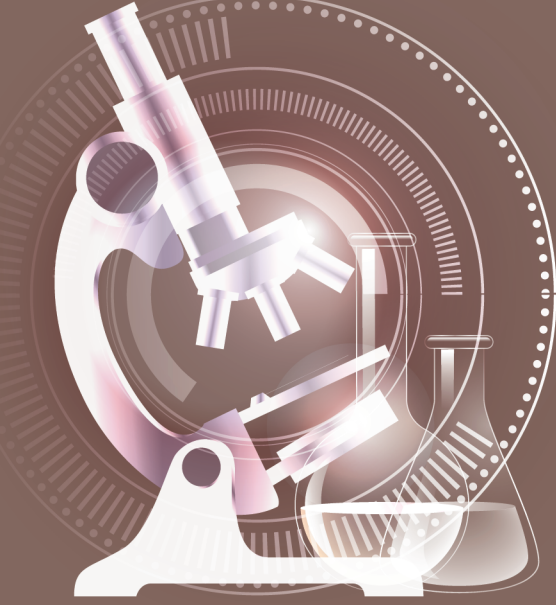




ADTS Bülteni

Sayı 9, 2026



Editörler

Prof. Dr. Deniz Gür
Prof. Dr. Zeynep Gülay

Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

İçindekiler

Antibiyotik duyarlılık testlerinde kategori uyumunun EUCAST sınır değerleri kullanılarak belirlenmesi ve analizi: Nasıl yapalım?.....	2
Antibiyotik duyarlılık testlerinin kalite kontrolü için önerilen kalite kontrol suşları ve bilinmesi gerekenler	10
Bir Olgumuz Var: Dirence Karşı Umut.....	17
Yeni bir antibiyotik: Zaynich (Zidebaktam/Sefepim)....	23
Güncel yayınlar	25
Pfizer-TMC-ADTS eğitim toplantısı.....	29
16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri	30

Değerli meslektaşlarımız,

ADTS Bültenimizin 2026 yılındaki ilk sayısını yayınlıyoruz. Bu sayımızda Dr. Ayşe Nur Sarı Kaygısız ve Doç. Dr. Onur Karatuna "Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Kategori Uyumunun EUCAST Sınır Değerleri Kullanılarak Belirlenmesi ve Analizi" konusunda yayımlanan bir yazıyı dilimize çevirip yorumladılar. Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız antibiyotik duyarlılık testlerinin kalite kontrol testlerinde önerilen kalite kontrol suşları ve bilinmesi gerekenleri sizler için özetledi.

Bu sayıdaki olgumuzu Doç. Dr. Gülşen Altınkanat hazırladı. Bültenimizin "yeni antibiyotikler" bölümünde Dr. Mervenur Demir FDA'dan yeni onay alan Zidebaktam/Sefepim'i gündeme getirdi. Prof. Dr. Zeynep Gülay bu sayımızda yine antibiyotik direncine ilişkin en güncel yayınlardan bazılarını özetledi. Bu yılın ilk sayısında emeği geçen tüm arkadaşlarımıza teşekkür ederken, 2026 yılının hepimize sağlık ve mutluluk, ülkemize barış dolu günler getirmesini dileriz.

"Yurtta barış, dünyada barış."

Mustafa Kemal Atatürk

Bilimsel kurul

Prof. Dr. Şöhret Aydemir
Prof. Dr. Ufuk Hasdemir
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Prof. Dr. Güner Söyletir

Prof. Dr. Çiğdem Kayacan
Doç. Dr. Onur Karatuna
Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız
Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu

Antibiyotik duyarlılık testlerinde kategori uyumunun EUCAST sınır değerleri kullanılarak belirlenmesi ve analizi: Nasıl yapalım?*



Öğr. Gör. Ayşe Nur Sarı Kaygısız
Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde
Hanım Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, İzmir



Onur Karatuna
EUCAST Development Laboratory,
Växjö, İsveç

Özet

Arka plan: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST), duyarlılık testi kategorileri olarak kullanılan S, I ve R'nin tanımlarını 2019 yılında değiştirmiştir. En dikkat çekici değişiklik, I kategorisinin "Duyarlı – artmış doz veya artmış temas" olarak yeniden tanımlanması olmuştur. Bu değişiklik, duyarlılık testi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kategori uyumunun değerlendirilmesine de etki etmiştir. Kategori uyumu, ideal olarak -zorunlu olmamakla birlikte- biri referans yöntemle elde edilmiş iki farklı duyarlılık testi sonucunda, S, I ve R kategorilerinin birbiriyle uyumunu ifade eder.

Amaçlar: EUCAST'ın güncel SIR sınıflandırması ile kategori uyumunun değerlendirilmesine yönelik ilkeleri ortaya koymak.

Kaynaklar: Güncel olarak kullanılan prensipler ile yeni SIR sistemine uyum sağlamak amacıyla yapılan değişikliklerin değerlendirilmesi.

İçerik: Öneriler, EUCAST SIR sisteminin yeni tanımlanmasından bu yana mevcut olan mantıksal tutarsızlıkları ele almaktadır. "I" kategorisini kapsayan birçok hata, bu kategorinin yeni anlamı nedeniyle küçük uyumsuzluk kategorisinden büyük uyumsuzluk kategorisine çıkarılmıştır. Dirençli bir izolatin (R), "Duyarlı – artmış doz veya artmış temas (I)" olarak sınıflandırılması ise çok büyük uyumsuzluk olarak değerlendirilmelidir.

Çıkarımlar: Kategori uyumunun değerlendirmesi, duyarlılık testlerinin geliştirilmesinde rutin olarak gerekli olmasa da, bazı durumlarda sınır değeri veya testler ile ilgili değişkenlerin performansını değerlendirmede yararlı olabilir. Burada sunulan öneriler, EUCAST'ın SIR sınıflandırma sistemini değiştirmesinin ardından ortaya çıkan boşluğu doldurmaktadır.

Giriş

Antibiyotik duyarlılık testlerinde (ADT) yeni yöntemler, yeni test materyalleri veya yeni test cihazları kullanıma girdiğinde, bunların başka bir yöntemle karşılaştırılması gereklidir. Karşılaştırmanın amacına bağlı olarak bu yöntem; referans yöntem (altın standart yöntem), referans yöntem kullanılarak onaylanmış bir yöntem veya

*Turnidge J, Kahlmeter G, Giske CG, Cantón R, Matuschek E, Wootton M, Gatermann S. How to: the application and analysis of categorical agreement in antimicrobial susceptibility testing using European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints. Clin Microbiol Infect. 2025 Dec 29:S1198-743X(25)00629-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.12.018>

yalnızca kullanılan materyal ya da bazı özellikleri değişmiş aynı yöntem olabilir. Bu tür karşılaştırmalarda genel olarak incelenen parametreler; temel uyum (essential agreement, "EA"), sistematik sapma (veya bias) ve kategori uyumudur (categorical agreement, "CA").

Temel uyum, yeni yöntem veya cihaz ile referans yöntem arasında ölçülen minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin birebir aynı olması ya da en fazla ± 1 iki kat dilüsyon fark göstermesi olarak tanımlanır. Bias, yeni yöntem veya cihazda elde edilen MİK değerlerinin, referans yöntemle kıyasla sürekli aynı yönde sapma göstermesini ifade eder. Kategori uyumu ise, yeni yöntem veya cihaz ile elde edilen SIR sonuçlarının, referans yöntem ile elde edilen SIR sonuçlarıyla uyumunu tanımlar.

Referans yöntem ile karşılaştırmalar

ADT için uluslararası kabul görmüş referans yöntem, sıvı mikrodilüsyon (broth microdilution, "BMD") ile MİK belirlenmesidir (ISO 20776-1) (1). EUCAST tarafından önerilen standart MİK yöntemi de, birkaç istisna dışında, ISO 20776-1 ile aynıdır ve her tür/mikroorganizma grubu için önerilen yöntem EUCAST sınır değer tablolarında belirtilmiştir (2). BMD'nin uygun olmadığı bazı durumlarda ise agar dilüsyon yöntemi kullanılmış veya yöntem değişikliği yapılmıştır. ADT sistemlerinin veya ADT için kullanılan malzemelerin üreticileri ve kullanıcıları, alternatif MİK sistemlerinin veya malzemelerin, referans yöntemle ne ölçüde uyumlu olduğunu analiz etmek isterler. Daha da önemlisi, ticari sistemler veya pozitif kan kültürlerinde kullanılan hızlı ADT cihazları dâhil olmak üzere, MİK değeri veren diğer yöntemler referans yöntem değildir ve referans yöntemle kalibre edilmiş olsalar bile referans yöntem olarak kullanılamazlar. EUCAST ayrıca, antifungal (3-5) ve antimikobakteriyel (6) duyarlılık testleri için de referans MİK yöntemleri tanımlamıştır.

MİK değeri üreten bileşen veya cihazlar için, sonuçların sıvı mikrodilüsyon referans yöntemi ile karşılaştırılmasını tanımlayan güncellenmiş bir uluslararası standart (ISO 20776-2) mevcuttur (7). Bu güncellenmiş standardın önemli bir özelliği, analizin bir parçası olarak SIR kategorilerinin yorumlanmasına dayanan "kategori uyumu" değerlendirmesinin, analiz sürecinden bilinçli olarak çıkarılmış olmasıdır. Bunun nedenleri; (i) klinik sınır değerlerin kurumlar arasında farklılık göstermesi, (ii) özellikle yeni farmakokinetik/farmakodinamik ve klinik veriler gibi destekleyici verilere ilişkin yeni bulgular ortaya çıktıkça klinik sınır değerlerin sıklıkla zaman içinde değişmesi ve (iii) analizde kullanılan izolat seçiminin standartlaştırılmasının neredeyse imkânsız olmasıdır. Kategori uyumunun değerlendirilmesi, dirençli suş oranı, direnç düzeyi ve izolatların MİK veya zon çaplarının sınır değerlere yakınlığı gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir.

Kategori uyumunun değerlendirilmesine yönelik yayımlanmış yöntemler

Her ne kadar kategori uyumu, rutin test geliştirme süreçlerinde zorunlu olmasa da, yararlı ve örneğin, test bileşenlerinde yapılan değişikliklerin değerlendirilmesi gibi durumlarda özellikle gerekli olabilmektedir. Geleneksel olarak bu değerlendirmeler Amerikan Mikrobiyoloji Derneği (American Society for Microbiology) tarafından yayımlanan Cumitech 31A rehberine dayanmaktadır (8). Bununla birlikte, EUCAST'ın (I) kategorisini "Duyarlı – artmış doz veya artmış temas" [<https://www.eucast.org/newsiandr>] olarak yeniden tanımlaması sonrasında bu yöntemler artık uygun değildir. Ayrıca CLSI, esasen EUCAST'ın "Duyarlı – artmış doz veya artmış temas" tanımı ile benzer "Duyarlı – doza bağımlı" (9) kategorisini eklemiştir ve bu durum, duyarlılık kategorilerine dayanan orijinal yöntemin artık uygun bir yöntem olmaması sonucunu doğurmuştur. Sonuç olarak, yeni kategorilerin kategori uyumu analizlerinde nasıl ele alınacağı belirsiz hâle gelmiştir.

