TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİNDE POLİMİKSİN B BAZLI TEDAVİ ALAN SERVİS VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ETKİNLİK, MORTALİTE VE GÜVENLİLİĞİ

Dr. Özgür DEMİR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA
2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİNDE POLİMİKSİN B BAZLI TEDAVİ ALAN SERVİS VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ETKİNLİK, MORTALİTE VE GÜVENLİLİĞİ

Dr. Özgür DEMİR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU
Doç. Dr. Güle ÇINAR

ANKARA
2024

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde Polimiksin B içeren tedavileri alan servis ve yoğun bakım hastalarında klinik ve mikrobiyolojik etkinlik, mortalite ve güvenliliği**" 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 Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 21.12.2023 tarihinde, **İ11-794-23** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Özgür Demir

Tarih: 03.01.2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİNDE POLİMİKSİN B BAZLI TEDAVİ ALAN SERVİS VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ETKİNLİK, MORTALİTE VE GÜVENLİLİĞİ

Yazar Özgür Demir

Gönderim Tarihi: 03-Haz-2024 09:54AM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2394392983
Dosya adı: TURN_T_N.docx (1.8M)
Kelime sayısı: 31236
Karakter sayısı: 211074

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİNDE POLİMİKSİN B BAZLI TEDAVİ ALAN SERVİS VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ETKİNLİK, MORTALİTE VE GÜVENLİLİĞİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%13	%9	%5	%5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Özgür DEMİR	**Tarih:** 10 / 06 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı	: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Kemal Osman MEMİKOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde polimiksin B bazlı tedavi alan servis ve yoğun bakım hastalarında klinik ve mikrobiyolojik etkinlik, mortalite ve güvenliliği		
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

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Mehmet Serhat BİRENGEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ihtisasım süresince üzerimde büyük emekleri olan hem hekimlik mesleği ile hem de hayat tecrübeleri ile bana örneklik teşkil eden, her zaman bilgi ve birikimlerinden istisnasız faydalandığım değerli hocalarım; Sayın Prof Dr İsmail BALIK'a, Sayın Prof Dr Fügen YÖRÜK'e, Sayın Prof. Dr. Alpay AZAP'a, Sayın Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL'e, Sayın Doç. Dr. Güle ÇINAR'a, Sayın Doç.Dr. İrem AKDEMİR'e, uzmanlarım Sayın Uz.Dr Ezgi GÜLTEN'e ve Uz.Dr Elif Mukime SARICAOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez yazımı ve asistanlık süresince bilgi ve tecrübesi ile bana desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Kemal Osman MEMİKOĞLU'na ve yardımcı tez danışman hocam sayın Güle ÇINAR'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığımız değerli meslektaşlarıma, bölümümüz hemşire ve sağlık çalışanlarına teşekkür ederim.

Emek ve desteklerini maddi ve manevi benden hiçbir zaman esirgemeyen canım babam Ahmet DEMİR'e ve canım annem Asiye DEMİR'e teşekkür ederim.

Her koşulda desteklerini arkamda hissettiğim kardeşlerim Yasemin DEMİR AYDOĞAN ve Yeşim DEMİR'e teşekkür ederim.

Dr. Özgür DEMİR

İÇİNDEKİLER

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

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 4
4. GENEL BİLGİLER 7
4.1. Çok İlaca Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları 7
4.2.1. *Acinetobacter* Türleri ve *Acinetobacter baumannii* Mikrobiyolojik Özellikleri 7
4.2.2. *Acinetobacter baumannii*'nin Patogenez ve Virülans Faktörleri 8
4.2.3. *Acinetobacter Baumannii*'nin Epidemiyolojisi 9
4.2.4. *Acinetobacter baumannii*'de Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 11
4.2.4.1. Beta-Laktamlara Karşı Direnç 11
4.2.4.2. Florokinolonlara Karşı Direnç 12
4.2.4.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç 12
4.2.4.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç 13
4.2.4.5. Polimiksinlere Karşı Direnç 13
4.2.5. Çok, Yaygın ve Tüm İlaçlara Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri 13
4.3. *Enterobacteriaceae* Ailesi ve *Klebsiella Pneumoniae*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri 14
4.3.1. *Klebsiella pneumoniae*'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri 15
4.3.2. *Klebsiella pneumoniae*'nın Epidemiyolojisi 17
4.3.3. *Klebsiella Pneumoniae*'da Antibiyotik Direnç Mekanizmaları 20
4.3.3.1. Enzimatik Antibiyotik İnaktivasyonu 20
4.3.3.2. Antibiyotik Hedef Değişimi 22
4.3.3.3. Porin Kaybı 23

4.3.3.4. Aktif Efluks Pompa Sistemleri 23
4.3.4. Çok İlaca Dirençli veya Tüm İlaçlara Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri 25
4.4. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri 26
4.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri 27
4.4.2. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Epidemiyolojisi 29
4.4.3. *Pseudomonas aeruginosa*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları 31
4.4.3.1. Dış Membran Geçirgenliğinde Azalma (OprD kaybı) 32
4.4.3.2. Dış Membran Geçirgenliğinde Azalma (OprF Ekspresyonu) 32
4.4.3.3. Aktif Pompa Sistemi 32
4.4.3.4. Hedef Bölgenin Değişimi 33
4.4.3.5. Beta-Laktamazlar 34
4.4.3.6. Direnç Genlerinin Oluşumu 34
4.4.4. Çok İlaca veya Tüm İlaçlara Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri 35
4.5. Polimiksin B sülfat 36
4.5.1. Kimyasal Yapısı 37
4.5.2. Etki Mekanizması 38
4.5.3. Etki Spektrumu 39
4.5.4. Polimiksin B'nin Farmakokinetik Özellikleri 39
4.5.5. Polimiksin B'nin Farmakodinamik Özellikleri 40
4.5.6. Pozoloji 41
4.5.7. Polimiksin B Direnç Mekanizmaları 42
4.5.7.1. LPS Yapısını Etkileyen Direnç Mekanizmaları 42
4.5.7.2. Kapsül Oluşumu 45
4.5.7.3. Efluks Pompa Sistemleri 45
4.5.7.4. Polimiksinlerin İnaktivasyonu 46
4.5.8. Gram Negatif İzolatlar İçin Duyarlılık Verileri 46
4.5.9. Yan Etkileri 46
4.5.10. Kombine İlaç Rejimlerinde Polimiksin B Kullanımı ve Sinerji Çalışmaları 47
5. GEREÇ VE YÖNTEM 49
5.1. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri 49
5.2. Verilerin Toplanması 49
5.3. Tanımlamalar 50
5.4. Klinik Yanıt 50
5.5. Mikrobiyolojik Yanıt 51

5.6. Nefrotoksisite **51**
5.7. İstatistiksel analiz **51**
6. BULGULAR **52**
6.1. Genel Bilgiler **52**
6.2. Klinik Yanıt **57**
6.3. Mikrobiyolojik Eradikasyon **61**
6.4. Mortalite **65**
6.5. Nefrotoksisite ile İlişkili Risk Faktörleri ve Diğer Yan Etkiler **69**
7. TARTIŞMA **73**
8. SONUÇ VE ÖNERİLER **82**
9. KAYNAKLAR **84**

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	**:**	Alfa
β	**:**	Beta
ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	**:**	Akut böbrek hasarı
ADT	**:**	Antibiyotik duyarlılık testleri
AME	**:**	Aminoglikozid modifiye eden enzim
BOS	**:**	Beyin-omurilik sıvısı
Ca	**:**	Kalsiyum
CKİ	**:**	Charlson Komorbidite İndeksi
CLSI	**:**	Clinical Laboratory Standards Institute (Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
CRAB-KDAB	**:**	Karbapenem dirençli *Acinetobacter Baumannii*
CRKP-KDKP	**:**	Karbapenem dirençli *Klebsiella Pneumoniae*
CRPA-KDPA	**:**	Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
ÇİD/MDR	**:**	Çok ilaca dirençli
ÇİD-PA	**:**	Çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
DM	**:**	Diabetes mellitus
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
EMB	**:**	Eozine Methylene Blue
ESBL-GSBL	**:**	Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz
ESKAPE	**:**	Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacter türleri içeren patojen mikroorganizma
ETA	**:**	Endotrakeal aspirat
EUCAST	**:**	European Committee on AntiMİKrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
FDA	**:**	Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
Gr	**:**	Gram
GİS	**:**	Gastrointestinal sistem
HD	**:**	Hemodiyaliz
HKHN	**:**	Hematopoetik kök hücre nakli
HT	**:**	Hipertansiyon
HVKP	**:**	Hipervirülent *Klebsiella Pneumoniae*

I : İntermediate-Orta duyarlı

IDSA : Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

IL : İnterlökin

IV : İntravenöz

İST : İmmunsupresif tedavi

İYE : İdrar yolu enfeksiyonu

KD-GNB : Karbapenem dirençli gram negatif bakteri

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KDa : KiloDalton

KDE : Kan dolaşımı enfeksiyonu

KF : Kistik Fibrozis

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KPS : Kapsüler polisakkarit

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

LPS : Lipopolisakkarit

LOS : Lipooligsakkarit

MBL : Metallo-Beta-Laktamaz

Mg : Magnezyum

mg : Miligram

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

NDM : New Delhi metallo-beta-laktamaz

Örn : Örneğin

PBP : Penisilin Bağlayan Protein

PDR-TİD : Pan drug resistance –tüm ilaçlara dirençli

PMB : Polimiksin B sülfat

PD : Farmakodinamik

PK : Farmakokinetik

R : Resistant-Dirençli

RNaz : Ribonükleaz

RND : Resistance-Nodulation-Cell Division

S : Susceptible-Duyarlı

SHİE : Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon

SOT : Solid Organ Transplantasyonu

SVK : Santal venöz kateter

T1SS : Tip 1 sekresyon sistemleri

TMP-SMX : Trimetoprim/sülfametoksazol

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

VİP : Ventilatör ilişkili pnömoni

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

YDE : Yumuşak Doku Enfeksiyonu

YİD-XDR : Yaygın ilaca dirençli

Zn : Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarda karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli *Acinetobacter spp*. yüzdelik dağılımları 11

Şekil 4.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarında karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli Klebsiella pneumoniae yüzdelik dağılımları 19

Şekil 4.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarda karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli *Pseudomonas aeruginosa* yüzdelik dağılımları 31

Şekil 4.4. Polimiksin B'nin kimyasal yapısı gösterilmektedir. Yağ asidi zincirine ilave edilen polikatyonik bir peptid halkası görülmektedir. Resimde sağ üst köşede siklik yapıdaki peptid D-lösindir. Kolistinde ise yerine D-fenilalanin bulunmaktadır. 37

Şekil 4.5. Polimiksin grubu antibiyotiklerin etki mekanizması 38

Şekil 4.6. L-Ara4N sentezi, transferi ve lipid A'ya bağlanmasıyla gelişen direnç mekanizması gösterilmektedir. 43

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Karbapenemazların sınıflandırılması 24
Tablo 4.2. Polimiksin B için belirlenen MİK değerleri (µg/ml) 46
Tablo 6.1. PMB tedavisi alan hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları ve immünsüpresif tedavi ile steroid kulllanımı 53
Tablo 6.2. PMB tedavisi alan hastalarda üreyen etkenler ve üreme yerleri 54
Tablo 6.3. PMB tedavisi alan hastalarda etkenlerin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları 55
Tablo 6.4. PMB tedavisi alan hastalarda tedavi günü, kombinasyonda kullanılan antibiyotikler ve CRP, prokalsitonin, kreatinin değerleri 56
Tablo 6.5. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörleri analizi 57
Tablo 6.6. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörleri analizi 58
Tablo 6.7. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörlerinin çok değişkenli analizi 61
Tablo 6.8. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin analizi 62
Tablo 6.9. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin analizi 63
Tablo 6.10. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin çok değişkenli analizi 65
Tablo 6.11. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin analizi 66
Tablo 6.12. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin analizi 67
Tablo 6.13. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları 69
Tablo 6.14. PMB tedavisininin başlangıcından 48 saat sonra gelişen nefrotoksisite ile ilişkili risk faktörleri analizi 70
Tablo 6.15. PMB tedavisininin başlangıcından 48 saat sonra gelişen nefrotoksisite ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları 72
Tablo 6.16. PMB tedavisi ile ilgili gelişen advers reaksiyonlar 72

1. ÖZET

Amaç: Karbapeneme dirençli gram negatif bakteri (KD-GNB) enfeksiyonlarının prevelansı giderek artmaktadır ve klinisyenler tedavide başka seçeneklere yönelmiştir. Polimiksin B, çok ilaca dirençli (ÇİD) ve yaygın ilaca dirençli (YİD) gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan kolistin ile in-vitro aktiviteleri hemen hemen benzer olan bir antibiyotiktir. Çalışmamızda çeşitli kliniklerde yatan hastalarda kullanılan polimiksin B (PMB) içeren tedavilerinin etkinliği, sonuçları ve sonuçları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Haziran 2021 ile Haziran 2023 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servislerde yatarak tedavi görmekte olan ve PMB içeren kombinasyon tedavileri alan 351 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgilere hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları taranarak ulaşılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Klinik yanıtsızlık, mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı ve 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapıldı. Korelasyon analizinde iki değişkenin arasındaki korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde olduğunda p değeri daha büyük olan veya klinik anlamlılığı daha düşük olanı analizden çıkarıldı. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Klinik etkililik oranı %23,1 (81/351), mikrobiyolojik eradikasyon oranı %54,13(190/351) ve 28 günlük hastane içi tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %61,3(215/351) olarak saptandı. Advers ilaç reaksiyonu oranı %18,6 idi ve bunlar arasında böbrek toksisitesi insidansı en yüksekti (%10). Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle klinik yanıtsızlığın yüksek SOFA skoru, etkenin kan kültüründe üremesi ve kontrol kültürde aynı etkenin tekrar gösterilmesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu belirlendi ($P<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, polimiksin B içeren kombinasyon tedavileri ÇİD ve YİD gram negatif bakterilerin tedavisinde bir seçenek olabilir: Klinik etkinliği ve toksisitesini doğru bir şekilde yorumlamak için yapılacak olan çalışmalarda MİK değerlerin belirlenmesine ve

özellikle sinerjizm gösteren antibiyotiklerin belirlenmesi için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polimiksin B,klinik yanıtsızlık, risk faktörleri

2. ABSTRACT

Objectives: The prevalence of carbapenem-resistant gram-negative bacteria (CD-GNB) infections is increasing and clinicians have turned to other treatment options. Polymyxin B is an antibiotic used against infections caused by multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) gram-negative bacteria and has almost similar in-vitro activities with colistin. The aim of our study was to evaluate the efficacy, results and factors affecting the results of polymyxin B (PMB) containing treatments used in inpatients in various clinics.

Materyal-Method: Our study included 351 patients who were hospitalised in intensive care units (ICU) and wards between June 2021 and June 2023 and received combination therapies containing PMB. Information on the clinical and laboratory findings of the patients and the treatment regimens used were obtained by searching the hospital information management system and patient files. For intergroup comparisons, Student's T-Test was used for normally distributed numerical variables, Mann Whitney U test was used for non-normally distributed numerical variables, and Chi-square or Fisher's test was used for categorical variables. Multivariate analysis was performed to determine the independent risk factors for clinical non-response, MİKrobiological eradication failure and 28-day mortality. In correlation analysis, when the correlation coefficient between two variables was above 0.6, the one with a higher p value or lower clinical significance was excluded from the analysis. Results were considered statistically significant for $P<0.05$.

Results: The clinical efficacy rate was 23.1% (81/351), the MİKrobiological eradication rate was 54.13%(190/351) and the 28-day in-hospital all-cause mortality rate was 61.3%(215/351). The rate of adverse drug reactions was 21.4%, with the highest incidence of renal toxicity (11.47%). Multivariate logistic regression analysis showed that clinical nonresponse was significantly associated with high SOFA score, growth of the agent in blood culture and reappearance of the same agent in control culture ($P<0.05$).

Conclusion: In conclusion, combination therapies containing polymyxin B may be an option in the treatment of MDR and XDR gram negative bacteria: In order to accurately interpret the clinical efficacy and toxicity, well-designed clinical studies are needed to determine MİK values and especially to identify antibiotics showing synergism.

Keywords: Polymyxin B, clinical non-response, risk factors

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde antibiyotik direnci, küresel sağlık güvenliğini tehdit eden bir sorundur. Antibiyotik dirençli suşların giderek artması tedavi başarısızlığına ve mortalite artışına neden olmaktadır. Dirençli suşlarla enfekte hastalar için hastanede uzamış yatış gerekliliği ve çoklu ilaç kullanımı nedeni ile sağlık bakım maliyetleri artmaktadır. Uluslararası düzeyde, 2019'da yaklaşık 1.3 milyon ölümün doğrudan dirençli bakteriyel patojenlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastalık kontrol ve önleme merkezleri'nin (CDC) yayınladığı Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) Antibiyotik Direnç Tehdit Raporu'na göre, ABD'nde antibiyotik dirençli patojenler 2012'den 2017'ye kadar yılda 2.8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan üçüncü Küresel Antibiyotik Direnç Sürveyans Sistemi (GLASS) raporuna göre, 2018 yılında 66 ülkede ve bölgede laboratuar tarafından doğrulanmış 2.164.568 hastada antibiyotik direnci görülmüştür (3).

Başta sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) olmak üzere bu dirençli enfeksiyonlar içerisinde yaygın ilaca dirençli (YİD) ve tüm ilaçlara dirençli (TİD) *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae'*ye bağlı enfeksiyonlar diğer etkenlere göre daha sık görülmektedir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteri, 3 ya da daha fazla antibiyotik sınıfından en az birine karşı duyarlılık olmaması anlamına gelmektedir. Yaygın (extensively/genişletilmiş/yaygın) ilaç direnci (XDR-YİD);iki ya da daha az sayıda antibiyotik sınıfı dışında en az bir ajana karşı duyarlılık olmaması olarak tanımlanır (Yani bakteriyel izolatlar yalnızca bir veya iki kategoriye duyarlı kalır.). *A.baumannii'*nin sadece bir veya iki antibiyotiğe duyarlı kalması (tigesiklin ve kolistin) YİD olarak tanımlanabilir. Eğer bunlara da direnç geliştiyse tüm ilaçlara dirençli (pan drug resistant (PDR) / TİD) denilmektedir (4). Bu etkenlerin giderek yaygınlaşması ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin kısıtlılığı nedeniyle eski antibiyotiklerin kombinasyonu veya bu antibiyotiklerin yeni bir beta laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu ile kombine edilip kullanılması gündeme gelmiştir (5).

ÇİD ve YİD gram negatif bakterilerin tedavisinde Polimiksin E (kolistin) içeren kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır. Ancak kolistinin nefrotoksik yan etkisinin çok sık görülmesi nedeniyle in-vitro aktiviteleri benzer olan ancak büyük oranda renal tübüler reabsorbsiyona uğraması, böbreklerde daha az süre kalması, kana hızla geri dönmesi ve

idrarda çok az oranda bulunması nedeniyle daha az nefrotoksik yan etkiye sahip olan Polimiksin B sülfat (PMB) giderek daha fazla tercih edilmektedir (6).

Polimiksin B, ÇİD ve YİD gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan ve kolistin ile in-vitro aktiviteleri hemen hemen benzer olan bir antibiyotiktir. Kolistin gibi ön ilaç değildir, doğrudan etki göstererek özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda daha hızlı ve öngörülebilir pik düzeyi sağlar. Ayrıca, Lipit A ve lipopolisakkarit kısmına bağlanarak endotoksinlerin biyolojik özelliklerini de nötralize ettikleri gösterilmiştir (7-10).

Polimiksin B, bakteri duvarındaki lipopolisakkaridlerin lipit kısmına yüksek affinite gösterir. Katyon bağlayan bölgelerdeki Mg^{+2} ve Ca^{+2} atomlarını yerlerinden çıkarır. Böylece sitoplazmik sızıntıya neden olup hücrenin ölümüne neden olan bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini artırır (7).

Bugüne kadar PMB'nin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerine ilişkin araştırmalar sınırlıdır ve PMB için en uygun doz rejimi konusunda farklı fikirler mevcuttur (11). Polimiksinlerin optimal kullanımına ilişkin klavuzlar, 2-4 mg/L'lik ortalama kararlı durum plazma konsantrasyonunun toksisite açısından kabul edilebilir olabileceğini öne sürmektedir. Mevcut önerilen yükleme dozu 2,0-2,5 mg/kg (20.000-25.000 IU/kg'a eşdeğer); idame dozu ise her oniki saatte bir 1,25-1,5 mg/kg(12.500-15.000 IU/kg'a eşdeğer) olarak kabul edilmektedir (12).

Polimiksin B, ilaca dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için, polimiksin B'ye duyarlı olduğu düşünülen ya da kanıtlanan diğer antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek başına ya da kombine kullanılmak üzere önerilir (6).

PMB'nin klinik ve mikrobiyolojik etkinliği, mortalitesi ve güvenliği konusunda araştırmalar sınırlıdır. Liang Q ve arkadaşlarının yaptığı retrospekif bir çalışmada karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) bakteriyemisi olan 40 hastada 48 saat süre içinde başlanılan PMB'nin mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür (13).

Singapur'da 2009-2014 yılları arasında yürütülen çok merkezli retrospektif bir çalışmada vakalar üç gruba ayrılmış; gruplara polimiksin B monoterapisi, duyarlılığı doğrulanmamış polimiksin B ile kombinasyon tedavisi ve duyarlılığı onaylanmış polimiksin

B ile kombinasyon tedavisi verilmiş ve tedavi sonunda onaylanmış kombinasyon tedavisi alanlarda diğer gruplara göre mortalitenin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (14).

Rigatto MH ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaygın ilaca dirençli (YİD) *A.baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda polimiksin B'nin monoterapi olarak etkinliği, in vitro aktiviteye sahip olmayan diğer antibiyotiklerle kombinasyon terapisine karşı incelenmiş ve 30 günlük mortalite açısından değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre mortalitesinin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (15).

Bütün bu çalışmaların ışığında hastanemizde 2021 yılı başlarından itibaren Polimiksin B intravenöz formu (IV) kullanılmaya başlanmıştır. Tarafımızca planlanan çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde çeşitli klinik ve yoğun bakım servislerinde yatmakta olan hastalarda gelişen ÇİD, YİD ve TİD gram negatif bakteri enfeksiyonu olduğu düşünülen ya da bu enfeksiyonu kanıtlanan hastaların tedavisinde kullanılan PMB içeren kombinasyon tedavileri sonucunda bu rejimlerin etkinliğinin, güvenliliğinin ve bunları etkileyen faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çok İlaca Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları

Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, son yıllarda önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak ortaya çıkmaktadır. 2016'da tüm dünyada 700.000 hastanın bu dirençli etkenler nedeniyle öldüğü düşünülmektedir ve bu sayının eğer gereken önlemler alınmazsa 2050 yılına kadar önemli ölçüde artarak 10 milyona ulaşması öngörülmektedir. Ayrıca bu durum gayri safi yurt içi hasılanın yaklaşık %2-3.5 arasında düşmesine ve bu durumun da dünyaya 100 trilyon dolara mal olacağı ifade edilmektedir. Bahsedilen enfeksiyonların önemli bir kısmı *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* ve genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae'*ya bağlı oluşmaktadır (16, 17).

A.baumannii, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ÇİD nozokomiyal fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır ve sağlık bakımı ilişkili çeşitli enfeksiyonlardan sorumludur (18). Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), *A.baumannii*'yi mevcut antibakteriyel silahlanmamızı büyük ölçüde tehdit eden ''kırmızı alarm'' patojenlerinden biri olarak belirtmektedir (19). Bu etken sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda özellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalar ve cerrahi sonrası gelişen yara yerlerinde ve yanık yaralanmaları olan hastalarda görülmektedir. *A.baumannii* ilişkili enfeksiyonlar arasında ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve kan dolaşımı enfeksiyonları gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlar bulunmaktadır (20).

4.2.1. *Acinetobacter* Türleri ve *Acinetobacter baumannii* Mikrobiyolojik Özellikleri

Acinetobacter spp; mikrobiyoloyog Beijerinck tarafından ilk kez 1911 yılında izole edilmiş olup *MİKrococcus calco-aceticus* olarak isimlendirilmiştir. 1939 yılında DeBord tarafından üretral örneklerden izole edilmesinin ardından uzun bir süre *MİKrococcus calco-aceticus*, *Alcaligenes hemolysans*, *Mima polymorphia*, *Morexalla lwoffi* gibi farklı isimlerle anılan bu bakteri türleri günümüzde *Acinetobacter* cins adı ile tanınmaktadır. 1971'de ise *Moraxellaceae* familyasına ait olarak tanımlanmıştır. Gram negatif non fermantatif, hareketsiz, laktoz negatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, nitratları redükte etmeyen, kokobasildir (21-23). Acinetobacter kelimesi yunanca ''akinetos'' kelimesinden

köken almakta olup hareketsiz anlamına gelmektedir. DNA hibridizasyon çalışmaları ve farklı genomik araştırmalar sonucunda *Acinetobacter* genusunda toplam 74 genomik tür tanımlanmışır. Bu türlerden *A. Calco-aceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii (*Acinetobacter genomik tür 3) ve *A. nosocomialis* (Acinetobacter genomik tür 13TU); fenotipik olarak birbirine oldukça benzeyen, birbirlerinden ayırt edilmesi zor olan türlerdir. Bu nedenle genellikle "*A. baumannii* - *A. calco-aceticus* kompleks" (*A. baumannii* kompleks [ABK]) olarak adlandırılmaktadırlar. Bu grup, *Acinetobacter spp.*'nin neden olduğu klinik enfeksiyonların %80'ini oluşturmaktadır (24, 25).

A.baumannii'nin mikrobiyolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Patojen üremenin durağan döneminde kokobasil ya da kok şeklinde görülürken diğer fazda 1,0–1,5 μm uzunluğunda basil şeklinde görülür.
2. Opak, düzgün, bazen mukoid, S tipi koloniler oluşturur.
3. Katalaz pozitif ve zorunlu aerob bir bakteridir.
4. Oksidaz ve deoksiribonükleaz negatif, nonfermentatif ve hareketsizdir.
5. Laktozu fermente etmezler.
6. Kanlı agar, nutrient agar ve triptik soy agar gibi genel besiyerlerinde 35-37°C'de ürerler.
7. MacConkey agarda pembe renkte veya renksiz, Eozin Metilen Blue (EMB) agarda mor renkte koloniler gözükür.
8. İndol negatif, nitratları redükte etmezler (26).

4.2.2. *Acinetobacter baumannii*'nin Patogenez ve Virülans Faktörleri

Fenotipik ve genomik analizlerle çeşitli virülans faktörleri tanımlanmıştır. *A. Baumannii için* kapsüler polisakkaritler, glikozile edilmiş proteinler, lipooligosakkarit (LOS) ve peptidoglikan önemli virülans belirleyicilerdir. *Campylobacter* ve *Neisseria* türleri gibi, *A. Baumannii* de O-antijen olarak bilinen tekrar birimli polisakkaritlerin eklenmediği bir oligosakkarit çekirdeğe bağlı hepta-açillenmiş bir LOS'e sahiptir (27). Bu LOS'lerin lipit A kısmının, Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) aktivasyonu yoluyla konakçının doğal immün tepkisini uyardığı ve katyonik antimikrobiyal peptitlerden ve lizozimlerden koruduğu gösterilmiştir (28).

Yüksek moleküler ağırlıklı karbonhidrat tekrarlarından oluşan polisakkarit kapsül, etkenin kompleman aracılıklı öldürülmesine karşı direnç kazanmasını sağlamaktadır. *A.baumanii*

AB5075'te öldürücü opak yüksek kapsüllüden (VIR-O) avirülent yarı saydam düşük kapsüllü koloni varyantlarına geçişin, fare deneylerinde akciğer enfeksiyonu gelişmesi için gerekli olduğu ve *A.baumanii*'nin antibiyotiklere ve hastane dezenfektanlarına karşı direnç kazanmasına neden olduğu belirlenmiştir. Kapsül üretimi için gerekli olan *wzc* geninin silinmesi, etkenin dezenfektanlara ve lizozime karşı toleransını azaltır. Aynı zamanda hidrofilik olan bu kapsül yapısı bakterinin fagositozdan korunmasına da yardımcı olur (28-30).

*A.baumanii'*de en sık gözlenen virülans faktörü OmpA'dır. Omp A'nın fibronektin ile etkileşerek konakçı epitel hücrelerini ve primer monosit türevi makrofajları bağladığı, yeni bir monopartit nükleer lokalizasyon sinyali ile konakçı hücrelerde apopitozu indüklediği in vitro olarak gösterilmiştir (31). Bir başka çalışma da Omp A'nın, hücre iskeletinin mikrofilaman ve mikrotübül yeniden düzenlenmelerini içeren fermuar benzeri bir mekanizma yoluyla biyofilm büyümesini, yapışmayı ve konakçı epitel hücrelerinin istilasını tetiklediğini göstermiştir (32, 33). Ayrıca Omp A geni, bakteriyemik hastalarda ve pnömoni kliniğiyle uyumlu hastalarda alınan örneklerden izole edilen bakterilerde, kolonize hastalara kıyasla daha fazla eksprese edilmektedir. Bu durum, Omp A'nın fazla ekspresyonunun pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir (34).

Başta bakteriler olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar için, çoğalmaları esnasında gereksinim duydukları demiri konak ile yarışarak edinmeleri konakta varlıklarını sürdürebilmeleri için önemlidir. Çoğalma esnasında ortamda yeteri kadar demir elde edemeyen bakteriler, öncü demir moleküllerini kullanırlar ve yüksek affiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederler. *A.baumanii* de demir kazanım kapasitelerindeki farklılığa göre ya siderofor olarak adlandırılan endojen demir-III şelatörlerini üretmeli ya da "hem" gibi dış kaynaklı almalıdır. *A.baumanni*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan asinetobaktin (acinetobactin) ilk kez 19606 suşunda tanımlanmıştır (35).

4.2.3. *Acinetobacter Baumannii*'nin Epidemiyolojisi

A.baumannii esas olarak YBÜ'de yatan kritik hastalarda VİP, kan dolaşımı enfeksiyonu, menenjit ve cerrahi alan enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlara neden olan gram (-) non-fermenter koko-basildir. Patojen antibiyotik ve hastane dezenfektanlarına karşı direnci ve klonal yayılma eğilimi nedeniyle dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ayrıca etkenin biyofilm oluşturması ve kurumaya karşı direnci organizmanın cansız yüzeylerde uzun süre hayatta kalmasını sağlar ve salgınlara neden olabilir. Özellikle son

yıllarda gelişen karbapenem direncinde artış, tedavi için yeni ajanlara yönelmemizi gerektirmiştir (36).

ÇİD *Acinetobacter spp.* ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri üçüncü kuşak sefalosporin ve karbapenemleri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik ventilasyon, altta yatan hastalığın ciddiyeti, katater ve implant benzeri tıbbi araç gereçlerin uzun süre kullanımı, hastada geniş yüzeyli yanıklar olması olarak sıralanabilir (37).

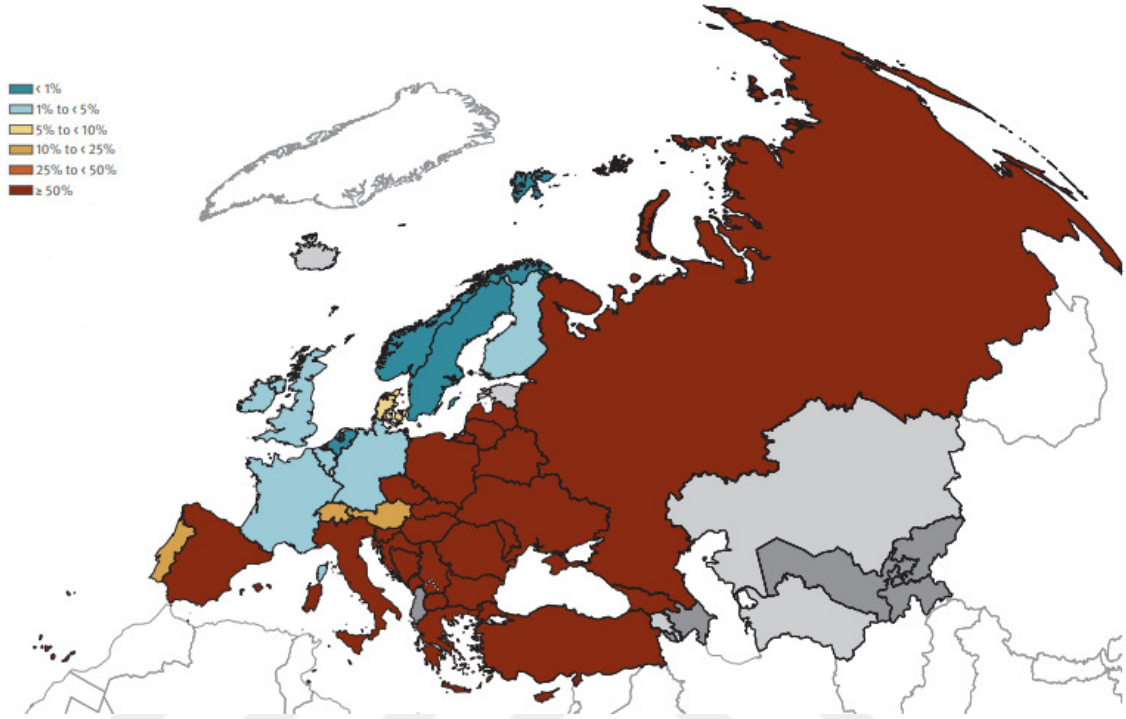
Karbapenem dirençli *A.baumannii* (KDAB), yeni antibiyoterapilerinin araştırılması ve geliştirilmesi için DSÖ'nün öncelikli patojenler listesinde kritik olarak kabul edilmektedir. 2017 yılında ABD'de hastanede yatan yaklaşık 8.500 hastada enfeksiyona ve 700 kişinin ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir. 2018'de 6.300 vaka, 500 ölüm görülürken 2020'de 7500 vaka ve 700 ölüm tespit edilmiştir. Ayrıca hastanede karbapenem dirençli Acinetobacter türlerinde %78 artış kaydedilmiştir (38). Bir İtalyan çalışmasında da karbapenem dirençli *A.baumannii* kolonizasyon ve enfeksiyonunda artış meydana geldiği gösterilmiştir. Piedmont bölgesindeki 16 yoğun bakım ünitesinde sürdürülen çalışmada COVID-19 ile enfekte hastaların %19 'u etken ile kolonize veya enfekte olmuş ve %67'lik mortalite oranı ile sonuçlanmıştır (39).

Karbapenem duyarlılık oranlarına bakıldığında coğrafi bölgeye göre farklılık gözlenmektedir. SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı tarafından 2013 ile 2016 yılları arasında toplanan verilerde meropenem için en düşük duyarlılık oranları Latin Amerika'da (%13.7) gözlenirken, onu Asya-Pasifik Bölgesi (%21), Avrupa (%22) ve Amerika Birleşik Devletleri takip etmiştir (%54.9). Seifert ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 2016-2018 yılları arasında bakılan meropenem için duyarlılık oranları Afrika-Orta Doğu için %17.2, Latin Amerika için %19.6, Asya-Güney Pasifik için %31.4, Avrupa için %33.8 ve Kuzey Amerika için %63.6 olarak belirtilmiştir (40-41).

ECDC 2023 raporuna göre Avrupa'da *A.baumannii* izolatlarında 45 ülkenin 25'inde karbapenem direnç oranı %50'nin üzerinde görülmüştür. Karbapenem direnç oranının ortalamada 2017'de %33.1 olduğu görülürken 2021'de %39.9'a yükseldiği tespit edilmiştir (40).

