lindley JM, Sweeney K, Ellis-Grosse EJ, Shortridge D. Evaluation of the Bactericidal Activity of Fosfomycin in Combination with Selected Antimicrobial Comparison Agents Tested against Gram-Negative Bacterial Strains by Using Time-Kill Curves. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5).

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

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

138. Matusik E, Demanet J, Alves I, Tone A, Ettahar N, Lemtiri J, et al. Fosfomycin-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. BMC Infect Dis. 2023;23(1):685.

139. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infect. 2010;16(2):184-6.

140. Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y, et al. Klebsiella pneumoniae bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1157010.

141. Goncalves Barbosa LC, Silva ESJA, Bordoni GP, Barbosa GO, Carneiro LC. Elevated Mortality Risk from CRKp Associated with Comorbidities: Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2022;11(7).

142. Hemapanpairoa J, Changpradub D, Thunyaharn S, Santimaleeworagun W. Vancomycin-resistant enterococcal infection in a Thai university hospital: clinical characteristics, treatment outcomes, and synergistic effect. Infect Drug Resist. 2019;12:2049-57.

143. Nutman A, Lellouche J, Temkin E, Daikos G, Skiada A, Durante-Mangoni E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant Gram-negative infections: in vitro synergism is not associated with better clinical outcomes. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1185-91.

144. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. Epidemiol Infect. 2013;141(6):1214-22.

145. Jin Yang Baek HK, Yu Ri Kang, Sujeong Kang, Hee Jae Huh, MD, Nam Yong Lee, MD, ; Jae-Hoon Ko, Sun Young Cho, MD, Cheol-In Kang, Doo-Ryeon Chung, Kyong Ran Peck; Kyungmin Huh,, editor In vitro synergy test and clinical outcome of antibiotics combination regimens for carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. ID Week; 2022; Washington, DC.

146. Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: A systematic review. J Glob Antimicrob Resist. 2019;17:250-9.

147. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366(9484):463-71.