MİK test karşılaştırmalarında temel uyum (EA) değerlendirmesi, yeni ISO rehberinde de yer almakta ve analizin zorunlu bir parçası kabul edilmektedir (ISO 20776-2). EA, referans yöntem ile elde değere eşit veya ± 1 iki kat dilüsyon aralığında olan test MİK değerlerinin oranı olarak tanımlanır. Analizde yer alan veri

noktalarının sayısına bağlı olarak, EA oranının genellikle en az %90 olması beklenir (7-9). Gerçek sistematik sapma (true bias), çoğu zaman yalnızca EA ile güvenilir bir şekilde saptanamadığından, ISO 20776-2'nin 2021 sürümünde sistematik sapmanın (bias'ın) ölçülmesi de uygulamaya konulmuştur. Sistematik sapma analizi, test yönteminin referans yöntemden sistematik olarak, daha yüksek veya daha düşük değerler üreterek, sapma gösterdiği durumları belirler.

Zon çapı-MİK veya zon çapı-zon çapı karşılaştırmaları da yapılabilmektedir; ancak bu tür karşılaştırmalarda temel uyumun nasıl değerlendirileceğine ilişkin ortak bir yaklaşım yoktur. Sınır değer ve beklenen SIR sınıflamaları aynı olduğu sürece kategori uyumu bu amaçla kullanılabilir. CLSI, zon çapı sınır değerlerini belirlemek için bu tür bir yaklaşım kullanmaktadır (9). EUCAST ise zon çapı sınır değerlerini belirlemek için farklı bir yöntem kullanmaktadır (10). Önemli bir nokta olarak, CLSI ve EUCAST sistemlerindeki duyarlılık kategorisi tanımları artık tamamen farklı olduğundan, iki sistem arasında elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında kategori uyumu hiçbir zaman kullanılamaz.

MİK verisi sunan iki kaynağın karşılaştırılmasında kategori uyumu analiz eden yöntemler, FDA (11) ve ASM (8) tarafından yayımlanmıştır. Bu yöntemler, günümüzde FDA ve CLSI tarafından sırasıyla cihaz değerlendirme ve sınır değer belirlemede kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin hiçbirisi, sınır değerleri ile ilgili güncellemeyi veya yeni duyarlılık kategorisi tanımlarının ardından ne değişiklikler yapılması gerektiği konusunu ele almamaktadır. Ayrıca FDA, onaylanmış cihazlarda sınır değerleri veya duyarlılık kategorileri değiştiğinde, kategori uyumunun tekrar çalışılmasını zorunlu tutmamaktadır.

EUCAST'a göre kategori uyumunun yeni yorumu

I kategorisinin tanımının değiştirilmesiyle birlikte, EUCAST'ta iki "duyarlı" kategori (S ve I) bulunması, geleneksel küçük uyumsuzluk (Minor discrepancy, "mD"), büyük uyumsuzluk (Major discrepancy, "MD") ve çok büyük uyumsuzluk (Very major discrepancy, "VMD") tanımlamalarını geçersiz kılmıştır. Bu nedenle, kategori uyumsuzluklarının yenilenen EUCAST kategori tanımlarına uygun bir şekilde değerlendirilebilmeleri için yeni yorumlar geliştirilmiştir. Söz konusu yorumlar, yorumların gerekçeleri ve olası klinik sonuçları Tablo 1'de ve Şekil 1a-1b'de özetlenmiştir.

		Referans/standardize edilmiş yöntem veya 'Doğru' kategori	
		Duyarlı (S veya I)	Dirençli (R)
Test ve rapor kategorisi	Duyarlı (S veya I)	Uyumsuzluk yok	Çok büyük uyumsuzluk (VMD)
	Dirençli (R)	Büyük uyumsuzluk (MD)	Uyumsuzluk yok

Şekil 1a. Kategori Uyumu Değerlendirme Matrisi (Söz konusu mikroorganizma-antibiyotik madde kombinasyonu için EUCAST sınır değerleri ile sadece 'S ve R' veya 'I ve R' kategorileri bulunması durumunda)

		Referans/standardize edilmiş yöntem veya 'Doğru' kategori		
		S (Standart doz)	I (Artmış temas/yüksek doz)	R (Dirençli)
Test ve rapor kategorisi	S (Standart doz)	Uyumsuzluk yok	Büyük uyumsuzluk (MD)	Çok büyük uyumsuzluk (VMD)
	I (Artmış temas/yüksek doz)	Küçük uyumsuzluk (mD)	Uyumsuzluk yok	Çok büyük uyumsuzluk (VMD)
	R (Dirençli)	Büyük uyumsuzluk (MD)	Büyük uyumsuzluk (MD)	Uyumsuzluk yok

Şekil 1b. Kategori Uyumu Değerlendirme Matrisi (Söz konusu mikroorganizma-antibiyotik madde kombinasyonu için EUCAST sınır değerleri ile S, R ve I kategorilerinin bulunması durumunda)

EUCAST tablolarında bazı tür-antibiyotik kombinasyonları için S, I ve R sınır değerleri bulunabilirken, bazı kombinasyonlar için sadece 'S ve R' veya 'I ve R' sınır değerleri bulunabilmektedir ve bu farklar kategori uyumu analizini etkilemektedir. Yeni tanımlara göre, her ne kadar S ve I kategorileri duyarlı olarak kabul edilse de, gerçekte S olan bir izolatin yanlışlıkla I olarak bildirilmesi, tersine kıyasla daha az ciddi kabul edilir. Gerçekte S olan bir izolatin yanlışlıkla I olarak bildirilmesi, önceki kategori uyumu ölçütlerine göre büyük uyumsuzluk (MD) olarak kabul edilirken, güncel kategori uyumu ölçütlerine göre küçük uyumsuzluk (mD) olarak kabul edilmektedir; çünkü bu tür uyumsuzluklar, eski tanımlarla ilaçla yetersiz temasa veya yetersiz tedavi dozu uygulanmasına yol açabiliyorken; yeni tanımlara göre doğru S yerine yanlış I sonucu küçük uyumsuzluk olarak kabul edilmektedir.

Kategori uyumu ile ilgili olarak, FDA/CLSI ile EUCAST arasındaki temel fark, I kategorisinin farklı yorumlanması ile ilişkilidir. FDA ve CLSI, 'orta duyarlı' ('I') kategorisinin, MİK testinin doğasında bulunan uygulama ve ölçüm değişimlerini de kapsayacak şekilde yorumunu sürdürmektedir. EUCAST ise, sınır değerlerin belirlenmesi sürecinde teste ait hataları zaten göz önünde bulundurmaktadır; bu nedenle bu tür bir 'orta duyarlı' kategorisine ihtiyaç kalmamıştır. Kısaca, CLSI bir duyarlı, bir dirençli ve bir belirsiz kategoriye sahipken, EUCAST artık iki duyarlı kategoriye ve bir dirençli kategoriye sahiptir. Bu durum, uyumsuzlukların değerlendirilmesini doğrudan etkilemektedir. CLSI, test varyasyonuna bağlı olarak gerek test sistemi gerekse referans test sonuçlarından herhangi birinin 'I' kategorisine düşmesi durumunu 'küçük uyumsuzluk' olarak tanımlar. Bu, değerlendirmenin grafiksel sunumundaki dokuz hücreden dördü için geçerli olacaktır. EUCAST için, 'küçük uyumsuzluklar' yalnızca test sonucu 'I' iken referans sonuç 'S' olduğunda ortaya çıkabilir; bu da tablonun yalnızca bir hücresinde bulunur (Tablo 1).

Tablo 1. Kategori uyumunun değerlendirilmesi için yeni EUCAST önerileri

Gerçek duyarlılık kategorisi	Test edilen / bildirilen kategori	Uyumsuzluk türü	Gerekçe	Olası klinik sonuçlar
S	S	Uyumsuzluk yok	Doğru bildirim	Yok
I	I	Uyumsuzluk yok	Doğru bildirim	Yok
R	R	Uyumsuzluk yok	Doğru bildirim	Yok
S	I	Küçük uyumsuzluk (mD)	İlaça gereksiz artmış maruz kalma	Yan etki riski, maliyet artışı
S	R	Büyük uyumsuzluk (MD)	Yanlış direnç bildirimine bağlı olarak tedavi seçeneği kaybı	Diğer tedavi seçenekleri daha yüksek maliyetli ve/veya daha toksik olabilir
I	S	Büyük uyumsuzluk (MD)	Antibiyotikle yetersiz etkileşim	Tedavi başarısızlığı ve direnç gelişimi riski
I	R	Büyük uyumsuzluk (MD)	Yanlış direnç bildirimine bağlı olarak tedavi seçeneği kaybı	Diğer tedavi seçenekleri daha yüksek maliyetli ve/veya daha toksik olabilir
R	S	Çok büyük uyumsuzluk (VMD)	Yanlış duyarlılık	Etkisiz tedavinin sürdürülmesi veya tedavinin etkisiz bir antibiyotik ile değiştirilmesi sonucu artmış tedavi yetersizliği riski
R	I	Çok büyük uyumsuzluk (VMD)	Yanlış duyarlılık	Etkisiz tedavinin sürdürülmesi veya tedavinin etkisiz bir antibiyotik ile değiştirilmesi sonucu artmış tedavi yetersizliği riski

EUCAST'a göre MİK test karşılaştırmalarında önerilen yaklaşımlar

EUCAST, MİK testlerine ait performansların karşılaştırılmasında ISO 20776-2 (2021) standardının kullanılmasını desteklemektedir. EUCAST önerileri Tablo 2'de sunulmaktadır (1,10). Her iki teste ait MİK verisi serileri mümkün olduğunca geniş konsantrasyon serilerini içermeli, düşük veya yüksek konsantrasyonlarda karşılaştırmayı etkileyecek şekilde kesik ("truncated") MİK değerleri içermemelidir. Örneğin, bir antibiyotik için referans test ile test edilen en düşük konsantrasyon 0.03 mg/L iken, karşılaştırılan test için test edilen en düşük konsantrasyon 0.125 mg/L ise, referans yöntem ile elde edilen 0.03 ve 0.06 mg/L değerlerinin diğer test yöntemi ile doğrudan karşılaştırması yapılamaz. Bu nedenle ideal olan, referans yöntem ve test yönteminin düşük konsantrasyonlarda ' $\leq$ ' ve yüksek konsantrasyonlarda '>' sonuçları engelleyecek şekilde, mümkün olduğunca geniş konsantrasyon serilerini içermeleridir. MİK-MİK karşılaştırmalarında kategori uyumunun rutin bir yeri yoktur; temel uyum ve sistematik sapma (bias) analizleri ISO 20776-2'de tanımlandığı şekilde her zaman yapılmalıdır.

Tablo 2. EUCAST Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Karşılaştırmalar için Önerilen Değerlendirme Yaklaşımları

Karşılaştırma	Amaç	Analiz	Notlar
Test ^a MİK – Referans ^b MİK	Ticari MİK cihazlarının validasyonu	Temel uyum ve sistematik sapma (bias) analizi ISO 20076-2:2021 ^c	Kategori uyumu kullanılmamalıdır
Test MİK – Standardize edilmiş ^d MİK	Ticari MİK cihazlarının validasyonu	Temel uyum ve sistematik sapma (bias) analizi ISO 20076-2:2021	Kategori uyumu kullanılmamalıdır
Test MİK – ticari test MİK	Karşılaştırma önerilmez	Önerilmez	Test daima referans yöntem veya standardize edilmiş MİK yöntemi ile karşılaştırılmalıdır
Yeni ticari test MİK – kullarımdaki ticari test MİK	Testte veya test malzemelerinde oluşan potansiyel malzeme veya üretici değışiklikleri	Temel uyum ve sistematik sapma (bias) analizi ISO 20076-2:2021	Bu yaklaşım, yöntemlerin geçerliliğini değerdendirmez; ancak aralarındaki sistematik farklılıkları ortaya koyabilir
Disk difüzyon zon çapı – Referans MİK veya Test zon çapı – Standardize edilmiş zon çapı	Malzeme değıştirilirken yerel disk difüzyon yönteminin validasyonu	EUCAST tarafından tanımlandığı şekliyle kategori uyumu	Bu tip karşılaştırmalarda temel uyumun nasıl değerdendirileceğine ilişkin ortak yaklaşım bulunmamaktadır

^a Test terimi, resmi referans yöntem veya standart yöntem olarak tanımlanmayan herhangi bir yöntemi ifade eder.