Kolistin direnci ilk olarak 1999'da Çekya'da rapor edilmiştir. SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programına göre, 2005-2008 verileriyle karşılaştırıldığında 2013-2016 yıllarında

tüm coğrafi bölgelerde kolistin duyarlılık oranlarında önemli bir düşüş fark edilmiştir. Avrupa'da %99.2'den %89.6 'ya gerilerken Asya-Pasifik Bölgesi'nde %99.1'den %93.7'ye; Kuzey Amerika'da ise %98.4'ten %93.6'ya düşmüştür (41, 42).



Şekil 4.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarda karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli *Acinetobacter spp*. yüzdelik dağılımları (AntiMİKrobial resistance surveillance in Europe 2023,WHO)

4.2.4. *Acinetobacter baumannii*'de Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

4.2.4.1. Beta-Laktamlara Karşı Direnç

*A.baumanii***,** indüklenemeyen tip AmpC sefalosporinaz ve OXA-51 oksalinaz üretmesi nedeniyle sefalosporinlere direnç kazanır ve bununla birlikte başta AdeABC efluks pompası olmak üzere bir veya daha fazla akış pompa ekspresyonun azalması birinci ve ikinci nesil sefalosporinler ile birlikte sefotaksim ve seftriaksona karşı doğal direnç kazanmasına neden olur. ISAba-1 sekansı eklendiğinde AmpC sefalosporinazların overekspresyonu ile birlikte seftazidim ve sefepime karşı yüksek düzeyde direnç oluşturmaktadır. Ayrıca *A.baumanii*'de TEM-1,TEM-2 ve SHV gibi GSBL genleri ile plazmid aracıklı aktarılan PER, VEB ve GES genleri de bulunmaktadır (23, 43-46).

Karbapanem direnci ile ilgili çok sayıda aktif karbapenemaz geni bulunmaktadır. Bu genlerin içinde OXA-23 oksalinazlar, OXA 24/40, OXA 58 ve OXA-143 gibi sonradan kazanılan D grubu serin karbapemazlar, IMP, VIM, SIM ve NDM gibi metalllo-beta laktamazlar ve GES gibi genişletilmiş spektumlu beta-laktamazlar yer almaktadır. Ayrıca doğal dirençte yer alan OXA-51/69 ise karbapenem direncine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmalar imipenem ve meropeneme karşı 16-32 mg/L Minumum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerleriyle yüksek düzey dirence neden olurlar. Bunların dışında *adeRS* genleri (efluks pompalarının AdeABC ailesinin çift bileşenli düzenleyici sistemi) tarafından düzenlenen *adeB* geninin overekspreyonu da imipenem ve meropenem direncine neden olur (47, 48). Karbapenem direnci konusunda bir diğer direnç gelişimi de penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda; dirençli *A.baumannii* suşlarında çok miktarda 24 kiloDaltonluk (kDa) PBP'nin eksprese edildiği görülmüştür. Başka bir çalışmada ise imipenem duyarlı *A.baumannii* izolatlarına ait PBP'lere beta-laktamaz inhibitörlerinin (sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam) tümünün bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum *A.baumannii*'de tedavi için beta-laktamaz inhibitörlerinin etkili olabileceğini göstermiş ancak günümüzde klinik kullanım için formüle edilmiş ve in-vivo etkili bir formülasyon olarak sadece sulbaktam kullanılmaktadır (49).

4.2.4.2. Florokinolonlara Karşı Direnç

Bu gruba karşı direnç; genellikle hedef bölgenin değişimiyle olmaktadır. GyrA ve gyrB genlerindeki değişiklik DNA girazı etkileyerek siprofloksasine, parC ve parE genlerindeki değişiklikler ise topoizomeraz IV'ü etkileyerek levofloksasine karşı yüksek düzeyde direnç oluşturmaktadır. AdeABC ve AdeM gibi efluks pompaları da kinolonlar üzerinde MİK artışına neden olur ve ayrıca bu pompalardan aminoglikozidler ve tetrasiklinler de etkilenmektedir (50, 51).

4.2.4.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç

Acinetobacter spp., aminoglikozidlere karşı hedef değişikliği, aminoglikozid modifiye edici enzimler ve akış pompaları yoluyla direnç geliştirirler. Akış pompaları arasında gentamisin, tobramisin ve amikasin duyarlılığını etkileyen AdeABC ve gentamisini etkileyen AbeM pompaları da bulunmaktadır. Plazmid aracılıklı üretilen RNA16 metilaz bir diğer direnç mekanizmasıdır. ArmA genindeki hedef değişiklikler sonrası gentamisin, tobramisin ve amikasine karşı direnç gösterirler. Son olarak aminoglikozid modifiye edici enzimlerden (AME) bahsetmek gerekirse üç temel grupta toplanabilir. Plazmidik asetiltransferazlar,

fosfotransferazlar ve nükleotidil transferazlar olarak da bilinen bu enzimler içerisinde asetiltransferaz ailesi (AAC (´6)); aminoglikozid grubunda MİK ≥ 32 mg/L 'ye kadar çıkartarak gentamisin, tobramisin ve amikasine karşı direnç geliştirmektedir (52).

4.2.4.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç

Birinci nesil tetrasiklinlere (tetrasiklin), ikinci nesil tetrasiklinlere (doksisiklin, minosiklin) ve tigesikline karşı direnç efluks pompaları ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda tetA geni ile kodlanan akış pompaları tetrasiklin ve doksisikline karşı direnç geliştirken tetB geni, minosikline karşı olan dirençten sorumludur. Tigesiklin direnci AdeABC efluks pompasının overekspresyonu ile ilişkili olup AdeIJK pompası ile sinerjik hareket edebilmektedir (53, 54).

4.2.4.5. Polimiksinlere Karşı Direnç

A.baumanii'nin polimiksinlere karşı iki farklı direnç mekanizması keşfedilmiştir. LPS'nin LipitA'sında değişiklik sonucu geçirgenliği azaltan PmrAB geninde gelişen bir mutasyon sonucu patojenin kolistine direnç kazandığı görülmüştür. Bir diğeri de LPS biyosentezinde *LpxA*, *LpxC* ile *LpxD* genlerinde gelişen mutasyon sonucu LPS üretilememesidir (55, 56).

4.2.5. Çok, Yaygın ve Tüm İlaçlara Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

A.baumanii'de tedavi seçeneklerinin başında karbapenemler yer almakta olup günümüzde karbapenem kullanımının artması nedeniyle özellikle son on yılda dirençli suşların oranı oldukça artmıştır. Sağlık bakımı ilişkili pnönomi, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), cerrahi alan enfeksiyonu ve menenjit gibi enfeksiyonlar yapabilen ÇİD-YİD *A.baumanii*; tedavi edilmesi ve enfeksiyon kontrolü sağlanması açısından en zor dirençli gram negatif basiller arasında yer almaktadır (37).

KDAB tedavisinde tek bir antimikrobik ajanın etkinliğini gösteren sınırlı veriler olması nedeniyle ön planda kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Özellikle yüksek dozda ampisilin-sulbaktam'ın (sulbaktam bileşeninin toplam dozu 6-9 gram olacak şekilde) kombinasyon tedavisinin bileşenlerinden biri olması tavsiye edilmektedir. Makris ve ark.'nın yaptığı

çalışmada kombinasyon tedavisinde klinik yanıt, yüksek dozda ampisilin-sulbaktam alan hastalarda belrigin olarak yüksek görülmüştür (57, 58)

Kombinasyon tedavi rejiminin bileşenleri arasında ampisilin-sulbaktam tedavisi dışında polimiksin B, minosiklin, tigesiklin ve sefiderokol yer alabilir. Fosfomisin ve rifampisin ise kombine terapide önerilmez (59, 60). Bunun dışında yapılan çalışmalarda meropenem veya imipenem-silastatin'in yüksek dozda uzun süreli infüzyon olarak verilmesinin klinik açıdan fayda göstermediği belirlenmiştir (61, 62)

KDAB tedavisinde polimiksinler in-vitro aktiviteye sahiptir. Kolistin idrar yolunda aktif formuna dönüşmesi nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilirken diğer sistem enfeksiyonlarında polimiksin B farmakokinetik özellikleri nedeniyle daha çok tercih edilmelidir. Polimiksinlerin MİK değerlerinin 2'in üzerinde olması tedavi etkinliğini azaltmaktadır. Polimiksinlerin tek başına kullanılması özellikle klinik başarısızlık ve direnç gelişimi nedeniyle önerilmez. Özellikle serumdaki polimiksin konsantrasyonlarının değişken olması ve etkin bakterisidal aktivite için yetersiz olabilmesi, monoterapide sistemik kullanım için gerekli dozun artırılması gerekmesi , terapötik doz aralığına yaklaşması (nefrotoksisite için) ve özellikle akciğer dokusunda i.v. polimiksin aktivitesinin bakterisidal etki için yetersiz kalması da polimiksinlerin neden tek başına kullanılmaması gerektiğini açıklamaktadır (63-66).

4.3. *Enterobacteriaceae* Ailesi ve *Klebsiella Pneumoniae*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri

Enterobacteriaceae Ailesi, toprakta, bitkilerde ve suda bulunmakla birlikte insan ve diğer hayvanların gastrointestinal sisteminde (GİS) normal flora elemanı olarak yaşayan gram negatif basillerden oluşan bir ailedir. Ortak özellikleri arasında fakültatif anaerop olmaları, sporsuz olmaları, tamamının glikozu fermente etmesi, nitratı nitrite indirgeyebilmeleri ve oksidaz negatif katalaz pozitif olmaları sayılabilir. *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan başlıca cinsler; *Escherichia, Klebsiella, Shigella, Salmonella, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Proteus, Yersinia, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Erwinia, Providencia'dır.* Bu türlerden *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Proteus mirabilis* GİS florasında yaşayıp fırsatçı enfeksiyona neden olurken; *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia pestis* gibi türler sadece insanda enfeksiyon yapabilmektedirler (67). Aralarında insanlarda en sık hastalık yapan türlerden birisi *Klebsiella pneumoniae'*dır. İlk defa 1875 yılında Edwin Klebs tarafından pnömoni nedeniyle ölen hastanın akciğer dokusundan izole edilerek bulunmuştur. Carl Friedlander tarafından 1882'de tanımlandığından Friedlander basili olarak

da bilinir. 1886'da *Klebsiella pneumoniae* adını almıştır. Çoğunlukla kapsüllü, fakültatif anaerob, hareketsiz, oksidaz ve indol negatif, Voges Proskauer ve üreaz pozitif reaksiyon gösteren ve lizini dekarboksile edebilen gram negatif basildir. EMB, MacConkey, Xylose Lysine Deoxycholate gibi ayırt edici agarlarda koloniler laktozu fermente etmektedir. Koloniler polisakkarit kapsülleri varsa mukoid görünürler (68).

K. pneumoniae 'nın bilinen mikrobiyolojik özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Sporsuz, çoğunlukla kapsüllü, hareketsiz 0.7- 1.5 x 2.0- 5.0 µm boyutlarında, bazen ikişer ikişer bazen kısa zincir oluşturan gram (-) basillerdir.
2. Katı besiyerlerindeki kolonileri tipik mukoid nitelikte, büyük, sarımtırak gri renkte ve akıcı kolonilerdir. Uygunsuz koşullarda S ve R kolonilerine dönüşebilirler.
3. Aerob ve fakültatif anaerob koşullarda yaşayabilirler.
4. Başta glukoz olmak üzere mannitol, salisin, adonitol, inozitol ve sorbitolden, çoğu kez de laktoz ve sukrozdan gaz yapmak suretiyle birçok şekeri parçalarlar.
5. Kuruluğa dirençli, sıcaklığa dayanıksız, ancak oda sıcaklığında haftalarca ve 4°C'de aylarca canlı kalabilir.
6. Nişastadan gaz oluşturabilirler.
7. Hidrojen sülfür (H_2S) oluşturmazlar.
8. Laktoz pozitif, oksidaz negatiftir.
9. Indol ve metil red reaksiyonu negatifken Voges-proskauer ve sitrat pozitiftir.
10. Diğer mikroorganizmalar üzerinde inhibe edici veya öldürücü etki gösteren peptit türü olan bakteriyosin üretebilirler. Buna **pneumocin** adı verilir.
11. Polisakkarit yapısında **O (somatik)** ve **K (kapsül)** antijenleri bulunur. Serolojik tiplendirmeler bu antijenlere göre yapılır.
12. Fenilalanini deamine edemezler, ornitin dekarboksilaz oluşturmazlar.
13. Üreyi hidrolize ederler ve Christensen'in üreli agarında parlak pembe renk değişimine neden olurlar (67).

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

K.pneumoniae suşları, klasik *K.pneumoniae* ve hipervirülan *K. pneumoniae* (HVKP) olmak üzere iki ana patotipte sınıflandırılmaktadır. Klasik tip, sağlık hizmeti ilişkili pnömoninin daha sık görülen etkeni olmakla birlikte virülans kapasitesi sınırlıdır. Aynı zamanda ÇİD suşlarını oluşturmak için plazmid aracılıklı konjugasyon yapmaktadır. HVKP

ise invaziv ve fulminan enfeksiyonlarda etken olup hipervirülans ve karbapenem direncine sahip plazmidleri taşıyabilmektedir (69, 70). Her ne kadar dünyada HVKP suşlarının çoğunluğu ampisilin dışındaki diğer antibiyoterapilere duyarlı olarak gözükse de son yıllarda geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz enzimlerini üreten suşların oranı giderek artmaktadır (71).

K. pneumoniae 'nın virülans faktörleri arasında fimbria (tip 1, tip 3 fimbria dahil), kapsül, LPS, hipermukoviskozite ve sideroforlar yer almaktadır (72-74).

Pilus ya da diğer adıyla fimbrialar; tip 1 ve tip 3 olmak üzere iki fimbiyal adezyon proteini bulundurur. Tip 1, *Enterobacteriaceae* ailesindeki birçok bakteride bulunmakla birlikte *fim* gen kümesinde bulunan BEAICDFGH operonu tarafından kodlanmaktadır. Fimbrial uzantının ana bileşeni, fimbrianın ucunda konakçı hücreler üzerindeki mannoz içeren glikokonjugatlara yapışmayı sağlayan bir adezin molekülü (FimH) ile tekrarlanan FimA alt birimlerinden oluşur. *K. pneumoniae'deki* tip 1 fimbrialar; ürogenital sistemdeki epitelyum hücrelerine yapışmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca üriner kateter olmadan nonkomplike idrar yolu enfeksiyonlarının fare modelinde mesane şemsiye hücrelerinde hücre içi biyofilm toplulukları oluşturduğu gözlemlenmiştir (75-78).

Tip 3 fimbrialar, in vitro tanik asitle muamele edilen eritrositleri aglütine etme yetenekleriyle karakterize edilmekte ve bu fenotip, mannoz dirençli *Klebsiella spp.* benzeri hemaglutinasyon reaksiyonu olarak anılmaktadır. Bu fimbrialar *mrk* gen kümesinde bulunan ABCDF/ABCDEF operonu tarafından kodlanmaktadır. *İlk olarak Klebsiella spp'de* tanımlanmış ve karakterize edilmiş olsa da, tip 3 fimbrialar diğer *Enterobacteriaceae'de* de yaygın olarak bulunur. Tip 3 fimbriaların rolünü inceleyen in vitro çalışmalar, bu fimbriaların endotelyal ve mesane epitelyal hücre hatlarına bağlanmaya aracılık ettiğini ve cansız yüzeylerin yanı sıra konakçıdan türetilmiş materyallerle kaplanmış yüzeylerde biyofilm oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Cansız yüzeylerde ve konakçıdan türetilmiş hücre dışı matriks proteinleri ile kaplanmış yüzeylerde biyofilm oluşumu için tip 3 fimbrial adezinin gerekli olduğunu gösteren in vitro kanıtlar göz önüne alındığında, üriner kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonunda özellikle tip 3 fimbriyaların kalıcı cihazlardaki biyofilm aracılı enfeksiyonlarda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (79, 80).

K. pneumoniae'deki polisakkarit kapsül, bir bakteri hücresinde en dış katman olarak görev yapan ve konakçıyla etkileşime giren önemli bir virülans faktörü olarak bilinmektedir. *Cps* gen kümesi tarafından kodlanmaktadır. Kapsül bakteri hücresini fagositozdan korur ve

lökosit migrasyonunu geciktirir. Kapsülün içeriğinde polisakkarit yapısında O ve K antijenleri bulunur (74, 81, 82).

Klebsiella enfeksiyonlarının ciddiyeti sıklıkla spesifik K antijenleri veya kapsüler polisakkarit tiplerine (KPS) sahip suşlarla ilgilidir. Örnek vermek gerekirse K1 ve K2'yi ekprese eden *K. pneumoniae* suşlarının KPS'leri piyojenik karaciğer apseleri gibi invaziv toplumdan edinilen enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (83).

Bir diğer virülans faktörü olan LPS bakteri hücre duvarında sabit bir şekilde bulunur. Yapısal olarak tüm yapıyı bakteriye sabitleyen bir lipit A bileşeni, oligosakkarit çekirdek ve O antijeni adı verilen terminal yan zincirden oluşur. Lipid A bileşeni dış zarda lokalize olan hidrofobik kısımdır ve *lpx* gen kümesi tarafından kodlanan bir dizi enzim tarafından sentezlenir. Lipit A, konakçı hücre tarafından tanınır ve Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanır ve güçlü bir immun yanıt oluşmasında aracılık eder. Enfeksiyon esnasında Lipit A'daki değişiklikler immun yanıttan kaçınmasına neden olmaktadır. *Waa* lokusu, lipit A'yı O antijenine bağlayan çekirdek oligosakaritleri kodlayan genleri içermektedir. O antijeni, LPS yapısının en dış kısmında tekrarlanan oligosakkarit birimlerinden meydana gelen bir polimerden oluşur. *Wb* gen kümesi tarafından kodlanmaktadır. Çeşitli O antijen tekrarları, LPS'nin yapısal varyasyonlarını açıklamaktadır (84-86).

Sideroforlar ya da demir taşıyıcıları *K. pneumoniae'*nın bir diğer virülans faktörüdür. Sideroforlar, virülans ve bakteriyel replikasyonu için kullanılan, affinitesi yüksek demir şelatörleridir. Gram negatif etkenler arasında farklı affinite seviyesine sahip, yersinobaktin, enterobaktin (fenolat), salmochelin ve aerobaktin (hidroksamat) olarak bilinen sideroforlar tanımlanmıştır. *K. pneumoniae*'da dört tip siderofor görülmüştür. Demir molekülleri için aralarında en güçlü affiniteye sahip olan demir taşıyıcısı enterobaktindir. Bu moleküller, sitokin salgılanmasını aktifleştirir, epitelyum hücre demirini azaltır; ayrıca vasküler geçirgenliği ve enflamatuar gen ekspresyonunu kontrol eden ana transkripsiyon faktörü hipoksi indüklenebilir faktör-1α (HIF-1α) proteinini aktive eder ve doku yıkımı ile sistemik invazyonu kolaylaştırır (87-89).

4.3.2. *Klebsiella pneumoniae*'nın Epidemiyolojisi

K. pneumoniae, İYE, pnömoni, cerrahi yara enfeksiyonları, piyojenik karaciğer apseleri, endojen endoftalmit, endokardit, menenjit ve sepsis dahil olmak üzere insanlarda sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir (90). GİS, deride,

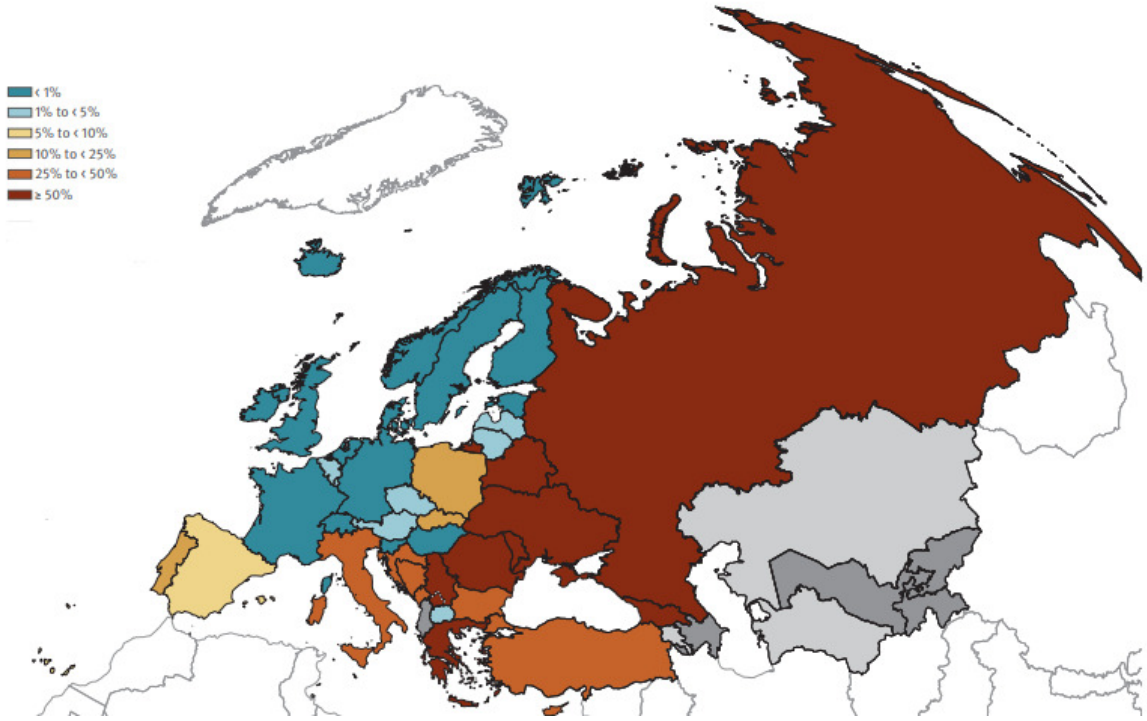
nazofarenkste, kolonize hâlde bulunabilen bu patojen 1970'den sonra önemli bir nozokomiyal etken olmuştur. Günümüzde bakteriyel nozokomiyal enfeksiyonların %10'undan sorumlu fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (91). Küresel nozokomiyal etkenler arasında prevalansı %8.7'dir (92). Özellikle toplumdaki dışkı örneklerinde *Klebsiella*'nın taşıyıcılık oranı %5-38 oranında değişirken nazofarenks taşıyıcılığı %1-6 olarak görülmektedir. Hastanede yatan hastalarda nazofarenkste bu oranın %19'a, dışkı örneklerinde %77'ye kadar çıkması bu patojenin sağlık bakımı ile ilişkili hastane enfeksiyonları arasında önemini belli etmektedir (93). Taşıyıcılık oranı *E.coli*'ye göre düşük olmasına rağmen, uzun süreli hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı taşıyıcılık sıklığını artırmıştır. Hastanede 2 haftalık yatıştan sonra kolonizasyonun 2-4 kat arttığı gösterilmiştir. Hastane ortamında hastane personelinin elleri aracılığıyla dirençli suşlar hastalar arasında taşınabilmekte ve salgınlar ortaya çıkabilmektedir. Hastaların derilerinde ve kuru yüzeylerde kolonizasyon ve yaşama kabiliyetleri *E.coli*'den daha fazladır. Bu nedenle hastane ortamında fırsatçı patojen olarak diğer enterik bakterilere göre daha sık karşımıza çıkmaktadır (94).

Beta-laktam antibiyotikler bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yıllarca ilk seçenek olarak kullanılmış olmakla birlikte genişlemiş spektrumlu β-laktam antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin tanımlanması ile durum değişmiştir. Plazmid aracılı bir β-laktamaz olan ''SHV-2'' ilk kez 1985'de Almanya'da tanımlanmış ve önce Avrupa'ya daha sonra tüm dünyaya yayılmıştır (95). Karbapenemler de, bu enfeksiyonların tedavisinde son basamak olarak görülse de 1996'da ABD'de ilk defa gösterilen karbapenemaz enzimi olan KPC-1 tanımlanmış, ilk başta endemik olarak görülse de zamanla ülkeler arası seyahatlar sonucunda Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da da görülmeye başlanmıştır (96).

Karbapenemaz enziminin tüm dünyada yaygınlaşması sonucu 2017'de DSÖ, yüksek öncelikli patojen listesine *K. pneumoniae'yı* da eklemiş ve acil antibiyoterapi geliştirilmesi gereken mikroorganizmalar içine de girmiştir (97). Antibiyoterapilere diğer mikroorganizmalardan daha hızlı direnç geliştiren öncelikli belirlenen ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp.) ajanlarından da biridir (98). 2023'te DSÖ tarafından yayınlanan Avrupa antibiyotik direnç sürveyansına göre 2017-2021 yılları arasında birçok Avrupa ülkesinde toplanılan *K.pneumoniae* izolatlarında üçüncü kuşak sefalosporin direncinin %31,2'den %34,3'e yükseldiği görülmektedir. Karbapenem direncinin ise %7,1'den %11.7'ye artması endişe verici bir durumdur. Toplanılan ve duyarlılık testi bilinen 40.160 izolatın 4659'u (%11.6) hem üçüncü kuşak sefalosporinlere, hem

fluorokinolonlara hem de aminoglikozidlere dirençli tespit edilmiştir. 1228 izolatın (%3.1) ise üçüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemlere dirençli olduğu görülmüştür. Ayrıca Avrupa'da İtalya, Türkiye, Bulgaristan, Hırvatistan, Bosna-Hersek ve Karadağ'da direnç oranı %25'in üzerinde iken, Doğu Avrupa ülkelerinde bu oran %50'nin üzerindedir. Bu oranlar 2021'de bildirilmiş olup oranların daha da artmasından endişe duyulmaktadır (40).

Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* için risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada hastada DM, malignite, kardiyovasküler hastalık öyküsü olması, cerrahi bir operasyon geçirmesi, invaziv mekanik ventilasyon, santral venöz kateter takılması, parenteral beslenme, son 6 ayda hastaneye yatış, son 3 ayda başta sefalosporinler, florokinolon ve karbapenem olmak üzere antibiyotik kullanımı risk faktörleri arasında görülmüştür (99). Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ilgili yapılan bir başka çalışmada yoğun bakıma yatış öyküsünün olması ve karbapenem kullanımı önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (100). Bir meta-analizde risk faktörlerinin immunsüpresyon, karbapenem-fluorokinolon, glikopeptid ve beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonunun kullanımı, operasyon öyküsü, invaziv mekanik ventilasyon kullanımı ve santral venöz kateter ve kalıcı kateter kullanımı olduğu görülmüştür (101).



Şekil 4.2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarında karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli Klebsiella pneumoniae yüzdelik dağılımları (AntiMİKrobial resistance surveillance in Europe 2023,WHO)

4.3.3. *Klebsiella Pneumoniae*'da Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Uygun tedavi verilmesine rağmen *K.pneumoniae* kaynaklı sağlık hizmeti ilişkili pnömonilerde mortalite %50 oranında izlenmektedir. Fırsatçı patojenler arasında yer alan bu etkenin görülme oranı yenidoğanlarda, hematolojik malignitesi olanlarda ve immunsuprese bireylerde diğer hasta gruplarına göre daha fazladır ve mortalite oranı daha yüksektir. Bu duruma sağlık çalışanlarının hastaya antibiyoterapi başlamalarının zamanla çok ilaca dirençli suşların oluşmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir (102). *K.pneumoniae*'de doğal ve edinilmiş pek çok antibiyotik direnç mekanizması bulunmaktadır. Bunlar kabaca beş grupta toplanabilir; bunlardan en büyüğü ve en önemlisi özellikle daha sonra karbapenamazlar için gruplar oluşturulacak olan enzimatik antibiyotik inaktivasyonu ve modifikasyonu, antibiyotik hedef değişimi, daha çok doğal bağışıklık yoluyla elde edilen porin kaybı ve mutasyon, efluks pompalarının overekspresyonu ve biyofilm oluşumudur (103).

4.3.3.1. Enzimatik Antibiyotik İnaktivasyonu

K.pneumoniae'nin antibiyotiklere karşı en çok kullandığı direnç mekanizmasıdır. Farklı substratları hidrolize etme kapasitelerine ve farklı bileşikler tarafından inhibe edilmelerine göre genişletilmiş spektumlu beta-laktamazlar (GSBL),sefalosporinazlar (AmpC) ve karbapenemazlar olmak üzere üç grupta toplanırlar(104) Ancak moleküler yapılarına göre dört beta-laktamaz sınıfı (A,B,C,D) oluşturulmuştur. Beta laktamazların sınıflandırılmasında Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros klasifikasyon şemaları kullanılır. Enzim aktivititesi ise A,C,D sınıflarında serin grubuna, B sınıfı için de bir veya iki çinko gurubuna bağlıdır(105).

Genişletilmiş spektumlu beta-laktamaz (GSBL) penisilinleri, monobaktamları ve sefalosporinleri (sefamisinler hariç) parçalayan A sınıfı enzimdir. Plazmid genleri aracılığıyla kodlanırlar. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile yeni nesil beta-laktamaz inhibitörleri ile inaktive edilir. *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında GSBL üreten SHV, CTX ve TEM genleri bildirilmiştir (95, 106, 107).

Beta-laktamazlar içinde yer alan C sınıfı doğal direnç olarak kromozomal genler tarafından kodlanan AmpC enzimlerini, kazanılmış direnç olarak da plazmidler (plazmidik sefamisinazlar) tarafından kodlanan varyantları içermektedir. Klavulanik asit, monobaktam ve tazobaktam tarafından inhibe edilemezler ancak avibaktam bunlara etki gösterebilir. C sınıfı enzimler, sefotaksim ve seftazidim gibi antibiyoterapileri parçalayabilir ve karbapenemleri kısmen hidrolize etseler de (CMY-10 veya ACT-28 hariç) diğer mekanizmalarla birlikte

klinik olarak önemli direnç seviyelerine ulaşabilir (108-110). *K.pneumoniae* için mevcut olan CMY, DHA, FOX, MOX genleri plazmid aracılığıyla aktarılarak dirence neden olmaktadır (111, 112).

K.pneumomiae'nin bu grupta modern çağımızın da en tehlikeli antibiyotik direnç mekanizmalarından olan ve etkenin en çok kullandığı enzimatik inaktivasyon tipi, karbapenemazlar üretimidir. Bush ve Jacoby 2010 yılında β-laktamazları sınıflandırdığı çalışmasında karbapenemaz enzimlerini moleküler sınıf A, moleküler sınıf B, moleküler sınıf D olmak üzere üç grupta toplamıştır (113).

A grubu karbapenemazların karbapenem aktivitesi en düşüktür ve son yıllara kadar daha az sıklıkta görülmüşlerdir. Karbapenemleri, penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eder. Klavulanik asit tarafından inhibe edilemezler (ilacı hidrolize ederler), ancak avibaktam, vaborbaktam ve relebaktam tarafından inhibe edilirler. Tanınan tipleri arasında KPC, GES, IMI ve SME bulunmaktadır. Bunlarda KPC ve IMI *K.pneumoniae* ile ilgili olan genlerdir (114, 115). KPC enzimleri, A grubu serin karbapenemazların en yaygın ve en önemli ailesidir. İlk kez 1996 yılında Kuzey Karolina'da bulunan karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatındaki enzim, *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC-1) olarak adlandırılmıştır. Bu enzimin tüm sefalosporinlere, aztreonam ve beta-laktamaz inhibitörlerine de dirençli olduğu görülmüştür (96). Karbapenemaz üreten genler plazmidlerde ve diğer genetik elementlerde görülmüştür. Bu genetik elementler yapılan araştırmalar sonucu, organizmanın ve florokinolon direnç belirleyicileri, aminoglikozid değiştirici enzimler (AME) ve beta-laktamazlar gibi diğer antimikrobiyal sınıflarına direnç kazandıran genler edindiği keşfedilmiş olup bunun sonucunda bu izolatların %98'inin TMP-SMX'e, %90'ının florokinolonalara ve %60'nın amikasin ile gentamisine dirençli olmasına neden olmuştur (116). Bugüne kadar 100 farklı tür KPC tanımlanmıştır ve bunların bir kısmı (örn. KPC-31) seftazidim-avibaktam'a direnç oluşturur, ancak karbapenemleri etkili bir şekilde hidrolize edemezler (117).

Metallo beta-laktamazlar olarak da bilinen B grubu karbapenemazlar, karbapenemleri Zn^{+2}'ya bağlı bir mekanizma yoluyla parçalar. Bu enzimler inhibitörler tarafından inhibe edilmez, EDTA tarafından inhibe edilirler (118). *K.pneumoniae* bu aileden NDM ve VIM genlerini kullanmaktadır. NDM-1, ilk olarak 2008'de Yeni Delhi'de hastaneye kaldırılan İsveçli bir hastadan alınan idrar *K.pneumoniae* izolatında

görülmüş, daha sonra deniaşırı seyahat ve hastaların başka klinik servislerde yatması nedeniyle dünya geneline yayılmıştır (119).

D sınıfı serin karbapemazlar ise daha çok oksasilinazlar olarak bilinmektedir. Geniş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenemaz gibi davranabilen heterojen bir beta-laktamaz grubunu oluştururlar. Bazı istisnalar dışında klavulanik asit, tazobaktam veya sulbaktam tarafından inhibe edilmezler. Bunlardan bazıları (örneğin OXA-48 grubu) avibaktam tarafından inhibe edilir. *K.pneumoniae'de*, oksasilinazlar arasında en alakalı karbapenemaz, ilk olarak Türkiye'de *K. pneumoniae'*de tanımlanan, ancak Akdeniz ortamında ve diğer ülkelerde de yaygın bir dağılıma sahip olan OXA - 48'dir. OXA-48'in geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize etme kapasitesi az olmasına rağmen, bu enzime sahip birçok suş aynı zamanda genellikle CTX-M-15 de üretir; sonuç olarak bu bileşiklere karşı direnç gösterirler. OXA-48 ile ilgili diğer varyantlar, örneğin OXA-163 (genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere karşı aktiviteye sahip) veya OXA-181 gibi tarif edilmiştir (120).

Aminoglikozidler için *K.pneumoniae,* plazmid aracılıklı aac, ant, aph gene,16 S rRNA metilaz genleri aracılığıyla enzimatik inaktivasyon geliştirir. Özellikle 16S rRNA metilaz, plazomisin ve yeni keşfedilen aminoglikozidler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm aminoglikozidlere dirençlidir (121, 122).

Polimiksinler için direnç; 2016 yılında ABD'de tanımlanan mcr-1 geni olup plazmid aracılığıyla aktarılmaktadır. Görevi, LPS'yi diğer kromozomal genlere benzer bir şekilde değiştiren fosfoetanolamin transferazları kodlamasıdır. *E.coli*'de daha yaygın olmasına rağmen *K.pneumoniae*'da da görülmektedir. Bu genin potansiyel olarak panrezistan dirence de neden olabileceği düşünülmektedir (123). Fosfomisin direnci de glutatyon S-transferaz aktivitesini sağlayan fosfomisini inaktive eden fosfomisin modifiye edici bir enzimi kodlayan fos genini nedeniyle gelişmektedir (124).

4.3.3.2. Antibiyotik Hedef Değişimi

Hedef gen değişikliklerinde karşımıza ilk olarak florokinolon direnci ortaya çıkmaktadır. DNA giraz değişiklikliğine yol açan *gyr*A ve topoizomeraz IV değişikliğine yol açan *parC* genlerinin kinolon direncini belirleyen bölgedeki mutasyonlar*, K.pneumoniae* tarafından gerçekleştirilmektedir. *Gyr B* ve *par E* mutasyonu da bu patojende bulunmaktadır (125). Aynı zamanda 16 S rRNA'yı hedefleyerek aminoglikozidleri, *murA* genini hedefleyerek fosfomisini ve *mgrB* genleri sayesinde lipid A tabakasını değiştirerek

polimiksinlere karşı direnç geliştirilebilir (126, 127). Ayrıca çalışmalar *rpsJ* gen mutasyonunun ribozomal 30S alt biriminin bir bileşeni olan ribozomal protein S10'u değiştirerek tigesiklin direnci de kazanılabileceğini göstermektedir (128).

