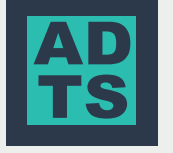




Editörler

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



Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat

İçindekiler

Lateral flow testler ve antibiyotik direnci	2
Yerli ve akredite mikrobiyoloji dış kalite kontrol programları: MIQC	6
Yeni çıkan antibiyotikler: Orlinva (orlynvah).....	9
Bir olgumuz var: Kendi küçük derdi büyük	10
Küçük koloni varyantlarına <i>Staphylococcus spp</i> temelli bir bakış: Nasıl tanıyalım, duyarlılık testlerini nasıl uygulayalım?.....	16
ADTS çalışma grubu: Pseudomonas için antibiyotik kısıtlı bildirim önerileri	22
Güncel yayınlar	23
ADTS Kurs duyurusu	28

Değerli meslektaşlarımız

Sizlere ADTS Bültenimizin 2025 yılındaki ilk sayısını sunuyoruz.

Bu sayımızda Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız sizler için "Lateral Flow Testler ve Antibiyotik Direnci" konusunda son derece güncel ve pratik bilgiler içeren bir derleme hazırladı. Prof. Dr. Sesin Kocagöz ve Doç. Dr. Irmak Baran bu bültendeki olgu tartışmasının da konusu olan stafilokokların küçük koloni varyantlarına yaklaşım konusunda kapsamlı bir yazı hazırladılar. Prof. Dr. Zeynep Gülay yine sizler için antibiyotik direncine ilişkin güncel yayınları özetledi. Bu sayıda ayrıca ülkemizde ilk kez akredite olan yerli bir "dış kalite kontrolü" firması MIQC, proje koordinatörü Uzman Dr. Ekrem Yaşar tarafından sizlere tanıtılıyor. ADTS grubunun Sayın Prof. Dr. Ufuk Hasdemir ve Prof. Dr. Güner Söyletir öncülüğünde güncellediği, pseudomonaslar için kısıtlı bildirim tablosu da yine bu sayımızda yer alıyor. Bize değerli yazılarını hazırlayarak, öneri vererek yardımcı olan ve emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkürlerimizle...

Bilimsel kurul

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

Doç. Dr. Onur Karatuna
Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız
Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu

Lateral flow testler ve antibiyotik direnci



Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

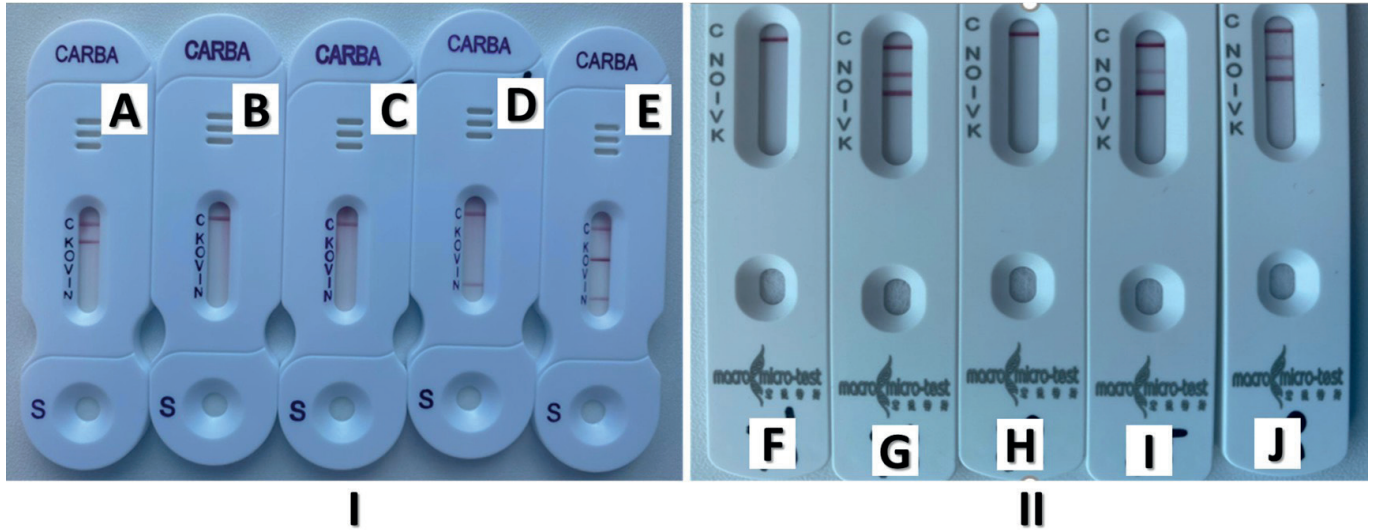
1930'lardan itibaren bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler, tıp tarihinin en önemli tedavi ilacı olmalarının yanında hem klinik hem de halk sağlığı açısından önemli gelişmelere katkıda bulunmuştur. Ancak bu süreçte antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı bakterilerde antibiyotiklere karşı direncin artmasına neden olmuştur. Antibiyotiklerin hem klinik hem de klinik dışı kullanımları insan, hayvan ve çevre arasında küresel ölçekte direnç genlerinin ortaya çıkması ve yayılmasıyla evrensel bir tehdide dönüşmüştür. Direnç, özellikle yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbidite riskini büyük ölçüde arttırmıştır. Enfeksiyon hastalıklarının önündeki en büyük tehdit olan antibiyotik direnci ile mücadelede hızlı tanı ve hızlı antibiyotik duyarlılık testleri sağlık sektörünün en önemli aracı olmuştur; çünkü klinik örnekten antibiyotik duyarlılık testinin sonuçlanması yaklaşık olarak 16-48 saat kadar zaman almaktadır. Bu süre, etkin tedavinin başlanması için geç olup olabildiğince, süreyi kısaltmaya yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. Antibiyotik direnç genlerini belirlemeye yönelik Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli testlerin kullanımı artmış olsa da bu testlerin fenotipik direnci tam yansıtmaması, laboratuvar alt yapısına yönelik gereksinimlerin olması, eğitilmiş laboratuvar çalışanlarına ihtiyaç duyulmasından dolayı yaygın kullanımlarında kısıtlılıklar görülmektedir. MALDI TOF MS'in klinik mikrobiyolojide kullanılması ile bakteri tanımlanmasında görülmemiş bir hız sağlanmış olmakla beraber aynı ivme maalesef antibiyotik direncinin belirlenmesinde henüz sağlanamamıştır. Bu yöntemlerin en büyük dezavantajları teknik beceri ve uzmanlık gerektirmelerinin yanında pahalı ekipmanlara gereksinim duymalarıdır.