^b Referans MİK yöntemi, ISO 20076-1:2019'da tanımlanan ve EUCAST Referans MİK yöntemi olarak kabul edilen yöntemdir.

^c FDA, ISO 20076-2:2021 standardını henüz kullanmaya başlamamıştır (10).

^d Standardize edilmiş MİK yöntemi, ISO 20076-1:2019 standardında bulunmayan fakat kabul edilmiş ve yayımlanmış yöntemleri kapsar; örneğin anaerob bakteriler için agar difüzyon yöntemi.

EUCAST, hangi analiz yönteminin (temel uyum, kategori uyumu ya da her ikisi) kullanılacağından bağımsız olarak, referans testlerle belirlenmiş hem duyarlı hem de dirençli izolatların karşılaştırma çalışmasına dâhil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Söz konusu mikroorganizma-antibiyotik kombinasyon için uygunsa, MİK değeri, epidemiyolojik cut-off (ECOFF) değeri(ler)ine ve klinik sınır değeriye yakın olan izolatların da çalışmaya dâhil edilmesi önemlidir.

Tartışma

Antibiyotik duyarlılık testlerini karşılaştırma yöntemlerini kullananlar, kullanılan sistemlerin ve ADT için kullanılan malzemelerin sınırlılıklarının farkında olmalıdır. Mevcut tüm karşılaştırma yöntemleri belirli kısıtlamalara sahiptir ve bu nedenle pratik çözümler geliştirilmiştir. ISO 20076-2 sürümünde, kategori uyumu, tek başına karşılaştırmalı test performansının bir ölçütü olmadığı gerçeğini dikkate alan pratik bir yaklaşımla kapsam dışı bırakılmıştır.

Temel bir sorun, mevcut referans yöntemin (ISO 20076-1) ve standardize edilmiş diğer tüm yöntemlerin, laboratuvar testleri için arzu edilenden belirgin ölçüde daha yüksek test varyasyonuna sahip olmasıdır (12, 13). Bazı bileşenlerin tam olarak standardize edilmediği (ve olasılıkla edilemeyeceği) biyolojik bir sistemde bu

tür değişimler (varyasyon) beklenebilir. Bununla birlikte, antibiyotik aktivitenin ölçümünde daha düşük test varyasyonuna sahip başka bir sistem henüz geliştirilmemiştir. Test varyasyonunun yeterince anlaşılması, özellikle terapötik izlemin tek bir MİK değerine dayandığı durumlarda, hasta bakımını olumsuz etkileyebilir (13).

MİK testleri için ikinci bir sorun, ölçümlerin yapıldığı ölçeğin görece kaba olmasıdır. Laboratuvarda hazırlanması en basit dilüsyon şeması olması nedeniyle iki kat dilüsyon ölçeği 'hassas' bir ölçek gibi görünse de, bu ölçekte elde edilen veriler, altta yatan log-normal dağılım geçerliliğini koruduğu hâlde, grafiksel olarak çarpık görünebilir. Zon çapı ölçümleri için ölçek daha hassastır, ancak kalite kontrol suşları için zon çapı hedeflerinin ve aralıklarının belirlenmesinde görüldüğü gibi, rastgele hatalara bağlı ölçüm değişkenliği ("assay variance") burada da önemli bir faktördür (10).

Karşılaştırma yöntemlerini geliştiren kuruluşlar bu sorunların farkındadır ve analizlerinde bunların etkisini en aza indirmeye çalışmışlardır (8,11). Örneğin, MİK test karşılaştırmalarında temel uyum, her iki testin ölçüm değişkenliğinin her zaman ± 1 iki kat dilüsyon sınırları içinde olduğu varsayımına dayanır; ancak pratik deneyim bunun her zaman geçerli olmadığını göstermektedir. Bu aralık, üç tane iki kat dilüsyon aralığından daha geniş (sıklıkla) ya da daha dar (nadiren) olabilir. Bununla birlikte, karşılaştırma yapılmadan önce her iki testin gerçek ölçüm değişkenliğini tam olarak ortaya koymak için gerekli tüm çalışmaları yürütmek pratik değildir. Bu nedenle, temel uyum için eşik olarak %100 yerine ≥ 90 eşiğinin seçilmesi kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

Temel uyum ve kategori uyumunu içeren tüm karşılaştırmalar, yukarıda açıklanan ve kısıtlı sayıda antibiyotik konsantrasyonunun test edilmesine bağlı olarak, düşük konsantrasyonlarda ' $\leq$ ' ve yüksek konsantrasyonlarda ' $>$ ' olarak ifade edilen ölçek dışı kesik MİK değerleri ("truncated values"), nedeniyle daha da karmaşık hâle gelmektedir. Kuruluşlar, ölçek dışı değerlerin analizlerde ele alınıp alınmayacağı veya nasıl ele alınacağı konusunda farklı yaklaşımlar benimsemektedir. Örneğin FDA, ölçek dışı sonuçların dâhil edildiği ve edilmediği analizlerin nasıl yapılacağına ilişkin yol göstermektedir (10). ISO standardı ise ölçek dışı değerlerin belirli şekillerde hesaba katılmasını savunmaktadır (7). Bu analitik araçları kullananların bu değişimlerin farkında olması gerekmektedir. EUCAST, yöntem değerlendirmesinde kesik MİK değeri serilerinden mümkün olduğunca kaçınılmasını önermektedir.

Özetle, EUCAST burada, duyarlılık kategorilerindeki tanım değişikliklerine göre uyarlanmış, EUCAST test yöntemleri ve yorumlarının bulunduğu tüm mikroorganizmalar için uygulanabilir olan bir kategori uyumu değerlendirme şeması sunmaktadır.

Kaynaklar

1. International Organization for Standardization. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility devices —Part 1: Reference methods for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against bacteria involved in infectious diseases (ISO 20776-1:2019). Geneva: ISO; 2019.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf. Accessed June 2025.
3. EUCAST. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. EUCAST Definitive Document E.Def 7.4 (2023). https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_E.Def_7.4_Yeast_definitive_revised_2023.pdf. Accessed June 2025.

4. EUCAST. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. EUCAST Definitive Document E.Def 9.4. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Files/EUCAST_EDef_9.4_method_for_susceptibility_testing_of_moulds.pdf. Accessed June 2025.
5. Arendrup MC, Kahlmeter G, Guinea J, Meletiadis J, the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*. Clin Microbiol Infect 2021; 27:55-60.
6. Schön T, Werngren J, Machado D et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates - the EUCAST broth microdilution reference method for MIC determination. Clin Microbiol Infect 2020;26:1488-92.
7. International Organization for Standardization. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility devices — Part 2: Evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices against reference broth micro- dilution (ISO 16256-1:2021). Geneva: ISO; 2021.
8. Clark RB, Lewinski MA, Loeffelholz MJ, Tibbets RJ. Verification and validation of procedures in the clinical microbiology laboratory. Washington DC: ASM Press; 2009.
9. CLSI. Development of in vitro susceptibility test methods, breakpoints and quality control parameters. 6th ed. CLSI guideline M23. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M23%20ED6:2023&scope=user>. Accessed June 2025.
10. EUCAST. Procedure for establishing zone diameter breakpoints and quality control criteria for new antimicrobial agents. SOP 9.4. https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/eucast_SOPs/SOP_9/EUCAST_SOP_9.4_Disk_diffusion_breakpoints_and_QC_final_250710.pdf
11. FDA. Class II special controls guidance document: Antimicrobial susceptibility test (AST) systems. Division of Microbiology Devices, Center for Devices and Radiological Health. Food and Drug Administration, Washington DC. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/antimicrobial-susceptibility-test-astsystems-class-ii-special-controls-guidance-industry-and-fda>. Accessed June 2025.
12. Mouton JW, Meletiadis J, Voss A, Turnidge J. Variation of MIC measurements: The contribution of strain and laboratory variability to measurement precision. J Antimicrob Chemother 2018; 73:2374—9. <https://doi.org/10.1093/jac/dky232>
13. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J. MIC-based dose adjustment: Facts and fables. J Antimicrob Chemother 2018;73:564—8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx427>

Antibiyotik duyarlılık testlerinin kalite kontrolü için önerilen kalite kontrol suşları ve bilinmesi gerekenler



Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

SBÜ. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Antibiyotik duyarlılık testleri için kullanılan kalite kontrol (KK) suşlarının listesi dünyada en yaygın kullanılan standartlardan "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" ve "The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından yayımlanmaktadır. EUCAST ve CLSI KK zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'leri uyumlu hale getirmek için iş birliği yapmaktadır; bununla birlikte KK aralıkları, KK aralığının belirlenmesinde kullanılan veriler ve çalışma tasarımına bağlı olarak küçük farklılıklar gösterebilmektedir. Disk difüzyon yönteminde, bazı antibiyotikler için EUCAST ve CLSI arasında disk içeriği farklılıkları da bulunmaktadır. Laboratuvarımızda kullandığımız standarda göre disk içerikleri belirlenmeli ve ilgili diskin zon çapları ve MİK değerleri ile değerlendirme yapılmalıdır.

Ülkemizde rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde EUCAST kullanılmakta olup rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde EUCAST'ın önerdiği KK suşları Tablo 1'de yer almaktadır. EUCAST, bazı özellikli antibiyotikler için farklı KK suşlarının da rutin çalışmaya dahil edilmesini önermektedir (Tablo 2). β -laktam ve β -laktamaz inhibitör kombinasyonlu antibiyotiklerin KK çalışmalarında hem duyarlı bir KK suşunun hem de β -laktamaz üreten bir KK suşunun kullanılması önerilmektedir (Tablo 3).