4.3.3.3. Porin Kaybı

K. pneumoniae, dış membran gözenek proteinini üretimini kısıtlayarak antimikrobiyal ajanların bakteriye girişini azaltarak direnç geliştirir. *K. pneumoniae'*nin GSBL veya karbapenemaz üreten klonları incelendiğinde OmpK35 porininin olmadığı görülmüş olup OmpK36 ile birlikte yokluğu direnci daha da artırmaktadır. Ayrıca OmpK36 kaybının florokinolon direnciyle de bağlantılı olduğu gösterilmiştir (129). LamB, OmpK26, PhoE ve KpnO porinleri de doğal dirençte bulunan diğer porin türleridir (130, 131).

4.3.3.4. Aktif Efluks Pompa Sistemleri

Akış pompaları, antimikrobiyal molekülleri hücre dışına atarak hücre içi ilaç konsantrasyonlarını azaltan, böylece çoklu antibiyotiğe duyarlılığı azaltan, madde atılımında rol oynayan membran proteinleridir. Bu sınıf için verilebilecek en iyi örnek, makrolidler, florokinolonlar ve tetrasiklin de dahil olmak üzere birçok antibiyoterapi sınıfını dışarıya doğru pompalayan *AcrAB-TolC* pompasıdır (132). Ayrıca tigesiklin *ve* florokinolon direncinde OqxAB pompası da rol oynamaktadır (133).

Tablo 4.1. Karbapenemazların sınıflandırılması

	Karbapenemaz	En sık bulunduğu etken	Gen yerleşimi
A sınıfı karbapenemazlar	SME-1,SME-2,SME-3 (*Serratia marcescens* enzyme)	*S.marcescens*	Kromozom kökenli
	IMI-1,IMI-2 (imipenem hidrolize beta-laktamaz)	*E.cloacae* *K.pneumoniae*	Kromozom kökenli
	NMC (Not metalloenzyme carbapenemaz)	*E.cloacae*	Kromozom kökenli
	KPC-1,KPC-2 KPC-3,KPC-4 KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz)	*K. pneumoniae* *K. oxytoca* *E. Coli* *Enterobacter spp.* *P. aeruginosa* *C. freundii*	Plazmid
	GES-2,GES-4 GES-5,GES-6	*P. aeruginosa* *K. pneumoniae* *E. coli*	Plazmid
B sınıfı karbapenemazlar	IMP (Imipenemaz)	*P. aeruginosa* *A. baumannii* *Enterobacteriaceae*	Plazmid
	VIM ((Verona integro metalo-β-lactamase)	*P. aeruginosa* *Enterobacteriaceae*	Plazmid
	SPM-1 (Sao Paulo metalo-β-lactamases)	*P. aeruginosa*	Plazmid
	GIM (German imipenemaz)	*P. aeruginosa* *S. marcescens* *E. cloacae*	Plazmid
	SIM-1 (Seoul imipenemaz)	*P. aeruginosa* *A. baumannii*	Plazmid
	NDM (New Delhi metalo-β-lactamase)	*Enterobacteriaceae* *A. baumannii*	Plazmid
D sınıfı karbapenemazlar	OXA-51	*A. baumannii*	Kromozom kökenli
	OXA-23,OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58	*A. baumannii* *B. Enterobacteriaceae*	Plazmid

4.3.4. Çok İlaca Dirençli veya Tüm İlaçlara Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

K. pneumoniae yukarda sayılan mekanizmalara göre antibiyoterapilere karşı hızla direnç kazanabilen bir bakteri olup genellikle ampisiline doğal dirençlidir. *K pneumoniae'nin* neden olduğu infeksiyonların tedavisinde başlangıçta sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılır. Ancak GSBL suşlarının giderek yaygınlık kazanması nedeniyle karbapenemler daha sık kullanılmaya başlanmıştır. 2018'de yapılan MERINO çalışmasında seftriakson ve sefotaksime dirençli 379 *E. coli* ve Klebsiella türleri (n=25) ile bakteriyemide mortalite piperasilin-tazobaktam (TZP) grubunda daha yüksek (%12.3 vs %3.7) olarak görülmüş, bu çalışmaya dayanılarak GSBL üreten *K. pneumoniae'*da tedavide ilk seçenek olarak karbapenemlere yer verilmiştir (134). Klinik durumu stabil hayatı tehdit etmeyen enfeksiyon varlığında ise amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin-tazobaktam, florokinolonlar, TMP-SMX (sadece nonkomplike idrar yolu) kullanılabilir. Komplike idrar yolu enfeksiyonunda MİK< 8mg/L olan suşlarda piperasilin-tazobaktam verilir. Aminoglikozidler veya fosfomisin (iv) alternatif seçeneklerdir (135).

Günümüzde cerrahi operasyon ve hastaneye yatış sıklığının artması sonucu karbapeneme de dirençli suşlar gelişmiş olup yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda kombinasyonda polimiksinlerin olmasının, polimiksin içermeyen kombinasyonlara göre KPC (+) ya da OXA-48 (+) karpabenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (136, 137). Hou ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde de polimiksin içeren kombinasyonlarda polimiksin monoterapisine göre mortalite daha düşük bulunmuştur. Polimiksine tigesiklin veya karbapenem eklenmesi prognozu daha da iyileştirmiştir. Bu nedenle karbapenem dirençli suşlarda mümkünse polimiksinle birlikte duyarlı başka bir ajan eklenmesi önerilmektedir (138).

Kolistin dirençli suşların varlığında yapılan çalışmalar monoterapi olarak seftazidim-avibaktam kullanılmasını önermektedir. Seftazidim-avibaktam, komplike karın içi enfeksiyonları olan (metronidazol ile kombinasyon halinde) ve üst üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit) dahil olmak üzere, sınırlı veya alternatif tedavi seçeneği olmayan komplike idrar yolu enfeksiyonu olan yetişkinleri tedavi etmek için endikedir. Ayrıca KDKP suşlarına da etkilidir(139). Eğer karbapenemlere ve kolistine dirençli olup metallo beta-laktamaz üreten bir patojen varsa tedavide sefiderekol ya da seftazidim avibaktam ve

aztreonam kombinasyonu önerilmekte olup alternatif tedavi seçeneğinde meropenem, ertapenem (doz 2 g/gün) ve kolistin/polimiksin B veya amikasin/gentamisin kombinasyonları denenebilir. Tigesiklinin ise intra-abdominal veya safra yolları kaynaklı enfeksiyonlarda etkinliği gösterilmiş olup KDKP bakteriyemisi veya pnömonisinde MİK değeri < 1 ise yüksek doz kombinasyon tedavisine eklenebilir (140).

4.4. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri

P. aeruginosa; *Pseudomonadaceae* ailesine ait nonfermentatif, sporsuz, polar flagella ile hareketini sağlayan, oksidaz pozitif gram negatif çomaktır. İlk kez Charles-Emmanuel Sedillot tarafından 1850'de cerrahi yara pansumanlarında gözle görülür mavi-yeşil renk değişikliği yapmasıyla fark edilmiştir. İlk olarak *Bacillus pyocyaneus* ve daha sonra *Pseudomonas pyocyanea* olarak adlandırılmıştır. Lucke 1862'de mikrobiyal ajanın ürettiği piyosiyanini izole etmiştir. Ancak 1882'de Carle Gessard'ın çalışmalarıyla kültürde saf olarak izole edilebilmiştir (141).

P. aeruginosa; aynı türden olan *P.putida* ve *P.florescens*' den 42°C' de üreyebilme özelliği ile ayrılmaktadır. Aerob olmasına rağmen nitratı nitrite redükte edebildiklerinden ötürü anaerob ortamda üreyen türlerine de rastlamak mümkündür. Sıvı besiyerindeki yüzeyde ise zar yapmak için homojen ve yoğun bir üreme gösterirler ve zarın altında mavi yeşil pigmentiyle ayırt edilir. Kültür ortamları uzun süre beklerse zamanla alkali olacağından litik fermentlerle bakteriler erir ve sıvı besiyerini berrak hale getir. Aynı şekilde peptonlu suda ürerler. Bu etken katı besiyerlerinde 3 farklı koloni oluşturur. Tip 1 koloni, mat yüzeyli, yuvarlak 2-3 mm çapında, yassı, ortası kabarık, beyaz renkli, fluoresans özelliği karşıdan bakılınca belli olan ve besiyerine yayılmış yeşil-mavi pigment kolonilerdir. Bu tip koloniler klinik örneklerden genellikle izole edilir. Tip 2 koloni ise; genellikle doğal kaynaklardan izole edilir ve kabarık, daha küçük, düzensiz ve konveks koliform kolonilerine benzerler. *Pseudomonas aeruginosa* 'nın bazı suşlarında hücre dışına alginat salgılanır ve koloniler mukoid görünümde R koloniler oluşturur ki buna da tip 3 koloni denir. Kültürlerde *P.aeruginosa* triptofan 2-aminoasetofenon ortaya çıkardığından ötürü karakteristik bir meyve ya da sabun kokusu oluşur ve petri kapağı açıldığında trimetilamin kokusu ya da üzüm kokusu şeklinde hissedilir (142, 143).

P. aeruginosa 'nın biyokimyasal özellikleri şu şekilde özetlenebilir;

1. Kanlı agarda hemoliz oluşturur. Klinik izolatlar kanlı agarda beta hemolitik olarak görülürler.
2. Koagüle plazma ve jelatini eriterek parçalar.
3. Oksidatif yolla glukozu parçalar ve asit oluşturur (glukonat yapar).
4. Sakkarozu ve laktozu kullanamaz. Petri kabında ilk bakışta *Enterobacteriaceae* familyasından bu şekilde ayırt edilebilir.
5. Oksidaz pozitiftir.
6. Asetamini deaminasyon yoluyla amonyağa dönüştürür.
7. Nişastayı kullanamaz.
8. Sitrat ve katalaz reaksiyonları pozitiftir.
9. L-arjinin dihidrolaz yapabilirken, ornitin dekarboksilaz ve lizin dekarboksilaz yapamaz.
10. H_2S ve indol oluşturmaz.
11. Voges-Proskauer ve metil kırmızısı negatiftir.
12. Nitratı nitrite çevirerek anaerob ortamlarda da bulunabilir.
13. Selenit ile tetrazolium tuzlarını redükte eder.
14. *P. fluorescens*'den prontosilin ve metilen mavisi rengini gidermesiyle ayrılır (142).

4.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri

P. aeruginosa, fırsatçı bir patojen olarak bireyleri enfekte etmeye katkıda bulunan birçok virülans faktörünü salgılayarak konakçılarda olumsuz ortama uyum sağlayabilir (144). Bunlardan ilki gram negatif bakterinin dış zarında bulunan lipopolisakkarittir (LPS). LPS'deki lipit A, konakçıya bağlanmayı ve konakçı reseptörler tarafından tanınması sağlar ve doku hasarına neden olur. Doku hasarına TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflomatuar sitokinleri aktive ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca LPS, TLR4 tarafından tanınarak NF-κB ve IL-8 üretimini indükleyebilir; bu durum kronik inflamatuar hastalığa sahip bireylerde bakteriyel gelişimin patogeneziyle ilişkili olabileceğini düşündürtür (145-148). Ayrıca LPS, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) aracılığıyla solunum yolunu yeniden yapılandırarak pnömoniye neden olur. LPS'de meydana gelen bir mutasyon patojenin virülansını azaltabilir. Kafein ise *P. aeruginosa* enfeksiyonu sonucunda gelişen inflamatuar yanıtı azaltır ve akciğer dokusundaki hasarları önemli ölçüde iyileştirir (149-151).

Bir diğer önemli virülans faktörü dış zar veziküllerdir (OMV). Bunlar gram negatif bakteri tarafından büyüme esnasında çevreye kendiliğinden salınabilen bakteriyel proteinlerdir. Bu proteinler veziküller şekilde aminoasit, peptit ve karbon kaynaklarının taşınmasında rol oynamaktadır. Özellikle bu etken; mukus tabakasını diffüze ederek akciğer epitelyum hücrelerine sRNA'larını ve virülans faktörlerini bu şekilde taşımaktadır. Bazı çalışmalarda OMV'lerin hücre yüzeyinde hidrofobik özelliği kullanarak biyofilm oluşturma özelliğini geliştirdiği göstermektedir. Ayrıca ilaç direncinin kazanılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (152-154).

P. aeruginosa, diğer gram negatif etkenlerde bulunan salgı sistemleri içermektedir. Bu sistemler konakçının immun yanıtını değiştirerek bakteriyel kolonizasyona neden olmaktadır. Altı tip salgı sistemi tanımlanmıştır. *(*T1SS'den T6SS'ye). T1SS, T3SS, T4SS ve T6SS tek aşamalı olarak işlev görürken bu proteinler direk sitozolden yüzeye salgılanırlar. T2SS ve T5SS ise iki aşamalıdır ve önce plazmada bir süre olgunlaştıktan ve bekledikten sonra salgılanırlar (155). Pili (T4SS) ve flagella (T6SS) bu salgı sistemindeki virülans faktörlerinden olup *P. aeruginosa'nın* konakçıya tutunmasına ve hareket etmesine katkıda bulunur (156). T3SS tarafından salgılanan lökosidin, lenfositleri ve nötrofilleri hedef alarak konakçı bağışıklık sistem yanıtından kaçınmayı sağlamaktadır (157).

P. aeruginosa, fitotoksik faktörler, hidrosiyanik asit, pigmentler, protein konvertaz, enterotoksin, ekzotoksin, fosfolipaz ve mukus dahil olmak üzere çeşitli hücre dışı toksinler üretmektedir. Bunların içinde özellikle Ekzoenzim S ve Ekzotoksin A; T2SS aracılığıyla elangasyon faktör-2 (EF-2)'yi inhibe eder ve hücre ölümüne yol açar. Bu ekzotoksinler lökopeni, asidoz, karaciğer nekrozu, akciğer ödemi, dolaşım yetmezliği, renal tübüler nekroz, kanama ve daha birçok ciddi hasara neden olabilir(158).

Yukarda sayılanlara ek olarak proteinleri parçalayarak konakçı dokulara zarar veren proteazlar; biyofilmler gibi demiri aktararak ve diğer virülans faktörlerinin üretime yardımcı olan piyoverdin ve piyosiyanin, idrar yolu enfeksiyonu gelişimine neden olduğu düşünülen üreaz ve biyofilm oluşumuna sebep olan aljinat kapsül (D-mannuronik asit ve L-glukronik asitten oluşan bir ekzopolisakkarit) de virülans faktörleri arasında yer almaktadır (159, 160).

Tüm bu virülans faktörlerinin düzenlenmesi ve salınımı Quorum sensing (QS) adında bir mekanizmaya bağlıdır. QS, gen ekspresyonunu kontrol edebilen hücreler arası bir iletişim sistemidir. QS, konakçı ortamda immün sistemden kaçınmak ve bölgede gelişmek için hiyerarşik bir sinyal modeli kullanır; bu da kistik fibrozisli bireylerin re-enfekte olmasına yol

açabilir. Bu durum yeni tedavilere, gelişmiş tıbbi olanaklara ve iyileşmiş yaşam koşullarına rağmen tedavisi zor enfeksiyonlara yol açar. QS'nin bir diğer önemli işlevi, hücre dışı proteazlar, biyofilm gelişimi, konakçı bağışıklığına verilen yanıt, demir şelatörleri, tutunma ve hareketlilik gibi çoklu virülans faktörlerinin üretimini düzenlemektir. *P. aeruginosa*'da las, ıqs, rhl ve pqs gibi farklı ancak birbirleriyle etkileşen QS sistemleri mevcuttur (161, 162).

4.4.2. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Epidemiyolojisi

P. aeruginosa, başta pnömoni olmak üzere idrar yolu enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları ve enfektif endokardite yol açan fırsatçı ve çoğunlukla nozokomiyal bir patojendir. Sağlık hizmeti ilişkili tüm enfeksiyonlar içinde prevalansının %7,1-7,3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (163, 164). Ancak son yıllarda prevelans oranı giderek artmaktadır. En sık pnömoni ile karşımıza çıkmaktadır ve nozokomiyal pnömoniler arasında izole edilen en sık gram negatif bakteridir. Vincent ve ark.'nın yapmış olduğu uluslarası gözlemsel nokta prevelans çalışmasında nozokomiyal enfeksiyonların %16.2'sinin ve YBÜ'de görülen enfeksiyonların %23'ünün *P. Aeruginosa* nedenli olduğu ve izole edilen etkenin en çok solunum yolunda tespit edildiği görülmüştür (165, 166). Ayrıca VİP vakalarında da en sık görülen gram negatif patojenler arasındadır ve vakaların yaklaşık %10-20'sini oluşturur (164). VİP nedeniyle mortalitenin yaklaşık %32-42.8 oranında olduğu görülmektedir (167-169).

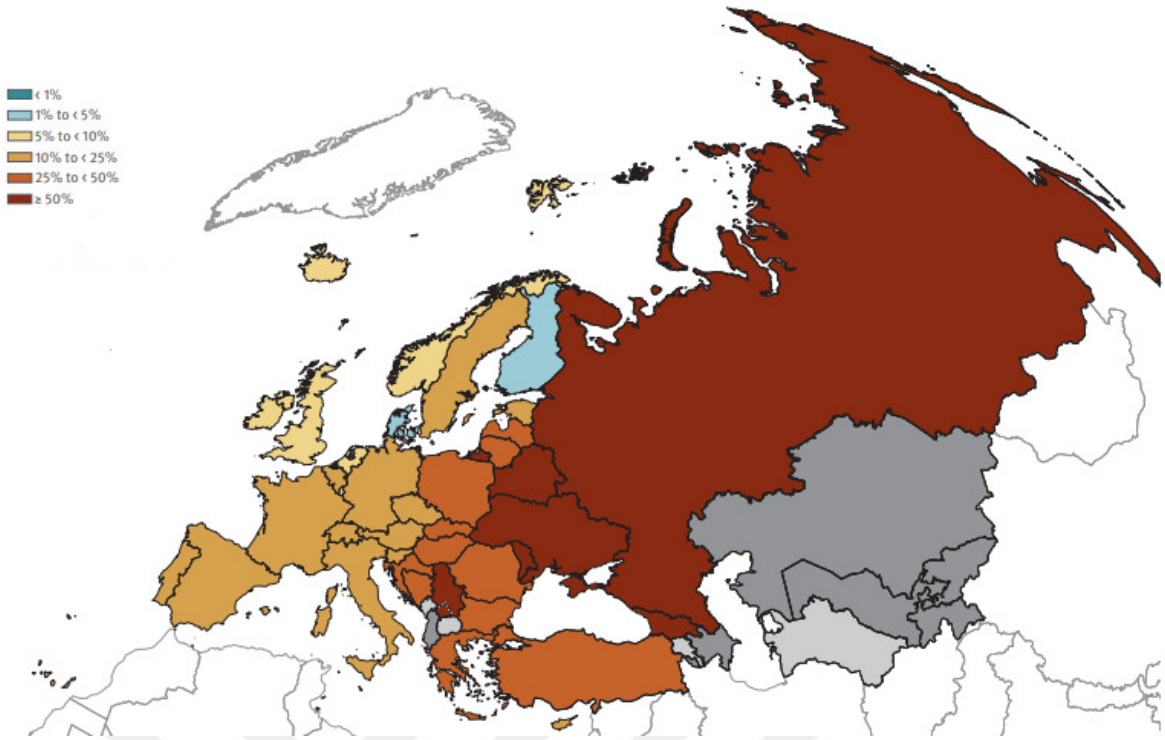
Bu etken, hastane kaynaklı kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının (Kİ-İYE) %10'unu oluştururken bu oran YBÜ'de kateter ilişkili olsun ya da olmasın %16'ya çıkmaktadır (170, 171).

Ayrıca *P. aeruginosa* nedenli toplum kökenli enfeksiyonlar da saptanmıştır. Al-Hasan ve ark. yaptığı çalışmada, kan dolaşımı enfeksiyonunun etkeni olarak toplanan *P. aeruginosa* izolatlarının %78'inin sağlık bakımı ilişkili ve %12'sinin ise toplum kökenli olduğu bildirilmiştir (172). Başka bir çalışmada mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış 109 toplum kökenli pnömoni vakalarının 24'ünde (%22'si) etkenin *P. aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir (173).

2017'de DSÖ, yüksek öncelikli patojen listesine *P. aeruginosa*'yı da eklemiş ve acil antibiyoterapi geliştirilmesi gereken mikroorganizmalar içine girmiştir (97). Aynı zamanda modern çağın en büyük sorunlarından biri olan antimikrobiyallerin etkisinden kaçan ve onlara karşı direnç geliştiren ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.*) patojenlerinden birisidir (98, 174). CDC, 2017 'de ABD'de hastanede yatan hastalarda 32.600 çoklu ilaca dirençli ÇİD)-*P. aeruginosa* enfeksiyonu vakasının meydana geldiğini ve bunun 2.700'ünün ölümle sonuçlandığını bildirmektedir (2). 2023'te DSÖ tarafından yayınlanan Avrupa antimirobiyal direnç raporuna göre ÇİD-PA izolatlarının oranı 2017'de % 12.7 iken bu oran 2021'de %12.6'ya gerilemiştir. Karbapenem direnç oranının ise %17.2'den %18.1 'e progrese olduğu görülmektedir. Ancak Belarus, Gürcistan, Moldova, Rusya, Sırbistan ve Ukrayna'da karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının %50'sinden fazlasının karbapenem dirençli olarak görülmesi endişe vericidir. Ülkemizde bu oran %25'lerin üzerindedir. Ayrıca elde edilen invaziv 13.689 izolatın 484'ünde (%3.5) beş farklı antimikrobiyal grubuna direnç görülmesi (piperasilin tazobaktam, florokinolonlar, seftazidim, aminoglikozidler, karbapenemler) bu etkene karşı yeni terapötik stratejiler geliştirme konusunda önem arz etmektedir (40). Kore Küresel Antimikrobiyal Direnç Gözetim Sistemi'nin (Kor-GLASS) verilerine göre 2016'dan 2021'e kadar alınan izolatlarda imipenem direncinin %18,6'dan %36,8'e meropenem direncinin ise %14,7'den %35,1 'e yükseldiği görülmüştür (175).

Risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* bakteriyemisinin hastane içi mortalitede bağımsız risk faktörlerinin; kortikosteroid kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, polimikrobiyal enfeksiyon, eşlik eden ek hastalıklar ve YBÜ yatışı olması olarak gösterilmiştir. Joo ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada akciğer kanseri ve önceki antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak bulunmuştur (176, 177). Hirsh ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, uzamış hastanede yatış süresi, YBÜ'de takip ediliyor olması, mekanik ventilasyon kullanımı, hastanın yatağa bağımlı olması, 1 yıl içindeki *P. aeruginosa* enfeksiyonu veya kolonizasyonu öyküsünün olması, malignite ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküsünün olması, karbapenem, geniş spektrumlu sefalosporin, aminoglikozid ve florokinolon kullanım öyküsü olması ÇİD-PA için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (178).



Şekil 4.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa bölgesinde 2021 yılında belirlenen izolatlarda karbapenem (imipenem /meropenem) dirençli *Pseudomonas aeruginosa* yüzdelik dağılımları (AntiMİKrobial resistance surveillance in Europe 2023,WHO)

4.4.3. *Pseudomonas aeruginosa*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

P. aeruginosa'da antimikrobiyal direnç mekanizmaları doğal ve edinilmiş olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal mekanizmalar içinde; antibiyotik moleküllerinin içeriye girişini engelleyen porin moleküllerinin ekspresyonu, dış zar proteinlerinin ekspresyonunda azalma, β-laktamlara, florokinolonlara ve aminoglikozidlere direnç kazandıran ve bu antibiyotikleri dışarı pompalayarak etkinliğini azaltan çeşitli akış pompalarının (örneğin, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN ve MexXY-OprM) ekspresyonu, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla antibiyotiklere direnç kazandıran biyofilm üretimi, özellikle kronik enfeksiyonlarda olmak üzere hassas bakterilerde antibiyotiklere karşı direnci önemli ölçüde artıran kalıcı ve antibiyotik toleranslı fenotiplerin ortaya çıkması ve DNA Gyrase genindeki mutasyona bağlı kinolon direnci gibi ilaç/hedef etkileşimlerini azaltan antibiyotiklerin gen hedeflerindeki mutasyonlar ve polimorfizmler yer almaktadır. Edinilmiş direnç mekanizması içinde transformasyon, transdüksiyon, konjugasyon, transpozonlar, OMP gibi horizontal gen transfer (HGT) mekanizmaları yoluyla direnç genlerinin edinilmesi bulunur. Bu genler metallo ya da GSBL gibi hidroliz yoluyla antibiyotikleri inhibe edebilir veya antibiyotik moleküllerinin yapısını AME'ler gibi asetiltransferazlar, nükleotidiltransferaz ve fosfotransferazlar yoluyla değiştirebilir (179).

4.4.3.1. Dış Membran Geçirgenliğinde Azalma (OprD kaybı)

Dış membran, substrat moleküllerinin ve antibiyotiklerinin alımına karşı yarı geçirgen bir bariyer oluşturmaktadır. Başlangıçta sadece gram pozitif mikroorganizmalara ait olduğu düşünülse de çok geçmeden tüm gram negatif bakterilerde de olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak *E.coli'*ye göre *P. aeruginosa* 'da dış membran geçirgenliğinin 12-100 kat daha az olduğu görülmüştür (180). Geçirgenliğin azalması öncelikle beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden sorumludur ancak daha sonra dış membranda karbapenemlerin girişi için önemli bir kanal olan OprD kaybı sonucu karbapenemlere de direnç geliştirmiştir. OprD kaybı sonucu etken artık imipeneme ve meropeneme duyarlılığını kaybetmeye başlamıştır. Ayrıca geçirgenliğin azalması sonucu aminoglikozid direncinin geliştiği de bildirilmiştir (181, 182).

4.4.3.2. Dış Membran Geçirgenliğinde Azalma (OprF Ekspresyonu)

P. aeruginosa'da bulunan OprF, dış membran üzerinde en çok bulunan lipoprotein yapısında olmayan bir proteindir. OprF'nin patojenin dış zar bütünlüğünün korunması, insan akciğer alveoler epiteline tutunması ve dış membrandan veziküllerin salınımı gibi mikroorganizma için birçok hayati fonksiyonu bulunmakla beraber kendisi bir difüzyon porini değildir. Özellikle izolatlarda bu porinlerin kapalı halde bulunması; *P. aeruginosa* 'nın *Enterobactericeae* familyasına göre antibiyoterapi geçirgenliğinin daha az olmasının nedeni olabilir. Ayrıca OprF ile birlikte nitrat varlığında özellikle anaerobik koşullar altında kalın biyofilmler oluşturarak antimikrobiyal dirence katkıda bulunur (183).

4.4.3.3. Aktif Pompa Sistemi

Dışa atım pompaları, antibiyotikleri zardan sitoplazmaya geçtikten sonra hücreden dışarı atan sistemlerdir. Bu sistemler, tek veya birden fazla antibiyotik sınıfını dışarı atabilmektedir. *P. aeruginosa* izolatlarında yapılarına ve enerji gereksinimlerine göre altı farklı sınıf mevcuttur:

1. Majör kolaylaştırıcı süper aile (major facilitator superfamily (MFS))
2. Küçük çoklu ilaç direnç protein ailesi (small multidrug resistance (SMR) protein family)
3. Çoklu ilaç ve toksik bileşik parçalama ailesi (multidrug and toxic compound extrusion (MATE) family)

4. Direnç nodülasyon bölümü süper ailesi (resistance-nodulation-division (RND) superfamily)
5. Adenozin 3'-trifosfat (ATP) bağlayan kaset süper ailesi (ATP-binding cassette (ABC) superfamily)
6. Proteobakteriyel antimikrobiyal bileşik dışa atım süper ailesi (proteobacterial antiMİKrobial compound efflux (PACE) superfamily) (184).

Bunların içinde antimikrobiyal dirençten sorumlu olan RND süper ailesidir. Çalışmalarda dört büyük RND süper ailesi keşfedilmiştir. Bunlardan ilki MexAB-OprM atım pompası olup florokinolon, tetrasiklin, kloramfenikol, β-laktam/β-laktamaz inhibitörlerinin yanı sıra makrolid, novobiyosin, trimetoprim ve sülfonamidler gibi farklı sınıflardaki ilaçların hücreden dışarı atılmasını sağlamaktadır. Bu pompanın mutasyon sonucu overekspresyonu florokinolonlar ve imipenem hariç tüm beta-laktamlara olan duyarlılığın da azalmasına neden olur. Bu pompa ekspresyonu ile birlikte OprD kaybı gelişimi meropenem direncinin gelişimininin başlıca sebeplerindendir (185, 186).

Florokinolon, kloramfenikol, β-laktam, novobiyosin, tetrasiklin, trimetoprim ve makrolidler gibi çeşitli antimikrobiyal ilaçların hücreden dışarı atılmasını sağlayan bir diğer pompa ise MexCD-OprJ'dir. Bu pompanın en önemli özelliklerinden bir tanesi dezenfektanlarla indüklenmesidir. MexAB-OprM'den farkı geniş bir beta-laktam substratının olmamasıdır. MexCD-OprJ'nin overekspresyonu, β-laktam ve aminoglikozidlere duyarlılığı artırır. Bu durumun diğer direnç mekanizmaları ile antagonistik etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu pompanın artışı sefepim MİK değerlerinin artmasına neden olmaktadır (187, 188).

Bir diğer aktif pompa sistemi de 1997'de keşfedilen MexEF-OprN pompasıdır. β-laktamlara bir afinitesi bulunmamakla birlikte trimetoprim, florokinolonlar ve kloramfenikolün hücreden dışarı atılmasını sağla r(189). Aminoglikozid direnci ile ilgili olan MexXY-OprM'dir (188).

4.4.3.4. Hedef Bölgenin Değişimi

Direnç genlerini düzenleyen kromozomal genlerdeki mutasyonlar antibiyotiklere dirence neden olabilmektedir. Bakteriyofajlar, transpozonlar ve plazmid aracılığıyla diğer organizmalardan da direnç genleri alınabilir. Çoğunlukla sonradan kazanılmış dirençlerdir. Bu sınıfa en uygun örnek; DNA giraz hedef enzimin A alt birimini kodlayan gyrA genindeki

mutasyonu olup bu yolla patojen florokinolon direnci kazanmaktadır. Ribozom 30S alt biriminin yapısındaki değişiklikler ise streptomisin duyarlılığını etkiler ancak anti-psödomonal aminoglikozidleri (gentamisin, amikasin, tobramisin v.b.) etkilemez veya daha az sıklıkla etkiler (190). Bunların dışında ParRS iki bileşenli regülatördeki mutasyonlar, arnBCADTEF operonunun aktivasyonuna neden olarak LPS'nin lipit A kısmını modifiye eder ve kolistine karşı direnç geliştirir. Aynı zamanda bu mutasyon; Mex-XY'nin overekspresyonuna ve OprD kaybına yol açarak ÇİP-PA oluşumuna katkı sağlar (191).

4.4.3.5. Beta-Laktamazlar

Antibiyotik direnç gelişiminde en önemli mekanizmadır. Bunlardan ilki hidrolitik β-laktamaz enzimini kodlayan indüklenebilir ampC genidir. Birçok gram negatifte bulunduğu gibi *P. aeruginosa*'da da mevcuttur. İndüklenebilir AmpC ekspresyonu imipeneme karşı duyarlılığın azalmasına neden olmaktadır. Kesin olmamakla birlikte OXA-50 / PoxB ve imipenemazın (PA5542) da doğal dirençte rol oynadığı düşünülmektedir (192). Sonradan kazanılmış dirence en iyi örnek ampC tipi beta-laktamazın overekspresyonu sonucu sefalosporinlere direnç kazanmasıdır. Penisilin bağlayan protein (PBP) 4'ü kodlayan *dacB*'nin ve N-asetilmuramil-L-alanin amidazı kodlayan amp*D*'nin mutasyonel inaktivasyonları da ampC'nin aşırı üretimine neden olmaktadır. Ancak ampC aşırı üretiminin yanına yapısal modifikasyon da eklenmesi durumunda yeni β-laktam/β-laktamaz inhibitör kombinasyonları olan seftolozan/tazobaktam ve seftazidim/avibaktama karşı direnç geliştiği gösterilmiştir. Özellikle *ftsI* tarafından kodlanan PBP3'teki mutasyonlar sıklıkla bu izolatlarda artışa neden olmaya başlamıştır (193, 194).

Beta-laktamazlar içinde en önemli sınıflardan biri de horizontal olarak aktarılabilien karbapenemazlardır. Metallo beta laktamazlar (MBL), A sınıfı serin karbapenemazlar ve sınıf D karbapenemazlar bu etkenin ürettiği sınıflardır. MBL enzimi *P. aeruginosa* suşlarında karbapenemler dahil, aztreonam dışındaki tüm beta-laktam antibiyotikler için dirence neden olmaktadır. Aktiviteleri için çinko iyonlarına ihtiyaç duyarlar. IMP ve VIM tipleri *P. aeruginosa'da* bulunan en yaygın MBL'lerdir (195).

4.4.3.6. Direnç Genlerinin Oluşumu

P. aeruginosa'da etkiledikleri fonksiyonel gruplara ve reaksiyon türlerine göre, üç adet AME formu tanımlanmıştır. Bu genler sayesinde bakteri aminoglikozidlerin aktivitesi için hayati önem taşıyan molekülün spesifik amino ve glikozid gruplarını modifiye

edebilmektedir. Aminoglikozid nükleotidiltransferaz (ANT), aminoglikozid fosfotransferaz (AFT), aminoglikozid asetiltransferaz (AAT) olarak adlandırılan bu enzimler, etkenin amikasin, tobramisin, kanamisin, neomisin, streptomisin v.b. antibiyotiklere direnç kazanmasını sağlamaktadır (196).

P. aeruginosa izolatlarında en çok ANT aktarılmakta ve bu durum, gentamisin, amikasin ve tobramisin direncine neden olmaktadır. Ayrıca 16S rRNA metiltransferazlar (Rmt/Arm) sayesinde plazomisin de dahil olmak üzere tüm antipseudomanal aminoglikozidlere karşı direnç geliştirmektedir (197).

Florokinolon direncinin gelişmesine neden olan gen ise qnr'dir. *qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrVC* ve *qnrS* olarak adlandırılan bu genle çeşitli coğrafik bölgelerde plazmid aracılıklı aktarılmaktadır. Florokinolon direnci ile ilgili Chavez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yine plazmid aracılı aktarılan yeni bir fosfotransferaz (CrpP) keşfedilmiştir (198).

4.4.4. Çok İlaca veya Tüm İlaçlara Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

P. aeruginosa antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarında sefalosporinlere, beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına ve karbapenemlere duyarlı bir sonuç elde ediliyorsa ilk tercih karbapenemden yana olmalıdır. Ancak karbapeneme dirençli yukarda sayılan diğer iki gruba duyarlı ise geleneksel karbapenem dışı beta-laktamların uzun süreli infüzyonu önerilmektedir ancak duyarlılık testinin tekrarlanması önerilir. Kritik enfeksiyonlarda da seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem silastatin-relebaktam gibi yeni nesil beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları tedavi seçeneğinde ilk sırada yer almaktadır (19).