Dirençli bir izolatın neden olduğu enfeksiyonlarda, hızlı, ekonomik, kullanıcı dostu ve hasta başında çalışılabilen testlere gereksinim duyulmaktadır. Lateral Flow Testler (LFT), Dünya Sağlık Örgütü tarafından Ekonomik, Duyarlı, Özgül, Kullanıcı Dostu, Hızlı ve Güvenilir, Ekipmansız kullanımı ve Ulaşılabilir (ASSURED, Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free and Deliverable) olarak tanımlanan hasta başı ve ihtiyacı karşılama testi tanımına uymaktadır. Ayrıca LFT, sağlık sisteminde ön plana çıkmaya başlayan kişiselleştirilmiş, öngörüye dayanan, önleyici ve katılımcı yaklaşım olan P5 tıp modeline de entegre olabildiği bir test araçlarıdır.

Lateral flow testi nitrosilüloz bir membran üzerinde antijen-antikor bileşimine dayanan bir yöntemdir. Antijen-antikor birleşmesi testin duyarlılık ve özgüllüğünü arttıran bir durumdur. Duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, küçük miktarlarda örneğe ihtiyaç duyması, testin tek aşamada gerçekleşmesi, kısa sürede sonuç vermesi, başka bir cihaza gereksinim duymaması, değerlendirilmesinin kolay olması, raf ömrünün uzun olması ve çevreye duyarlı bir yöntem olmasından dolayı laboratuvarlarda tercih edilen bir yöntemdir.

Beta laktam antibiyotikler Gram negatif bakterilerin tedavisinde en yaygın kullanılan antibiyotiklerdendir. Bu antibiyotiklerin aşırı ve akılcı olmayan kullanımlar ile oluşan özellikle beta-laktamaz enzimlerinden kaynaklı direnç mekanizmalarından dolayı direnç küresel boyutta soruna neden olmaktadır. Enterobacterales arasında geniş spektrumlu beta laktamazların (GSBL) ortaya çıkması ile 3. ve 4. Kuşak sefalosporinlere direnç gelişmiş, GSBL prevalansındaki artış son seçenek beta laktam olan karbapenemlerin kullanımında artışa neden olmuştur. Karbapeneme dirençli Enterobacterales (KDE) türleri genellikle birçok antibiyotiğe dirençlidir. KDE'ler arasında karbapenemaz üreten izolatlar, karbapenemleri etkili bir şekilde hidrolize edebilmeleri ve içerdikleri direnç genlerinin bakteriler arasında aktarılabilen plazmidler üzerinde bulunması nedeniyle en endişe verici olanlardır. GSBL ya da karbapenemaz üreten izolatlar için taşıyıcı olan hastaların erken belirlenmesi ve hastaların izolasyonu etkin enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanması için önemlidir.