Tablo 1. Rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde bakteri/grup için önerilen kalite kontrol suşları

Bakteri/Grup	Önerilen Kalite Kontrol Suşu
Enterobacterales	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212
Streptokok grupları A, B, C ve G	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
Viridans grup streptokoklar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
Anaerob bakteriler	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 <i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Pasteurella</i> spp.	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
<i>Campylobacter jejuni</i> ve <i>C. coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619

Tablo 1. Rutin antibiyotik duyarlılık testlerinde bakteri/grup için önerilen kalite kontrol suşları

Bakteri/Grup	Önerilen Kalite Kontrol Suşu
<i>C. diphtheriae</i> ve <i>C. ulcerans</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ve <i>A. urinae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Kingella kingae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
<i>Aeromonas</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853

Tablo 2. Ana kalite kontrol suşu ile test edilemeyen antibiyotikler için önerilen kalite kontrol suşları

Antibiyotik / Test	Bakteri	Önerilen Kalite Kontrol Suşu
Kolistin (MİK)	Enterobacterales <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp.	<i>E. coli</i> NCTC 13846 (<i>mcr-1</i> pozitif)
Trimetoprim-sülfametoksazol (MİK ve zon çapı)	<i>Acinetobacter</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp. <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922
Roksitromisin (MİK)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766
Minosiklin (MİK)	<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
Teikoplanin (MİK)	<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grup streptokoklar	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
Trimetoprim (MİK)	<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
Benzilpenisilin (MİK)	<i>Pasteurella</i> spp. <i>Kingella kingae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619
Siprofloksasin (MİK)	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Corynebacterium ulcerans</i> <i>Aerococcus sanguinicola</i> <i>Aerococcus urinae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
Eritromisin (MİK)	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
Tetrasiklin (MİK)	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213

Tablo 3. β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları için KK suşlarının özellikleri

Kalite Kontrol Suşu	Özellik / Kullanım amacı	Test edilebilecek antibiyotikler
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218	TEM-1 β -laktamaz üreten (ESBL değil); inhibitör bileşeni kontrolü	Amoksisilin klavulanik asit Ampisilin-sulbaktam Seftolozan-tazobaktam Piperasilin-tazobaktam Tikarsilin-klavulanik asit
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	SHV-18 ESBL üreticisi	Aztreonam-avibaktam Seftazidim-avibaktam Seftolozan-tazobaktam Piperasilin-tazobaktam
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-2814	KPC-3, SHV-11 ve TEM-1 üreticisi	İmipenem-relebaktam Meropenem-vaborbaktam
<i>Escherichia coli</i> NCTC 13353	β -laktamaz pozitif referans suş	Sefepim-enmetazobaktam
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	Zayıf β -laktamaz üreticisi	Amoksisilin-klavulanik asit

Rutin aerob bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi için KK suşları açısından dikkat edilmesi gereken özel durumlar**1. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853**

- Ca^{2+} ve Mg^{2+} konsantrasyonları arttıkça aminoglikozitlere duyarlılık azalır.
- Tekrarlayan pasajlarda spontan mutasyon gelişebilir ve *P. aeruginosa*'ya etkili penisilinlere (örn. karbenisilin) karşı artan direnç gösterebilir.
- Zn^{2+} konsantrasyonu çok yüksek olduğunda karbapenemlere duyarlılık azalır.
- Özellikle imipenemin stabilitesini test etmek için kullanılır.

2. β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyon antibiyotiklerin stabilitesini test etmek için kullanılan KK suşları

- *E. coli* ATCC 35218 veya *K. pneumoniae* ATCC 700603

β -laktam kombinasyon antibiyotikleri (örn. amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit ve piperasilin-tazobaktam) test edilirken bir veya daha fazla antibiyotik rutin çalışmaya dahil edilmelidir.

- *E. coli* NCTC 13353, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705, *K. pneumoniae* ATCC 2814 ve *A. baumannii* NCTC 13304 sefalosporin ve karbapenem kombinasyonlarını içeren β -laktam kombinasyon antibiyotikleri test edilirken bir veya daha fazla kombinasyonlu antibiyotik rutin çalışmaya dahil edilmelidir.
- Bu bakteriler β -laktamaz taşıyan plazmidi kaybedip β -laktam antibiyotiklere duyarlı hale gelebileceğinden, bakterinin pasajı olarak verdiğince az yapılmalı ve en az ≤ -60 °C'de stoklanmalıdır.
- KK suşunu doğrulamak için, suş dondurulmuş veya liyofilize stok kültürden ilk kez pasajlandığında, hem bir β -laktam antibiyotiğinin hem de bir β -laktamaz inhibitör kombinasyonunun eş zamanlı olarak disk

difüzyon veya MİK testi yapılmalıdır. Tek β -laktam antibiyotik için aralık içinde sonuçlar elde edilmesi, KK suşunun β -laktam kombinasyonları için güvenilir olduğunu gösterir.

3. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

- Besiyerinde artmış timidin miktarları, bakterilerde folat sentezini kesintiye uğratarak etki gösteren sülfonamidler, trimetoprim ve trimetoprim-sülfametoksazolün aktivitesini engeller (izolatlar bu antibiyotiklere karşı yalancı dirençli görünebilir).
- Enterokoklar, ekzojen timini (timidin fosforilazın timidin üzerindeki enzimatik etkisi sonucu oluşan ürün) kullanabilme yeteneğine sahiptir ve bu ilaçların antibakteriyel etkisinden kaçabilirler; bu nedenle ortamda anlamlı miktarda timidin veya timin varsa dirençli gibi görünebilirler.
- Kan bileşenleri içeren besiyerleri (timidin fosforilaz içeren at kanı hariç), artmış timidin konsantrasyonları içerir; bu durum sülfonamidler, trimetoprim ve trimetoprim sülfametoksazol için yalancı dirençle sonuçlanabilir.
- Daptomisin için sıvı mikrodilüsyonda katyon içeriğinin uygunluğu değerlendirilmelidir.
- Tedizolid disk difüzyon uç noktalarının okunmasına yönelik personel eğitimi ve değerlendirmesine yardımcı olmak için ek KK suşu kullanılması önerilir.

4. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

- Ortam pH'sı çok düşük olduğunda, disk difüzyon ile klindamisin ve makrolidler/ketolidlere duyarlılık azalır. pH'yı düşüren CO₂ inkübasyonundan kaçınılmalıdır.

5. *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. faecalis* ATCC 29212

- Ortam pH'sı çok düşük olduğunda, MİK testlerinde klindamisin ve makrolidler/ketolidlere duyarlılık azalır. CO₂ inkübasyonundan kaçınılmalıdır.
- Ca²⁺ içeriği düşük olduğunda *S. aureus* ATCC 29213 için daptomisin MİK'i çok yüksek; Ca²⁺ içeriği yüksek olduğunda *E. faecalis* ATCC 29212 için MİK çok düşük bulunur.
- S. aureus* ATCC 29213 bir β -laktamaz üreticisidir ve aşırı inokülasyon MİK'lerde artışa yol açabilir.

6. *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619

- İnokulum kaynağı çok eskiyse ve çok sayıda canlı olmayan hücre içeriyorsa, daha düşük MİK'ler veya zayıf üreme görülebilir.

Kalite Kontrol Suşlarının Seçiminde Dikkat Edilecek Konular

- Mümkün olduğunca hastanenin epidemiyolojik verilerine sahip ya da onlara benzeyen KK suşları seçilmeli ve test edilmelidir.
- Dünyada yaygın olarak görülen direnç mekanizmalarını içeren KK suşları tercih edilmelidir.
- MİK testleri yapılırken, KK suşu test edilen antibiyotiğin klinik sınır değerleri için yeterli değilse çalışmalara test dilüsyonlarını kapsayacak başka bir KK suşu eklenmelidir.
- KK suşlarının inkübasyonuna uygun sıcaklıkta etüvler kullanılmalıdır.

- KK suşlarının kaçınıcı pasajının yapıldığı kayıt edilmeli ve önerilere göre pasajlanmış olan izolatlar kullanılmalıdır.
- Derin dondurucuların çalışma performansı kayıt altına alınmalıdır.
- Ticari otomatize antibiyotik duyarlılık test sistemleri kullanıldığında, KK için üreticinin talimatları dikkate alınmalıdır. Eğer elinizdeki suşlar ile uyumlu değilse firmadan bu suşların sağlanması istenmelidir.

Kalıcı stok kültürleri: uzun süreli saklama için dondurma veya liyofilizasyon

Kalite kontrol suşlarının saklanması üretici firma önerileri dikkate alınmalıdır. Burada genel KK suşu saklama kurallarından bahsedilecektir. Bu konuda tekrarlayan pasajlardan veya kaynağı bilinmeyen izolatlardan stok kültürü hazırlanmamalıdır.

Stok kültürler için %15 gliserol içeren Brucella buyyon tercih edilmelidir. Gliserollü buyyon örneği etiketlenip üzerine ekim tarihini not edilir ve bu şekilde 2–8°C'de 1 yıla kadar saklanabilir. Küçük ölçeklerle endorf tüplerin hazırlanması stoklamada kullanışlı olur.

Stok kültürlerin hazırlanması

Stok bakteri suşu %5 koyun kanlı agar veya seçici olmayan başka bir besiyerine pasajlanır ve 35°C'de bir gece inkübe edilir. Saf olduğundan emin olduktan sonra suş ikinci kez pasajlanmalıdır. İkinci pasajdaki üremeler stoklanabilir. Stoklamada %15 gliserollü Brucella buyyonun içine yoğun miktarda bakteri toplanmalıdır. Hazırlanan uzun süreli stok kültürler -60°C veya daha düşük sıcaklıklarda saklanmalıdır. Bu şekilde yaklaşık en az 3 yıla kadar saklanabilir. Üreme sorunu olmayan bakteriler için antibiyotik duyarlılık test sonuçları 5 yıla kadar geçerliliğini koruyabilir. Buna karşın *S. pneumoniae* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi daha az dayanıklı ve güç üreyen bakteriler 3 yıl kadar yaşayamayabilirler. Bazı direnç özelliklerinin korunması için ise %15 gliserollü Brucella buyyona antibiyotik eklenmesi de önerilir. Örneğin, penisilinaz üreten *N. gonorrhoeae* suşlarının saklanması için buyyona penisilin stok çözeltisi eklenmesi yararlı olur. Diğer bir yöntem de suşların liyofilize halde veya Microbank gibi ticari saklama sistemlerinde saklanmasıdır.

Bir diğer önemli nokta, özellikle plazmid aracılı direnç taşıyan bazı KK suşlarının (örn. *E. coli* ATCC 35218, *E. coli* NCTC 13353, *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 ve *A. baumannii* NCTC 13304) rutin KK testlerinde kullanılmadan önce stoktaki bakterinin stabilitesi test edilmelidir.

Stoktan kullanım için pasaj hazırlamak

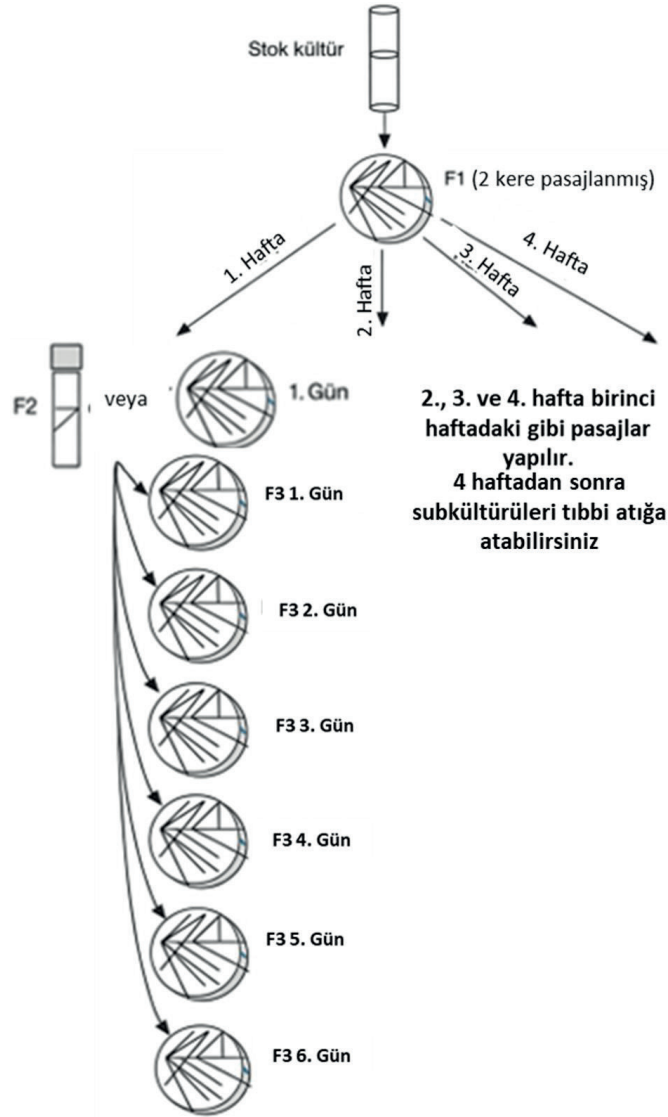
Stok kültür içeren endorf tüpünden az miktarda donmuş süspansiyon alınır ve uygun agar plaklarına pasaj yapılır (kolay üreyen KK suşları için triptik soy veya kanlı agar; güç üreyen KK suşları için kanlı agar veya çikolata agar tercih edilebilir). Tüpten steril öze ile süspansiyonun üst yüzeyi kazınır, eğer tüp derin dondurucudan 1 dakikadan kısa süre çıkarılır ve çözülme olmazsa, tekrar dondurucuya konabilir. Tüp tamamen çözdürülmüş ise pasaj yapıp tüp atılmalıdır. Bakteri üreme özelliklerine uygun olarak inkübe edilir. Aşağıdaki şekle göre hazırlanan pasajlar F1 olarak isimlendirilir (donmuş veya liyofilize stoktan ilk pasaj). F1 adı verilen stok kültürler, antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılmadan önce iki kez pasajlanmış olmalıdır.