Dünya genelinde karbapenem dahil birçok seçeneğe karşı direnç gelişmesi nedeniyle 2018'de 'tedavi edilmesi zor (Difficult to treat=DTR)' adında yeni bir direnç kavramı ortaya atıldı ve piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasin gibi antibiyoterapilerin hepsine dirençli etkenler DTR olarak kabul edildi (199).

Bu nedenle DTR- *P. aeruginosa*'nın etken olduğu komplikasyonsuz sistit, piyelonefrit ve diğer enfeksiyonlarda seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol ilk seçenek olarak tercih edilmektedir.Ayrıca etken metallo-beta-

laktamaz üretiyorsa sefiderokolün (idrar yolu enfeksiyonları hariç) kullanılması önerilir. Kombinasyon tedavisi ancak bu etkenlerin hepsine dirençliyse yapılmalıdır (19).

Aminoglikozidlerden özellikle tobramisin ve amikasin tek doz olarak komplikasyonsuz sistit tedavisinde kullanılabilir. Tek doz tedavinin renal yolla elimine edilmesinin sistit için fayda sağlayacağı düşünülmektedir ancak veriler yetersizdir. Ayrıca nefrotoksik yan etkiler olmadığı takdirde piyelonefrit tedavisinde de kullanılabilir. Gentamisin ise Ocak 2023 itibarıyla *P. aeruginosa* için duyarlılığı kaldırıldığından tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır (200, 201).

İdrar yolunda aktif formuna dönüşen kolistin ise iyi bir alternatif tedavi seçeneğidir. *P. aeruginosa'ya* özgü olan *fosA* geni nedeniyle oral fosfomisin tedavide önerilmemektedir (202, 203).

Günümüzde kombinasyon tedavisi gerektiren durumlarda aminoglikozid in-vitro aktivite gösteremiyorsa polimiksinler, (özellikle polimiksin B) β-laktam-β-laktamaz inhibitörü ile kombine olarak tedavide düşünülmelidir. Ancak karbapenem dirençli *P. aeruginosa* (KDPA) tedavisinde kolistin ile diğer tedavileri karşılaştıracak bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Bir randomize klinik çalışmada meropenem ve kolistin kombinasyonun meropenemden üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Duyarlı ikinci bir ajan mevcut değilse, kolistin, en düşük MİK değerine sahip ikinci ve/veya üçüncü bir duyarlı olmayan ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir (12, 204).

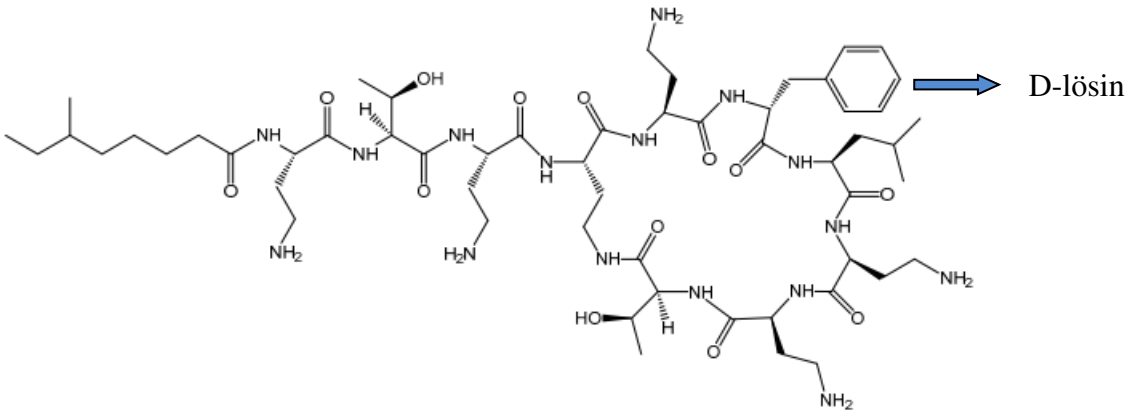
4.5. Polimiksin B sülfat

Günümüzde giderek artan direnç nedeniyle beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri ve karbapenemler tedavide yetersiz kalmaktadır. Çok ilaca direnci (ÇİD) *P. aeuroginosa, A. baumannii* ve karbapenemaz üreten enterik bakteriler gibi etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde polimiksinler tercih edilmektedir. İlk defa 1947 yılında üretilen polimiksinler bu yılı takip eden otuz yıl boyunca yoğun şekilde kullanılmış, ortaya çıkan nefrotoksik yan etkileri nedeniyle kullanımına ara verilmiş olup kistik fibrozis öyküsü olan hastalar dışında farklı antibiyoterapilere geçiş yapılmıştı. Özellikle 1990'lardan sonra artan direnç profilleri ve tedavide verilebilecek ajanların oldukça sınırlı olması bu sınıfın tekrar kullanılmasını gerektirmektedir. Beş tip polimiksin olmasına rağmen klinikte daha çok polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmaktadır.

Polimiksin B; kolistine göre yan etki olarak daha az görülen nefrotoksisite profili ve in-vitro aktivitesi kolistinle benzer olmasına rağmen ön ilaç olmayışı ve bu nedenle daha hızlı ve öngörülebilir bir pik düzeyi sağlaması nedeniyle daha avantajlı olarak görülmektedir. Sağlık bakımı ilişkili pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, intra-abdominal enfeksiyonlar ve septik şok da dahil olmak üzere pek çok alanda kullanımına devam edilmektedir (205, 206).

4.5.1. Kimyasal Yapısı

Polimiksin B, *Bacillus polymyxa*'dan (bu bakteri 1993'te *Paenibacillus polymyxa* olarak yeniden adlandırılmıştır) izole edilen bir lipopeptit antibiyotiktir. Temelinde bir polikatyonik peptid halkasından ve bir yağ asidi kuyruğuna sahip bir tripeptit yan zincirinden oluşmaktadır. Kütle olarak yaklaşık 1200 Da ağırlığında olan bu molekül, beş tane amin grubu içermektedir. Polimiksin B1 ve Polimiksin B2 iki ana bileşeni olmak üzere toplam dört bileşeni vardır. Polimiksin B, sülfat tuzu olarak parenteral kullanılmaktadır ve kolistinle arasında bir aminoasit farkı mevcuttur. D-fenilalanin yerine polimiksin B'de D-lösin bulunmaktadır. Kolistin, polimiksin B 'den farklı olarak in vivo ve in vitro olarak sonradan hidrolize uğrayarak aktifleşmesi beklenen inaktif bir ön ilaç olan kolistin metanosülfatın sodyum tuzu olarak uygulanır (207).



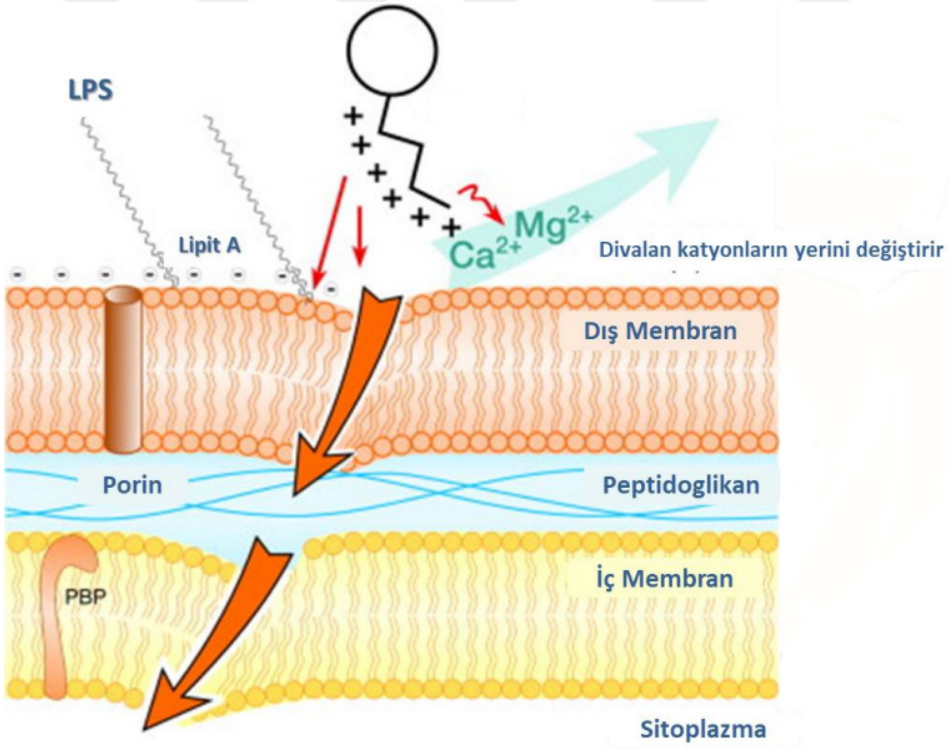
Şekil 4.4. Polimiksin B'nin kimyasal yapısı gösterilmektedir. Yağ asidi zincirine ilave edilen polikatyonik bir peptid halkası görülmektedir. Resimde sağ üst köşede siklik yapıdaki peptid D-lösindir. Kolistinde ise yerine D-fenilalanin bulunmaktadır.

4.5.2. Etki Mekanizması

Polimiksin türevi antibiyotikler, gram negatif bakterilerin dış zarını hedeflemektedir. Bir taraftaki pozitif yüklü polimiksinin γ-diaminobütirik asit (Dab) kalıntısı ile diğer tarafta negatif yüklü lipit A zarının fosfat grupları arasında meydana gelen elektrostatik etkileşim nedeniyle iki değerlikli katyonlar (Ca^{2+} ve Mg^{2+}) membran lipitlerinin negatif yüklü fosfat gruplarından yer değiştirirerek LPS'yi dengesiz bir hale getirir ve sitoplazmik sızıntıya neden olur. Bakteri zarının geçirgenliği artar ve hücre basıncını dengeleyemeyerek hücrenin ölümüne neden olmaktadır. LPS üzerinden etki etmesine rağmen tam mekanizması günümüzde de aydınlatılamamıştır.

Bir diğer mekanizma şekli de endotoksinlerdir. Gram-negatif patojenlerdeki endotoksinler, LPS'nin lipit A kısmında bulunmaktadır; polimiksinler, hücre lizisi sırasında salınan bu LPS molekülüne bağlanma ve bunları nötralize etme yeteneğine sahiptir.

Başka bir etki mekanizması; bakterinin iç zar kısmında bulunan ve hücre solunumu için hayati olan enzimleri (tip 2 NADH-quinon oksidoredüktazlar) inhibe etmesidir (208-210).



Şekil 4.5. Polimiksin grubu antibiyotiklerin etki mekanizması (Current Medical Research and Opinion Reviews March 2015 Volume 31 Issue 4 pp 707-721 referansından uyarlanmıştır.)

4.5.3. Etki Spektrumu

Polimiksin B sülfatın gram pozitif bakterilere ve anaeroplara karşı etkinliği yoktur ancak *Enterobacteriaceae* ailesi ve nonfermentatif türlerin çoğu dahil olmak üzere çeşitli gram negatif basillere karşı aktivitesi mevcuttur. Kolistin ile etki spekturumu hemen hemen aynıdır. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının bazılarına dirençliyken, *Burkholderia cepacia* kompleksi ve *Burkholderia pseudomallei* gibi etkenlere etki edemez. *Enterobacteriaceae* ailesine karşı her ne kadar duyarlı olsa da *Proteus spp*., *Providencia spp*., *Morganella morganii* ve *Serratia marcescens*; polimiksin B'ye karşı dirençlidir. Her ne kadar Polimiksin B, *Aeromonas'ın* bazı türlerine karşı aktif olsa da, *Aeromonas jandaei* polimiksin B'ye dirençli olup, *Aeromonas hydrophila*'da da indüklenebilir direnç gözlemlenmiştir. Özellikle kolistinle ilgili yapılan çalışmalarda, polimiksin sınıfının *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ve *Legionella pneumophila* gibi etkenlere karşı etkili olduğu görülmüştür. *Neisseria spp*. (meningokok ve gonokok dahil), *Moraxella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio spp*. ve *Brucella spp*. 'ye etki edemedikleri gibi *Campylobacter spp*. ve *Bartonella spp*.'ye de etkileri sınırlıdır (209, 211-214).

4.5.4. Polimiksin B'nin Farmakokinetik Özellikleri

Polimiksin grubu antibiyotikler 1950'li yıllardan itibaren kullanıldığından ötürü hiçbir zaman ilaç geliştirme ve onay sürecinden geçmemiştir. Akılcı kullanımına yönelik (antibakteriyel etkiyi en üst seviyeye çıkarmak, toksisiteyi ve direnç gelişimini en aza indirmek) farmakokinetik ve farmokodinamik özellikleri de tespit edilmemiştir. Her bileşiğin ayrı ayrı kantitatif değerlendirmesine olanak tanıyan kromatografik yöntemlerin son zamanlardaki gelişimi, polimiksin grubu antibiyotiklerin tedavilerde daha fazla yer almasına neden olmuştur. Polimiksin B, kolistinden farklı olarak doğrudan aktif metabolitiyle uygulanır ve böylelikle pik değerine daha hızlı ulaşır (215). Sekiz kritik hastayı kapsayan bir çalışmada polimiksin B'nin idrar yolu dışında elimine edildiği, %1'den az kısmının değişmeden idrar yolu ile atıldığı gösterilmiştir. Yirmi dört kritik hastayı içeren başka bir çalışmada Polimiksin B alan hastalarda devamlı renal replasman tedavisi (CCRT: Continuous Renal Replacement Therapy) alan hastalar da dahil olmak üzere renal klirenste minimal değişiklik gözlenmiş ve bu çalışmadan kıyasla böbrek fonksiyonu, antibiyoterapinin plazma konsantrasyonlarını belirgin şeklide etkilemez ve doz ayarlaması gerektirmez denebilir (10, 64). Ancak polimiksin B'nin doku difüzyonu zayıftır ve ekstravasküler alanlara dağılımı hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. İlaç, kan-beyin bariyerini geçemez ve menenjit tedavisinde kullanımı bu yüzden

sınırlıdır. Polimiksin B'nin yapılan çalışmalarda proteine bağlanma oranı %56 civarında olup, kritik hastalarda %79-%92 arasında olmaktadır. Safra yoluyla atılım olsa da tercihen böbrekte tübüler epitelyum hücrelerinde geri alınır ve birikir. Yarılanma ömrü 6 saattir (216, 217).

PMB, uygulama sonrası kısa süreli etkiye sahip, konsantrasyon bağımlı bir antibiyotiktir. PMB konsantrasyonu etkili inhibitör konsantrasyonunun altına düştüğünde bakteriler hızla büyüyüp çoğalabilir. Ayrıca terapötik doz aralığını geçtiğinde de yan etki profili giderek artar. 2019'da birçok uluslararası kurum ve akademik kuruluş, polimiksinlerin optimal kullanımına yönelik uluslararası fikir birliği kılavuzlarını ortaklaşa yayınlamıştır. Kılavuzlar, terapötik ilaç konsantrasyonu için 50-100 mg·saat/L olarak belirlenmiştir; bu, 2–4 mg/L olan kararlı durum plazma konsantrasyonuna (C_{ss}) eşdeğerdir. PMB bu aralığı aşarsa akut böbrek hasarının (ABH) görülme sıklığı ve şiddeti önemli ölçüde artar (12).

4.5.5. Polimiksin B'nin Farmakodinamik Özellikleri

Polimiksinlerle ilgili farmakodinamik çalışmalar çoğunlukla kolistin kullanılarak yürütülmüş olup in-vitro çalışmalarda *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı konsantrasyona bağlı olarak bakterisidal etki göstermektedir. Klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarda antibiyotik sonrası minimal etki göstermektedir. İlk maruziyetten 2 saat sonra patolojik etkenler yine büyüme evresine girmektedir. PMB, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa'ya* karşı farmakodinamik aktivitede in vitro benzer hızlı öldürme ve ardından hızlı yeniden büyüme ile kolistine göre benzerlik gösterdiği görülmüştür. Hem kolistin hem de PMB ile in vitro bir aşı etkisi rapor edilmiştir (218, 219).

Antimikrobiyal aktiviteyi en iyi tanımlayacak indeks, grafide serbest konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın *P. Aeruginosa* ATCC 27853 suşundaki kolistinin MİK değerine oranıdır (*f* AUC/MİK). Polimiksin B, kolistine göre böbrek fonksiyonlarından etkilenmediği ve kolistin ön ilaç olup dönüşümü daha yavaş olduğu için bu değer daha yüksek olmaktadır. PMB'nin klinik kullanımını optimize etmek için daha fazla farmakodinamik çalışmasına ihtiyaç vardır (219).

Polimiksin B sülfatın gebelik kategorisi C'dir. Gebe kadınlarda plasentayı geçip geçmediği kousundaki veriler yetersizdir. Hayvan çalışmaları, polimiksin B'nin üreme ve gelişim üzerindeki etkisi bakımından bize sınırlı veriler sunmaktadır. Gebelik döneminde tıbbi zorunluluk olması halinde risk yarar durumu gözetilerek doktor kararı ile verilmelidir.

Ayrıca bu molekülün anne sütüne de geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyon döneminde tedavi kararı verirken yine risk yarar durumu gözetilerek verilmelidir (216).

Belirgin ilaç etkileşimi gözlemlenmemekle birlikte aditif olarak nefrotoksik ve nörotoksik etkiler ortaya çıkabileceğinden özellikle aminoglikozidlerin, basitrasin, viyomisin, sefalotinin ve sefaloridin gibi antibiyoterapilerle birlikte verilmesinden kaçınılmalıdır. Solunum depresyonunu tetikleyebilen bir kürariform kas gevşetici ve diğer nörotoksik ilaçlarla (eter, tubokürarin, gallamin, dekametonyum ve sodyum sitrat) eş zamanlı kullanımında kaçınılması gerekir. Solunum yetmezliği gelişmesi durumunda gerektiğinde solunum desteği verilmeli ve ilaç kesilmelidir (217).

4.5.6. Pozoloji

Kritik hastalar üzerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmada ilaç, her oniki saatte bir 1,25 mg/kg (12.500IU/kg) dozunda verildiğinde ilk dozdan sonra elde edilen plazma polimiksin B konsantrasyonlarının, ilk dozda gözlenen konsantrasyonların ~%56-70'i olduğu gösterilmiştir. Monte Carlo simülasyonu kullanılarak 2,0 mg/kg (20.000 IU/kg) yükleme dozuyla başlanıp idame dozuyla devam edilmesi bu konsantrasyonları %76-94 seviyesine çıkarmaktadır. İnfüzyon başına 200 mg'dan fazlasının uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır. Ayrıca 3 mg/kg gibi yüksek doz verilmiş çalışmalar olsa da bu uygulamanın klinik ve mikrobiyolojik etkilerinin yanı sıra güvenliği konusunda da daha fazla veriye ihtiyaç olduğundan normal böbrek fonksiyonu olan ve renal replasman tedavisi alan bireylerde doz, yükleme için 20.000-25.000 IU/kg/gün olarak başlanıp idame olarak 12.500-15.000 IU/kg/gün idame infüzyon olarak verilebilir. İnfüzyonlar 12 saatte bir verilebilir. İnfüzyon süresi i.v. dozlamada en az 1 saattir (64, 217).

İntravenöz dışında uygulanma yolları da mevcuttur. İntramüsküler kulanım enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı yapmasından ötürü 2 yaş altı çocuklarda önerilmemektedir. 4-6 saat arayla uygulanarak 25.000-30.000IU/kg /gün verilebilir (216, 217).

Polimiksin B intratekal tedavi olarak da uygulanmaktadır. Ancak dirençli gram negatif patojenlere bağlı menenjitlerde kan-beyin bariyerini iyi geçemediğinden intravenöz formuyla beraber değil sadece intratekal yolla uygulanması gerekmektedir. 3-4 gün boyunca 50.000 IU her gün uygulanır, daha sonra kontrol kültürde üreme olmayıp beyin omurilik sıvısındaki glukoz miktarı normal seviyeye geldiğinde 2 hafta boyunca gün aşırı 50.000 IU olarak uygulanır (216, 217).

Gözdeki *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için yüzde 0,1 ila yüzde 0,25'lik bir konsantrasyon (mL başına 10.000 ila 25.000 birim), saatte 1 ila 3 damla uygulanır ve yanıta göre aralıklar artırılabilir. Kornea ve konjonktivanın *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için dozaj 100.000 I.U./gün'dür (216, 217).

Pediatrik hastalarda doz değişimi 2 yaş altında olmaktadır. 1.5-4.5 mg/kg/gün 2 eşit doz halinde verilebilir. İntratekal olarak ise 2mg (20.000 IU) 3-4 gün süreyle verilip BOS sıvısındaki glukoz içeriği normale dönüp kültür negatifleşirse 2 hafta boyunca günaşırı 25.000 IU kadar verilmelidir (216, 217).

4.5.7. Polimiksin B Direnç Mekanizmaları

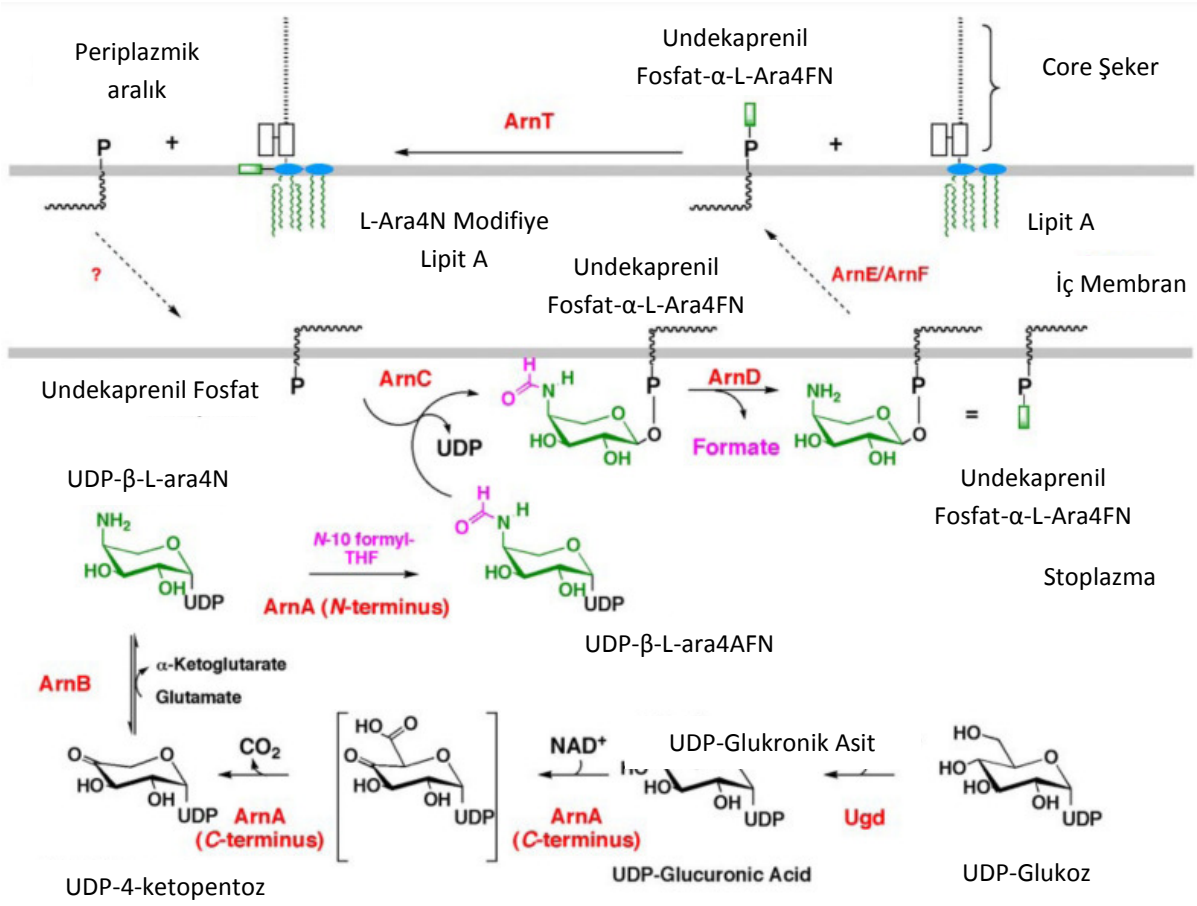
4.5.7.1. LPS Yapısını Etkileyen Direnç Mekanizmaları

Polimiksinlerin etki mekanizmasının temelinde LPS ile elektriksel yük bazlı etkileşim olması nedeniyle doğal olarak LPS'nin yapısını ve yükünü değiştiren modifikasyonlar direnç mekanizmasında ilk sırayı almaktadır. Bu modifikasyonlar 4-amino-L-arabinoz ($_L$-Ara4N), fosfoetanolamin (PEtN) ve galaktozamin eklenmesini içermekte olup bunlar öncelikle lipit A'nın fosfat gruplarına bağlanırlar. Aynı zamanda bu eklemeler 3-deoksi-D-mannooktülosonik asit gibi çekirdek oligosakkarit grupları içine de yapılabilir (220).

S. enterica, *E. coli* ve *P. aeruginosa* başta olmak üzere birçok bakteri özellikle LPS'nin lipit A üzerindeki bir veya daha fazla negatif yüklü fosfat grubununa $_L$-Ara4N eklenmesi sonucu polimiksin üzerindeki pozitif yüklü amino grupları ile elektriksel etkileşiminin olmamasına ve dolayısıyla direnç gelişimiyle sonuçlanır. Yapılan çalışmalar ile bu mekanizma yoluyla MİK değerinin 512 mg/L gibi yüksek bir değere kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Bu enzimatik yollarla *Yersinia spp*. de direnç kazanırken, *Burkholderia cepacia* intrinsik direncini buna borçludur (221).

$_L$-Ara4N sentezi ve fosfat gruplarına eklenebilmesi PmrE, PmrH, PmrF, PmrI, PmrJ, PmrK, PmrL ve PmrM gibi enzimlerin koordineli olarak çalışmasına bağlıdır. Öncelikle sitoplazmada PmrE/Ugd enzimi ile UDP-glukoz UDP –glukronik asite dönüşür. Ardından PmrL/ArnA ile oksidatif dekarboksilasyonla UDP-4-keto-pentoza dönüşür. PmrH/ArnB ile birlikte UDP-4-keto-pentoz, UDP-β-$_L$-Ara4N'ye evrilir. PmrL/Arn A tekrar devreye girer ve molekül UDP-β-$_L$-Ara4FN'ye dönüşür ve sitoplazmik membrandaki fosfat taşıyıcısına PmrF/ArnC aracılığıyla aktarılır. PmrJ/ArnD, PmrL/ArnE ve PmrM/ArnF ile birlikte

periplazmik bölgeye geçirilir. En son bu molekül glikozil trasnferaz yoluyla PmrK/ArnT enzimi tarafından lipit A'ya aktarılır (222).



Şekil 4.6. L-Ara4N sentezi, transferi ve lipid A'ya bağlanmasıyla gelişen direnç mekanizması gösterilmektedir. (Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1145:55-71. doi:10.1007/978-3-030-16373-0-5)

Fosfoetanolamin (PEtN) grubunun lipit A'ya eklenmesi bir başka direnç mekanizması olarak göze çarpmaktadır. Özellikle *S. enterica*'da L-Ara4N lipit A'nın 4' pozisyonuna eklenirken, PEtn 1' pozisyonundaki fosfat grubuna bağlanmaktadır. Ayrıca fosfoetanolamin her iki gruba da eklenebilmektedir. Bu fosfoetanolamin grubunun nasıl ortaya çıktığı incelendiğinde özellikle *P. aeruginosa*'da LPS'ye L-Ara4N grubunun eklenmesini sağlayan iki bileşenli sinyal iletim sisteminde (TCSTS) yer alan PmrAB enzim sistemi karşımıza çıkmaktadır. PmrA ve PmrB TCST proteinlerini kodlayan üç genli bir operonda ilk gen tarafından PmrC kodlanır. Bu operonda sadece PmrC aktive olursa lipit A'ya PEtN transfer edilir. *S. enterica* ve *E. coli*'de özellikle yüksek magnezyum düzeyinde LpxT transferaz tarafından lipit A'nın 1' ucuna PEtN yerine ikinci bir fosfat grubu eklenebilir. Yine de PmrAB TCSTS tarafından LpxT transferaz inhibe edilir ve PEtN transferaz aktive edilir (220, 223).

Günümüzde yoğun bakım şartlarında tedavi edilmesi güç etkenlerden biri olan *A. baumannii* ise polimiksin direnci gelişiminde bu yolu kullanmaktadır. Aktif olarak bulunan PmrA ve PmrB, *A. baumanni* için polimiksin grubuna 4 ila 128 kat direnç kazandırmaktadır. PmrB deaktiveyse 100 kat daha duyarlı görülmektedir. PMrAB'deki polimiksin direnciyle ilişkili mutasyonlar, PmrA yanıt düzenleyicisi (E8D, M12I, M12K P102H) ve PmrB sensör kinazı (T13N, T13A, S14L, S17R, L87F, Y116H, M145L, M145I) içindeki amino asit ikame edilmesiyle oluşan nokta mutasyonlarını içermektedir. Ancak L-Ara4N 'nin fosfat grubuna bağlanarak yaptığı direnç *A. baumanni*'de gösterilememiştir (55).

PEtN transferiyle ilgili yukarda anlatılanlar genellikle bakteri genomu üzerinde bulunmakta olup son zamanlarda mcr-1 ve mcr-8 olarak adlandırılan yeni PEtN transferaz genleri farklı plazmidler üzerinde tanımlanarak patojenlerin bunları birbirine aktarması ihtimali antibiyotik direnci açısından endişe verici görülmektedir. Şu aşamada enterik bakterilerde görülse de *mcr-1'in A. baumannii'de* heterolog ekspresyonu sonucu PEtN grubunun lipit A'ya eklendiği görülmüştür ve zamanla diğer patojenlere de yayılabileceği öngörülmektedir (224, 225).

*A. baumannii'*de LPS'ye galaktozamin de eklendiği gösterilmiştir. Yapısal olarak L-Ara4N'ye benzemekte olup lipit A üzerindeki negatif yük miktarını azaltarak işlev göstermektedir. Ayrıca *Francisella tularensis*'in de bu yolla direnç kazandığı tahmin edilmektedir (226, 227).

Bir diğer dikkat çekici mekanizma, LPS'nin Lipit A ile birlikte kaybı olarak görülmektedir. Özellikle *A. baumannii*'de gözlemlenmiş ancak diğer patojenlerde olup olmadığı bilinmemektedir. Bu değişiklik sonucunda polimiksinlere karşı MİK değerinin >256 mg/L olmasına neden olmaktadır. LpxA, LpxC ve LpxD genlerinden herhangi birindeki mutasyon Lipit A biyosentezini hasara uğratmaktadır. Yalnız LPS kaybıyla etkenin nasıl hayatta kaldığı bilinmemektedir (56).

LPS eksikliği olan *A. baumannii* hücrelerinde geçirgen bir dış membran oluşur ve normalde dışarıda bırakılacak moleküllerin dahi hücreye girmesine izin verir. İlginç bir şekilde yapılan çalışmalarda bu geçirgen membran nedeniyle sefepim, teikoplanin ve azitromisine karşı duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Polimiksin dirençli LPS eksik bu suşlar için kombinasyon tedavisinde normalde dirençli kabul edilen bu antibiyotik grupları kullanılabilir. Aynı zamanda bu geçirgenlik artışı insan antimikrobiyal peptidi-37'ye (LL-37, geniş spektrumlu antibakteriyel ve anti-biyofilm aktivitelerinin yanı sıra immünomodülatör

fonksiyonlar gösterdiği için geleneksel antibiyotiklere potansiyel bir alternatif olarak kabul edilmektedir.) karşı duyarlılıkta artış olduğunu da göstermektedir (56, 228).

4.5.7.2. Kapsül Oluşumu

Kapsül, özellikle *K. pneumoniae*'de polimiksin direnci oluşumunda önemli bir direnç mekanizması olarak görülmektedir. Kapsül yokluğunda özellikle polimiksin B'nin patojene daha çok bağlandığı görülmüştür. Başka bir çalışmada *K. pneumoniae* veya *P. aeruginosa'*dan izole edilmiş ve saflaştırılmış kapsüler polisakkaritin polimiksine duyarlı akapsüler bir *K. pneumoniae* 'ye eklenmesi sonucunda polimiksinlere karşı direnç geliştiği ve bu polisakkaritlerinin antibiyotik moleküllerini doğrudan bağladığı görülmüştür. Bununla birlikte bu çalışma sonucunda anyonik kapsüler polisakkaritlerin, polimiksinlere affinite gösterdiği ve molekülün dış membrana erişimini engelleyip bakterisidal etkisini ortadan kaldırdığı anlaşılmıştır (229, 230).

4.5.7.3. Efluks Pompa Sistemleri

Akış pompası denilince bu grupta akla ilk gelen *Neisseria meningitidis*'in polimiksinlere karşı intrinsik direnç kazanmasına neden olan Mtr akış sistemidir (MtrCDE). Ayrıca bir dış membran porinini kodlayan porB mutasyonu, polimiksinlerin duyarlılığını artırmaktadır. Özellikle yoğun bakımda dirençli enfeksiyon etkenleri içinde yer alan en önemli etkenlerden olan *K. pneumoniae*'de yer alan KpnGH akış sistemi de polimiksin direncine katkı sağlamaktadır (231, 232).

Vibrio cholerae 0395 suşunda, OmpU dış membran proteininde gelişen bir mutasyon polimiksin B duyarlılığında 100 ila 1000 kat arasında artışa neden olmuştur. Ancak OmpU'nun polimiksin direnciyle ilgili mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Doğrudan bir porin olarak ya da tanımlanamayan efluks pompasının bir parçası olarak hareket ettiği düşünülmektedir (233).

Başka bir akış pompası da *Yersinia enterocolitica*'da bulunan RosA/RosB antiporter sistemidir. Bu pompanın afonksiyone olması etkenin polimiksinlere karşı duyarlılığını artırmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar bu efluks sisteminin LPS biyosentezinde rol oynadığını düşündürmektedir (234, 235).

4.5.7.4. Polimiksinlerin İnaktivasyonu

Gram pozitif bir bakteri olan *Paenibacillus (bacillus) polymyxa,* yan zincir-siklik peptid sınırındaki DAB-DAB bağının bölünmesi yoluyla kolistini parçalayabilen bir serin proteaz üretmektedir. Aynı zamanda etkenin kendisi de kolistin üretmektedir. Bu bakteride LPS olmadığından neden ürettiğine dair bilim dünyasında birçok soru işareti bırakmaktadır. Yapılan son çalışmalar antibiyotik molekülünün toksik serbest radikalleri indükleyeceğini ve bazı hücre içi enzimlere zarar verebileceği göstermektedir. Bu nedenle ürettiği kolistinin yan etkilerinden kurtulmak için bu enzimi ürettiği öngörülmektedir (236, 237).

4.5.8. Gram Negatif İzolatlar İçin Duyarlılık Verileri

Hangi etkenlerin Polimiksin B'ye duyarlı olduğu etki spektrumu bölümünde değerlendirilmiştir. Ancak klinik kullanımı kolistin kadar yaygın değildir. Daha çok Brezilya, Malezya, Çin, Singapur, ABD ve Hindistan'ın bazı eyaletlerinde kullanılan bu molekülün birçok ülkede de hangi ticari formda kullanıldığına dair bilginin yetersiz olduğu da unutulmamalıdır. Kolistin ile benzer etki mekanizmasına sahip olması nedeniyle sağlık bakımı ilişkili gram negatif enfeksiyonlara yol açan *Enterobacterales* sınıfı, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'ye karşı kullanılmaktadır (238).

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Committee on AntiMİKrobial Susceptibility Testing (EUCAST) referans MİK belirleme metodu olarak broth mikrodilüsyonu önermektedir.