GSBL'nin en yaygın ailesi olan CTX-M'in dünya çapında yaygın görülen beş alt grubu (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25) bulunur. Karbapenemazların ise KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP olmak üzere beş ana enzimi vardır. Bu enzimleri, kültür plaklarında üremiş bakterilerde tespit eden %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip LFT'ler geliştirilmiştir. İki firmanın karbapenemaz genlerini belirlemeye yönelik test sonuç görüntüleri Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. NG-Test® CARBA-5 (NG Biotech, Guipry, Fransa) (I) ve Colloidal Gold Immunoassay ((Gold Mountain River Tech Development Company, Beijing, China) (II) testlerine ait test sonuçlarının görüntüsü. (A: KPC, B:Negatif, C: Negatif, D: NDM, E: OXA-48 ve NDM F: Negatif, G: OXA-48 ve NDM, H: Negatif, I: OXA-48 ve NDM, J: OXA-48 ve NDM) (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı rutin çalışmalarından).

Karbapenemlere dirençli etkenlerin tedavisinde son yıllarda kolistin kullanımı tedaviye girmiştir ve bakteriler de süreç içinde kolistine karşı da direnç geliştirmiştir. Kolistine karşı direncin çok büyük bir bölümünün kromozomal mutasyonlardan kaynaklı olmasına karşın *mcr* plazmid direnç genleri de tanımlanmıştır. Bugüne kadar 8'den fazla *mcr* geni tanımlanmıştır. *Mcr-1*'e karşı LFT de geliştirilmiştir. *mcr-1* için duyarlılık ve özgüllüğün yüksek olmasına rağmen diğer *mcr* genlerini tespit edememektedir.

Bugün için hızlı tanıda klinik örnekten direnç mekanizmasının bilinmesi enfeksiyon önlemlerinin alınmasında daha kritik bir öneme sahiptir. Özellikle rektal sürüntü örnekleri ve pozitif sinyal veren kan kültürü şişesinden karbapenemaz varlığının ve tipinin belirlenmesi çok önemlidir. LFT teknolojisinde bir ön işlem ile özellikle rektal sürüntü örnekleri ve pozitif sinyal veren kan kültürü şişesinden karbapenemaz varlığının ve tipinin belirlenmesine olanak sağlayacak gelişmeler de olmuştur. Doğrudan klinik örneklerle yapılan testlerde diğer testlerle kıyaslandığından bir ön işlem gereksinimi vardır ve bu ön aşama enzimin belirleme süresini uzatmaktadır. Ön işlemlerin amacı klinik örnekteki bakterileri yoğunlaştırmak ve klinik örnekteki diğer maddeleri uzaklaştırmaktır. Bu amaçla santrifügasyon ve yıkama basamaklarından oluşan bir ön işlem uygulanır. Bu ön işlem doğrudan klinik örnekten antibiyotik direncinin belirlenmesinde kullanılan diğer fenotipik işlemlerde de uygulanmaktadır. Bu işlem yaklaşık 30-60 dakika sürmektedir. Bu süreyi daha kısaltmak, ön işlem performansını arttırmak ve cihaz gereksinimini ortadan kaldırmak için 3D printing teknolojisi ile "Sampling, Processing, Incubation, Detection" (SPID) adı verilen enjeksiyon ve filtrasyon sistemlerinden oluşan bir cihaz üretilmiştir. Bu sistem 0.2 µm gözenekli bir boyuta sahip membrana sahip bir enjeksiyon adaptörü, pistonlu kapak, bir tank haznesinden oluşan ekstraksiyon alanı ve immünokromotografik şeride entegre plastik bir kasetten oluşur. Cihazın parçaları ve çalışma mekanizması Şekil 2'de verilmiştir.