F1 kültürü bakterinin özelliklerine uygun şekilde 2–8°C'de en fazla 4 hafta saklanabilir. 4 hafta sonunda F1 kültürü atılıp yeni bir stok kültürden işlem yeniden başlatılmalıdır. *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 51299 ve *S. pneumoniae* ATCC 49619 için her 2 haftada bir yeni F1 pasaj hazırlanmalıdır. Bu suşlarda 2 haftadan uzun KK sonuçları aralık dışında çıkabilir.

Çalışma pasajları

Her hafta, rutin KK testleri için F1'den agara ekim yapılmalı ve bakteriye uygun olan koşullara göre inkübasyon yapılmalıdır. Pasajların mutlaka saflığı kontrol edilmelidir. Her gün, bir önceki günün pasajı kullanılarak rutin KK testleri için yeni bir pasaj hazırlanmalıdır. Bu işlem en fazla 7 güne kadar tekrarlanmalıdır. F3 pasaj sayısı, laboratuvarın KK test programına göre planlanmalıdır.

KK suşlarının kolonileri, hasta izolatlarının test edildiği standart yöntemlere göre ve hasta izolatları ile eş zamanlı test edilmelidir.



Şekil 1. Kalite kontrol suşlarının stoklanması ve pasajlarının hazırlanması

Kalite Kontrol Suşları ile Koloni Sayımı

Laboratuvarda uygun inokulum konsantrasyonunu doğrulamak için CLSI en az üç ayda bir koloni sayımı yapılmasını önermektedir. Bu işlem için *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmalı ve aşağıda belirtildiği şekilde disk difüzyon testi uygulanmalıdır.

- İnokulum 0,5 McFarland standardına ($\sim 1 \times 10^8 - 2 \times 10^8$ CFU/ml, *E. coli* ATCC 25922 için) ayarlandıktan sonra, süspansiyondan 10 µl, 990 µl steril serum fizyolojik (%0,85–0,9 NaCl) veya uygun bir besiyerine aktarılır (1:100 dilüsyon).

- Vorteks ile süspansiyon homojenize edildikten sonra, ikinci bir 1:100 dilüsyon hazırlanır; bunun için süspansiyondan 10 µl, 990 µl steril fizyolojik veya besiyeri içeren yeni bir tüpe aktarılır.
- Vortekslendikten sonra uygun bir agar besiyerine 50 µl ekim yapıp inkübe edilir. İnkübasyon sonunda plakta yaklaşık 50–100 koloni oluşması beklenir.

Kaynaklar

1. Carroll, KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R and Richter SS. (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology* (13th ed. Section 7.2: Disk diffusion testing, Volume 1. P: -7.2.1-7.2.19). ASM Press, 2023
2. Carroll, KC, Pfaller MA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R and Richter SS. (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology* (13th ed. Section 7.2: 7.20 Quality Assurance Measures for Antimicrobial Susceptibility Testing, Volume 1. P:7.20.1- 7.20.16). ASM Press, 2023
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST Version 16.0, valid from 2026-01-01
4. CLSI. 2025. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd ed. CLSI Supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.

Bir Olgumuz Var: Dirence Karşı Umut...



Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Bitki Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Enterococcus faecium, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hastane enfeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biridir. Normalde sağlıklı bireylerin gastrointestinal florasında bulunan enterokoklar, hastane ortamında uygun koşullar oluştuğunda endokardit, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Enterokoklar, çok sayıda antibiyotiğe karşı doğal direnç göstermeleri ve direnç genlerini kolaylıkla kazanabilmeleri nedeniyle klinik açıdan önemli patojenler arasında yer almaktadır. Son on yılda vankomisin ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, vankomisine dirençli enterokokların (VRE) prevalansında belirgin bir artışa yol açmıştır. Buna paralel olarak, yeni ve son seçenek antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları, VRE enfeksiyonlarının tedavisini giderek daha karmaşık hale getirmektedir(1,2).

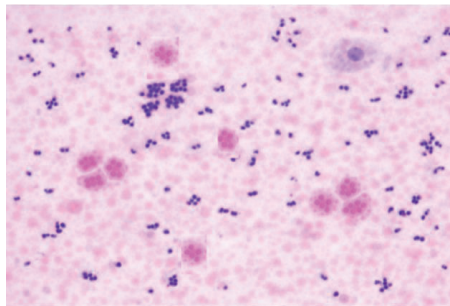
Olgu Sunumu

Otuz iki yaşında kadın hasta, motosiklet kazası sonrası gelişen pelvik kırık ve yaygın yumuşak doku hasarı nedeniyle Acil Servis'e başvurmuştur. İlk değerlendirme sonrasında yara debridmanı uygulanmış ve doku perfüzyonunu desteklemek amacıyla hiperbarik oksijen tedavisi planlanmıştır. Takiben ortopedi ekibi tarafından ameliyata alınan hastaya sağ taraf hemipelvektomi uygulanmıştır. Cerrahi müdahale sonrası hasta yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve ampirik olarak piperasilin-tazobaktam ile klindamisin tedavisi başlanmıştır.

Cerrahi müdahaleden üç gün sonra hastada 39°C ateş gelişmiştir. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı 16.700/mm³ (nötrofil oranı %88), ALT 30 IU/mL, AST 22 IU/mL, ALP 48 IU/L, total protein 5,4 g/dL, albümin 2,8 g/dL, üre 40 mg/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, total bilirubin 0,3 mg/dL, direkt bilirubin 0,1 mg/dL, prokalsitonin 58 ng/mL ve CRP 72 mg/L olarak saptanmıştır.

Klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları doğrultusunda sepsis ön tanısı ile yara sürüntüsü ve iki set kan kültürü alınmıştır. Antibiyotik tedavisi meropenem ve vankomisin olarak yeniden düzenlenmiştir.

Gram Boyama ve Kültür



Şekil 1. Yara sürüntüsü gram boyamasında çok sayıda polimorfonükleer lökosit, gram pozitif koklar ve az sayıda epitel hücresi görülmüştür. (Q skoru: 2)

Kan kültürü sistemi (BD BACTEC™ FX, Becton Dickinson, ABD) inkübasyonun 22. saatinde pozitif sinyal vermiştir. Pozitif şişeden hazırlanan preparatın Gram boyamasında gram pozitif kokların görülmesi üzerine, sonuç panik değer olarak klinik ile paylaşılmıştır.

Yara sürüntüsü ve kan kültürü örnekleri, standart mikrobiyolojik yöntemlere uygun olarak konvansiyonel besiyerlerine ekilmiş ve inkübasyon sonrası üreyen koloniler, matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) kullanılarak (Bruker MALDI Biotyper® CA System, ABD) tanımlanmıştır. Her iki örnekte de üreyen koloniler *Enterococcus faecium* olarak tanımlanmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

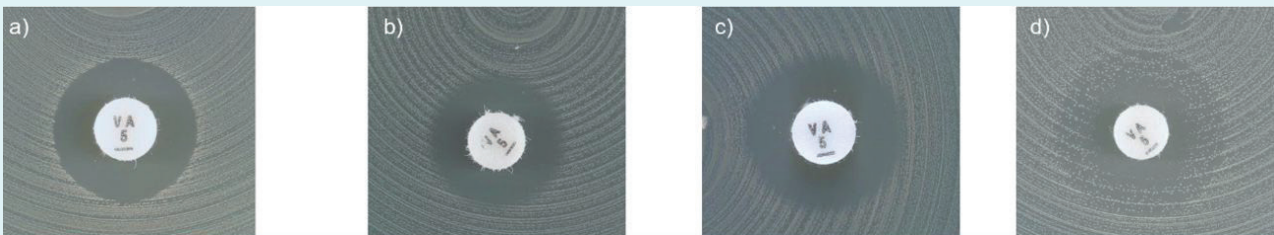
Her iki örnekte üreyen *E. faecium* izolatı için antibiyotik duyarlılık testi BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile çalışılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Otomatize Sistem Antibiyotik Duyarlılık Sonucu

Antibiyotik	MİK	Yorum
Ampisilin	≥32	R
Yüksek Düzey Gentamisin Direnci	-	POZİTİF
Levofloksasin	≥8	R
Linezolid	2	S
Teikoplanin	≥32	R
Vankomisin	≥32	R
Tigesiklin	0,5	S

Soru 1. Enterokoklarda vankomisin duyarlılığının belirlenmesinde EUCAST hangi yöntemleri önermektedir? Disk difüzyon yöntemi kullanılabilir mi ve değerlendirmede dikkat edilmesi gereken durumlar nelerdir?

Yanıt. EUCAST enterokoklarda vankomisin duyarlılığının belirlenmesinde disk difüzyon ya da sıvı mikrodilüsyon yöntemini önermektedir(3). Disk difüzyon yöntemi stafilokoklarda vankomisin direncinin belirlenmesinde uygun bir yöntem değilken, enterokoklarda direncin saptanmasında güvenle kullanılabilir. Bununla birlikte, EUCAST tarafından önerilen özel okuma kuralına dikkat edilmelidir. Vankomisine duyarlı *E. faecalis* ve *E. faecium* keskin zon sınırı oluştururlar ve inhibisyon zon çapı içinde koloniler gözlenmez. Zon sınırlarını plağa arkadan gelen bir ışık ile (plak ışığa doğru tutularak) incelemek gerekmektedir. Eğer vankomisin zon sınırları belirsizse, inhibisyon zonu içinde koloniler gözleniyorsa veya emin olunamıyorsa, zon çapı ≥ 12 mm olsa bile polimeraz zincirleme tepkimesi (PZT) ile doğrulama testi yapılmalı veya izolat vankomisine dirençli olarak bildirilmelidir (Şekil 2). İzolatlar 24 saat inkübasyon süresi dolmadan duyarlı olarak bildirilmemelidir.



Soru 2. Olgumuzda *E. faecium* izolatı vankomisin ve teikoplanine dirençli idi. Bu direnç profili hangi moleküler mekanizma ile açıklanabilir? Enterokoklarda antibiyotik duyarlılık testinde vankomisine dirençli, teikoplanine duyarlı bir direnç paterni olabilir mi? Böyle bir durumda nasıl bildirim yapılmalıdır?