Tablo 4.2. Polimiksin B için belirlenen MİK değerleri (µg/ml)

PATOJEN	DUYARLI	DİRENÇLİ
Enterobacterales	≤2	≥4
Pseudomonas aeruginosa	≤4	>4
Acinetobacter spp.	≤2	≥4

4.5.9. Yan Etkileri

Polimiksin B ile ilgili yapılan çalışmalarda yan etki profilinin değerlendirilmesi için öncelikle kolistin ile birlikte nefrotoksisite yan etkisine bakılmıştır. Polimiksin B'nin kolistine göre nefrotoksisite yan etkisi daha az görülmüş, daha geç ortaya çıkmış ve daha yüksek

oranda iyileşmiştir. 2018'de yapılan bir çalışmada PMB alan hastaların %11.9'unda kolistin alan hastaların %39,3'ünde nefrotoksisite gelişmiş; ayrıca kolistin alan hastalarda 3.8 günde, PMB alan hastalarda ise 4.2 günde ABH gelişmiş ve kolistin alan hastaların %75'inde, polimiksin B alan hastaların %83.3'ünde ABH geri dönüşümlü olmuştur (239).Polimiksin B ile kolistin tedavilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde hastaların mortalite oranlarında anlamlı bir fark bulunmazken kolistin grubunda daha erken ve daha sık nefrotoksisite oluştuğu görülmüştür (240). Nefrotoksisite gelişimi için gösterilen risk faktörleri arasında obezite, yaş, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve polimiksinlerin verildiği doz olarak gösterilebilir (241).

Nefrotoksisite dışında görülen en önemli yan etkilerden biri nörotoksik yan etkilerin gelişimidir. Baş dönmesi, halsizlik, yüz ve periferik parestezi, vertigo, görme bozuklukları, konfüzyon, ataksi ve solunum yetmezliği veya apneye yol açabilen nöromüsküler blokaj ile ilişkilendirilmiştir. Diğer nörolojik belirtileri arasında psikoz, koma, konvülsiyonlar, pitozis, diplopi, arefleksi, disfaji ve distoni yer almaktadır. Özellikle vaka sunumu şeklinde nöromüsküler blokaj sonucu gelişen respiratuar arrest vakaları bildirilmektedir. Polimiksin B'nin neden olduğu nöromüsküler blokaj, aminoglikozidler gibi kolinesteraz inhibitörleri (neostigmin v.s.) tarafından tersine çevrilememektedir (242, 243).

Cilt hiperpigmentasyonu da sıklıkla görülen yan etkilerden biridir. Mattos ve ark. yaptığı bir çalışmada 249 hastaya intavenöz olarak tatbik edilen polimiksin B tedavisinin sonucunda 20 hastada cilt hiperpigmentasyonu gelişmiş, bu yirmi hastanın sadece üçünde klinik, dermatoskopik, histolojik ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Histolojik ve immünohistokimyasal bulgular sonucunda muhtemelen ilacın kullanımına bağlı gelişen inflamatuar sürece bağlı olarak IL-6 overekspresyonu ve langerhans hücre hiperplazisi geliştiği görülmüştür. Ayrıca bu süreçte histamin salınımın artması ve histaminin melatonerjik etkisi sonucu cilt renginde koyulaşma olabileceği tahmin edilmektedir (244).

4.5.10. Kombine İlaç Rejimlerinde Polimiksin B Kullanımı ve Sinerji Çalışmaları

Polimiksin B'nin birkaç özel durum haricinde tedavide kombine olarak kullanılması önerilmektedir (19). Polimiksin B kombinasyonlarının etkinliğini ve potansiyel sinerjisini tahmin etmek için dama tahtası (chekerboard) yöntemi, öldürme eğrileri ve in vitro modeller kullanılmaktadır.

Çin'de üçüncü basamak hastanede izole edilen ÇİD *A. baumannii* izolatlarında polimiksin B ile birlikte 12 antibiyotik molükülü sinerjizmde birlikte denenmiş, sefaperazon-sulbaktamın diğerlerine göre daha yüksek sinerjistik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Minosiklin, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, amikasin ve TMP-SMX ile bir miktar sinerjistik etki göstermiş, ancak piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin ve tobramisin ile etkilerinde herhangi bir artış olmamıştır. Bu 12 antibiyotikten hiçbirinin polimiksin B ile kombinasyonunun antagonistik bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (245).

Karbapenemaz üreten (KPC-2, KPC-3, NDM-1, OXA-48 ve VIM-1) *K. pneumoniae* izolatlarında polimiksin B ile birlikte 13 antibiyotik molekülü de sinerjizm için denenmiş, polimiksin B ile minosiklin kombinasyonu beş suştan ikisine bakterisidal, ikisine de bakteriyostatik etki göstererek iyi bir sinerjistik uyum yakalamışlardır. Rifampisinle ilgili olan kombinasyonda 24 saatte üç suşa bakterisidal ve bir suş için bakteriyostatik etki göstermişlerdir. Polimiksin B ve fosfomisin ile deneylerin ilk 3 saati boyunca bakterisidal bir aktivite ve dört suşa karşı bir veya daha fazla zaman noktasında sinerjistik bir aktivite kaydedilmiştir. Ancak tüm deneylerde yeniden büyüme meydana gelmiş ve test edilen dört suştan yalnızca ikisine karşı 24 saatlik sinerji ve bakteriyostatik aktivite bulunmuştur. Polimiksin B ve meropenem, *bla* $_{\text{VIM-1}}$ eksprese eden izolata karşı 24 saatlik sinerji ve bakteriyostatik etki göstermiştir. Özetle bu çalışmada minosiklin, fosfomisin ve rifampisin diğer gruplara göre daha fazla sinerjistik etki göstermiştir (246).

Polimiksinlerin sinerjistik kombinasyonlarını değerlendiren bir derlemede karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'yi içeren izolatlarda uygulanan dama tahtası (chekerboard) yöntemiyle polimiksinlerin karbapenemler, rifampisin ve kloramfenikol ile sinerjizim gösterdikleri görülmüştür. Benzer şekilde, polimiksin grubu antibiyoterapilerinin bir glikopeptid, karbapenem veya rifampisin ile eşleştirildiğinde *A. baumannii*'nin sinerjik olarak öldürdüğü gösterilmiştir (247).

Ayrıca kolistin ve polimiksin B'nin mevcut farmakodinamik ve farmakokinetik ölçümlerinin, monoterapide klinik etkinliğe sahip plazma konsantrasyonlarına güvenilir bir şekilde ulaşma olasılığının düşük olması ve kombine tedavide bakterilerdeki çeşitli moleküler hedefleri ve süreçleri etkileyerek direnç gelişimini engellemesi bu antibiyoterapi sınıfının kombine kullanılması gerektirdiğini göstermektedir (248).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2021 ile Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servislerinde yatarak tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri hastalarda; çalışma için kanıtlı ÇİD, YİD ve TİD gram negatif bakteri enfeksiyonu tanısı olan ya da gram negatif bakteri enfeksiyonu şüphesi yüksek olan intravenöz polimiksin B sülfat tedavisi alan 653 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.1. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Gebe ve laktasyon döneminde olan hastalar
- Herhangi bir sebeple 72 saatin altında PMB alan hastalar
- Klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- PMB öncesi kolistin tedavisi başlanmış olup yan etki nedeniyle kolistinden PMB' ye geçilmiş olanlar

5.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgiler geriye dönük hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Retrospektif olarak klinik bilgileri takip edilmiş ve 28 günlük mortalite durumu kaydedilmiştir. Hastalara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet), komorbid durumlar (kronik kalp hastalığı, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), KOAH, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), malignite varlığı, romatolojik hastalık varlığı, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), solid organ nakli (SON), aktif covid-19 enfeksiyonu varlığı, immunsupresif ilaç (kemoterapi, biyolojik ajan) kullanım durumu, kortikosteroid ve mineralokortikoid kullanımı ve tedavi başlandığı tarihte hesaplanan charlson komorbitide indeksi(CKİ) ve SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru kaydedilmiştir. Son 3 ay içerisinde 48 saatten uzun süreli karbapenem ve tigesiklin kullanımı bilgileri de değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaya tedavi başlanmadan önceki kültürleri geriye yönelik tarandı ve antibiyoterapi başlanmadan önce kültürü olmayanlar veya kültür sonucuna ulaşılamayan hastalar için ampirik (etkene göre değil) başlığıyla ayrı şekilde kaydedildi. Kültür sonuçlarına göre tedavi başlanan hastalarda örnekler; kan, balgam, derin trakeal aspirat, GİS kanalı, idrar ve doku biyopsi izolatları olarak sınıflandırıldı. Sağlık hizmeti

ilişkili gram negatif enfeksiyonlarda karşımıza en çok çıkan *A. baumannii, K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* etkenleri ayrı ayrı gruplandırıldı. Bu üç etkenin dışında kalanlar diğer gram negatifler başlığıyla kategorize edildi.

Enfeksiyon kliniğinin başlangıcında ve tedavisinin 7. gününün sonundaki C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri kaydedildi.

Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu olan ya da olduğu düşünülen hastaların tedavisine yönelik en az 72 saat süre ile kullanılan polimiksin B kullanımının süresi ile klinik ve mikrobiyolojik yanıt durumu hasta formuna kaydedildi. Bu süreçte polimiksin B tedavisi ile kombine kullanılan diğer antibiyoterapiler de karbapenemler, diğer beta-laktamlar, aminoglikozidler, tigesiklin, fosfomisin, glikopeptid ve linezolid, florokinolonlar, seftazidim-avibaktam ve diğer olmak üzere gruplara ayrıldı ve bu bilgiler kaydedildi.

5.3. Tanımlamalar

İmmunsüpresif tedavi alan konakçılar; kemoterapi ve biyolojik ajan (TNF- α, IL-6 antagonistleri v.b.) tedavisi alan hastalar olarak tanımlandı. Kortikosteroid ve mineralokortikoid tedavisi alan hastalar ayrı bir grup olarak kategorize edildi. Aktif Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar; antibiyoterapi başlanmadan önceki 10 güne kadar olan sürede SARS-COV 2 RT-PCR (revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) testi pozitif sonuçlanan hastalar olarak tanımlandı.

5.4. Klinik Yanıt

Çalışmamızın primer sonlanım noktası olan klinik yanıt için aşağıdaki kriterler tanımlandı. Hepsinin olması halinde hastada klinik yanıtın var olduğu kabul edildi.

- Tedaviye başlandıktan 72 saat sonrasında vücut sıcaklığının <37.5^{o} C olması
- Tedaviye başladıktan 72 saat sonrasında pozitif inotropik tedavi almıyor olması (adrenalin, noradrenalin, dopamin v.s.)
- Hastada etkenin ürediği bölgeye yönelik şikayetlerinin azalması ya da bitmesi
- Tedaviye başlandıktan 7 gün sonra CRP değerinin ≤ 10 mg/L altına düşmesi ya da bazal değerinin %50'sinden fazla azalması
- Tedaviye başlandıktan 7 gün sonra prokalsitonin değerinin < 0,05 ng/mL altına düşmesi ya da bazal değerinin %80'inden fazla azalması

5.5. Mikrobiyolojik Yanıt

Ampirik tedavi girilen hastalar çıkartıldıktan sonra 7.günden sonra alınan kontrol kültürlerinde kalitatif kültürde üreme olmaması, kantitatif kültürlerde ise (derin trakeal aspirat ve idrar kültürleri) üreme düzeyinin azalması mikrobiyolojik yanıt olarak kabul edildi. Mikrobiyolojik yanıt; hastada üreyen etkenlere göre ayrı ayrı belirlendi.

5.6. Nefrotoksisite

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 48. saatindeki kreatinin değerleri kaydedildi. Rutin HD 'ye giren hastalar hariç kreatinin seyrinde ≥0.3 mg/dL düzeyinde artış olması ilaç ilişkili nefrotoksisite olarak değerlendirildi.

5.7. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Klinik yanıtsızlık, mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı ve 28 günlük mortalite için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olan parametreler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi uygulandı. Korelasyon analizinde iki değişkenin arasındaki korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde olduğunda p değeri daha büyük olan veya klinik anlamlılığı daha düşük olan analizden çıkarıldı. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma Ankara Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.12.2023 tarihinde, İ11-794-23 numaralı karar numarası ile onaylandı.

6. BULGULAR

6.1. Genel Bilgiler

Haziran 2021 ile Haziran 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin YBÜ ve servislerinde yatarak tedavi görmüş ve i.v. PMB tedavisi almış olan 653 hasta tespit edildi. Bu hastaların 55'i herhangi bir nedenle (uygunsuz tedavi, başka hastanelere transfer v.b.) 72 saat boyunca polimiksin B tedavisi alamamıştır. 139 hastanın ise tedavinin 72. saati dolmadan exitus olduğu görülmüştür. PMB öncesinde kolistin tedavisi aldığı görülen ve herhangi bir nedenden ötürü kolistinden PMB'ye geçen 63 hasta da çalışma dışı bırakılmıştır. 45 hasta ise tedavide yan etki gelişmesi nedeniyle 72 saati tamamlayamadan tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 351 hasta dahil edildi.

Hastaların 192'si (%54,7) erkek, 159'u kadın (%45.3) olup ortalama yaş 68±16,9 olarak bulunmuştur. Hastaların sadece 71'i (%20.2) tedavi başlandığında serviste yatmış olup geri kalan hastaların 2. ve 3. basamak yoğun bakımda tedavi aldığı görülmüştür. Tedavi başlandığında 237 hasta (%67.5) için mekanik ventilasyon gerekirken 122 (%34.8) hasta ise pozitif inotropik ilaç kullanmakta idi. Bunun dışında hastalarda kritik olarak düşünülen Charlson komorbidite İndeksi (CKİ) ve SOFA skoru hesaplanmış olup CKİ ortalama 5,5±3 olarak hesaplanırken SOFA skoru ortalama 7,2±3,6 olarak bulunmuştur. Hastaların ek komorbiditeleri Tablo 6.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. PMB tedavisi alan hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları ve immünsüpresif tedavi ile steroid kulllanımı

	Tüm Hastalar n=351
Cinsiyet	
Erkek	192 (54,7)
Kadın	159 (45,3)
Yaş	
Ortalama±SS	68±16,9
Ortanca (ÇAA)	71 (26)
Mekanik ventilasyon	237 (67,5)
Vazoaktif ilaçlar	122 (34,8)
SOFA	
Ortalama±SS	7,2±3,6
Ortanca (ÇAA)	7 (6)
Komorbidite	
Hipertansiyon (HT)	204 (58,1)
Diabetes Mellitus (DM)	102 (37,8)
Kardiyovasküler Hastalık (KVH)	153 (43,6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	73 (20,8)
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	64 (18,2)
Karaciğer hastalıkları	13 (3,7)
Romatolojik hastalık	28 (8)
Solid organ malignitesi	84 (23,9)
Hematolojik malignite	31 (8,8)
Solid organ nakli	11 (3,1)
Kemik iliği nakli	8 (2,3)
Tedavi sırasında yatış yeri	
Servis	71 (20,2)
Yoğun bakım	280 (79,8)
Charlston komorbidite indeksi (CKİ)	
Ortalama±SS	5,5±3
Ortanca (ÇAA)	6 (5)
İmmunsüpresif ilaç kullanımı	60 (17,1)
Steroid kullanımı	183 (52,1)
COVID 19 enfeksiyonu	69 (19,7)

Bu hastaların 85'i (%24.2) tedaviye ampirik (kültür üremesi gösterilmeden) başlanmış olup 266 hastanın (%75.8) tedaviye başlanmadan hemen önce karbapeneme dirençli gram negatif bakteri (KD-GNB) ile enfekte ya da kolonize olduğu görülmüştür. Etkenin ürediği yerler; derin trakeal aspirat (DTA), balgam, kan dolaşımı, üriner sistem, intrahepatik ve extrahepatik safra yolları ve yumuşak doku olarak tespit edilmiştir. Hastalarda üreyen etkenler ve izole edildikleri örnekler Tablo 6.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. PMB tedavisi alan hastalarda üreyen etkenler ve üreme yerleri

	Tüm Hastalar n=351
Ampirik	85 (24,2)
Etkene göre	266 (75,8)
Etkenin izole edildiği bölge, n=266	
DTA	180 (67,7)
Balgam	17 (6,4)
Solunum yolu	197 (74,1)
Kan dolaşımı	87 (32,7)
Üriner sistem	42 (15,8)
Safra yolları	10 (3,8)
Doku biyopsisi	28 (10,5)
Çoklu odak	80(30,1)
Üreyen Etken, n=266	
A. baumannii	173 (65)
K. pneumoniae	131 (49,2)
P. aeruginosa	53 (19,9)
Diğer	36 (13,5)
GNB sayısı>1*, n=266	104 (39,1)
Karbapenem öyküsü	232 (66,1)
Tigesiklin öyküsü	68 (19,4)

Hastalar araştırılırken son 3 ay içinde özellikle karbapenem ve tigesiklin kullanımı araştırılmış, 232 (%66.1) hasta meropenem ya da imipenem tedavisi alırken, 68 (%19,4) hastanın ise tigesiklin kullandığı tespit edilmiştir. Ayrıca kültürde üreyen gram negatif etkenler kabaca dört sınıfa ayrılmış; A. baumannii, K. pneumoniae, P. aeruginosa ve diğer gram negatif etkenler olarak belirtilmiştir. Bu etkenlerin kolistin, meropenem, imipenem, amikasin ve seftazidim-avibaktam dirençlerine MİK değerleri gözetilerek bakılmış ve sonuçlar Tablo 6.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 6.3. PMB tedavisi alan hastalarda etkenlerin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları

Antimikrobiyal duyarlılık	**Tüm Hastalar**
Acinetobacter baumannii*	
Tigesiklin	144
MİK>2	95 (66)
Kolistin	168
MİK ≤2	138 (82,1)
MİK=4	7 (4,2)
MİK=8	3 (1,8)
MİK=16	7 (4,2)
MİK=32	1 (0,6)
MİK=64	12 (7,1)
Kolistin	168
MİK ≤2	**138 (82,1)**
MİK >2	**30 (17,9)**
Meropenem direnci (MİK>8), n=168	166 (98,8)
İmipenem direnci (MİK>4), n=168	166 (98,8)
Amikasin direnci, n=168	160 (95,2)
Klebsiella Pneumoniae*	
Tigesiklin	97
MİK>2	19 (19,6)
Kolistin	127
MİK ≤2	46 (36,2)
MİK=4	2 (1,6)
MİK=8	2 (1,6)
MİK=16	8 (6,3)
MİK=32	18 (14,2)
MİK=64	51 (40,2)
Kolistin, n=127	
MİK ≤2	**46 (36,2)**
MİK >2	**81 (63,8)**
Meropenem, n=128	
MİK ≤4	17 (13,3)
MİK ≥8	2 (1,6)
MİK≥16	20 (15,6)
MİK≥ 32	89 (69,5)
Meropenem, n=128	
MİK ≤8	**19 (14,8)**
MİK >8	**109 (85,2)**
İmipenem, n=128	
MİK≤4	19 (14,8)
MİK≥8	4 (3,1)
MİK≥16	16 (12,5)
MİK≥32	89 (69,5)
İmipenem	128
MİK ≤8	**23 (18)**
MİK >8	**105 (82)**
Amikasin direnci, n=123	103 (83,7)
Seftazidim-avibaktam direnci, n=91	41 (45,1)
Pseudomonas aeruginosa*	
Kolistin	52
MİK <4	48 (92,3)
MİK ≥4	4 (7,7)
Meropenem direnci(MİK>8), n=53	32 (60,4)
İmipenem direnci(MİK>4), n=53	41 (77,4)
Amikasin direnci, n=52	11 (21,2)
Seftazidim-avibaktam, n=15	6 (40)

Çalışmada hastaların kaç gün PMB aldığı hasta dosyaları ve hastane sistemindeki ilaç onayları ile korele olarak değerlendirilmiştir. Polimiksin B tedavisi ortalama 12±8,2gün olarak verilmiştir. PMB hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda tek başına verilmediğinden ötürü hangi antibiyotik ile birlikte verildiği not edilmiş ve bu antibiyotikler dokuz gruba ayrılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlandıktan 7 gün sonra CRP ve prokalsitonin değerleri incelenmiştir. Ayrıca tedavi başlanırken ve başlandıktan 48 saat sonra kreatinin değerleri not edilmiştir.

Tablo 6.4. PMB tedavisi alan hastalarda tedavi günü, kombinasyonda kullanılan antibiyotikler ve CRP, prokalsitonin, kreatinin değerleri

	Tüm Hastalar n=351
Polimiksin B gün	
Ortalama±SS	12±8,2
Ortanca (ÇAA)	10 (7)
Polimiksin B ile kombine*	
Karbapenem	299 (85,2)
Beta-laktam	40 (11,4)
Aminoglikozid	30 (8,5)
Tigesiklin	96 (27,4)
Fosfomisin	207 (59)
Glikopeptid ve linezolid	170 (48,4)
Fluorokinolon	25 (7,1)
Seftazidim avibaktam	25 (7,1)
Diğer	40 (11,4)
Bazal CRP	
Ortalama±SS	141,7±94,2
Ortanca (ÇAA)	118 (123,5)
Bazal prokalsitonin, n=337	
Ortalama±SS	7,68±19,69
Ortanca (ÇAA)	1,14 (4,48)
Takip CRP	
Ortalama±SS	104,6±83,5
Ortanca (ÇAA)	84,3 (97,9)
Takip prokalsitonin, n=335	
Ortalama±SS	4,07±11,79
Ortanca (ÇAA)	0,81 (2,03)
Bazal kreatinin	
Ortalama±SS	1,46±1,35
Ortanca (ÇAA)	1,02 (1,1)
Kreatinin, 2. gün	
Ortalama±SS	1,51±1,33
Ortanca (ÇAA)	1,09 (1,17)
CRP yanıtı	157 (44,7)
Prokalsitonin yanıtı*, n=337	147 (43,6)

6.2.Klinik Yanıt

Çalışmanın birincil amacı olan PMB tedavisi altındaki klinik yanıt tanımına uyan 81(%23.1) hasta vardı. 270 hasta ise klinik yanıt kriterlerinin hepsini karşılayamadı. PMB tedavisinden sonra zayıf klinik etkinliğe ilişkin risk faktörleri Tablo 6.5 ve 6.6'da gösterilmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre mekanik ventilasyon kullanımı, vazoaktif ilaç kullanımı, DM, SOFA skoru, PMB tedavi günü ve kültürde aynı etken üremesi PMB tedavisinin klinik etkinliği için risk faktörleri olarak saptandı ($p<0.05$). Ayrıca daha önceki benzer çalışmalar incelenerek immünsupresif tedavi kullanımı, etkenin kan kültüründe üremesi ve kreatinin artışı da tek değişkenli analizde anlamlı olmasalar da çok değişkenli analiz incelemesine alındı. Bu bilgiler ışığında belirlenen faktörler ikili lojistik regresyona alınmış ve ikili lojistik regresyon analizinde SOFA skorundaki 1 birim artış, kan kültüründe üreme olması ve kültürde aynı etkenin tekrar üremesi klinik yanıt için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 6.5. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörleri analizi

	Klinik Yanıt Var, n= 81	**Klinik Yanıt Yok, n= 270**	***p* değeri**
Cinsiyet*			0,40[a]
Erkek	41 (50,6)	151 (55,9)	
Kadın	40 (49,4)	119 (44,1)	
Yaş*			0,68[b]
Ortalama±SS	68,2±17,9	67,9±16,6	
Ortanca (ÇAA)	72 (29)	70,5 (23)	
Mekanik ventilasyon*	47 (58)	190 (70,4)	**0,037**[a]
Vazoaktif ilaçlar *	15 (18,5)	107 (39,6)	**<0,001**[a]
SOFA			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	5,4±3	7,7±3,6	
Ortanca (ÇAA)	5 (4)	8 (5)	
Komorbidite*			
HT	46 (56,8)	158 (58,5)	0,78[a]
DM	21 (25,9)	102 (37,8)	**0,050[a]**
KVH	42 (51,9)	111 (41,1)	0,087[a]
KOAH	18 (22,2)	55 (20,4)	0,72[a]
KBH	14 (17,3)	50 (18,5)	0,80[a]
Karaciğer hastalıkları	2 (2,5)	11 (4,1)	0,74[c]
Romatolojik hastalık	6 (7,4)	22 (8,1)	0,83[a]
Solid organ malignite	22 (27,2)	62 (23)	0,44[a]
Hematolojik malignite	4 (4,9)	27 (10)	0,16[a]
Solid organ nakli	3 (3,7)	8 (3)	0,72[c]
KİT	2 (2,5)	6 (2,2)	>0,99[c]

CKİ			0,19[b]
Ortalama±SS	5,2±2,9	5,7±3	
Ortanca (ÇAA)	5 (5)	6 (5)	
İmmunsupresif kullanımı[*]	9 (11,1)	51 (18,9)	0,10[a]
Steroid kullanımı[*]	42 (51,9)	141 (52,2)	0,95[a]
COVİD 19 enfeksiyonu[*]	17 (21)	52 (19,3)	0,73[a]
Tedavi[*]			0,63[a]
Ampirik	18 (22,2)	67 (24,8)	
Etkene göre	63 (77,8)	203 (75,2)	
Etkenin izole edildiği bölge[*]n=266			
DTA	41 (65,1)	139 (68,5)	0,62[a]
Balgam	6 (9,5)	11 (5,4)	0,25[c]
Solunum yolu	47 (74,6)	150 (73,9)	0,91[a]
Kan dolaşımı	16 (25,4)	71 (35)	0,16[a]
Safra yolları	1 (1,6)	9 (4,4)	0,46[c]
Doku biyopsisi	8 (12,7)	20 (9,9)	0,52[a]
Çoklu odak[*], n=266	22 (34,9)	58 (28,6)	0,34[a]

[*]n (%) ÇAA: Çeyrekler arası aralık
[a]Chi-Square
[b]Mann-Whitney U
[c]Fisher's Exact Test

Tablo 6.6. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörleri analizi

	Klinik Yanıt Var, n= 81	**Klinik Yanıt Yok, n= 270**	**p değeri**
Üreyen Etken[*], n=266			
A. baumanii	41 (65,1)	132 (65)	>0,99[a]
K. pneumoniae	30 (47,6)	101 (49,8)	0,77[a]
P. aeruginosa	12 (19)	41 (20,2)	0,84[a]
Diğer	10 (15,9)	26 (12,8)	0,53[a]
GNB sayısı>1[*]	27 (42,9)	77 (37,9)	0,48[a]
Karbapenem öyküsü[*]	50 (61,7)	182 (67,4)	0,34[a]
Tigesiklin öyküsü[*]	16 (19,8)	52 (19,3)	0,92[a]
Antimikrobiyal duyarlılık[*]			
Acinetobacter baumannii[*]			
Tigesiklin, n=144			
MİK>2	19 (63,3)	76 (66,7)	0,73[a]
Kolistin, n=168			0,40[a]
MİK ≤2	30 (75)	108 (84,4)	
MİK=4	2 (5)	5 (3,9)	
MİK=8	2 (5)	1 (0,8)	
MİK=16	3 (7,5)	4 (3,1)	
MİK=32	0 (0)	1 (0,8)	
MİK=64	3 (7,5)	9 (7)	

Kolistin, n=168			0,18[a]
MİK ≤2	30 (75)	108 (84,4)	
MİK >2	10 (25)	20 (15,6)	
Meropenem direnci (MİK>8), n=168	40 (100)	126 (98,4)	>0,99[c]
İmipenem direnci (MİK>4), n=168	40 (100)	126 (98,4)	>0,99[c]
Amikasin direnci, n=168	39(97,5)	121(94,5)	0,68 [c]
Klebsiella pneumoniae*			
Tigesiklin, n=97			
MİK>2	5 (26,3)	14 (17,9)	0,52[c]
Kolistin, n=127			**0,032**[a]
MİK ≤2	10 (35,7)	36 (36,4)	
MİK=4	2 (7,1)	0 (0)	
MİK=8	0 (0)	2 (2)	
MİK=16	1 (3,6)	7 (7,1)	
MİK=32	7 (25)	11 (11,1)	
MİK=64	8 (28,6)	4 (43,4)	
Kolistin, n=127			0,95[a]
MİK≤2	10 (35,7)	36 (36,4)	
MİK>2	18 (64,3)	63 (63,6)	
Meropenem, n=128			0,58[a]
MİK≤4	3 (10,3)	14 (14,1)	
MİK≥8	1 (3,4)	1 (1)	
MİK≥16	3 (10,3)	17 (17,2)	
MİK≥32	22 (75,9)	67 (67,7)	
Meropenem, n=128			>0,99[c]
MİK≤8	4 (13,8)	15 (15,2)	
MİK>8	25 (86,2)	84 (84,8)	
İmipenem, n=128			0,48[a]
MİK≤4	5 (17,2)	14 (14,1)	
MİK≥8	0 (0)	4 (4)	
MİK≥16	2 (6,9)	14 (14,1)	
MİK≥32	22 (75,9)	67 (67,7)	
İmipenem, n=128			0,91[a]
MİK ≤8	5 (17,2)	18 (18,2)	
MİK >8	24 (82,8)	81 (81,8)	
Amikasin direnci, n=123	19 (73,1)	84 (86,6)	0,13[c]
Seftazidim-avibaktam direnci,n=91	6 (35,3)	35 (47,3)	0,37[a]
Pseudomonas aeruginosa*			
Kolistin, n=52			0,57[c]
MİK <4	11 (100)	37 (90,2)	
MİK ≥4	0 (0)	4 (9,8)	
Meropenem direnci (MİK>8), n=53	9 (75)	23 (56,1)	0,32[c]
İmipenem direnci (MİK>4), n=53	11 (91,7)	30 (73,2)	0,26[c]
Amikasin direnci, n=52	3 (27,3)	8 (19,5)	0,68[c]
Seftazidim-avibaktam direnci, n=15	2 (66,7)	4 (33,3)	0,53[c]
Polimiksin B gün			**0,016**[b]
Ortalama±SS	13,5±8	11,5±8,2	
Ortanca (ÇAA)	11 (9)	10 (7)	

Polimiksin B ile kombine*			
Karbapenem	69 (85,2)	230 (85,2)	>0,99[a]
Beta laktam	5 (6,2)	35 (13)	0,092[a]
Aminoglikozid	8 (9,9)	22 (8,1)	0,63[a]
Tigesiklin	21 (25,9)	75 (27,8)	0,74[a]
Fosfomisin	45 (55,6)	162 (60)	0,48[a]
Glikopeptid ve linezolid	33 (40,7)	137 (50,7)	0,11[a]
Fluorokinolon	5 (6,2)	20 (7,4)	0,71[a]
Seftazidim avibaktam	4 (4,9)	21 (7,8)	0,38[a]
Diğer	8 (9,9)	32 (11,9)	0,62[a]
Tedavide yatış yeri*			0,25[a]
Servis	20 (24,7)	51 (18,9)	
Yoğun bakım	61 (75,3)	219 (81,1)	
Bazal CRP			0,80[b]
Ortalama±SS	144,6±98,6	140,8±93	
Ortanca (ÇAA)	120 (152,3)	117,5 (123,6)	
Bazal prokalsitonin, n=337			0,12[b]
Ortalama±SS	5,94±14,01	8,21±21,12	
Ortanca (ÇAA)	0,83 (5,09)	1,17 (4,35)	
Takip CRP			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	52,1±52,8	120,4±84,6	
Ortanca (ÇAA)	40,7 (46,7)	100,5 (98,2)	
Takip prokalsitonin, n=335			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	1,3±5,4	4,93±13,04	
Ortanca (ÇAA)	0,25 (0,37)	1,16 (2,61)	
Bazal kreatinin			0,11[b]
Ortalama±SS	1,22±1,07	1,53±1,42	
Ortanca (ÇAA)	0,9 (1,01)	1,07 (1,29)	
Kreatinin, 2. gün			0,073[b]
Ortalama±SS	1,28±1,11	1,58±1,38	
Ortanca (ÇAA)	0,98 (0,99)	1,12 (1,26)	
CRP yanıtı*	77 (95,1)	80 (29,6)	**<0,001**[a]
Prokalsitonin yanıtı, n=337	76 (96,2)	71 (27,5)	**<0,001**[a]
Kontrolde aynı etken*, n=235	24 (40)	102 (58,3)	**0,014**[a]
Mikrobiyolojik eradikasyon*, n=236	40 (65,6)	96 (54,9)	0,15[a]

*n (%) ÇAA: Çeyrekler arası aralık
[a]Chi-Square
[b]Mann-Whitney U
[c]Fisher's Exact Test

Tablo 6.7. PMB tedavisinden sonra klinik yanıtsızlık risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Klinik yanıtsızlık	**Tek Değişkenli Analiz**		**Çok Değişkenli Analiz**	
	OR (%95 GA)	**p değeri**	**OR (%95 GA)**	**p değeri**
Mekanik ventilasyon (V→Y)	1,72 (1,03-2,87)	0,039	1,11 (0,50-2,46)	0,80
Vazoaktif ilaçlar (V→Y)	2,89 (1,57-5,32)	0,001	1,88 (0,72-4,93)	0,20
SOFA (1 birim artış)	1,22 (1,13-1,32)	<0,001	**1,19 (1,03-1,38)**	**0,020**
DM (V→Y)	1,74 (1,00-3,02)	0,052	1,68 (0,80-3,54)	0,17
İmmunsupresif kullanımı (V→Y)	1,86 (0,87-3,97)	0,11	1,79 (0,67-4,75)	0,25
Kan kültüründe üreme (V→Y)	1,58 (0,84-2,99)	0,16	**2,43 (1,13-5,24)**	**0,024**
Polimiksin B gün (1 birim artış)	0,97 (0,95-1,00)	0,064	0,97 (0,94-1,01)	0,14
Kreatinin (1 birim artış)	1,23 (0,98-1,55)	0,072	1,16 (0,84-1,59)	0,37
Kültürde aynı etken (V→Y)	2,10 (1,15-3,81)	0,015	**2,51 (1,27-4,96)**	**0,008**

Lojistik regresyon analizi

6.3. Mikrobiyolojik Eradikasyon

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktalarından biri olan mikrobiyolojik eradikasyon için ampirik tedavi başlanan hastalar hariç tutularak 266 hastadan alınan kültürler incelenmiş; ancak 30 hastada kontrol kültür alınamadığından 236 hasta üzerinden değerlendirilmeye alınmıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon söz konusu olduğunda daha önce de bahsedildiği gibi gram negatif etkenler dört sınıfa ayrılmış ve toplamda 393 izolat elde edilmiştir. Ancak eradikasyon için gerekli kültür görülmeyen 42 etken çalışma dışı bırakılmış olup mikrobiyolojik eradikasyon için 351 izolat ileri incelemeye alınmıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon tanımına uyan 190 izolat eradike kabul edilirken 161 izolat için mikrobiyolojik eradikasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde pozitif inotrop ilaç kullanılması, SOFA skoru, hastanın steroid kullanması, etkenin safra kanalı ve doku biyopsisinde üremesi, üreyen etkenlerin *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* olması, birden fazla gram negatif bakteri üremesi olması, hastada son üç ay içinde karbapenem ve tigesiklin kullanım öyküsü olması, üreyen *K. pneumoniae* izolatlarındaki meropenem ve imipenem MİK değerleri ve prokalsitonin değerlerindeki değişiklikler mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı ile ilişkili risk faktörleri Tablo 6.8 ve 6.9 da gösterilmiştir.