Ön İşlem Aşaması		Direncin Tespiti
Filtrasyon/Konsantrasyon	Ekstraksiyon/İnkübasyon	Toplama/Belirleme
1 dakika	2 dakika	3-30 dakika
 <p>Enjektör adaptörü</p> <p>Membranlı kap</p> <p>Toplama bölümü</p> <p>Örnekten bakterinin konsantrasyonu</p> <p>Ortam karıştırıcılarının uzaklaştırılması</p>	 <p>Kapak</p> <p>Membranlı kap</p> <p>Tank</p> <p>B-Laktamaz ekstraksiyonu</p>	 <p>İşleme bölümü</p> <p>Tespit bölümü</p> <p>B-Laktamaz tespiti</p> <p>Tek kullanımlık Başka bir cihaza gereksinim duymaz</p>

Şekil 2. SPID cihazının aparatları ve çalışma basamakları.

Tüm tanı testlerinde olduğu gibi LFT'nin de bazı kısıtlılıkları vardır. Cihaza yüklenen örnek hacmindeki değişiklikler testin doğruluğunu ve duyarlılığını etkilemektedir. Bir diğer önemli kısıtlılık bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğünün antikor afinitesine bağlı olmasıdır. Cihazın bize sunduğu direnç mekanizmalarını belirleyebiliriz, buna karşın bakterinin sahip olduğu başka bir enzimi tespit etme şansımız yoktur. Bu nedenle testin seçimindeki yerel epidemiyolojik veriler dikkate alınmalıdır. Hazırlanan örneğin vizkositesi nitroselüloz membrandaki göçü olumsuz etkileyebilir ve geçersiz sonuçlara neden olabilir.

Bugün için genotipik testler ile fenotipik testlerin birlikte kullanıldığı modeller de geliştirilmiştir. Özellikle son yıllarda birçok patojenin ve dirençli bakterilerin hızlı bir şekilde belirlenmesinde kullanılan Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) teknolojisi ile LFT'in birleştirildiği test modelleri üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasında *mcr-1*, *mecA* genleri çalışmaları yer almaktadır. LAMP teknolojisi ile LFT'nin birleştirildiği testlerin hasta başı test cihazları olarak kullanımı açısından da diğer moleküler yöntemlere göre önü daha açık görünmektedir.

Antibiyotik direncine yönelik hızlı, güvenilir, kullanımı kolay LFT'nin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanımı gün geçtikçe artacaktır. Bu testlerin kullanım için laboratuvar cihaz alt yapısına ve eğitilmiş personele gereksinim duymaması önemli özellikleri olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte bu testlerin hasta başı test olarak klinikte kullanımından çok mikrobiyoloji laboratuvarı kontrolünde çalışılmasının altı çizilmelidir; çünkü testin duyarlılık ve özgüllüğü çalışılma aşamasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda ve kolonize olan hastalarda enfeksiyon ve kontrol önlemlerinin alınması aşamasında LFT hızlı ve güvenilir sonuçlar verebilen testler olup LFT 'nin kullanımının buna yönelik planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Boutal H, Moguet C, Pommiès L, Simon S, Naas T, Volland H. The Revolution of Lateral Flow Assay in the Field of AMR Detection. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1744. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071744>.
2. Naseri M, Ziora ZM, Simon GP, Batchelor W. ASSURED-compliant Point-of-care Diagnostics for the Detection of Human Viral Infections. *Rev. Med. Virol.* 2021;32:e2263.

3. Land KJ, Boeras DI, Chen XS, Ramsay AR, Peeling RW REASSURED Diagnostics to Inform Disease Control Strategies, Strengthen Health Systems and Improve Patient Outcomes. *Nat. Microbiol.* 2019; 4:46-54.
4. Tuena C, Semonella M, Fernández-Álvarez J, Colombo D, Ciproso P. Predictive Precision Medicine: Towards the Computational Challenge. In *P5 eHealth: An Agenda for the Health Technologies of the Future*; Pravettoni, G., Triberti, S., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2020; pp. 71–86. ISBN 978-3-030-27993-6.
5. Gong L, Tang F, Liu E, Liu X, Xu H, Wang Y, Song Y, Liang J. Development of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay Combined with a Nanoparticle-Based Lateral Flow Biosensor for Rapid Detection of Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *Mcr-1*. *PLoS ONE* 2021; 16: e024958.