Yanıt. Enterokoklarda glikopeptid direncinden sorumlu mekanizma çoğunlukla plazmid kaynaklı VanA ve VanB ligazlara bağlıdır (4). Bunlar peptidoglikanın ucundaki D-Alanin'i D-Lactat ile değiştirmektedir. Bu değişiklik glikopeptidlerin hedefe bağlanmasını azaltır. VanA üreten suşlar hem vankomisin hem de teikoplanine direnç oluştururken, VanB üreten suşlar teikoplanine duyarlıdır. Daha az sıklıkta görülen diğer Van enzimleri; VanD, VanE, VanG, VanL, VanM ve VanN'dir. *E. gallinarum* ve *E. casseliflavus*' da kromozomal VanC enzimleri bulunur. VanC düşük düzeyde vankomisin direncine (MİK 4-16mg/L) yol açar ancak enfeksiyon kontrolü açısından önemli kabul edilmez (Tablo 2).

İzolatımızdaki direnç profili VanA fenotipi ile uyumludur. Eğer izolat vankomisine dirençli, teikoplanine duyarlı (VanB fenotipi) olsa idi sonuç raporuna tedavi sırasında teikoplanine karşı direnç gelişebileceğine ilişkin bir uyarı notu eklenmesi gerekirdi.

Soru 3. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozit direnci (HLAR) neden önemlidir? Nasıl değerlendirilir?

Yanıt. Enterokoklar aminoglikozitlere doğal olarak dirençlidir. Bu nedenle tedavide genellikle penisilin veya glikopeptidlerle birlikte kullanılır. Yüksek düzey aminoglikozitlere direnç yok ise aminoglikozitler ile penisilin veya glikopeptidler arasında sinerji görülebilir. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin ayrı ayrı değerlendirilir (3).

Yüksek düzey gentamisin direnci.

Negatif test: Gentamisin MİK değeri ≤ 128 mg/L veya zon çapı ≥ 8 mm (30 µg gentamisin diski ile) olan izolatlar (Sinerji sağlanır)

Pozitif test: Gentamisin MİK değeri >128 mg/L veya zon çapı <8 mm (30 µg gentamisin diski ile) olan izolatlar

Yüksek düzey streptomisin direnci

Gentamisine yüksek düzeyde dirençli olan izolatlar streptomisine yüksek düzeyde dirençli olmayabilir. Streptomisin ile tarama testi yapılabilir.

Negatif test: Streptomisin MİK değeri ≤ 512 mg/L veya zon çapı ≥ 14 mm (300 µg streptomisin diski ile) olan izolatlar (Sinerji sağlanır)

Pozitif test: Streptomisin MİK değeri > 512 mg/L veya zon çapı <14 mm (300 µg streptomisin diski ile) olan izolatlar.

Tablo 2. Enterokoklarda glikopeptidlere direnç fenotipleri

Direnç	Kazanılmış								İçsel
	Yüksek		Değişken	Orta	Düşük				
Fenotip	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC
Vankomisin MİK (mg/L)	64-1000	>256	4-1000	64-128	8-32	≤16	8	16	2-32
Teikoplanin MİK (mg/L)	16-512	96	0.5-1	4-64	0.5	Duyarlı	≤0.5	≤0.5	0.5-1
Değişiklik	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser
Bulunduğu Yer	P veya K	P veya K	P veya K	P veya K	K	K	K	P	K
Geçiş	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır
İfade	I	I	I	Y veya I	I	I	I	Y	Y veya I
En sık bulunduğu türler	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>

P: plazmid; K:kromozom; I: indüklenebilir; Y: yapısal.

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları doğrultusunda hastanın tedavisi linezolid (12 saatte bir 600 mg IV) ve meropenem (8 saatte bir 2 g IV) olarak yeniden düzenlenmiştir. Buna karşın tedavinin yedinci gününde klinik iyileşme izlenmemesi üzerine kültür işlemleri tekrarlanmış ve yeniden *E. faecium* üremesi saptanmıştır.

İkinci kez otomatize sistem ile yapılan antibiyotik duyarlılık testinde ise linezolid için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 4 mg/L (duyarlı) bulunmuştur. Klinik başarısızlık göz önüne alınarak, linezolid duyarlılığı gradiyent test (E-test) ile tekrar değerlendirilmiş ve MİK değeri 8 mg/L (dirençli) bulunmuştur. Bunun üzerine 10. günde linezolid tedavisi kesilip daptomisin tedavisine (10 mg/kg/doz IV her 24 saatte bir) başlanmıştır.

Soru 4. İkinci yapılan antibiyotik duyarlılık testinde enterokoklar için beklenmedik bir direnç profili var mıdır?

Yanıt: Evet. Enterokoklarda linezolid direnci beklenmedik bir direnç profilidir. Mutlaka referans yöntemlerle doğrulanması gerekir (5).

Soru 5. Linezolid duyarlılığı ile ilgili olarak yöntemler arası tutarsızlıkların olması beklenen bir durum mudur? Bu durumda duyarlılık sonucu nasıl verilmelidir?

Yanıt. Otomatize duyarlılık sistemleri hızlı sonuç üretmeleri açısından özellikle iş yükü yoğun laboratuvarlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bazı antibiyotikler açısından tutarlı sonuçlar üretememektedir. Linezolid duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin kıyaslamasının yapıldığı bir çalışmada sıvı mikrodilüsyon ile E-test, VITEK2 ve Phoenix'in uyumu sırasıyla %87, %79 ve %64 bulunmuştur. E-test için inkübasyon süresinin uzatılması ile uyum oranı %92'ye yükselmiştir. Üç yöntemin hepsi yüksek oranda yalancı duyarlı sonuçlar üretmiştir (6). Bu nedenle test sonuçlarının referans yöntem ile çalışılması, gerekirse direnç mekanizmasını doğrulamak için moleküler testler kullanılmalıdır.

Hastanın sonraki kültürlerinde üreme gözlenmemiş ve hasta 6 hafta daptomisin tedavisi almaya devam etmiştir.

Soru 6: EUCAST rehberinde enterokoklarda Daptomisin için "yetersiz kanıt (YK)" ibaresi yer almaktadır. Bu durumda laboratuvarın test yöntemi seçimi ve sonuçların yorumlanması nasıl yapılmalıdır?

Yanıt: EUCAST, klinik sınır değeri bulunmayan antibiyotiklerin değerlendirilmesine yönelik özel bir rehber (EUCAST: When there are no breakpoints) yayınlamıştır. Klinik sınır değeri olmayan antibiyotiklerin yorumlanmasında, bu dokümanda belirtilen kriterler dikkate alınarak değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu kapsamda, duyarlılık testi mutlaka referans veya valide edilmiş bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilmelidir ve MİK değeri belirlenmelidir (7).

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları bildirilirken, kesinlikle "duyarlı (S)" veya "dirençli (R)" şeklinde kategorik bir sınıflandırma yapılmamalı; sonuçlar yalnızca sayısal MİK değeri ve açıklayıcı yorum ile birlikte klinik ekibe bildirilmelidir.

Tartışma

Bu olguda trafik kazası sonucu linezolid ve vankomisine dirençli *E. faecium* ile gelişen sepsis ve tedavisinde yaşanan güçlükler tartışılmıştır.

VRE enfeksiyonlarının tedavisinde, yüksek oral biyoyararlanımı, merkezi sinir sistemi ve akciğer dokusuna iyi penetrasyonu ile linezolid sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerden biridir. Linezolid, oksazolidinon grubu bir antibiyotik olup, 50S ribozomal alt birimin peptidil transferaz merkezine bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe etmekte ve translasyon için gerekli olan başlatma kompleksinin oluşumunu engellemektedir (8). Linezolid direnci ender görülmekle birlikte, linezolid dirençli suşlar ile gelişen salgınlar bildirilmiştir. Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarında linezolid direnci %0,75

olarak bildirilmiştir (9). En yaygın direnç mekanizması, 23S rRNA'yı kodlayan G2576T mutasyonları aracılığıyla gerçekleşir. *E. faecium*'un RNA genlerinin altı kopyasına sahip olması nedeniyle, direnç düzeyinin mutasyona uğramış alel sayısı ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. Direnç ayrıca, *optrA* ve *poxA* (ribozomal koruma) ve *cfr* (23S rRNA metilasyonu) gibi aktarılabilir genlerden de kaynaklanabilir. Bununla birlikte, dirençli suşlar çoğunlukla uzun süreli veya tekrarlayan linezolid tedavisi alan hastalarda ortaya çıkmakta ve bu durum tedavi seçeneklerini daha da kısıtlamaktadır. Linezolid direncinin saptanması, otomatik sistemler veya gradient test gibi yöntemlerde değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle direncin doğru saptanmasında referans yöntemlerin uygulanması hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir (1,2,8).

Kaynaklar

1. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012; 16;10(4):266-78.
2. Bi R, Qin T, Fan W, Ma P, Gu B. The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. J Glob Antimicrob Resist. 2018;13:11-19.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 16.0, 2026. <https://www.eucast.org>.
4. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. 2017.
5. EUCAST Expected Susceptible Phenotypes Version 1.1 March 2022
6. Dejoies L, Boukthir S, Péan de Ponfily G et al. Performance of commercial methods for linezolid susceptibility testing of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother. 2000; 75:2587-2593.
7. EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables? (https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/guidance_documents/When_there_are_no_breakpoints_2024-09-03.pdf)
8. Brenciani A, Morroni G, Schwarz S, Giovanetti E. Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved. J Antimicrob Chemother. 2022; 30;77(10):2596-2621.
9. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. LEADER surveillance program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6801 clinical isolates from the United States (61 medical centers). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74(1):54-61.

Yeni bir antibiyotik: Zaynich (Zidebaktam/Sefepim)



Dr. Öğretim Üyesi Mervenur Demir

İnönü Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Wockhardt, Aralık 2025'te yaptığı açıklamada, yeni ve sınıfında ilk antibiyotik olan Zaynich için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA)'nın Yeni İlaç Başvurusu (New Drug Application, NDA)'yı resmi olarak kabul ettiğini duyurmuştur. NDA başvurusu 30 Eylül 2025'te yapılmıştı. Bu gelişmeyle ilk kez bir Hint ilaç şirketine ait yeni bir kimyasal (New Chemical Entity, NCE) için yapılan NDA başvurusu FDA tarafından kabul edilmiştir.

Zaynich, dördüncü nesil bir sefalosporin olan sefepim ile sınıfında ilk olan bir β -laktam güçlendirici, zidebaktamı bir araya getirmektedir. Sefepim, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) bağlanarak bakteriyel hücre duvarı sentezini bozar. Zidebaktam ise bu aktiviteyi iki mekanizma ile güçlendirir:

- 1) PBP2'ye yüksek afinite ile bağlanarak hücre duvarı oluşumunu doğrudan engeller,
- 2) β -laktamazları inhibe ederek sefepimi enzimatik yıkımdan korur.

Bu çift yönlü etki, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Stenotrophomonas* ve *Enterobacterales* dahil olmak üzere çoklu ilaç dirençli gram-negatif patojenlerde görülen direnç mekanizmalarını aşmak üzere tasarlanmıştır. Zaynich klinik çalışmalarda bu patojenlere karşı çeşitli enfeksiyonlarda güçlü aktivite göstermiş olsa da Wockhardt mevcut NDA'nın özellikle piyelonefrit de dahil komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisini kapsadığını belirtmiştir.