Bu parametrelerin bir kısmı ikili lojistik regresyona alınmış, birkaçı diğer parametrelerle yüksek korelasyon göstermesi nedeniyle incelemeye alınamamıştır. Sonuç olarak hastanın vazoaktif ilaç ve steroid kullanıyor olması, son üç ay içinde karbapenem kullanılmış olması, *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem MİK değerinin >8 olması ve PMB tedavisinin 14 günden kısa olması mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Tedaviden sonra mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı gösteren bağımsız risk faktörleri Tablo 6.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 6.8. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin analizi

	Mikrobiyolojik Yanıt Var, n= 190	**Mikrobiyolojik Yanıt Yok, n=161**	***p* değeri**
Cinsiyet*			0,70[a]
Erkek	100 (52,6)	88 (54,7)	
Kadın	90 (47,4)	73 (45,3)	
Yaş			0,55[b]
Ortalama±SS	66±17	67±16,8	
Ortanca (ÇAA)	68 (26)	68 (25)	
Mekanik ventilasyon*	138 (72,6)	115 (71,4)	0,80[a]
Vazoaktif ilaçlar *	49 (25,8)	61 (37,9)	**0,015**[a]
SOFA			**0,003**[b]
Ortalama±SS	6,4±3,2	7,5±3,3	
Ortanca (ÇAA)	6 (4)	7 (4)	
Komorbidite*			
HT	113 (59,5)	97 (60,2)	0,88[a]
DM	69 (36,3)	47 (29,2)	0,16[a]
KVH	65 (34,2)	64 (39,8)	0,28[a]
KOAH	41 (21,6)	33 (20,5)	0,80[a]
KBH	30 (15,8)	23 (14,3)	0,70[a]
Karaciğer hastalıkları	5 (2,6)	4 (2,5)	>0,99[c]
Romatolojik hastalık	12 (6,3)	19 (11,8)	0,071[a]
Solid organ malignite	42 (22,1)	47 (29,2)	0,13[a]
Hematolojik malignite	12 (6,3)	4 (2,5)	0,086[a]
Solid organ nakli	5 (2,6)	9 (5,6)	0,16[a]
KİT	1 (0,5)	0 (0)	>0,99[c]
CKİ			0,31[b]
Ortalama±SS	5,1±3,1	5,4±3,2	
Ortanca (ÇAA)	5 (5)	5 (6)	
İmmunsupresif kullanımı*	27 (14,2)	23 (14,3)	0,98[a]
Steroid kullanımı*	90 (47,4)	95 (59)	**0,030**[a]
COVİD 19 enfeksiyonu*	41 (21,6)	31 (19,3)	0,59[a]
Enfeksiyon Yeri*			
DTA	133 (70)	121 (75,2)	0,28[a]
Balgam	8 (4,2)	9 (5,6)	0,55[a]
Solunum yolu	141 (74,2)	130 (80,7)	0,15[a]
Kan dolaşımı	81 (42,6)	64 (39,8)	0,59[a]
Üriner sistem	43 (22,6)	38 (23,6)	0,83[a]
Safra yolları	2 (1,1)	10 (6,2)	**0,008**[a]
Doku biyopsisi	26 (13,7)	9 (5,6)	**0,012**[a]
Çoklu odak*	83 (43,7)	67 (41,6)	0,70[a]

Tablo 6.9. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin analizi

	Mikrobiyolojik Yanıt Var, n= 190	**Mikrobiyolojik Yanıt Yok, n=161**	***p* değ eri**
Üreyen Etken*			
A. baumannii	150 (78,9)	95 (59)	**<0,001**[a]
K. pneumoniae	93 (48,9)	115 (71,4)	**<0,001**[a]
P. aeruginosa	39 (20,5)	66 (41)	**<0,001**[a]
Diğer	40 (21,1)	33 (20,5)	0,90[a]
GNB sayısı>1*	98 (51,6)	110 (68,3)	**0,001**[a]
Karbapenem öyküsü*	116 (61,1)	135 (83,9)	**<0,001**[a]
Tigesiklin öyküsü *	28 (14,7)	43 (26,7)	**0,005**[a]
Antimikrobiyal duyarlılık*			
*Acinetobacter baumannii**			
Tigesiklin, n=194			
MİK>2	81 (64,8)	48 (69,6)	0,50[a]
Kolistin, n=236			0,62[a]
MİK ≤2	117 (80,7)	71 (78)	
MİK >2	28 (19,3)	20 (22)	
Meropenem direnci (MİK>8), n=236	144 (99,3)	89 (97,8)	0,56[c]
İmipenem direnci (MİK>4), n=236	144 (99,3)	89 (97,8)	0,56[c]
Amikasin direnci, n=236	140 (96,6)	87 (95,6)	0,74[c]
*Klebsiella pneumoniae**			
Tigesiklin, n=156			
MİK>2	13 (18,8)	19 (21,8)	0,65[a]
Kolistin, n=203			0,30[a]
MİK ≤2	31 (34,8)	32 (28,1)	
MİK >2	58 (65,2)	82 (71,9)	
Meropenem, n=204			**<0,001**[a]
MİK ≤8	22 (24,7)	9 (7,8)	
MİK >8	67 (75,3)	106 (92,2)	
İmipenem, n=204			**<0,001**[a]
MİK ≤8	28 (31,5)	9 (7,8)	
MİK >8	61 (68,5)	106 (92,2)	
Amikasin direnci, n=194	63 (78,8)	67 (85,1)	0,25[a]
Seftazidim-avibaktam direnci, n=146	24 (40)	42 (48,8)	0,29[a]
Pseudomonas aeruginosa *			
Kolistin, n=103			0,67[c]
MİK<4	36 (92,3)	61 (95,3)	
MİK≥4	3 (7,7)	3 (4,7)	
Meropenem direnci (MİK>8), n=104	21 (53,8)	46 (70,8)	0,081[a]
İmipenem direnci (MİK>4), n=104	29 (74,4)	51 (78,5)	0,63[a]
Amikasin direnci, n=102	8 (21,6)	17 (26,2)	0,61[a]
Seftazidim-avibaktam direnci, n=35	2 (18,2)	11 (45,8)	0,15[c]
Polimiksin B gün			0,27[b]
Ortalama±SS	12,1±6,5	12,5±9,7	
Ortanca (ÇAA)	10 (6)	10 (8)	

Polimiksin B gün			0,16[a]
<14	126 (66,3)	118 (73,3)	
≥14	64 (33,7)	43 (26,7)	
Polimiksin B gün			0,20[a]
<10	78 (41,1)	77 (47,8)	
≥10	112 (58,9)	84 (52,2)	
Polimiksin B ile kombine[*]			
Karbapenem	165 (86,8)	132 (82)	0,21[a]
Beta-laktam	19 (10)	17 (10,6)	0,86[a]
Aminoglikozid	21 (11,1)	22 (13,7)	0,46[a]
Tigesiklin	39 (20,5)	46 (28,6)	0,080[a]
Fosfomisin	113 (59,5)	106 (65,8)	0,22[a]
Glikopeptid ve linezolid	78 (41,1)	55 (34,2)	0,19[a]
Fluorokinolon	7 (3,7)	12 (7,5)	0,12[a]
Seftazidim-avibaktam	13 (6,8)	20 (12,4)	0,074[a]
Diğer	19 (10)	16 (9,9)	0,99[a]
Tedavide yatış yeri[*]			0,78[a]
Servis	28 (14,7)	22 (13,7)	
Yoğun bakım	162 (85,3)	139 (86,3)	
Bazal CRP			0,40[b]
Ortalama±SS	136,9±91	148,3±102,2	
Ortanca (ÇAA)	111,5 (130,7)	121 (124,3)	
Bazal prokalsitonin, n=338			**0,041**[b]
Ortalama±SS	4,65±13,92	11,46±25	
Ortanca (ÇAA)	0,87 (2,49)	1,18 (6,64)	
Takip CRP			0,25[b]
Ortalama±SS	97±83,3	108,3±87,4	
Ortanca (ÇAA)	76,4 (95,6)	83,9 (90,7)	
Takip prokalsitonin, n=338			**0,016**[b]
Ortalama±SS	3,21±11,74	4,65±13,22	
Ortanca (ÇAA)	0,54 (1,44)	0,76 (2,22)	
Bazal kreatinin			0,33[b]
Ortalama±SS	1,21±1,15	1,47±1,53)	
Ortanca (ÇAA)	0,82 (0,95)	1,05 (1,23)	
Kreatinin, 2. gün			0,53[b]
Ortalama±SS	1,29±1,18	1,47±1,43	
Ortanca (ÇAA)	0,87 (1,08)	1,04 (1,29)	
Nefrotoksisite[*]	30 (15,8)	21 (13)	0,47[a]
CRP yanıtı[*]	92 (48,4)	69 (42,9)	0,30[a]
Prokalsitonin yanıtı[*], n=338	86 (46,5)	77 (50,3)	0,48[a]
Klinik yanıt[*]	134 (70,5)	126 (78,3)	0,099[a]

[*]n (%) ÇAA: Çeyrekler arası aralık
[a]Chi-Square
[b]Mann-Whitney U
[c]Fisher's Exact Test

Tablo 6.10. PMB tedavisinden sonra mikrobiyolojik başarısızlık için risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Mikrobiyolojik yanıtsızlık	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	**p değeri**	**OR (%95 GA)**	**p değeri**
Vazoaktif ilaçlar (V→Y)	1,76 (1,11-2,77)	0,015	**2,55 (1,08-5,99)**	**0,032**
SOFA (1 birim artış)	1,11 (1,04-1,18)	0,003	0,97 (0,84-1,12)	0,66
Steroid (V→Y)	1,60 (1,05-2,44)	0,030	**3,20 (1,55-6,60)**	**0,002**
Pseudomonas (V→Y)	2,69 (1,68-4,31)	<0,001	1,12 (0,50-2,52)	0,79
GNB sayısı>1 (V→Y)	2,03 (1,31-3,14)	0,002	0,75 (0,32-1,73)	0,50
Karbapenem öyküsü (V→Y)	3,31 (1,99-5,52)	<0,001	**3,23 (1,27-8,19)**	**0,014**
Tigesiklin öyküsü (V→Y)	2,11 (1,24-3,59)	0,006	1,26 (0,55-2,85)	0,59
Klebsiella meropenem MİK (>8→≤8)	3,87 (1,68-8,90)	0,001	**4,73 (1,77-12,66)**	**0,002**
Polimiksin B (<14 → ≥14)	1,39 (0,88-2,21)	0,16	**6,02 (2,66-13,60)**	**<0,001**
Bazal prokalsitonin (1 birim artış)	1,02 (1,01-1,03)	0,004	1,02 (0,99-1,05)	0,16

Lojistik regresyon analizi

6.4. Mortalite

PMB ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını değerlendirdikten sonra 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilgili risk faktörleri analiz edildi. Sonuç olarak 136 hayatta kalan ve 215 ölen hasta vardı ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %61.3 olarak belirlendi. Ölen hastaların yaş ortalaması, SOFA skoru ve CKİ ortalaması daha yüksek bulundu. Ayrıca mekanik ventilasyon ile takip edilme ve vazoaktif ilaç kullanıyor olma anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan diğer faktörler HT, steroid kullanımı, aktif COVID-19 enfeksiyonu, etkenin izole edildiği bölgenin derin trakeal aspirat ve doku biyopsi örneği olması, polimiksin B tedavi günü, hastanın yoğun bakımda yatıyor olması, kreatinin artışı ve klinik yanıtın olmayışı olarak tespit edildi. PMB tedavisinden 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ilişkin risk faktörleri Tablo 6.11 ve 6.12 de gösterilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda ise yaştaki 10 birim artış, SOFA skorunda 1 birimlik artış ve polimiksin B tedavisinin 14 günden az kullanılması bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 6.13.'te gösterilmiştir.

Tablo 6.11.Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin analizi

	Mortalite yok, n= 136	**Mortalite var, n= 215**	***p* değeri**
Cinsiyet*			0,93[a]
Erkek	74 (54,4)	118 (54,9)	
Kadın	62 (45,6)	97 (45,1)	
Yaş			**<0,001**
Ortalama±SS	63,6±16,6	70,7±16,5	
Ortanca (ÇAA)	66 (26)	73 (24)	
Mekanik ventilasyon*	69 (50,7)	168 (78,1)	**<0,001**[a]
Vazoaktif ilaçlar *	33 (24,3)	89 (41,4)	**0,001**[a]
SOFA			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	5,5±3	8,3±3,5	
Ortanca (ÇAA)	5 (5)	8 (5)	
Komorbidite*			
HT	69 (50,7)	135 (62,8)	**0,026**[a]
DM	46 (33,8)	77 (35,8)	0,70[a]
KVH	53 (39)	100 (46,5)	0,17[a]
KOAH	25 (18,4)	48 (22,3)	0,38[a]
KBH	21 (15,4)	43 (20)	0,28[a]
Karaciğer hastalıkları	2 (1,5)	11 (5,1)	0,078[a]
Romatolojik hastalık	13 (9,6)	15 (7)	0,38[a]
Solid organ malignite	37 (27,2)	47 (21,9)	0,25[a]
Hematolojik malignite	13 (9,6)	18 (8,4)	0,70[a]
Solid organ nakli	7 (5,1)	4 (1,9)	0,12[c]
KİT	3 (2,2)	5 (2,3)	>0,99[c]
CKİ			**0,011**[b]
Ortalama±SS	5,1±3,3	5,8±2,7	
Ortanca (ÇAA)	5 (5)	6 (4)	
İmmunsupresif kullanımı*	19 (14)	41 (19,1)	0,22[a]
Steroid kullanımı*	61 (44,9)	122 (56,7)	**0,030**[a]
COVİD 19 enfeksiyonu*	18 (13,2)	51 (23,7)	**0,016**[a]
Tedavi*			0,60[a]
Ampirik	35 (25,7)	50 (23,3)	
Etkene göre	101 (74,3)	165 (76,7)	
Etkenin izole edildiği bölge*, n=266			
DTA	60 (59,4)	120 (72,7)	**0,024**[a]
Balgam	9 (8,9)	8 (4,8)	0,19[a]
Solunum yolu	69 (68,3)	128 (77,6)	0,095[a]
Kan dolaşımı	35 (34,7)	52 (31,5)	0,60[a]
Üriner sistem	18 (17,8)	24 (14,5)	0,48[a]
Safra yolları	5 (5)	5 (3)	0,51[c]
Doku biyopsisi	17 (16,8)	11 (6,7)	**0,009**[a]
Çoklu odak*, n=80	35 (34,7)	45 (27,3)	0,20[a]
Üreyen Etken*, n=266			
A. baumanii	65 (64,4)	108 (65,5)	0,86[a]
K. pneumoniae	53 (52,5)	78 (47,3)	0,41[a]
P. aeruginosa	23 (22,8)	30 (18,2)	0,36[a]
Diğer	14 (13,9)	22 (13,3)	0,90[a]
GNB sayısı>1*, n=266	43 (42,6)	61 (37)	0,36[a]

Tablo 6.12.Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin analizi

	Mortalite yok, n= 136	**Mortalite var, n= 215**	***p* değeri**
Karbapenem öyküsü*	87 (64)	145 (67,4)	0,50[a]
Tigesiklin öyküsü *	26 (19,1)	42 (19,5)	0,92[a]
Antimikrobiyal duyarlılık*			
Acinetobacter baumannii			
Tigesiklin, n=144			
MİK>2	33 (64,7)	62 (66,7)	0,81[a]
Kolistin, n=168			0,31[a]
MİK ≤2	47 (77)	91 (85)	
MİK=4	3 (4,9)	4 (3,7)	
MİK=8	1 (1,6)	2 (1,9)	
MİK=16	2 (3,3)	5 (4,7)	
MİK=32	0 (0)	1 (0,9)	
MİK=64	8 (13,1)	4 (3,7)	
Kolistin, n=168			0,19[a]
MİK ≤2	47 (77)	91 (85)	
MİK >2	14 (23)	16 (15)	
Meropenem direnci(MİK>8), n=168	60 (98,4)	106 (99,1)	>0,99[c]
İmipenem direnci(MİK>4), n=168	60 (98,4)	106 (99,1)	>0,99[c]
Amikasin direnci, n=168	58 (95,1)	102 (95,3)	>0,99[c]
Klebsiella pneumoniae			
Tigesiklin, n=97			
MİK>2	8 (21,6)	11 (18,3)	0,69[a]
Kolistin, n=127			**0,047**[a]
MİK ≤2	23 (46)	23 (29,9)	
MİK=4	2 (4)	0 (0)	
MİK=8	0 (0)	2 (2,6)	
MİK=16	4 (8)	4 (5,2)	
MİK=32	8 (16)	10 (13)	
MİK=64	13 (26)	38 (49,4)	
Kolistin, n=127			0,065[a]
MİK ≤2	23 (46)	23 (29,9)	
MİK >2	27 (54)	54 (70,1)	
Meropenem, n=128			0,46[a]
MİK≤4	7 (13,7)	10 (13)	
MİK≥8	1 (2)	1 (1,3)	
MİK≥16	11 (21,6)	9 (11,7)	
MİK≥32	32 (62,7)	57 (74)	
Meropenem, n=128			0,83[a]
MİK ≤8	8 (15,7)	11 (14,3)	
MİK >8	43 (84,3)	66 (85,7)	
İmipenem, n=128			0,80[a]
MİK≤4	9 (17,6)	10 (13)	
MİK≥8	2 (3,9)	2 (2,6)	
MİK≥16	7 (13,7)	9 (11,7)	
MİK≥32	33 (64,7)	56 (72,7)	
İmipenem, n=128			0,39[a]
MİK ≤8	11 (21,6)	12 (15,6)	
MİK >8	40 (78,4)	65 (84,4)	
Amikasin direnci, n=123	38 (74,5)	65 (90,3)	**0,020**[a]
Seftazidim-avibaktam direnci, n=91	14 (41,2)	27 (47,4)	0,57[a]

Pseudomonas aeruginosa *			
Kolistin, n=52			0,29[c]
MİK <4	18 (85,7)	30 (96,8)	
MİK≥ 4	3 (14,3)	1 (3,2)	
Meropenem direnci(MİK>8), n=53	17 (77,3)	15 (48,4)	**0,034**[a]
İmipenem direnci(MİK>4),, n=53	19 (86,4)	22 (71)	0,32[c]
Amikasin direnci, n=52	6 (28,6)	5 (16,1)	0,32[c]
Seftazidim-avibaktam direnci, n=15	2 (40)	4 (40)	>0,99[c]
Polimiksin B gün			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	14,7±10,5	10,3±5,6	
Ortanca (ÇAA)	12 (10)	9 (6)	
Polimiksin B ile kombine*			
Karbapenem	117 (86)	182 (84,7)	0,72[a]
Beta laktam	15 (11)	25 (11,6)	0,86[a]
Aminoglikozid	16 (11,8)	14 (6,5)	0,086[a]
Tigesiklin	35 (25,7)	61 (28,4)	0,59[a]
Fosfomisin	74 (54,4)	133 (61,9)	0,17[a]
Glikopeptid ve linezolid	64 (47,1)	106 (49,3)	0,68[a]
Fluorokinolon	6 (4,4)	19 (8,8)	0,12[a]
Seftazidim avibaktam	7 (5,1)	18 (8,4)	0,25[a]
Diğer	17 (12,5)	23 (10,7)	0,61[a]
Tedavide yatış yeri*			**<0,001**[a]
Servis	41 (30,1)	30 (14)	
Yoğun bakım	95 (69,9)	185 (86)	
Bazal CRP			0,26[b]
Ortalama±SS	131,7±85,3	147,9±99,1	
Ortanca (ÇAA)	115,2 (113,4)	126 (138,4)	
Bazal prokalsitonin, n=337			**0,011**[b]
Ortalama±SS	5,78±15,23	8,88±22,01	
Ortanca (ÇAA)	0,78 (3,14)	1,36 (5,48)	
Takip CRP			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	81,9±60,6	119±92,4	
Ortanca (ÇAA)	70,8 (81,1)	96 (107,9)	
Takip prokalsitonin, n=335			**<0,001**[b]
Ortalama±SS	1,21±2,53	5,89±14,67	
Ortanca (ÇAA)	0,38 (0,86)	1,26 (3,24)	
Bazal kreatinin			0,075[b]
Ortalama±SS	1,32±1,33	1,55±1,36	
Ortanca (ÇAA)	0,94 (1,15)	1,07 (1,2)	
Kreatinin, 2. gün			**0,009**[b]
Ortalama±SS	1,33±1,31	1,62±1,33	
Ortanca (ÇAA)	0,99 (1,05)	1,19 (1,28)	
Nefrotoksisite*	15 (11)	44 (20,5)	**0,021**[a]
CRP yanıtı*	72 (52,9)	85 (39,5)	**0,014**[a]
Prokalsitonin yanıtı*, n=337	77 (58,8)	70 (34)	**<0,001**[a]
Klinik yanıt*	48 (35,3)	33 (15,3)	**<0,001**[a]
Kontrol kültür varlığı *, n=258	97 (93,3)	137 (89)	0,24[a]
Kontrolde aynı etken*, n=235	49 (50,5)	77 (55,8)	0,42[a]
Acinetobacter eradikasyon*, n=148	49 (83,1)	66 (74,2)	0,20[a]
Klebsiella eradikasyon*, n=114	31 (57,4)	25 (41,7)	0,093[a]
Psödomonas eradikasyon*, n=48	11 (47,8)	15 (60)	0,40[a]
Diğer gram neg eradikasyon*, n=30	11 (91,7)	10 (55,6)	**0,049**[c]
Mikrobiyolojik eradikasyon*, n=236	58 (59,2)	78 (56,5)	0,68[a]

*n (%) ÇAA: Çeyrekler arası aralık, [a]Chi-Square, [b]Mann-Whitney U, [c]Fisher's Exact Test

Tablo 6.13. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite ile ilişkili çok değişkenli analiz sonuçları

28 gün mortalite	**Tek Değişkenli Analiz**		**Çok Değişkenli Analiz**	
	OR (%95 GA)	**p değeri**	**OR (%95 GA)**	**p değeri**
Yaş (10 birim artış)	1,29 (1,13-1,47)	<0,001	**1,23 (1,01-1,50)**	**0,044**
Mekanik ventilasyon (V→Y)	3,47 (2,18-5,53)	<0,001	1,64 (0,68-3,96)	0,27
Vazoaktif ilaçlar (V→Y)	2,21 (1,37-3,55)	0,001	1,04 (0,47-2,31)	0,92
SOFA (1 birim artış)	1,29 (1,20-1,39)	<0,001	**1,26 (1,11-1,43)**	**<0,001**
HT (V→Y)	1,64 (1,06-2,53)	0,026	1,60 (0,83-3,09)	0,16
Steroid kullanımı (V→Y)	1,61 (1,05-2,49)	0,030	1,36 (0,67-2,77)	0,39
COVID- 19 enfeksiyonu (V→Y)	2,04 (1,13-3,67)	0,017	1,63 (0,67-3,94)	0,28
DTA (V→Y)	1,82 (1,08-3,08)	0,025	0,77 (0,32-1,83)	0,55
Polimiksin B (<14 → ≥14)	3,26 (2,03-5,23)	<0,001	**3,29 (1,66-6,52)**	**<0,001**
Tedavi yeri (YB → Servis)	2,66 (1,56-4,53)	<0,001	1,20 (0,38-3,76)	0,75
Nefrotoksisite (V→Y)	2,08 (1,11-3,90)	0,023	1,25 (0,51-3,04)	0,62
Klinik yanıt (Y→V)	3,01 (1,81-5,02)	<0,001	1,61 (0,80-3,23)	0,18

Lojistik regresyon analizi

6.5. Nefrotoksisite ile İlişkili Risk Faktörleri ve Diğer Yan Etkiler

Çalışmamızda rutin hemodiyalize giren hastalar hariç tutularak tedavi başlangıcında ve tedavinin 48. saatindeki kreatinin değerleri değerlendirilmiş ve kreatinin değerinde ≥0.3 mg/dL düzeyinde artış olması ilaç ilişkili nefrotoksisite olarak kabul edilmiş olup tedaviye devam eden 351 hastanın 59'unda (%16,8) ilaç ilişkili nefrotoksisite olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörler arasında üreyen etkenin A. baumannii olması ve PMB'nin aminoglikozidler ve fosfomisinle kombine olarak kullanılması gösterildi (p<0.05). Çok değişkenli analizde tedavide fosfomisin kullanılması nefrotoksisite ile ilişkili koruyucu faktör olarak görülmüştür. Nefrotoksisite ile ilişkili risk faktörleri Tablo 6.14. ve 6.15'te gösterilmiştir.

Tablo 6.14. PMB tedavisininin başlangıcından 48 saat sonra gelişen nefrotoksisite ile ilişkili risk faktörleri analizi

	Nefrotoksisite Yok, n= 292	**Nefrotoksisite Var, n= 59**	**p değeri**
Cinsiyet*			0,84[a]
Erkek	159 (54,5)	33 (55,9)	
Kadın	133 (45,5)	26 (44,1)	
Yaş*			0,26[b]
Ortalama±SS	67,3±17,5	71,1±13	
Ortanca (ÇAA)	70 (26)	72 (18)	
Mekanik ventilasyon*	195 (66,8)	42 (71,2)	0,51[a]
Vazoaktif ilaçlar *	104 (35,6)	18 (30,5)	0,45[a]
SOFA			0,051[b]
Ortalama±SS	7±3,6	7,9±3,4	
Ortanca (ÇAA)	7 (6)	8 (5)	
Komorbidite*			
HT	164 (56,2)	40 (67,8)	0,099[a]
DM	99 (33,9)	24 (40,7)	0,32[a]
KVH	132 (45,2)	21 (35,6)	0,17[a]
KOAH	65 (22,3)	8 (13,6)	0,13[a]
KBH	53 (18,2)	11 (18,6)	0,93[a]
Karaciğer hastalıkları	100 (3,4)	3 (5,1)	0,47[c]
Romatolojik hastalık	26 (8,9)	2 (3,4)	0,19[c]
Solid organ malignite	75 (25,7)	9 (15,3)	0,087[a]
Hematolojik malignite	22 (7,5)	9 (15,3)	0,057[a]
Solid organ nakli	11 (3,8)	0 (0)	0,22[c]
KİT	7 (2,4)	1 (1,7)	>0,99[c]
CKİ			0,96[b]
Ortalama±SS	5,5±3	5,6±2,9	
Ortanca (ÇAA)	6 (5)	5 (5)	
İmmunsupresif kullanımı*	48 (16,4)	12 (20,3)	0,47[a]
Steroid kullanımı*	151 (51,7)	32 (54,2)	0,72[a]
COVİD-19 enfeksiyonu*	56 (19,2)	13 (22)	0,62[a]
Tedavi*			0,37[a]
Ampirik	68 (23,3)	17 (28,8)	
Etkene göre	224 (76,7)	42 (71,2)	
Etkenin izole edildiği bölge*, n=266			
DTA	152 (67,9)	28 (66,7)	0,88[a]
Balgam	15 (6,7)	2 (4,8)	>0,99[c]
Solunum yolu	167 (74,6)	30 (71,4)	0,67[a]
Kan dolaşımı	73 (32,6)	14 (33,3)	0,93[a]
Üriner sistem	39 (17,4)	3 (7,1)	0,094[a]
Sindirim kanalı	10 (4,5)	0 (0)	0,37[c]
Doku biyopsisi	22 (9,8)	6 (14,3)	0,41[c]
Çoklu odak*, n=80	70 (31,3)	10 (23,8)	0,34[a]

Üreyen Etken*, n=266			
A. baumanii	139 (62,1)	34 (81)	**0,018**[a]
K. pneumoniae	116 (51,8)	15 (35,7)	0,056[a]
P. aeruginosa	49 (21,9)	4 (9,5)	0,066[a]
Diğer	31 (13,8)	5 (11,9)	0,74[a]
GNB sayısı>1*, n=266	90 (40,2)	14 (33,3)	0,40[a]
Karbapenem öyküsü*	198 (67,8)	34 (57,6)	0,13[a]
Tigesiklin öyküsü *	61 (20,9)	7 (11,9)	0,11[a]
Polimiksin B gün			0,13[b]
Ortalama±SS	12,3±8,6	10,3±5,5	
Ortanca (ÇAA)	10 (8)	9 (5)	
Polimiksin B ile kombine*			
Karbapenem	247 (84,6)	52 (88,1)	0,48[a]
Beta laktam	34 (11,6)	6 (10,2)	0,75[a]
Aminoglikozid	29 (9,9)	1 (1,7)	**0,039**[a]
Tigesiklin	82 (28,1)	14 (23,7)	0,49[a]
Fosfomisin	180 (61,6)	27 (45,8)	**0,024**[a]
Glikopeptid ve linezolid	138 (47,3)	32 (54,2)	0,33[a]
Fluorokinolon	19 (6,5)	6 (10,2)	0,40[c]
Seftazidim-avibaktam	21 (7,2)	4 (6,8)	>0,99[c]
Diğer	33 (11,3)	7 (11,9)	0,90[a]
Tedavide yatış yeri*			0,30[a]
Servis	62 (21,2)	9 (15,3)	
Yoğun bakım	230 (78,8)	50 (84,7)	
Bazal CRP			0,85[b]
Ortalama±SS	142,1±93,8	139,7±96,7	
Ortanca (ÇAA)	118 (124,8)	121 (130,6)	
Bazal prokalsitonin, n=337			0,48[b]
Ortalama±SS	7,9±20,51	6,59±15,10	
Ortanca (ÇAA)	1,13 (4,74)	1,18 (3,54)	
Takip CRP			0,13[b]
Ortalama±SS	106,4±80,8	95,7±95,9	
Ortanca (ÇAA)	87,5 (102,3)	73,7 (84)	
Takip prokalsitonin, n=335			**0,018**[b]
Ortalama±SS	3,85±11,37	5,18±13,77	
Ortanca (ÇAA)	0,76 (1,73)	0,96 (3,82)	

*n (%) ÇAA: Çeyrekler arası aralık
[a]Chi-Square
[b]Mann-Whitney U
[c]Fisher's Exact Test

Tablo 6.15. PMB tedavisininin başlangıcından 48 saat sonra gelişen nefrotoksisite ile ilişkili risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

Nefrotoksisite	**Tek Değişkenli Analiz**		**Çok Değişkenli Analiz**	
	OR (%95 GA)	**p değeri**	**OR (%95 GA)**	**p değeri**
A. baumanii (V→Y)	2,60 (1,15-5,88)	0,022	2,27 (0,99-5,21)	0,052
Fosfomisin (Y→V)	1,91 (1,08-3,35)	0,025	**2,37 (1,20-4,70)**	**0,014**
Bazal kreatinin (1 birim artış)	1,19 (1,00-1,43)	0,055	1,12 (0,91-1,39)	0,28

Lojistik regresyon analizi

Hastalara tedavi başlandıktan sonra gelişen yan etkiler çoğunlukla ilk 48-72 saat içinde geliştiğinden ötürü primer ve sekonder sonlanım noktalarını içeren çalışmalara dahil edilmedi. Ancak başlangıçta belirlenen 653 kişilik popülasyonda yaklaşık 45 (%6,9) hastanın yan etki nedeniyle daha 72 saati doldurmadan tedavileri kesilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda tedavi başlandıktan sonra 48 saat içinde 59'unda (%16,8) ilaç ilişkili nefrotoksisite gelişmiştir. Tedavisi devam eden (>72 saat'ten fazla alabilen) hastalar içerisinde 5 (%1,42) hastada solunum depresyonu ve 1 (%0,28) hastada bulantı gelişmiştir. İlaç yan etkileri Tablo 6.16'da gösterilmiştir.

Tablo 6.16. PMB tedavisi ile ilgili gelişen advers reaksiyonlar

	Tüm Hastalar n=590*
Nefrotoksisite	59(%10)
Nörotoksisite	21(%3,5)
Solunum depresyonu	12(%2)
Baş dönmesi	6(%1)
Döküntü	5(%0,8)
Bulantı	3(%0,5)
Deliryum	2(%0,3)
Hepatotoksisite	1(%0,1)
Anafilaksi	1(%0,1)

*653 kişilik hasta popülasyonundan kolistin tedavisi kesilerek PMB 'ye geçilen 63 hasta çıkartılmıştır.

7. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, karbapenem dirençli gram negatif bakterilerden özellikle karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeroginosa* ve *Acinetobacter baumannii'*yi öncelikli antibiyotik geliştirilmesi gereken etkenler olarak göstermiştir (197). Ayrıca bu üç mikroorganizmanın ESKAPE patojenlerinin içinde yer alması durumun önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir (98). Polimiksinler, bu izolatların etken olduğu servis ve YBÜ'lerinde yatan hastalardaki enfekiyonlar için ilk basamakta kullanılan antibiyotik haline gelmiştir (249). Ancak hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonların tedavisinde diğer ilaçlarla kombine edilmesi tavsiye edilmektedir (12). Özellikle ÇİD enfeksiyonların tedavisinde polimiksin monoterapisi ve kombinasyon tedavisini inceleyen bir meta-analizde toplam 39 çalışma değerlendirilmiş, kombinasyon tedavisinde tedavi etkinliği daha yüksek görülmüş, 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite de istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile (p=0.06) daha düşük saptanmıştır (250). Çalışmamızda da hastaların tamamına yakınında polimiksin B en az bir antibiyotikle kombine edilerek kullanılmıştır.

Polimiksin B (PMB) dozu ile ilgili yapılan bir çalışmada hastalara 2,0 mg/kg yükleme dozunun verilmesinin klinik yanıt açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (251). Hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışmasında her on iki saatte bir 1,25 mg/kg (12.500 IU/kg'a eşdeğer) dozda verilmesinin ilk uygulamadan sonra gözlenen kararlı durum konsantrasyonunun yaklaşık 56-70%'i kadar plazma PMB konsantrasyonu sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca Monte Carlo simülasyon analizi sonucunda idame dozundan önce 2,0 mg/kg (20.000 IU/kg'a eşdeğer) kadar yükleme yapılması ile ilk gün kararlı durum konsantrasyonlarının 76-94% oranında olduğu belirlenmiştir (64).Polimiksinlerin optimum kullanımına ilişkin uluslararası kılavuzlarda da özellikle klinik olarak durumu kötü hastalarda 2-2,5 mg/kg PMB yükleme dozu önerilmektedir (252). Bu kılavuzlar göz önünde bulundurularak hastalarımızın hepsine 2,5 mg/kg (25.000 IU/kg) yükleme dozu ardından, her on iki saatte bir 1,25-1,5 mg/kg (12.500-15.000 IU/kg) idame tedavisi verilmiştir.

Çalışmamızda PMB bazlı tedavi alan 351 hasta değerlendirilmiş, tedavinin 7.günündeki klinik yanıtlar ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları ve tüm nedenlere bağlı hastane içi 28 günlük mortalite oranları incelenmiştir. Klinik yanıt oranı 23.1%, mikrobiyolojik eradikasyon

oranı 54.1% ve 28 günlük mortalite oranı 61.3% olarak saptanmıştır. İkili lojistik regresyon analizinde, SOFA skorunda 1 birimlik artışın, kan kültüründe üreme olmasının ve kültürde aynı etkenin tekrar üremesinin klinik yanıtsızlık için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmişken; vazoaktif ilaç ve steroid kullanımı, son üç ay içinde karbapenem kullanımı, *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem MİK değerinin >8 olması ve PMB tedavisinin 14 günden kısa olması mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Hastane içi tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite açısından yapılan analizlerde ise yaş değerlerinde 10 birimlik artış, SOFA skorunda 1 birimlik artış ve polimiksin B tedavisinin 14 günden kısa olması mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Brezilya'da 403 yataklı bir bakım merkezinde yapılan prospektif bir çalışmada 247 hastaya en az 72 saat boyunca PMB tedavisi uygulanmış, hastaların 25.1%'i tedaviye klinik olarak yanıt vermiş; tedavi sonu mortalite oranı ise 32.8% olarak bulunmuştur (253). Başka bir çalışmada PMB bazlı kombinasyon tedavi verilmiş 104 hasta incelenmiş, hastaların yarısında klinik başarı elde edilirken 25%'inde re-enfeksiyon meydana geldiği görülmüştür. Klinik yanıtsızlıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak sadece akut hastalık skoru (şok, solunum yetmezliği, akut böbrek hastalığı, miyokard enfarktüsü ve ensefalopatinin her birine 1 puan verilerek oluşturulan skor) anlamlı bulunmuş, tedavi rejimleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (254).

Sobieszczyk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25 hastaya PMB tedavisi verilmiş; tedavi sonu mortalite oranı 21% olarak görülürken, 76%'sının tedaviye klinik yanıt verdiği görülmüştür (255). Çoklu ilaca dirençli *P.aeruginosa*'nın neden olduğu nozokomiyal pnömonisi olan 74 hastanın olduğu bir çalışmada ise parenteral PMB tedavisi sonrasında 47.3%'ünde klinik yanıt görülmüş ve yüksek APACHE II skoru ve ARDS gelişmesi klinik yanıtsızlıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (256). ABD'de yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastalarda PMB monoterapisi ile kontrol grubu krşılaştırılmış, PMB kolunda 73% klinik yanıt görülmüştür. Tedavide klinik başarısızlık için bağımsız risk faktörü kronik böbrek hastalığı belirlenmiştir (257).

Nelson ve arkadaşlarının yaptığı karbapenem dirençli gram negatif bakteriyemisi olan 151 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tedavinin 7. gününde hastaların 63.6%'sında klinik yanıt alındığı görülmüştür. Hastalar arasında <1,3 mg/kg/gün dozda tedavi alanlar ile daha

yüksek doz tedavi alanlar arasında 7. günde klinik iyileşme oranında anlamlı bir fark olmaması dikkati çekmektedir (258).

Karbapenem dirençli gram negatiflere bağlı enfeksiyonu olan 191 hastanın ele alındığı bir çalışmada hastalar 72 saat ve üzerinde PMB ile tedavi edilmiş ve hastaların 57.5%'inde klinik yanıt alınmıştır. Klinik yanıtsızlık ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak ise hastanın mekanik ventilasyon desteği alması, pozitif inotrop ilaç alması ve birden fazla bölgede enfeksiyon gelişmesi belirlenmiştir (259). Renal nakil alıcısı olan 235 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada PMB tedavisi sonrası hastaların 97.9%'unda klinik yanıt elde edilmiştir (260). Çin'de karbapenem dirençli 181 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise 90 hastada (49.7%) klinik yanıt görülmüş, klinik yanıt için bağımsız risk faktörleri olarak da APACHE II skoru, polimiksin B tedavi süresi ve kombinasyon tedavisi almak olarak belirlenmiştir (261). Tang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 105 nozokomiyal pnömonili hastaya PMB tedavisi verilmiş ve 66.7%'lik bir klinik başarı oranı elde edilmiştir. Yapılan alt grup analizinde kombinasyon tedavisinde inhale PMB'nin yer almasının klinik etkinlik için anlamlı bir belirleyiciliğinin olduğu gösterilmiştir (262). Başka bir retrospektif çalışmada ise karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu olan 268 hastaya PMB içeren kombinasyon tedavileri verilmiş ve hastaların 39.4%'ünde klinik yanıt elde edilmiş ve mekanik ventilasyon kullanımı, hastanın pozitif inotropik ilaç alması, YBÜ'nde yatıyor olması ve astım, KOAH gibi solunumsal hastalığı olması klinik yanıtsızlık için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Ayrıca $\geq$ 2.0 mg/kg PMB yükleme dozu hastalarda klinik yanıtsızlıktan koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir (251). Çin'de yapılan 393 hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada klinik yanıt oranı 63.4% olarak tespit edilmiş, yapılan lojistik regresyon analizinde de yaş, hastanın septik şokta olması, nefrotoksik ilaç kullanması ve $EAA_{ss,24\ saat} \geq 50$ mg sa/L olması klinik yanıtsızlıkla ilgili bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (263).

On sekiz yaş altı hastalarda yapılan karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu olan 55 hastanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların 52.7'%si tedaviye klinik yanıt vermiş ancak alt grup analizlerinde anlamlı bir sonuca rastlanılmamıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da tedavi süresinin klinik yanıt görülenlerde görülmeyenlere göre daha uzun tespit edilmiştir (264).

ÇİD ve YİD gram negatif bakterilerin neden olduğu nozokomiyal pnömonisi olan ve PMB ile tedavi edilen 107 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada 67 (62.6%) hastada

olumlu klinik yanıt alındığı gözlemlenmiş olup ileri analizde klinik başarısızlık için APACHE II skoru, kardiyo-pulmoner resüsitasyon geçmişi, birden fazla gram negatif etken olması ve mikrobiyolojik yanıtsızlık anlamlı risk faktörleri olarak görülmüştür (265). Çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu olan karaciğer nakil alıcılarında yapılan 42 hastayı içeren bir başka çalışmada 27 hastada klinik iyileşme görülmüş ve ileri analizde hastanın renal replasman tedavisi (RRT) alması klinik iyileşmeyi etkileyen bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (266).

Çalışmamızda hastalara polimiksin B içeren farklı kombinasyon tedavileri verilmiş ancak klinik yanıt görülenler ile görülmeyenler arasında anlamlı farklılık görülememiştir. Özelllikle karbapenemle yapılan kombinasyon tedavisinde her iki grubun oranının aynı çıkması kolistin ile meropenem arasında in-vitro sinerjistik etki olmasına rağmen klinik fayda alınamayabileceğini akla getirmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma da bunu destekler niteliktedir (267). Başka güncel çalışmalar da PMB'nin tigesiklin veya enrofloksasin ile kombinasyonlarının etkinliğinin daha iyi olabileceğini göstermektedir (268, 269). Başka bir çalışmada ise PMB ile tigesiklin kombinasyonunun etkinliğinin tek başına PMB veya tek başına tigesiklin etkinliğinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (270). Ancak çalışmamızda klinik yanıt açısından PMB ile tigesiklin kombinasyonu ile anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

Özellikle son dönemlerde kullanım sıklığı artan intravenöz fosfomisin ile kombinasyon tedavileri ÇİD, YİD, TİD gram negatiflere bağlı enfeksiyonlarda kulanılmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen KPC-2 *K. pneumoniae* izolatlarına polimiksin B ile fosfomisin kombinasyon tedavisinin verildiği bir çalışmada monoterapilere göre daha hızlı bir bakterisidal aktivite sergilendiği ve aynı zamanda kombinasyon tedavisinin hem polimiksin B'ye hem de fosfomisine dirençli alt popülasyonları başarıyla baskıladığı gösterilmiştir (271). Çalışmamızda klinik yanıt görülenlerin 55.6%'sının tedavisinin fosfomisinle polimiksin B kombinasyonu olmasına rağmen klinik yanıt görülmeyen hastaların yaklaşık 50.7%'sinin PMB ile fosfomisin kombinasyonu aldığı gözlenmiştir. Arada da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik yanıtsızlık için tek değişkenli analizde saptanan risk faktörleri arasında mekanik ventilasyon kullanımı, hastanın pozitif inotropik ilaç kullanması, SOFA skoru, DM varlığı, PMB tedavi günü ve kontrol kültürde aynı etkenin üremesi yer almaktadır ($p<0.05$). Her ne kadar anlamlı olmasa da önceki çalışmalarda anlamlı saptanan immunsüpresif tedavi kullanımı, etkenin kan kültüründe üremesi ve kreatinin artışı da ileri

regresyon analizine dahil edilmiştir. Bunların arasından SOFA skorunda 1 birimlik artış, etkenin kan kültüründe üremesi ve kültürde aynı etkenin tekrar üremesi klinik yanıtsızlık açısından bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Karbapenem dirençli gram negatiflere bağlı enfeksiyonların tedavisinde PMB'nin mikrobiyolojik etkinliği ile ilgili az sayıda araştırma mevcuttur. Qu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7.günün sonunda hastaların 29.4%'ünde mikrobiyolojik eradikasyon gözlemlenmiş; bu oran tedavi sonunda 39.4'e yükselmiştir. Hastada idrar yolu enfeksiyonu olması ve karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin üremesi mikrobiyolojik yanıtsızlık için risk faktörlerini oluşturmuştur. Ayrıca bu çalışmada mikrobiyolojik eradikasyon oranı karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında daha yüksek, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında daha düşük olarak bulunmuştur (251). Yine Çin'de yapılan bir başka çalışmada 294 karbapenem dirençli gram negatif bakteri ile enfekte hasta PMB ile tedavi edilmiş; tedavinin 7.gününde ve tedavi sonunda mikrobiyolojik eradikasyon oranlarına bakılmıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon oranlarında karbapenem dirençli *A. baumannii* ilk sırada yer alırken (39%), onu karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izlemektedir. İleri analizde mikrobiyolojik eradikasyon için bağımsız risk faktörü KD-GNB sayısının birden fazla olması olarak saptanmıştır (272).

Sobieszczyk ve arkadaşlarnın yaptığı çalışmada 22 hastada kontrol kültür alınmış ve bunların %41'inde mikrobiyolojik eradikasyon gözlemlenmiştir (255). 30 günlük mortalite ile Cox regresyonu gerçekleştiren başka bir çalışmada ise, alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda PMB bazlı rejimlerin *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına kıyasla daha fazla etkinlik gösterdiği görülmüştür (15). Dubrovskaya ve arkadaşlarnın yaptığı başka bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile enfekte 40 hastanın 32'sinde kontrol kültür alınmış, 17'sinde (53%) üreme olmadığı görülmüştür. Polimiksin monoterapisi, doğrulanmamış kombinasyon tedavisi ve doğrulanmış kombinasyon tedavilerinin ele alındığı bir çalışmada ise mikrobiyolojik eradikasyon oranları sırasıyla 77.6%, 74.4% ve 86.7% olarak görülmüştür. Bu durum kombinasyon tedavisi verilmesinin daha iyi sonuçlar vereceğini göstermektedir (273).

Çalışmamızda kontrol kültürü görülmüş 351 izolat mevcut olup 190'ında (54.1%) tedavinin 7.gününde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Burada önceki çalışmalarda olduğu gibi karbapenem dirençli *A. baumannii*'de eradikasyon oranı 61.2% olup bunu *K. pneumoniae* (44.7%) ve *P. Aeruginosa* (37.1%) takip etmektedir. Tek değişkenli analizde

hastanın vazoaktif ilaç kullanması, SOFA skoru, steroid kullanımı, bakteri tipi (*A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*), KD-GNB sayısının birden fazla olması, hastanın son üç ay içinde karbapenem ve tigesiklin kullanmış olması, *K. pneumoniae* izolatlarının meropenem ve imipenem dirençli olması, tedavi başlangıcındaki ve tedavi sonundaki prokalsitonin değeri ve kontrolde aynı etkenin üremesi anlamlı olarak görülmüştür ($p<0.05$). Çok değişkenli analizde ise vazoaktif ilaç ve steroid kullanımı, son üç ay içinde karbapenem kullanımı, *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem MİK değerinin >8 olması ve PMB tedavisinin 14 günden kısa olması mikrobiyolojik eradikasyon başarısızlığı için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Kritik hastalarda karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarından kaynaklanan mortalite oranları çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Prospektif yapılan çalışmalara bakacak olursak Rigatto ve arkadaşlarının 67 kişilik hasta popülasyonunda 30 günlük mortalite oranı PMB grubunda 53%, kontrol grubunda 27.3% olarak bulunmuştur (274). Crusio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm nedenlere bağlı hastane mortalitesi 47% olarak görülürken, Rigatto ve arkadaşlarının çok merkezli yapmış olduğu bir çalışmada ise 30 günlük mortalite 42% olarak belirlenmiştir (254, 275).

Retrospektif kohortlarda ise ABD'de yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* bakteriyemisi olan 48 hasta PMB ile tedavi edilmiş ve ilk kan kültürü pozitifliğinden sonra mortalite oranı 30.günde 42% olarak bulunmuş olup tedavinin 7.gününde mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanamaması ve yüksek APACHE II skoru hastane içi genel mortalite ile ilişkili bulunmuştur (276). ABD'de yapılan başka bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan 40 hasta PMB monoterapisi ile tedavi edilmiş, tedavi sonunda 30 günlük hastane içi mortalite oranı 28% olarak tespit edilmiştir (257). Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu olan 151 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve PMB alan hastalarda hastane içi 30 günlük mortalite oranı 37.8% olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki en çarpıcı durum <1,3 mg/kg/gün PMB dozunda tedavi verilen hastalarda mortalite oranı anlamlı derecede yükselmiş olarak bulunmuştur (46.5%'e karşılık 26.3%; $p = 0,02$) (258).

Mortalite ile ilişkili risk faktörleriyle ilişkili Brezilya'da yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ile enfekte 101 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve iki grup oluşturularak kombinasyon ve PMB monoterapisi verilmiştir. 30 günlük mortalite oranı 59.4% olarak bulunurken monoterapi, mortalite ile ilişkili bağımsız risk

faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. Ayrıca daha yüksek APACHE II skoru ve polimikrobiyal enfeksiyon görülmesi de yüksek mortalite oranıyla ilişkilendirilmiştir (277). Bu çalışma polimiksin grubu antibiyotiklerin tek başına değil kombine kullanımının daha doğru olacağını göstermektedir.

Malezya'da yapılan bir başka çalışmada mortalite oranı 48.8% olarak bulunmuş, mortalite için belirlenen bağımsız risk faktörleri arasında PMB'nin düşük dozda verilmesi, sefoperazon/sulbaktam ile kombine edilmemesi, kadın cinsiyet, etkenin kan kültüründe üremesi ve KBH olarak tespit edilmiştir (278).

Daha önce de bahsedilen Qu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 33.9% olarak tespit edilmiş olup mortalite ile ilgili bağımsız risk faktörleri arasında mekanik ventilasyon ve pozitif inotropik ajan kullanımı, altta yatan karaciğer hastalıklarıyla birlikte etkenin *Escherichia coli* ve *Enterobacter cloacae* olması yer almaktadır. Ayrıca ölen hastaların idame dozu, kümülatif PMB dozu daha düşük ve tedavi süresi daha kısa olarak görülmüştür (251). Başka bir çalışmada hastalara ≥ 200 mg/gün PMB tedavisi vermenin hastane içi mortalitenin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (279).

Çalışmamızda çeşitli zaman aralıklarında mortalite oranlarına bakılmış; tedavi sonu mortalite 34.8% olarak bulunurken, 28 günlük tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite oranı 61.3% olarak tespit edilmiştir. 3 aylık, 6 aylık ve bir yıllık mortalite oranları ise sırasıyla 80.3%, 85.8% ve 86.6% olarak görülmüştür. Çalışmada analize 28 günlük hastane içi mortalite alınmış ve tek değişkenli parametreler yaş, mekanik ventilasyon ve pozitif inotropik ilaç kullanımı, SOFA skoru, HT, CCI, hastanın steroid kullanması, COVID-19 enfeksiyonu, enfeksiyon etkeninin izole edildiği örneğin DTA ve doku biyopsisi olması, *K. pneumoniae*'de amikasin direnci olması, *P. aeruginosa*'da meropenem direnci olması, PMB tedavi günü, tedavinin başlandığı yerin YBÜ olması, kreatinin progresyonu olması olarak sayılabilir. Çok değişkenli analizde ise birçok parametre korelasyonunun yüksek gelmesi nedeniyle ileri analize alınamamıştır. Çok değişkenli analizde ileri yaş, yüksek SOFA skoru ve PMB tedavisinin 14 günden kısa olması mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda 110 hastada (21.4%) PMB tedavisi ile yan etki olduğu saptanmıştır. En sık görülen yan etki akut böbrek yetmezliğidir. Çalışmaya dahil edilen 351 hasta içinde kreatinin değerlerine bakılmış 16.8%'sinde ABY tablosu geliştiği görülmüştür. Jian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 8.2%'sinde ABY tablosu geliştiği görülmektedir

(251). Diğer çalışmalarda bu oranlar değişiklik göstermektedir (239, 280). Farklılığın, hastalara uygulanan PMB dozlarındaki farklılıktan kaynaklanma olasılığı yüksektir. Çünkü, Mattos ve arkadaşları normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 15.000-25.000 UI/kg/gün doz uygulanan vakaların 40.5%'inde PMB'nin nefrotoksisitesini bildirmiştir (253). Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 251 hastaya PMB tedavisi verilmiş ve ABY gelişme sıklığı 33.5% olarak tespit edilmiştir. Yapılan ikili lojistik regresyon analizinde PMB yükleme dozu ve iki veya daha fazla nefrotoksik ajan kullanımının ABY için bağımsız risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (281). Her ne kadar kılavuzlar böbrek yetmezliği olan hastalarda PMB dozunun ayarlanmasına gerek olmadığını önerse de (12), birçok çalışma PMB'nin neden olduğu ABY'nin yüksek doz ve konsantrasyonla, diğer nefrotoksik ilaçların kombine kullanımıyla ilişkili olduğunu bulmuştur (65, 280). Ancak John ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 222 hastaya >3 mg/kg vücut ağırlığı/gün veya toplam ≥250 mg/gün PMB tedavisi verilmiş ancak PMB günlük dozu ile nefrotoksisite arasında bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (282). Bu durum nefrotoksisite gelişiminin PMB'nin yüksek dozla kullanımıyla ilgisi olmayabileceğini, kombinasyon tedavisinde hangi antibiyotikle kombine edildiğiyle ilişkili olabileceğini düşündürtmektedir. Çalışmamızda da tüm hastalara yükleme dozu verilmiş ve 2.5-3 mg/kg/gün on iki saat arayla uygulanmıştır. Sonuçta nefrotoksisite oranı önceki çalışmalara göre daha düşük görülmüştür. Ancak nefrotoksisite gelişiminin risk faktörlerini belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Rigatto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 410 hastaya PMB tedavisi en az ≥48 saat boyunca ortalama polimiksin B günlük dozu 2.4 ± 0.69 mg/kg ve ortalama günlük doz 150 mg olacak şekilde verilmiş ve 189 hastada (46.1%) ABY gelişmiştir. Nefrotoksisite için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, hastanın kilolu olması ve ≥150 mg/gün PMB dozu alınması olarak saptanmıştır (275). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada 114 hastaya PMB verilmiş, 22%'sinde ABY tablosu gelişmiştir. Pozitif inotropik ilaç kullanımı ve etkenin izole edildiği yerin batıniçi, periferik kan ve kateter olması nefrotoksisite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (283). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada da hastaların 43%'ünün RIFLE kriterlerine uyduğu görülmüş; bağımsız risk faktörleri arasında hastanın hipotansif seyretmesi ve PMB 'nin vankomisin ile birlikte kullanılması yer almıştır (284). ABD'de yapılan bir başka çalışmada ise ABY prevalansı 45.8% bulunmuş, yine eş zamanlı vankomisin kullanımı ve kontrast madde nefrotoksisite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (285).

Çalışmamızda yan etki sıralamasında nefrotoksisiteden sonra özellikle ağız çevresinde ve dilde meydana gelen uyuşma, karıncalanma hissiyle birlikte nörotoksisite (4%) gelmektedir. On iki hastada (2.3%) tedavi başlandıktan sonra solunum depresyonu gelişmiş; hastaların bir kısmı bunun sonucunda entübe edilmek zorunda kalınmıştır. Özellikle tedavi başlandıktan sonra gelişen solunum arresti literatürde vaka bazında bildirilmiştir. Çin'de akciğer nakli sonrasında takip edilen hastada PMB tedavisinin başlanmasından iki gün sonra göğüste sıkışma hissi başlamış üçüncü günde PMB dozundan otuz dakika sonra ani hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyonun başarısız olmasının ardından hasta hızla entübe edilmiş olup 24 saat sonra ekstübe edilmiştir (286). Wunsch ve arkadaşlarının bildirdiği iki vaka polimiksine bağlı nöromüsküler blokaj için en önemli risk faktörünün böbrek yetmezliği olduğunu ileri sürmüştür (242).

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeni ile, çalışmaya ait hasta verilerinin hasta kayıtları üzerinden alınmış olması bazı verilerin eksikliklerini zorunlu kılmıştır.
2. Tek merkezli ve sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olması nedeniyle yeterince alt grup analizi yapılamamıştır.
3. Albümin seviyeleri gibi PMB etkinliğini etkileyebilecek diğer patofizyolojik koşullar dikkate alınmamıştır.
4. Hastaların hepsine aynı doz PMB tedavisi verildiğinden ötürü doz değişikliğinin klinik ve mikrobiyolojik yanıtı değerlendirilememiştir.
5. PMB'nin diğer antimikrobiyal ilaçlarla kombinasyonu, yan etkilerin ve PMB'nin tek etkinliğinin tespit edilmesini zorlaştırmıştır ve bu da sonuçlarda belirli sınırlamalara neden olmuş olabilir.
6. Retrospektif bir çalışma olarak, hastalar tarafından kullanılan ilaç tedavi geçmişleri veya diğer ilaç kombinasyonları dikkatli bir şekilde kontrol edilememiştir.
7. Nefrotoksisite değerlendirilirken hemodiyalize giren KBH hastaları değerlendirilme kapsamına alınmıştır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarının hem serviste hem de YBÜ'lerinde prevalans oranı giderek artmakta olup bu durum hastane içinde mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Ayrıca hastaların kombine antibiyoterapi kullanmasını neredeyse zorunlu hale getirmekte ve sağlık bakım maliyetlerini artırmaktadır. Bu durumda yeni nesil beta laktam-laktamaz inhibitörlerinin bazı mikroorganizmalarda tek başına kullanılmasının etkinlik açısından yeterli olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bu antibiyotiklere hızlıca direnç gelişmesi, kullanım alanlarının sınırlı olması ve maliyeti nedeniyle antibiyotik kombinasyon tedavileri kullanılmaya devam etmektedir.

Kombinasyon tedavisi ile akılcı antibiyotik kullanımı birlikte ele alındığında; antibiyotiklere direnç gelişimini önlenir, dirençli mikroorganizmalara karşı sinerjistik etki sağlanabilir, seleksiyonu önleyerek insidans düşürülebilir ve ilaçların doza bağlı yan etkilerinin azaltılmasında olumlu sonuçlar elde edilebilir. Ciddi enfeksiyonlarda ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Hızlı direnç geliştiren ve sıklıkla hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenlerden kaynaklı olguların ampirik tedavisi için izolatların direnç profili iyi bilinmeli, direnç oranlarında artmanın engellenmesi için gerekli önlemler alınmalı ve hastanede antibiyotik kullanımı ile ilgili etkili politikalar geliştirilerek uygun bir enfeksiyon kontrol programı uygulanmalıdır.

Polimiksin B'nin, özellikle ÇİD ve YİD gram negatif bakteri enfeksiyonlarına karşı monoterapide direnç gelişme ihtimalinin yüksek olması ve yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha iyi sonuçlar vermesi nedeniyle karbapenem, ampisilin-sulbaktam, rifampisin, fosfomisin ve tigesiklin gibi antibiyotiklerle kombine kullanılması önerilmektedir. Buna rağmen dirençli etkenlere yönelik tedavide polimiksin B ile hangi antibiyoterapilerin sinerjistik aktivite gösterdiğini ve bunun klinik yansımasını gösteren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda da hastaların hemen hemen hepsine en az bir antibiyotikle kombine edilecek şekilde PMB tedavisi KBY derecesine bakılmaksızın herkese aynı dozdan verilmiş olup klinik yanıt, mikrobiyolojik eradikasyon ve 28 günlük hastane içi mortaliteyi etkileyen risk faktörleri incelenmek istenmiştir. Yüksek SOFA skoru, etkenin periferik kanda izole edilmesi ve kontrol kültürde aynı etkenin üremesi klinik yanıtsızlıkla ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Mikrobiyolojik eradikasyon açısından antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için karbapenem ve kolistinin sıvı mikrodilüsyon sonuçları not edilmiş, EUCAST 2023 v13.0 klinik sınır değer tablosu göz önüne alınarak duyarlılık paternleri kaydedilmiştir. Ancak polimksin B için ayrı olarak belirlenen MİK değerleri mevcut değildir. Yine de kolistin için belirtilen MİK değerlerine bakılarak duyarlılık olup olmadığı kontrol edilmiş, bununla ilişkili hastanın pozitif inotrop ve steroid alması, son üç ay içinde karbapenem kullanması, PMB tedavi süresi ve K. pneumoniae izolatlarında meropenem MİK değerinin >8 olması bağımsız risk faktörü olarak belirtlenmiştir.

Sonuç olarak, polimiksin B içeren kombinasyon tedavileri ÇİD ve YİD gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde bir seçenek olabilir: Klinik etkinliği ve toksisitesini doğru bir şekilde yorumlamak için daha geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Global burden of bacterial antiMİKrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.

2. Control, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019: US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and …; 2019.

3. Organization WHO. Global antiMİKrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. 2020.

4. 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 MİKrobiol Infect. 2012;18(3):268-81.

5. Wei WJ, Yang HF. Synergy against extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii in vitro by two old antibiotics: colistin and chloramphenicol. Int J AntiMİKrob Agents. 2017;49(3):321-6.

6. Flannery AH, Soric MM, Benavides S, Bobbitt LJ, Chan A, Crannage AJ, et al. 2019 update to the American College of Clinical Pharmacy pharmacotherapy didactic curriculum toolkit. Journal of the American College of Clinical Pharmacy. 2020;3(2):455-64.

7. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):811-21.

8. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. Clin MİKrobiol Rev. 2008;21(3):449-65.

9. Yuan Z, Tam VH. Polymyxin B: a new strategy for multidrug-resistant Gram-negative organisms. Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(5):661-8.

10. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. J AntiMİKrob Chemother. 2007;60(6):1206-15.

11. Xie J, Roberts JA, Lipman J, Cai Y, Wang H, Zhao N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynaMİK adequacy of polymyxin B against extensively drug-resistant Gram-negative bacteria in critically ill, general ward and cystic fibrosis patient populations. Int J AntiMİKrob Agents. 2020;55(6):105943.

12. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical MİKrobiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019;39(1):10-39.

13. Liang Q, Huang M, Xu Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infection. Braz J Infect Dis. 2019;23(1):60-5.

14. Cai B, Cai Y, Liew YX, Chua NG, Teo JQ, Lim TP, et al. Clinical Efficacy of Polymyxin Monotherapy versus Nonvalidated Polymyxin Combination Therapy versus Validated Polymyxin Combination Therapy in Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacillus Infections. AntiMİKrob Agents Chemother. 2016;60(7):4013-22.

15. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochevis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with AntiMİKrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with Acinetobacter baumannii or Pseudomonas aeruginosa Infections. AntiMİKrob Agents Chemother. 2015;59(10):6575-80.

16. Jasovský D, Littmann J, Zorzet A, Cars O. AntiMİKrobial resistance-a threat to the world's sustainable development. Ups J Med Sci. 2016;121(3):159-64.

17. O'neill J. AntiMİKrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev AntiMİKrob Resist. 2014.

18. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Nat Rev MİKrobiol. 2007;5(12):939-51.

19. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of AntiMİKrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2023.

20. Yadav SK, Bhujel R, Hamal P, Mishra SK, Sharma S, Sherchand JB. Burden of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Infection in Hospitalized Patients in a Tertiary Care Hospital of Nepal. Infect Drug Resist. 2020;13:725-32.

21. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. Int J AntiMİKrob Agents. 2010;35(3):219-26.

22. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen. Virulence. 2012;3(3):243-50.

23. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Front Cell Infect MİKrobiol. 2017;7:55.

24. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant acinetobacter. J Glob Infect Dis. 2010;2(3):291-304.

25. Schleicher X, Higgins P, Wisplinghoff H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Seifert H. Molecular epidemiology of Acinetobacter baumannii and Acinetobacter nosocomialis in Germany over a 5-year period (2005–2009). Clinical MİKrobiology and infection. 2013;19(8):737-42.

26. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin MİKrobiol Rev. 2008;21(3):538-82.

27. Geisinger E, Huo W, Hernandez-Bird J, Isberg RR. Acinetobacter baumannii: Envelope Determinants That Control Drug Resistance, Virulence, and Surface Variability. Annu Rev MİKrobiol. 2019;73:481-506.

28. Boll JM, Tucker AT, Klein DR, Beltran AM, Brodbelt JS, Davies BW, Trent MS. Reinforcing Lipid A Acylation on the Cell Surface of Acinetobacter baumannii Promotes Cationic AntiMİKrobial Peptide Resistance and Desiccation Survival. mBio. 2015;6(3):e00478-15.

29. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberan SL, MacDonald U, et al. The K1 capsular polysaccharide of Acinetobacter baumannii strain 307-0294 is a major virulence factor. Infect Immun. 2010;78(9):3993-4000.

30. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, Burd EM, Weiss DS, Rather PN. A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in Acinetobacter baumannii. Nat MİKrobiol. 2018;3(5):563-9.

31. Choi CH, Hyun SH, Lee JY, Lee JS, Lee YS, Kim SA, et al. Acinetobacter baumannii outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. Cell MİKrobiol. 2008;10(2):309-19.

32. Choi CH, Lee JS, Lee YC, Park TI, Lee JC. Acinetobacter baumannii invades epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. BMC MİKrobiol. 2008;8:216.

33. Smani Y, Dominguez-Herrera J, Pachón J. Association of the outer membrane protein Omp33 with fitness and virulence of Acinetobacter baumannii. J Infect Dis. 2013;208(10):1561-70.

34. Sánchez-Encinales V, Álvarez-Marín R, Pachón-Ibáñez ME, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Garnacho-Montero J, et al. Overproduction of Outer Membrane Protein A by Acinetobacter baumannii as a Risk Factor for Nosocomial Pneumonia, Bacteremia, and Mortality Rate Increase. J Infect Dis. 2017;215(6):966-74.

35. Zimbler DL, Penwell WF, Gaddy JA, Menke SM, Tomaras AP, Connerly PL, Actis LA. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen Acinetobacter baumannii. Biometals. 2009;22(1):23-32.

36. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. Acinetobacter baumannii: evolution of antiMİKrobial resistance-treatment options. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):85-98.

37. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antiMİKrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008;46(8):1254-63.

38. Castanheira M, Mendes RE, Gales AC. Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex. Clin Infect Dis. 2023;76(Suppl 2):S166-s78.

39. Montrucchio G, Corcione S, Lupia T, Shbaklo N, Olivieri C, Poggioli M, et al. The Burden of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii in ICU COVID-19 Patients: A Regional Experience. J Clin Med. 2022;11(17).

40. Organization WHO. AntiMİKrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data 2023.

41. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. AntiMİKrobial Susceptibility of Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii Complex and Stenotrophomonas maltophilia Clinical Isolates: Results From the SENTRY AntiMİKrobial Surveillance Program (1997-2016). Open Forum Infect Dis. 2019;6(Suppl 1):S34-s46.

42. Organization WHO. AntiMİKrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. 2022.

43. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(4):395-409.

44. Gootz TD, Marra A. Acinetobacter baumannii: an emerging multidrug-resistant threat. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(3):309-25.

45. Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAba1 in Acinetobacter baumannii. Clin MİKrobiol Infect. 2006;12(2):123-30.

46. Yoon EJ, Chabane YN, Goussard S, Snesrud E, Courvalin P, Dé E, Grillot-Courvalin C. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in Acinetobacter baumannii. mBio. 2015;6(2).

47. Poole K. Pseudomonas aeruginosa: resistance to the max. Front MİKrobiol. 2011;2:65.

48. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in Acinetobacter spp. AntiMİKrob Agents Chemother. 2011;55(3):947-53.

49. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W. Imipenem resistance in Acinetobacter baumanii is due to altered penicillin-binding proteins. Chemotherapy. 1991;37(6):405-12.

50. Chopra S, Galande A. A fluoroquinolone-resistant Acinetobacter baumannii without the quinolone resistance-determining region mutations. J AntiMİKrob Chemother. 2011;66(11):2668-70.

51. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in Acinetobacter baumannii. AntiMİKrob Agents Chemother. 2008;52(2):557-62.

52. Cho YJ, Moon DC, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Lee JC. Genetic basis of resistance to aminoglycosides in Acinetobacter spp. and spread of armA in Acinetobacter baumannii sequence group 1 in Korean hospitals. Diagn MİKrobiol Infect Dis. 2009;64(2):185-90.

53. Martí S, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Rodríguez-Baño J, Bou G, et al. [Prevalence of the tetA and tetB genes as mechanisms of resistance to tetracycline and minocycline in Acinetobacter baumannii clinical isolates]. Enferm Infecc MİKrobiol Clin. 2006;24(2):77-80.

54. Deng M, Zhu MH, Li JJ, Bi S, Sheng ZK, Hu FS, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from a Chinese university hospital. AntiMİKrob Agents Chemother. 2014;58(1):297-303.

55. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of Acinetobacter baumannii mediated by the pmrAB two-component regulatory system. AntiMİKrob Agents Chemother. 2011;55(7):3370-9.

56. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in Acinetobacter baumannii is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. AntiMİKrob Agents Chemother. 2010;54(12):4971-7.

57. Kaye K. University of MİKhigan. Trial for the treatment of extensively drug-resistant gram-negative bacilli. 2021.

58. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant Acinetobacter baumannii Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. Indian J Crit Care Med. 2018;22(2):67-77.

59. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. AntiMİKrob Agents Chemother. 2014;58(9):5598-601.

60. 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.

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

62. Kaye K. Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli (OVERCOME). ClinicalTrials gov identifier: NCT01597973 Updated on. 2021;30.

63. Beganovic M, Daffinee KE, Luther MK, LaPlante KL. Minocycline Alone and in Combination with Polymyxin B, Meropenem, and Sulbactam against Carbapenem-Susceptible and -Resistant Acinetobacter baumannii in an In Vitro PharmacodynaMİK Model. AntiMİKrob Agents Chemother. 2021;65(3).

64. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. Clin Infect Dis. 2013;57(4):524-31.

65. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. Antibiotics (Basel). 2019;8(1).

66. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynaMİK studies of systeMİKally administered colistin against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. J AntiMİKrob Chemother. 2015;70(12):3291-7.

67. Murray PR RK, Phaller MA. Tıbbi mikrobiyoloji. A B, editor. Ankara: atlas yayıncılık 2010.

68. Ku Y-H, Chuang Y-C, Chen C-C, Lee M-F, Yang Y-C, Tang H-J, Yu W-L. Klebsiella pneumoniae isolates from meningitis: epidemiology, virulence and antibiotic resistance. Scientific reports. 2017;7(1):6634.

69. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae from Classical K. pneumoniae. J Clin MİKrobiol. 2018;56(9).

70. Tian D, Liu X, Chen W, Zhou Y, Hu D, Wang W, et al. Prevalence of hypervirulent and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae under divergent evolutionary patterns. Emerg MİKrobes Infect. 2022;11(1):1936-49.

71. Wyres KL, Nguyen TNT, Lam MMC, Judd LM, van Vinh Chau N, Dance DAB, et al. GenoMİK surveillance for hypervirulence and multi-drug resistance in invasive Klebsiella pneumoniae from South and Southeast Asia. Genome Med. 2020;12(1):11.

72. Ali S, Alam M, Hasan GM, Hassan MI. Potential therapeutic targets of Klebsiella pneumoniae: a multi-oMİKs review perspective. Brief Funct GenoMİKs. 2022;21(2):63-77.

73. Lee AHY, Porto WF, de Faria C, Jr., Dias SC, Alencar SA, Pickard DJ, et al. GenoMİK insights into the diversity, virulence and resistance of Klebsiella pneumoniae extensively drug resistant clinical isolates. MİKrob Genom. 2021;7(8).