Başvuru, Hindistan, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 64 merkezde komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan 530 hastanın dahil edildiği, küresel, randomize Faz 3 ENHANCE-1 (NCT04979806) çalışmasından elde edilen verilerle desteklenmektedir. Zaynich'in tüm endikasyonlarda toplam klinik etkinliği, tedavi tamamlandıktan 7-10 gün sonra yapılan kür değerlendirmesinde (test-of-cure, TOC) %96,8 olarak bulunmuştur. Toplam klinik ve mikrobiyolojik kür oranı %89'dur (meropenem için bildirilen %68,4 ile karşılaştırıldığında daha yüksek). Çalışma, FDA ve Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) kılavuzlarıyla uyumlu tüm birincil ve ikincil sonlanım noktalarını karşılamıştır.

İlaç, klinik çalışma ortamından ayrı olarak, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat öncesi kullanım programları kapsamında da uygulanmıştır. Şirketin bildirdiğine göre, bu kritik durumdaki hastalarda da yüksek yanıt oranları gözlenmiştir. Bu klinik çalışmanın sonuçları ve Hindistan ile ABD'de ruhsat öncesi kullanım kapsamında tedavi edilen hastalar birlikte değerlendirildiğinde, yaşamı tehdit eden, antibiyotiklere dirençli gram negatif enfeksiyonlara sahip 100'den fazla kritik hastanın Zaynich tedavisi ile kurtarıldığı bildirilmektedir.

Klinik çalışmalarda Zaynich iyi tolere edilmiş olup, güvenlik profili sefepim ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Çalışmalar sırasında yeni veya beklenmeyen herhangi bir güvenlik sorunu saptanmamıştır. Gözlenen yan etkiler genellikle hafif şiddette olup, hafif gastrointestinal rahatsızlıklar veya infüzyona bağlı reaksiyonlar gibi β -laktam antibiyotiklere özgü etkilerle uyumludur. Önemli nokta, özellikle zidebaktama bağlanabilecek ciddi yan etki bildirilmemiştir; bu durum ilacın klinik kullanımda güvenli bir seçenek olacağını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. US FDA Accepts Wockhardt's New Drug Application for Breakthrough Antibiotic Zaynich, 01 December 2025, Wockhardt, <https://www.wockhardt.com/wp-content/uploads/2025/12/pr.pdf>
2. Wockhardt submits new drug application to US FDA for zidebactam – cefepime (WCK 5222) for treatment of serious gram – negative infections, 01 October 2025, <https://www.wockhardt.com/wp-content/uploads/2025/10/press-release-wck-5222-nda-1-oct-2025.pdf>
3. Karlowsky, J. A., Hackel, M. A., Bouchillon, S. K., & Sahm, D. F. (2020). In vitro activity of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against worldwide collected Gram-negative bacilli not susceptible to carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(12), e01432-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01432-20>
4. Wockhardt. Zaynich® (Zidebactam/Cefepime, WCK-5222) achieves over 97% efficacy in clinical study for serious infections caused by meropenem-resistant Gram-negative pathogens [press release]. Wockhardt; 13th Jan 2025. <https://www.wockhardt.com/wp-content/uploads/2025/01/zaynich-pr-13-jan-2025.pdf>



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

***Klebsiella pneumoniae*'de sefiderokol direnci ve artmış virülans arasındaki saklı bağlantı: Transpozon yönlendirmeli insersiyon-bölge dizileme' ye dayalı bir araştırmadan elde edilen çıkarımlar**

Müller JU, Eger E, Jana B, et al. The hidden link between cefiderocol resistance and increased virulence in *Klebsiella pneumoniae*: insights from a transposon-directed insertion-site sequencing-based investigation. Clin Microbiol Infect. 2025 Dec 20:S1198-743X(25)00619-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.12.010>

Antibiyotiklere aşırı dirençli (XDR) gram negative bakterilerde etkili bir sideromisin antibiyotiği olan sefiderokol (FDC), bakteriyel demir taşıma sistemlerini kullanarak hücreye girdiği bir "Truva atı" stratejisi ile etki göstermektedir. Bu sayede penisilin bağlayan proteinleri (özellikle PBP3) inhibe ederek hücre duvar sentezini bozmaktadır. Başlangıçta oldukça umut veren sefiderokol için, tıbbi kullanıma girdiği 2019 yılından sonra tedavi sırasında direncin çeşitli mekanizmalar yoluyla hızlı bir şekilde oluştuğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada sefiderokol direnci ile ilişkili genetik determinantların sistematik olarak tanımlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla XDR olup sefiderokole duyarlı olan *Klebsiella pneumoniae* ST25 genomu transpozon yönlendirmeli insersiyon-bölge dizileme (TraDIS) yöntemiyle analiz edilmiştir.

TraDIS yönteminde, tüm genom dizisi bilinen suşa özgü transpozon-mutant kütüphaneleri hazırlanmaktadır. Bu kütüphanelerdeki bakteriler, genomunun çeşitli bölgelerine transpozonlar aracılığı ile rastgele yerleştirilmiş farklı insersiyon dizileri içerir. İdeal bir kütüphanede, her bir genin içinde, protein kodlayan bölgede ve promotor gibi regülatör bölgelerde çoklu insersiyonlar bulunmaktadır. Bu kütüphaneler incelenmek istenen koşula bağlı olarak hazırlanan inkübasyon ortamında inkübe edilmektedir. Çalışmada bu amaçla mutant kütüphane sefiderokollü besiyerine inoküle edilmiştir. Daha sonra transpozona özgü primerler ile polimeraz zincir tepkimesi zenginleştirmesi yapılmakta ve derin dizileme (çok sayıda okuma tekrarı yapılan dizileme) ile hangi insersiyon dizileri ile ilişkili genleri taşıyan popülasyonların sayısında artma ya da azalma olduğu ortaya konmaktadır.

Çalışmada FDC varlığında okuma sayısı anlamlı şekilde azalan genler, koşula bağlı esansiyel genler olarak tanımlanmıştır (CEGs - Conditionally Essential Genes). Bu genlerin ürünleri, bakterinin antibiyotik stresi altında hayatta kalması için gereklidir. Bu nedenle insersiyon yerleşimi ile genin bozulduğu mutantların sayısında azalma olmuştur. Çalışmada, 156 CEG bulunmuştur. Örneğin *cksA* geni için bu genin insersiyonuna sahip mutantlar (yani bu genin bozuk olduğu mutantlar) sayıca azalmıştır ve bu da bu genlerin sefiderokol etkisindeki strese gerekli olduğunu göstermektedir.

Koşula bağlı direnç modülatörleri (CRMs - Conditionally Resistant Modulators) ise FDC varlığında insersiyon sıklığı artmış olan genleri içerir. Bu genlerin inaktivasyonunun, FDC varlığında üreme avantajı sağladığı görülmektedir. Çalışmada CRM olarak 143 gen ortaya konmuştur. Siderefor alımında görevli *cirA* ve *tonB* genleri bunlar arasındadır. Bu genlerin inaktivasyonunun FDC direnci ile ilişkisi daha önceki çalışmalardan da bilinmektedir. *ompK36* ve *tolB* gibi dış membran porin genleri de CRM olarak belirlenmiştir. Bu genlerin kaybının, antibiyotiğin hücre içine girişini azalttığı gösterilmiştir.

Makalenin ortaya koyduğu yeni bulgularda biri, kapsül sentezi ve regülasyonu ile ilgili genlerin (örn., *csrD* ve *glnD*) de CRM olduğunun gösterilmesidir. Bu genlerin inaktivasyonu FDC direnci ile ilişkili bulunmuş ve aynı zamanda kapsül üretimini artırdığı görülmüştür. Çalışmada yapılan fenotip temelli deneylerde ("phenotypic

assays") *cirA*, *csrD* ve *glnD* nakavt mutantlarının, artmış FDC direncini doğruladığı gösterilmiştir. Ayrıca, *csrD* ve *glnD*'nin bozulması, artmış kapsül üretimi, insan serumuna karşı artmış direnç ve özellikle bir *Galleria mellonella* enfeksiyon modelinde, artmış virülans ile sonuçlanmıştır. Genel olarak direnç kazanmanın bir uyum bedeli olduğu bilinmektedir. Bu çalışma, bazı mutasyonların hem direnç hem de artmış virülans sağlayarak tedaviyi güçleştiren süper patojenlere yol açabildiği varsayımını öne sürmektedir.

Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere *Pseudomonas* türlerinde yeni bir plazmid kökenli fosfomisin direnç geni: *fosZ*

Shao Y, Lan X, Zhang X, et al. *fosZ*, a novel plasmid-borne fosfomycin resistance gene in *Pseudomonas* species, especially carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2026 Feb 4;70(2):e0075025. <https://doi.org/10.1128/aac.00750-25>

Çoklu dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, tedavide kullanılabilecek antibiyotiklerin son derece kısıtlı olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci nedeniyle, son yıllarda eski bir antibiyotik olan fosfomisin *Pseudomonas* enfeksiyonlarında kombinasyonlarda kullanımı gündeme gelmiştir. Bununla birlikte, doğal (intrinsik) ve kazanılmış direnç mekanizmaları nedeniyle fosfomisin tedavide kullanımına ilişkin sorunlar bulunmaktadır. *P. aeruginosa*'da fosfomisin direnç mekanizmaları arasında

- (i) *de novo* peptidoglikan biyosentezine gereksinimi kaldıran geri dönüşüm (recycling) yollarının varlığı,
- (ii) fosfomisin taşıyıcısı GlpT'de meydana gelen mutasyonlar ve
- (iii) FosAPA, FosE, FosF ve FosH gibi kromozomal fosfomisin-modifiye edici enzimlerin varlığı, sayılabilir.

Fosfomisin-modifiye edici enzimler üç tip metalloenzimi kapsamaktadır: Mn^{2+} ve K^{+} bağımlı glutatyon S-transferaz (örn. FosA), Mg^{2+} bağımlı basillitol transferaz (örn. FosB), Mn^{2+} bağımlı hidrolaz FosX ve fosfomisin kinazlar. Bunlardan Fos A'nın 11 varyantı bulunmakta olup birçok Enterobacterales genomunda ve bu arada *P. aeruginosa* genomunda da (izolatların >%99'u) saptanmaktadır. Sodyum fosfonoformat (PPF) sitomegalovirus tedavisi için klinik onay almış bir glutatyon-S transferaz inhibitörüdür. PPF, Fos A3 gibi glutatyon-S-transferazların saptanmasında da kullanılabilmektedir.

Bu yayında, *Pseudomonas* türlerinde bulunan ve fosfomisine direnç yol açan yeni bir glutatyon S transferaz geni, *fos Z*'nin yapısal ve işlevsel özellikleri incelenmiştir. *fos Z* geni klonlanıp *P. aeruginosa* PAO1 ve HS355 şuşlarında fenotipte ifadeleri incelenmiştir. Bunun sonucunda fosfomisin duyarlılığında 8-64 kat azalma gözlenmiştir. FosZ'nin bilinen FosA genleri ile %70'den az aminoasit homolojisi gösterdiği belirlenmiştir. Biyoinformatik analizlere göre *fosZ*, ISPa75 adlı bir transpozon üzerinde taşınırken *Pseudomonas spp.* tarafından yakalanmıştır.