74. Dai P, Hu D. The making of hypervirulent Klebsiella pneumoniae. J Clin Lab Anal. 2022;36(12):e24743.

75. Klemm P, Schembri MA. Bacterial adhesins: function and structure. Int J Med MİKrobiol. 2000;290(1):27-35.

76. Kline KA, Dodson KW, Caparon MG, Hultgren SJ. A tale of two pili: assembly and function of pili in bacteria. Trends MİKrobiol. 2010;18(5):224-32.

77. Rosen DA, Pinkner JS, Jones JM, Walker JN, Clegg S, Hultgren SJ. Utilization of an intracellular bacterial community pathway in Klebsiella pneumoniae urinary tract infection and the effects of FimK on type 1 pilus expression. Infect Immun. 2008;76(7):3337-45.

78. Struve C, Bojer M, Krogfelt KA. Characterization of Klebsiella pneumoniae type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. Infect Immun. 2008;76(9):4055-65.

79. Burmølle M, Bahl MI, Jensen LB, Sørensen SJ, Hansen LH. Type 3 fimbriae, encoded by the conjugative plasmid pOLA52, enhance biofilm formation and transfer frequencies in Enterobacteriaceae strains. MİKrobiology (Reading). 2008;154(Pt 1):187-95.

80. Ong CL, Beatson SA, Totsika M, Forestier C, McEwan AG, Schembri MA. Molecular analysis of type 3 fimbrial genes from Escherichia coli, Klebsiella and Citrobacter species. BMC MİKrobiol. 2010;10:183.

81. Paczosa MK, Mecsas J. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense. MİKrobiol Mol Biol Rev. 2016;80(3):629-61.

82. Huang X, Li X, An H, Wang J, Ding M, Wang L, et al. Capsule type defines the capability of Klebsiella pneumoniae in evading Kupffer cell capture in the liver. PLoS Pathog. 2022;18(8):e1010693.

83. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012;12(11):881-7.

84. Llobet E, Martínez-Moliner V, Moranta D, Dahlström KM, Regueiro V, Tomás A, et al. Deciphering tissue-induced Klebsiella pneumoniae lipid A structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(46):E6369-78.

85. Frirdich E, Whitfield C. Lipopolysaccharide inner core oligosaccharide structure and outer membrane stability in human pathogens belonging to the Enterobacteriaceae. J Endotoxin Res. 2005;11(3):133-44.

86. Whitfield C. Biosynthesis of lipopolysaccharide O antigens. Trends MİKrobiol. 1995;3(5):178-85.

87. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. Klebsiella pneumoniae Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1α Stabilization during Pneumonia. mBio. 2016;7(5).

88. Murdoch CC, Skaar EP. Nutritional immunity: the battle for nutrient metals at the host-pathogen interface. Nat Rev MİKrobiol. 2022;20(11):657-70.

89. Hsieh PF, Lin TL, Lee CZ, Tsai SF, Wang JT. Serum-induced iron-acquisition systems and TonB contribute to virulence in Klebsiella pneumoniae causing primary pyogenic liver abscess. J Infect Dis. 2008;197(12):1717-27.

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

91. Ashayeri-Panah M, Feizabadi MM, Eftekhar F. Correlation of Multi-drug Resistance, Integron and blaESBL Gene Carriage With Genetic Fingerprints of Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Klebsiella pneumoniae. Jundishapur J MİKrobiol. 2014;7(2):e8747.

92. Ghashghaee A, Behzadifar M, Azari S, Farhadi Z, Luigi Bragazzi N, Behzadifar M, et al. Prevalence of nosocomial infections in Iran: A systematic review and meta-analysis. Med J Islam Repub Iran. 2018;32:48.

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

94. MAYHALL C. AntiMİKrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. Hospital Epidemiology and Infection Control. 1999:1243-64.

95. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. AntiMİKrob Agents Chemother. 1985;28(2):302-7.

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

97. Tacconelli E. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development. 2017.

98. Rice LB. Federal funding for the study of antiMİKrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. J Infect Dis. 2008;197(8):1079-81.

99. Çölkesen F, Tarakçı A, Eroğlu E, Kacar F, Özdemir Armağan Ş, Can S, et al. Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection and Its Risk Factors in Older Adult Patients. Clin Interv Aging. 2023;18:1037-45.

100. Zhu Q, Xu J, Chen X, Ren Y, Zhao L. Risk factors and molecular epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Diagn MİKrobiol Infect Dis. 2023;106(3):115955.

101. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: A meta-analysis. J Glob AntiMİKrob Resist. 2020;21:306-13.

102. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Journal of Medical Society. 2018;32(1):76-7.

103. 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).

104. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of AntiMİKrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Biomed Res Int. 2016;2016:2475067.

105. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. Biochem J. 1991;276 (Pt 1)(Pt 1):269-70.

106. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-MİKhaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. J AntiMİKrob Chemother. 1987;20(3):323-34.

107. Li CF, Tang HL, Chiou CS, Tung KC, Lu MC, Lai YC. Draft genome sequence of CTX-M-type β-lactamase-producing Klebsiella quasipneumoniae subsp. similipneumoniae isolated from a Box turtle. J Glob AntiMİKrob Resist. 2018;12:235-6.

108. Guérin F, Isnard C, Cattoir V, Giard JC. Complex Regulation Pathways of AmpC-Mediated β-Lactam Resistance in Enterobacter cloacae Complex. AntiMİKrob Agents Chemother. 2015;59(12):7753-61.

109. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β-lactamase. J AntiMİKrob Chemother. 2018;73(6):1530-6.

110. Fernández-Cuenca F, Rodríguez-Martínez JM, Martínez-Martínez L, Pascual A. In vivo selection of Enterobacter aerogenes with reduced susceptibility to cefepime and carbapenems associated with decreased expression of a 40 kDa outer membrane protein and hyperproduction of AmpC beta-lactamase. Int J AntiMİKrob Agents. 2006;27(6):549-52.

111. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. Crit Care. 2010;14(3):224.

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

113. Enzimleri GMK. Türkiye'deki Durum Üzerine Bir Derleme. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2016;36(2):98-105.

114. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. Front MİKrobiol. 2016;7:895.

115. Papp-Wallace KM, Bethel CR, Distler AM, Kasuboski C, Taracila M, Bonomo RA. Inhibitor resistance in the KPC-2 beta-lactamase, a preeminent property of this class A beta-lactamase. AntiMİKrob Agents Chemother. 2010;54(2):890-7.

116. Mathers AJ, Cox HL, Kitchel B, Bonatti H, Brassinga AK, Carroll J, et al. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant enterobacteriaceae reveals Intergenus KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. mBio. 2011;2(6):e00204-11.

117. Antonelli A, Giani T, Di Pilato V, Riccobono E, Perriello G, Mencacci A, Rossolini GM. KPC-31 expressed in a ceftazidime/avibactam-resistant Klebsiella pneumoniae is associated with relevant detection issues. J AntiMİKrob Chemother. 2019;74(8):2464-6.

118. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo-β-Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. AntiMİKrob Agents Chemother. 2020;64(10).

119. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. AntiMİKrob Agents Chemother. 2009;53(12):5046-54.

120. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. Clin MİKrobiol Rev. 2019;33(1).

121. 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.

122. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. AntiMİKrob Agents Chemother. 2003;47(8):2565-71.

123. McGann P, Snesrud E, Maybank R, Corey B, Ong AC, Clifford R, et al. Escherichia coli Harboring mcr-1 and blaCTX-M on a Novel IncF Plasmid: First Report of mcr-1 in the United States. AntiMİKrob Agents Chemother. 2016;60(7):4420-1.

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

125. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(9).

126. Haeili M, Javani A, Moradi J, Jafari Z, Feizabadi MM, Babaei E. MgrB Alterations Mediate Colistin Resistance in Klebsiella pneumoniae Isolates from Iran. Front MİKrobiol. 2017;8:2470.

127. Liu P, Chen S, Wu ZY, Qi M, Li XY, Liu CX. Mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. J Glob AntiMİKrob Resist. 2020;22:238-43.

128. Villa L, Feudi C, Fortini D, García-Fernández A, Carattoli A. GenoMİKs of KPC-producing Klebsiella pneumoniae sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance. AntiMİKrob Agents Chemother. 2014;58(3):1707-12.

129. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. Clin MİKrobiol Infect. 2008;14 Suppl 1:82-9.

130. Wu LT, Guo MK, Ke SC, Lin YP, Pang YC, Nguyen HV, Chen CM. Characterization of the Genetic Background of KPC-2-Producing Klebsiella pneumoniae with Insertion Elements Disrupting the ompK36 Porin Gene. MİKrob Drug Resist. 2020;26(9):1050-7.

131. Pulzova L, Navratilova L, Comor L. Alterations in Outer Membrane Permeability Favor Drug-Resistant Phenotype of Klebsiella pneumoniae. MİKrob Drug Resist. 2017;23(4):413-20.

132. Nikaido H, Takatsuka Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. Biochim Biophys Acta. 2009;1794(5):769-81.

133. Wong MH, Chan EW, Chen S. Evolution and dissemination of OqxAB-like efflux pumps, an emerging quinolone resistance determinant among members of Enterobacteriaceae. AntiMİKrob Agents Chemother. 2015;59(6):3290-7.

134. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;320(10):984-94.

135. Burillo A, Bouza E. Controversies over the management of infections caused by Amp-C- and ESBL-producing Enterobacterales : what questions remain for future studies? Curr Opin Infect Dis. 2022;35(6):575-82.

136. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trikka-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among

patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. Clin MİKrobiol Infect. 2014;20(2):O117-23.

137. Balkan, II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkucu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis. 2014;26:51-6.

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

139. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations. Clin Infect Dis. 2016;63(2):234-41.

140. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical MİKrobiology 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 MİKrobiol Infect. 2022;28(4):521-47.

141. Classics in infectious diseases. On the blue and green coloration that appears on bandages. By Carle Gessard (1850-1925). Rev Infect Dis. 1984;6 Suppl 3:S775-6.

142. Davis D, Dulbecco R, Eisen H, Ginsberg H, Wood W. MİKrobiology. 756-757., 774 s. Hober Medical Division, New York. 1968.

143. Wilson SGS, Miles SA. Principles of bacteriology and immunity: E. Arnold; 1946.

144. Vidaillac C, Chotirmall SH. Pseudomonas aeruginosa in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies. Expert review of respiratory medicine. 2021;15(5):649-62.

145. Park WS, Lee J, Na G, Park S, Seo SK, Choi JS, et al. Benzyl Isothiocyanate Attenuates Inflammasome Activation in Pseudomonas aeruginosa LPS-Stimulated THP-1 Cells and Exerts Regulation through the MAPKs/NF-κB Pathway. Int J Mol Sci. 2022;23(3).

146. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):291.

147. Sebastian-Valverde M, Pasinetti GM. The NLRP3 Inflammasome as a Critical Actor in the Inflammaging Process. Cells. 2020;9(6).

148. Stephens M, von der Weid PY. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner. Gut MİKrobes. 2020;11(3):421-32.

149. Liu W, Sun T, Wang Y. Integrin αvβ6 mediates epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells induced by lipopolysaccharides of Pseudomonas aeruginosa via TGF-β1-Smad2/3 signaling pathway. Folia MİKrobiol (Praha). 2020;65(2):329-38.

150. Murray GL, Srikram A, Henry R, Hartskeerl RA, Sermswan RW, Adler B. Mutations affecting Leptospira interrogans lipopolysaccharide attenuate virulence. Molecular MİKrobiology. 2010;78(3):701-9.

151. Li X, He S, Li R, Zhou X, Zhang S, Yu M, et al. Pseudomonas aeruginosa infection augments inflammation through miR-301b repression of c-Myb-mediated immune activation and infiltration. Nat MİKrobiol. 2016;1(10):16132.

152. Sabnis A, Hagart KL, Klöckner A, Becce M, Evans LE, Furniss RCD, et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasMİK membrane. Elife. 2021;10.

153. Jan AT. Outer Membrane Vesicles (OMVs) of Gram-negative Bacteria: A Perspective Update. Front MİKrobiol. 2017;8:1053.

154. Bomberger JM, Maceachran DP, Coutermarsh BA, Ye S, O'Toole GA, Stanton BA. Long-distance delivery of bacterial virulence factors by Pseudomonas aeruginosa outer membrane vesicles. PLoS Pathog. 2009;5(4):e1000382.

155. Sharma AK, Dhasmana N, Dubey N, Kumar N, Gangwal A, Gupta M, Singh Y. Bacterial virulence factors: secreted for survival. Indian journal of MİKrobiology. 2017;57:1-10.

156. Ozer E, Yaniv K, Chetrit E, Boyarski A, Meijler MM, Berkovich R, et al. An inside look at a biofilm: Pseudomonas aeruginosa flagella biotracking. Science advances. 2021;7(24):eabg8581.

157. Burrows LL. The Therapeutic Pipeline for Pseudomonas aeruginosa Infections. ACS Infect Dis. 2018;4(7):1041-7.

158. Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of Pseudomonas aeruginosa pathogenesis. Med Mal Infect. 2006;36(2):78-91.

159. Jin Y, Yang H, Qiao M, Jin S. MexT regulates the type III secretion system through MexS and PtrC in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol. 2011;193(2):399-410.

160. Li C, Zhu L, Wang D, Wei Z, Hao X, Wang Z, et al. T6SS secretes an LPS-binding effector to recruit OMVs for exploitative competition and horizontal gene transfer. Isme j. 2022;16(2):500-10.

161. Hendiani S, Pornour M, Kashef N. Quorum-sensing-regulated virulence factors in Pseudomonas aeruginosa are affected by sub-lethal photodynaMİK inactivation. Photodiagnosis and PhotodynaMİK Therapy. 2019;26:8-12.

162. Yang D, Hao S, Zhao L, Shi F, Ye G, Zou Y, et al. Paeonol Attenuates Quorum-Sensing Regulated Virulence and Biofilm Formation in Pseudomonas aeruginosa. Front MİKrobiol. 2021;12:692474.

163. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014;370(13):1198-208.

164. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. AntiMİKrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(11):1288-301.

165. Williams BJ, Dehnbostel J, Blackwell TS. Pseudomonas aeruginosa: host defence in lung diseases. Respirology. 2010;15(7):1037-56.

166. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. Jama. 2020;323(15):1478-87.

167. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. Chest. 2011;139(4):909-19.

168. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis. 2002;34(8):1047-54.

169. MİKek ST, Kollef MH, Torres A, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. Pseudomonas aeruginosa nosocomial pneumonia: impact of pneumonia classification. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(10):1190-7.

170. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. Am J Infect Control. 2016;44(12):1495-504.

171. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa: a minireview. J Infect Public Health. 2009;2(3):101-11.

172. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence of Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a population-based study. Am J Med. 2008;121(8):702-8.

173. Frazee BW, Singh A, Labreche M, Imani P, Ha K, Furszyfer Del Rio J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa community acquired pneumonia: Prevalence and locally derived risk factors in a single hospital system. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2023;4(6):e13061.

174. Rice LB. Federal funding for the study of antiMİKrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. The University of Chicago Press; 2008. p. 1079-81.

175. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Kor-GLASS antiMİKrobial resistance rate [Internet]. 2022. Available from: . https://www.kdca.go.kr/nohas/en/statistics/selectARStatisticsMainTab.do?systemName=Kor_GLASS (Updated on Dec 2022).

176. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, et al. Risk factors for mortality in patients with Pseudomonas aeruginosa bacteremia: clinical impact of antiMİKrobial resistance on outcome. MİKrob Drug Resist. 2011;17(2):305-12.

177. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kim J, Kang SJ, Park SY, et al. Clinical predictors of Pseudomonas aeruginosa bacteremia among Gram-negative bacterial infections in non-neutropenic patients with solid tumor. J Infect. 2011;63(3):207-14.

178. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection on patient outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10(4):441-51.

179. Wood SJ, Kuzel TM, Shafikhani SH. Pseudomonas aeruginosa: Infections, Animal Modeling, and Therapeutics. Cells. 2023;12(1).

180. Hancock RE. Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis. 1998;27 Suppl 1:S93-9.

181. Livermore DM. Multiple mechanisms of antiMİKrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34(5):634-40.

182. Ochs MM, McCusker MP, Bains M, Hancock RE. Negative regulation of the Pseudomonas aeruginosa outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids. AntiMİKrob Agents Chemother. 1999;43(5):1085-90.

183. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, Maillot O, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ, et al. Structure, function and regulation of Pseudomonas aeruginosa porins. FEMS MİKrobiol Rev. 2017;41(5):698-722.

184. Spengler G, Kincses A, Gajdács M, Amaral L. New Roads Leading to Old Destinations: Efflux Pumps as Targets to Reverse Multidrug Resistance in Bacteria. Molecules. 2017;22(3).

185. Dupont P, Hocquet D, Jeannot K, Chavanet P, Plésiat P. Bacteriostatic and bactericidal activities of eight fluoroquinolones against MexAB-OprM-overproducing clinical strains of Pseudomonas aeruginosa. J AntiMİKrob Chemother. 2005;55(4):518-22.

186. Riera E, Cabot G, Mulet X, García-Castillo M, del Campo R, Juan C, et al. Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. J AntiMİKrob Chemother. 2011;66(9):2022-7.

187. Mulet X, Moyá B, Juan C, Macià MD, Pérez JL, Blázquez J, Oliver A. Antagonistic interactions of Pseudomonas aeruginosa antibiotic resistance mechanisms in planktonic but not biofilm growth. AntiMİKrob Agents Chemother. 2011;55(10):4560-8.

188. Okamoto K, Gotoh N, Nishino T. Extrusion of penem antibiotics by multicomponent efflux systems MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM of Pseudomonas aeruginosa. AntiMİKrob Agents Chemother. 2002;46(8):2696-9.

189. Llanes C, Köhler T, Patry I, Dehecq B, van Delden C, Plésiat P. Role of the MexEF-OprN efflux system in low-level resistance of Pseudomonas aeruginosa to ciprofloxacin. AntiMİKrob Agents Chemother. 2011;55(12):5676-84.

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

191. Dößelmann B, Willmann M, Steglich M, Bunk B, Nübel U, Peter S, Neher RA. Rapid and Consistent Evolution of Colistin Resistance in Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa during Morbidostat Culture. AntiMİKrob Agents Chemother. 2017;61(9).

192. Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, Broutin I, Loeffert S, Fournier D, Plésiat P. Mutations in β-Lactamase AmpC Increase Resistance of Pseudomonas aeruginosa Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. AntiMİKrob Agents Chemother. 2015;59(10):6248-55.

193. Moya B, Dötsch A, Juan C, Blázquez J, Zamorano L, Haussler S, Oliver A. Beta-lactam resistance response triggered by inactivation of a nonessential penicillin-binding protein. PLoS Pathog. 2009;5(3):e1000353.

194. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodríguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in Pseudomonas aeruginosa isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. AntiMİKrob Agents Chemother. 2011;55(5):1906-11.

195. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in Pseudomonas aeruginosa: novel developments and clinical impact. AntiMİKrob Agents Chemother. 2003;47(8):2385-92.

196. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat. 2010;13(6):151-71.

197. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318-27.

198. Chávez-Jacobo VM, Hernández-Ramírez KC, Romo-Rodríguez P, Pérez-Gallardo RV, Campos-García J, Gutiérrez-Corona JF, et al. CrpP Is a Novel Ciprofloxacin-Modifying Enzyme Encoded by the Pseudomonas aeruginosa pUM505 Plasmid. AntiMİKrob Agents Chemother. 2018;62(6).

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

200. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? AntiMİKrob Agents Chemother. 2019;63(1).

201. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, Ben-Ami R. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. J AntiMİKrob Chemother. 2020;75(8):2307-13.

202. Sorlí L, Luque S, Li J, Campillo N, Danés M, Montero M, et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant Pseudomonas aeruginosa: Dose is critical. J Infect. 2019;79(3):253-61.

203. Ito R, Mustapha MM, ToMİKh AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, et al. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal fosA Gene. mBio. 2017;8(4).

204. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. J MİKrobiol Immunol Infect. 2022;55(3):359-86.

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

206. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J AntiMİKrob Agents. 2010;36 Suppl 2:S50-4.

207. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. Journal of AntiMİKrobial Chemotherapy. 2007;60(6):1206-15.

208. Dixon RA, Chopra I. Leakage of periplasMİK proteins from Escherichia coli mediated by polymyxin B nonapeptide. AntiMİKrob Agents Chemother. 1986;29(5):781-8.

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

210. Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, Roberts KD, Thompson PE, Nation RL, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. J Antibiot (Tokyo). 2014;67(2):147-51.

211. Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. Ann Pharmacother. 1999;33(9):960-7.

212. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antiMİKrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antiMİKrobial surveillance programme (2001-2004). Clin MİKrobiol Infect. 2006;12(4):315-21.

213. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antiMİKrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. J Clin MİKrobiol. 2001;39(1):183-90.

214. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. Annu Rev Biochem. 1977;46:723-63.

215. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. Clin MİKrobiol Rev. 2017;30(2):557-96.

216. gilbert DN. The Sanford Guide to AntiMİKrobial Therapy AntiMİKrobial Therapy. 2024.

217. Solutions M. Truven Health Analytics,Inc. Ann Arbor, MI www MİKromedexsolutions com Accessed Jan. 2020.

218. Tran TB, Cheah SE, Yu HH, Bergen PJ, Nation RL, Creek DJ, et al. Anthelmintic closantel enhances bacterial killing of polymyxin B against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. J Antibiot (Tokyo). 2016;69(6):415-21.

219. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, Lewis RE. PharmacodynaMİKs of polymyxin B against Pseudomonas aeruginosa. AntiMİKrob Agents Chemother. 2005;49(9):3624-30.

220. Herrera CM, Hankins JV, Trent MS. Activation of PmrA inhibits LpxT-dependent phosphorylation of lipid A promoting resistance to antiMİKrobial peptides. Mol MİKrobiol. 2010;76(6):1444-60.

221. Moskowitz SM, Brannon MK, Dasgupta N, Pier M, Sgambati N, Miller AK, et al. PmrB mutations promote polymyxin resistance of Pseudomonas aeruginosa isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients. AntiMİKrob Agents Chemother. 2012;56(2):1019-30.

222. Yan A, Guan Z, Raetz CR. An undecaprenyl phosphate-aminoarabinose flippase required for polymyxin resistance in Escherichia coli. J Biol Chem. 2007;282(49):36077-89.

223. Kato A, Chen HD, Latifi T, Groisman EA. Reciprocal control between a bacterium's regulatory system and the modification status of its lipopolysaccharide. Mol Cell. 2012;47(6):897-908.

224. Ye H, Li Y, Li Z, Gao R, Zhang H, Wen R, et al. Diversified mcr-1-Harbouring Plasmid Reservoirs Confer Resistance to Colistin in Human Gut MİKrobiota. mBio. 2016;7(2):e00177.

225. Liu YY, Chandler CE, Leung LM, McElheny CL, Mettus RT, Shanks RMQ, et al. Structural Modification of Lipopolysaccharide Conferred by mcr-1 in Gram-Negative ESKAPE Pathogens. AntiMİKrob Agents Chemother. 2017;61(6).

226. Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski DV, Hazlett KR, et al. Unique structural modifications are present in the lipopolysaccharide from colistin-resistant strains of Acinetobacter baumannii. AntiMİKrob Agents Chemother. 2013;57(10):4831-40.

227. Wang X, Ribeiro AA, Guan Z, Raetz CR. Identification of undecaprenyl phosphate-beta-D-galactosamine in Francisella novicida and its function in lipid A modification. Biochemistry. 2009;48(6):1162-72.

228. Moffatt JH, Harper M, Mansell A, Crane B, Fitzsimons TC, Nation RL, et al. Lipopolysaccharide-deficient Acinetobacter baumannii shows altered signaling through host Toll-like receptors and increased susceptibility to the host antiMİKrobial peptide LL-37. Infect Immun. 2013;81(3):684-9.

229. Campos MA, Vargas MA, Regueiro V, Llompart CM, Albertí S, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide mediates bacterial resistance to antiMİKrobial peptides. Infect Immun. 2004;72(12):7107-14.

230. Llobet E, Tomás JM, Bengoechea JA. Capsule polysaccharide is a bacterial decoy for antiMİKrobial peptides. MİKrobiology (Reading). 2008;154(Pt 12):3877-86.

231. Tzeng YL, Ambrose KD, Zughaier S, Zhou X, Miller YK, Shafer WM, Stephens DS. Cationic antiMİKrobial peptide resistance in Neisseria meningitidis. J Bacteriol. 2005;187(15):5387-96.

232. Srinivasan VB, Singh BB, Priyadarshi N, Chauhan NK, Rajamohan G. Role of novel multidrug efflux pump involved in drug resistance in Klebsiella pneumoniae. PLoS One. 2014;9(5):e96288.

233. Mathur J, Waldor MK. The Vibrio cholerae ToxR-regulated porin OmpU confers resistance to antiMİKrobial peptides. Infect Immun. 2004;72(6):3577-83.

234. Bengoechea JA, Skurnik M. Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antiMİKrobial peptides in Yersinia. Mol MİKrobiol. 2000;37(1):67-80.

235. Dentovskaya SV, Anisimov AP, Kondakova AN, Lindner B, Bystrova OV, Svetoch TE, et al. Functional characterization and biological significance of Yersinia pestis lipopolysaccharide biosynthesis genes. Biochemistry (Mosc). 2011;76(7):808-22.

236. Sampson TR, Liu X, Schroeder MR, Kraft CS, Burd EM, Weiss DS. Rapid killing of Acinetobacter baumannii by polymyxins is mediated by a hydroxyl radical death pathway. AntiMİKrob Agents Chemother. 2012;56(11):5642-9.

237. Ito-Kagawa M, Koyama Y. Selective cleavage of a peptide antibiotic, colistin by colistinase. J Antibiot (Tokyo). 1980;33(12):1551-5.

238. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(3):216-28.

239. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study. Ann Clin MİKrobiol AntiMİKrob. 2018;17(1):15.

240. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. Int J AntiMİKrob Agents. 2017;49(2):233-8.

241. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? AntiMİKrob Agents Chemother. 2017;61(3).

242. Wunsch H, Moitra VK, Patel M, Dzierba AL. Polymyxin use associated with respiratory arrest. Chest. 2012;141(2):515-7.

243. Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe S, Hope W, McCarthy JS, Mills J, et al. Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, -Three Volume Set: CRC Press; 2017.

244. Mattos KPH, Cintra ML, Gouvêa IR, Ferreira L, Velho P, Moriel P. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process. J Clin Pharm Ther. 2017;42(5):573-8.

245. Liu H, Hu D, Wang D, Wu H, Pan Y, Chen X, et al. In vitro analysis of synergistic combination of polymyxin B with 12 other antibiotics against MDR Acinetobacter baumannii isolated from a Chinese tertiary hospital. J Antibiot (Tokyo). 2023;76(1):20-6.

246. Wistrand-Yuen P, Olsson A, Skarp KP, Friberg LE, Nielsen EI, Lagerbäck P, Tängdén T. Evaluation of polymyxin B in combination with 13 other antibiotics against carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in time-lapse MİKroscopy and time-kill experiments. Clin MİKrobiol Infect. 2020;26(9):1214-21.

247. Lenhard JR, Nation RL, Tsuji BT. Synergistic combinations of polymyxins. Int J AntiMİKrob Agents. 2016;48(6):607-13.

248. Tan CH, Li J, Nation RL. Activity of colistin against heteroresistant Acinetobacter baumannii and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynaMİK model. AntiMİKrob Agents Chemother. 2007;51(9):3413-5.

249. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S565-s75.

250. Samal S, Samir SB, Patra SK, Rath A, Dash A, Nayak B, Mohanty D. Polymyxin Monotherapy vs. Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-resistant Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Crit Care Med. 2021;25(2):199-206.

251. Qu J, Qi TT, Qu Q, Long WM, Chen Y, Luo Y, Wang Y. Polymyxin B-Based Regimens for Patients Infected with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria: Clinical and MİKrobiological Efficacy, Mortality, and Safety. Infect Drug Resist. 2022;15:1205-18.

252. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American college of clinical pharmacy (ACCP), European society of clinical MİKrobiology and infectious diseases (ESCMID), infectious diseases society of America (IDSA), international society for anti□infective pharmacology (ISAP), society of critical care medicine (SCCM), and society of infectious diseases pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019;39(1):10-39.

253. Mattos KPH, Gouvêa IR, Quintanilha JCF, Cursino MA, Vasconcelos P, Moriel P. Polymyxin B clinical outcomes: A prospective study of patients undergoing intravenous treatment. J Clin Pharm Ther. 2019;44(3):415-9.

254. Crusio R, Rao S, Changawala N, Paul V, Tiu C, van Ginkel J, et al. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with polymyxin B-based combination therapy. Scandinavian journal of infectious diseases. 2014;46(1):1-8.

255. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, Della-Latta P, Hammer SM, Kubin CJ. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. Journal of AntiMİKrobial Chemotherapy. 2004;54(2):566-9.

256. Furtado GHC, d'Azevedo PA, Santos AF, Gales AC, Pignatari ACC, Medeiros EAS. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. International journal of antiMİKrobial agents. 2007;30(4):315-9.

257. Dubrovskaya Y, Chen T-Y, Scipione MR, Esaian D, Phillips MS, Papadopoulos J, Mehta SA. Risk Factors for Treatment Failure of Polymyxin B Monotherapy for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections. AntiMİKrobial Agents and Chemotherapy. 2013;57(11):5394-7.

258. Nelson BC, Eiras DP, Gomez-Simmonds A, Loo AS, Satlin MJ, Jenkins SG, et al. Clinical outcomes associated with polymyxin B dose in patients with bloodstream infections due to carbapenem-resistant Gram-negative rods. AntiMİKrobial agents and chemotherapy. 2015;59(11):7000-6.

259. Lu Q, Li GH, Qu Q, Zhu HH, Luo Y, Yan H, et al. Clinical Efficacy of Polymyxin B in Patients Infected with Carbapenem-Resistant Organisms. Infect Drug Resist. 2021;14:1979-88.

260. Wen YX, Qu Q, Long WM, Luo Y, Zhuang HH, Teng XQ, Qu J. Nephrotoxicity and Efficacy Assessment of Polymyxin B Use in Renal Transplant Patients. Infect Drug Resist. 2022;15:275-83.

261. Xia GL, Jiang RL. Efficacy and safety of polymyxin B in carbapenem-resistant gram-negative organisms infections. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1034.

262. Tang T, Li Y, Xu P, Zhong Y, Yang M, Ma W, et al. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: a real-world prospective study. Crit Care. 2023;27(1):164.

263. Yang J, Liu S, Lu J, Sun T, Wang P, Zhang X. An area under the concentration-time curve threshold as a predictor of efficacy and nephrotoxicity for individualizing polymyxin B dosing in patients with carbapenem-resistant gram-negative bacteria. Crit Care. 2022;26(1):320.

264. Jia X, Yin Z, Zhang W, Guo C, Du S, Zhang X. Effectiveness and Nephrotoxicity of Intravenous Polymyxin B in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections Among Chinese Children. Front Pharmacol. 2022;13:902054.

265. Zeng H, Zeng Z, Kong X, Zhang H, Chen P, Luo H, Chen Y. Effectiveness and Nephrotoxicity of Intravenous Polymyxin B in Chinese Patients With MDR and XDR Nosocomial Pneumonia. Front Pharmacol. 2020;11:579069.

266. Yu LL, Shi XP, Huang JF, Gong Y, Cui CX, Wang T. A retrospective observational study of the treatment with polymyxin B for liver transplantation recipients infected by multidrug-resistant gram-negative bacteria. J Clin Pharm Ther. 2022;47(10):1563-9.

267. 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. Clinical MİKrobiology and Infection. 2020;26(9):1185-91.

268. Alves PH, Boff RT, Barth AL, Martins AF. Synergy of polymyxin B, tigecycline and meropenem against carbapenem-resistant Enterobacter cloacae complex isolates. Diagnostic MİKrobiology and Infectious Disease. 2019;94(1):81-5.

269. Guo W, Guo S-C, Li M, Li L-H, Qu Y. Successful treatment of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii ventriculitis with polymyxin B and tigecycline-a case report. AntiMİKrobial Resistance & Infection Control. 2018;7:1-4.

270. Rao GG, Ly NS, Diep J, Forrest A, Bulitta JB, Holden PN, et al. Combinatorial pharmacodynaMİKs of polymyxin B and tigecycline against heteroresistant Acinetobacter baumannii. International journal of antiMİKrobial agents. 2016;48(3):331-6.

271. Bulman ZP, Zhao M, Satlin MJ, Chen L, Kreiswirth BN, Walsh TJ, et al. Polymyxin B and fosfomycin thwart KPC-producing Klebsiella pneumoniae in the hollow-fibre infection model. Int J AntiMİKrob Agents. 2018;52(1):114-8.

272. Lu Q, Zhu HH, Li GH, Qi TT, Ye LJ, Teng XQ, et al. A Comparative Study of the MİKrobiological Efficacy of Polymyxin B on Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections. Front Med (Lausanne). 2021;8:620885.

273. Cai B, Cai Y, Liew YX, Chua NG, Teo JQ-M, Lim T-P, et al. Clinical Efficacy of Polymyxin Monotherapy versus Nonvalidated Polymyxin Combination Therapy versus Validated Polymyxin Combination Therapy in Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacillus Infections. AntiMİKrobial Agents and Chemotherapy. 2016;60(7):4013-22.

274. Rigatto M, Ribeiro V, Konzen D, Zavascki A. Comparison of polymyxin B with other antiMİKrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis caused by Pseudomonas aeruginosa or Acinetobacter baumannii. Infection. 2013;41:321-8.

275. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, Freitas T, Lopes NT, Nunes M, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. Journal of AntiMİKrobial Chemotherapy. 2015;70(5):1552-7.

276. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, Kubin CJ. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia: factors correlated with clinical and MİKrobiologic outcomes. Diagnostic MİKrobiology and infectious disease. 2010;67(2):180-4.

277. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochevis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with AntiMİKrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with Acinetobacter baumannii or Pseudomonas aeruginosa Infections. AntiMİKrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59(10):6575-80.

278. Ismail B, Shafei MN, Harun A, Ali S, Omar M, Deris ZZ. Predictors of polymyxin B treatment failure in Gram-negative healthcare-associated infections among critically ill patients. Journal of MİKrobiology, Immunology and Infection. 2018;51(6):763-9.

279. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. J AntiMİKrob Chemother. 2010;65(10):2231-7.

280. Cai Y, Leck H, Tan RW, Teo JQ, Lim TP, Lee W, et al. Clinical Experience with High-Dose Polymyxin B against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections-A Cohort Study. Antibiotics (Basel). 2020;9(8).

281. Chang K, Wang H, Zhao J, Yang X, Wu B, Sun W, et al. Risk factors for polymyxin B-associated acute kidney injury. Int J Infect Dis. 2022;117:37-44.

282. John JF, Falci DR, Rigatto MH, Oliveira RD, Kremer TG, Zavascki AP. Severe Infusion-Related Adverse Events and Renal Failure in Patients Receiving High-Dose Intravenous Polymyxin B. AntiMİKrobial Agents and Chemotherapy. 2018;62(1):10.1128/aac.01617-17.

283. Mendes CA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B use. Annals of Pharmacotherapy. 2009;43(12):1948-55.

284. Bahlis LF, Diogo LP, Lemons D, Klaus D. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B at a Tertiary Care Medical Center. Brazilian Journal of Nephrology. 2015;37:446-50.

285. Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. Journal of AntiMİKrobial Chemotherapy. 2015;70(6):1903-7.

286. Chen WH, Lin L, Wang XX, Kong XD, Guo LJ, Zhao L, et al. Respiratory arrest associated with polymyxin B in a lung transplant patient. Chin Med J (Engl). 2020;133(11):1375-7.