Gen Bankası kayıtlarına bakıldığında, 22 yılda toplam 159 *fosZ*-taşıyan *Pseudomonas* dizisi saptanmıştır. Bunlardan 34'ü tüm genom analizi ile incelenmiştir. ISPa75-*fos Z* en az 2 kromozom ve 33 plazmid üzerinde bulunmuştur. Plazmidler 4 farklı uyumsuzluk grubundan olup aralarında IncP-2 (24/33) ve IncpJBCL41/ (8/33) megaplazmidleri de bulunmaktadır. Bunlar aynı zamanda karbapenem ve diğer antibiyotik direnç genlerini de taşımaktadır. Çalışmanın yapıldığı Çin'de ağırlıklı olarak ST1076, ST1418, ve ST463 dizi tiplerinden karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* klonlarında bulunmaktadır. *P. aeruginosa* MAS152 suşu ile yapılan deneylerde, ISPa75'nin kromozom ve plazmidler arasında kolaylıkla mobilize olabildiği belirlenmiştir. FosZ yapısında K^{+} bağlayan halkanın daha geniş olması, hem fosfomisin hem de PPF'ye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle PPF ile inhibe olmamaktadır. Sonuç olarak megaplazmidlerle yayılan *fosZ* *Pseudomonas* türlerinde fosfomisin direncinin yayılmasına neden olmaktadır.

Karbapeneme dirençli *Vibrio cholerae* El-Tor varyantının genomik özellikleri

Shaw S, Pragasam AK, Chowdhury G, et al. Genomic portrayal of emerging carbapenem-resistant El Tor variant *Vibrio cholerae* O1. Antimicrob Agents Chemother. 2025 Dec 10;69(12):e0074025. <https://doi.org/10.1128/aac.00740-25>

Kolera, özellikle yetersiz sanitasyon, aşırı kalabalık, sel baskınları ve temiz içme suyuna sınırlı erişimin bulunduğu bölgelerde ciddi bir küresel halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir. Hastalık, genellikle gram negatif bir bakteri olan *Vibrio cholerae*'nin toksijenik suşlarıyla kontamine olmuş gıda ve suyun alınmasıyla ortaya çıkar; özellikle O1 ve O139 serogrupları sorumludur. Geçmişte, *V. cholerae* O1'in klasik biyotipi ilk altı kolera pandemisinden sorumlu olmuştur. Bununla birlikte halen devam eden yedinci pandemi (7P), 1961 yılında ortaya çıkan ve en uzun süren kolera pandemisine yol açan El Tor biyotipine bağlıdır. Bu biyotip, virölans, antimikrobiyal direnç (AMR), bulaş ve küresel yayılım özelliklerine katkıda bulunan çeşitli fenotipik ve genetik değişiklikler geçirmiştir. Bunun sonucunda, 500.000'i aşkın olgu ve 4.000'den fazla ölüm bildirilmiştir. Son dönemde *V. cholerae* O1, ampicilin, siprofloksasin, tetrasiklin, makrolidler, kinolonlar, trimetoprim/sülfametoksazol ve hatta çoklu ilaca dirençli gram negatif patojenlere karşı son savunma hattı olarak kabul edilen karbapenemler dâhil olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir.

Bu çalışma, 2019 yılında Hindistan'daki kolera hastalarından izole edilen karbapeneme dirençli El Tor *V.cholerae* (KDVC) izolatlarındaki direnç mekanizmalarını tanımlamayı amaçlamaktadır. Elli VC izolatı, virölansla ilişkili genler açısından taranmış; ayrıca Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) testleri kullanılarak antibiyotik direnç profilleri belirlenmiştir. Karbapenem direncinin altında yatan mekanizmaları araştırmak amacıyla tüm genom dizileme (WGS) uygulanmıştır.

Tüm izolatlar, hipervirulan Haiti suşu olup *ctxB*, *tcpA*, ve *rtxA* allellerini taşımaktadır. Ayrıca tipik çoklu ilaca dirençli AMR profillerini göstermektedir. Dikkat çekici olarak, izolatların %12'si (6/50) karbapenemlere ve diğer antibiyotiklere dirençli bulunmuştur. Moleküler analizler ile bu karbapenem dirençli izolatların klonal olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, izolatlar, *bla*NDM-1 dâhil olmak üzere çeşitli direnç genlerini taşıyan, 142 kbp büyüklüğünde IncA/C tip konjugatif bir mega-plazmid taşımaktadır. Bu plazmid, diğer bakteri türlerine kolaylıkla aktarılabilen ve donörün direnç paternini alıcı bakteriye kazandırabilmektedir. Dolayısıyla, KDVC suşlarının yayılımının sınırlanabilmesi için, genomik süveyans ve güçlü antimikrobiyal yönetim programları uygulanmalıdır.

ESKAPE grubu gram negatif bakteriler, cansız, kuru yüzeylerde kaldıktan sonra, kültür temelli tekniklerle atlanmaktadır....

Visaggio D, Lucidi M, Spagnoli C, Ciccone I, Imperi F, Visca P. ESKAPE Gram-negative bacteria escape culture-based detection upon desiccation on abiotic surfaces. Microbiol Spectr. 2026 Mar 3;14(3):e0335725. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03357-25>

ESKAPE bakterileri; (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp.), hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenleridir. Bu patojenlerin çoklu ilaç direnci içermeleri nedeniyle, enfeksiyonlarının tedavisi güçtür. Hastane yüzeyleri ve tıbbi cihazlar, bu patojenlerin hastalara bulaşmasında önemli rezervuarlar olarak rol oynar. Hastane ortamında mikroorganizmaların saptanmasında kullanılan standart yöntemler kültüre dayalı olduğundan, canlı, ancak kültürde üremeyen (viable but not culturable; VBNC) durumdaki bakterileri saptayamazlar. Oysa ki VBNC bakteriler metabolik olarak aktiftir ve enfeksiyon oluşturabilir, bununla birlikte geleneksel, besin açısından zengin kültür besiyerlerinde üremezler. VBNC durumundan yeniden kültürde üreyebilir duruma geçiş "resüsitasyon" (canlandırma) olarak adlandırılır.

ESKAPE türlerinin klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılan cansız materyaller üzerinde kurduğunda VBNC durumuna girip girmediklerini ve yeniden canlandırılıp canlandırılmayacaklarını değerlendirmek amacıyla, bakteriyel hücreler cam, farklı plastikler, pamuk ve titanyum yüzeyler üzerinde 1 hafta süreyle kurutulmuş, ardından karbon içermeyen bir tamponda canlandırılmıştır. Kuruma sonrasında tüm ESKAPE patojenlerinde kültürde üreme yeteneklerinde azalma gözlenmiş ve bu durum tür ve yüzey tipine bağlı değişkenlik göstermiştir. Gram pozitif ESKAPE türleri canlandırma sonrasında kültürde üreme özelliğini geri kazanamamıştır. Buna karşılık, gram negatif türler yeniden kültürde canlandırılmış, bu da kurumaya yanıt olarak VBNC olarak kaldıklarını göstermiştir. Biyokontaminasyon kontrolü için standart yöntemler (EN 17141:2020) ile karşılaştırıldığında, kültür öncesi uygulanan canlandırma basamağı hem deneysel olarak kontamine edilmiş örneklerden, hem de çevresel yüzeylerden, VBNC durumdaki gram negatif ESKAPE bakterilerinin anlamlı derecede daha yüksek oranda üretilmesini sağlamıştır.

Çalışmanın önemi; Bu bulgular, hastanelerdeki cansız yüzeylerde bulunan VBNC patojenleri saptayabilecek çevresel süveyans tekniklerine duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır. Hastane ortamındaki mikrobiyal kontaminasyonun doğru şekilde saptanması, nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Bununla birlikte, mevcut çevresel süveyans protokolleri neredeyse tamamen kültüre dayalı yöntemlere dayanmakta ve VBNC durumdaki bakterileri göz ardı etmektedir. Bu çalışma, klinik açıdan önemli gram negatif ESKAPE patojenlerinin hastane yüzeylerinde VBNC durumda kalabildiğini ve böylece çevresel kontrol için kullanılan geleneksel yöntemlerde gözden kaçabildiğini göstermektedir; bu durum bakteriyel yükün önemli ölçüde olduğundan düşük tahmin edilmesine yol açmaktadır. Ayrıca, basit bir canlandırma basamağının VBNC hücrelerin kültürde üreme yeteneklerini yeniden kazandırarak geri kazanım oranını artırdığını ve böylece geleneksel biyokontaminasyon kontrol yöntemlerine kıyasla çok daha yüksek duyarlılık sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, mevcut çevresel süveyans yaklaşımlarının önemli bir kısıtlılığını ortaya koymakta ve yüzey kontaminasyonunun daha doğru değerlendirilmesi ile enfeksiyon önleme stratejilerinin güçlendirilmesi amacıyla izleme protokollerine VBNC saptanmasının eklenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Pfizer-TMC-ADTS eğitim toplantısı

Pfizer A.Ş. nin TMC-ADTS ile birlikte yürüttüğü eğitim toplantılarının ilki 27 Şubat tarihinde Ankara'da yapıldı. "Antimikrobiyal yönetim bakış açısı ile sahada yaşanan sorunlara çözüm önerileri" başlığı altında 25 kişilik bir grupta yürütülen bu toplantıda çeşitli olgular üzerinden antibiyotik duyarlılık testlerindeki sorunlar, eksiklikler ve çözüm önerileri hep birlikte tartışıldı.



Antimikrobiyal Yönetişim Bakış Açısı ile Sahada Yaşanan Sorunlara Çözüm Önerileri

27 Şubat 2026

New Park Hotel /ANKARA

14.00-14.05 Açılış, Dr. Deniz Gür
14.05-14.20 Yeni Beta Laktamaz İnhibitörleri, Dr. Serap Süzük Yıldız
14.20-14.40 Yeni Beta Laktamaz İnhibitörleri Direnç Mekanizmaları, Dr. Elif Aktaş
14.40-15.00 Ara
15.00-16.30 Olgularla yeni beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri ve Antimikrobiyal Yönetişim, Dr. Serap Süzük Yıldız, Dr. Elif Aktaş, Dr. Nisel Yılmaz, Dr. Zeynep Ceren Karahan, Dr. Rahmet Güner
16.30-17.15 Yuvarlak Masa: Sahada Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri, Dr. Deniz Gür
17.15-17.30 Kapanış



16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 7-9 Mayıs 2026



Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (**ADTS**) Çalışma Grubu'nun geleneksel toplantısı haline gelen Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nin (**AKG**) 16.'sı, bu yıl **07-09 Mayıs 2026** tarihleri arasında İstanbul'da, **İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi (İSTÜN)** Söğütözü Kampüsü'nde düzenlenecektir. Toplantı Ressam **Prof. Dr. Devrim Erbil** tarafından "**Sanatın İyileştirici Yüzü**" başlıklı açılış konuşması ile başlayacaktır. Yenilikçi fikirlerinizi nasıl olgunlaştıracağınız "**İnovasyon Agorası**" oturumunda **Prof. Dr. Melih Bulut** ve **TMC GençBil** Moderatörlüğünde Murat Çokol, Şevval Karadağ, Yusuf Yeşil, Buket Sarıbal, Sevgi Salman Ünver, Cenk Sesal gibi girişimci ekip ile tanışma fırsatı bulabileceksiniz.

Antibiyotik direncinin güncel durumunu konusunda uzman ve deneyim sahibi konuşmacılarımızdan dinleyip sorularımıza birlikte cevaplar arayacağız.

"**Antibiyotik TABU**" yasaklı kelimelerle antibiyotikleri bulmaya çalışan ekipleri izlerken "**Perinin Sanat Laboratuvarı**"nda renklerin içinde kaybolacağınız sempozyumumuza hepinizi davet ediyoruz.

Onursal Başkan

Z. Çiğdem Kayacan

Sempozyum Başkanı

Serap Süzük Yıldız

ADTS Başkanı

Deniz Gür

Sempozyum Sekreteri

Gülşen Altınkanat Gelmez