Yerli ve akredite mikrobiyoloji dış kalite kontrol programları: MIQC



Ekrem Yaşar

Program Koordinatörü

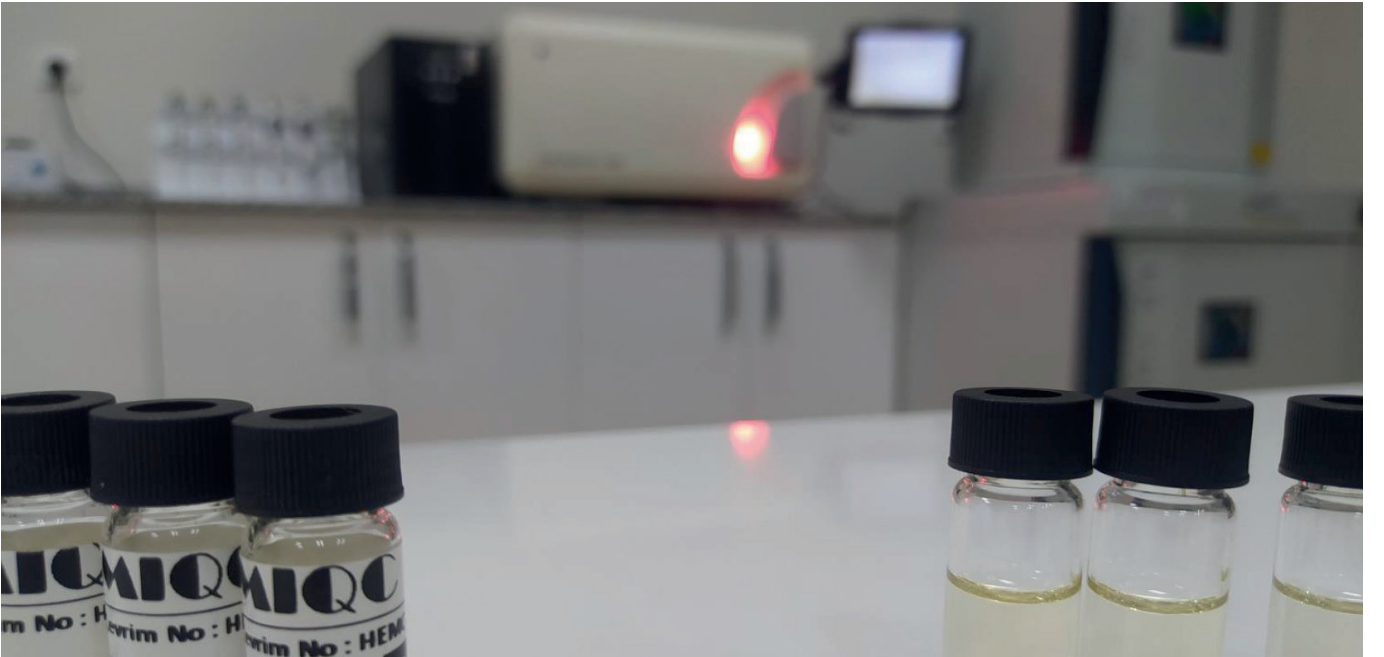
Bir dış kuruluş aracılığı ile laboratuvar performansının objektif olarak değerlendirildiği sisteme Dış Kalite Değerlendirme (DKD) adı verilmektedir.

DKD programları, klinik Laboratuvarların kalite kontrolünün yönetiminde kritik öneme sahiptir. Test sonuçlarının kalitesinin izlenmesi ve değerlendirilmesine yardım eden en önemli unsurlardan biridir.

Ayrıca T.C Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) gereğince, testlerin dış kalite kontrollerinin yapılması ve değerlendirilmesi zorunlu hale gelmiştir. DKD programları Ulusal veya Uluslararası olabilmektedir. Ulusal bir dış kalite kontrol programının, uluslararası programlara göre avantajları daha fazladır. Ulusal programlarda birbirine daha yakın teknolojik özelliklere sahip cihazların karşılaştırılıyor olması, benzer iklimsel özellikleri olan coğrafyada kontrol numunelerinin taşınıyor olması gibi unsurlar daha eşit şartlarda karşılaştırma yapılmasını sağlar. Yine dış kalite kontrol program sonuçlarından elde edilen, aslında o ülkeye ait olan; yöntem, cihaz, kit ve diğer performans verilerinin de ülke içinde kalıyor olması ulusal programların önemli avantajları arasındadır.

Ülkemizde Biyokimya testlerinin çoğunluğu için DKD hizmeti veren firmalar olmasına rağmen, Mikrobiyoloji DKD konusunda ciddi bir boşluk mevcut idi. Mikrobiyolojik testler için DKD hizmeti çoğunlukla yurtdışı firmalardan sağlanmaktaydı.

Bundan dolayı 2020 yılında Dicle Teknokent'te başlattığımız Bakteri Tanımlama ve Antibiyotik Duyarlılık DKD için AR-GE projesi, 2022 yılında ürüne dönüşmüş olup, MIQC marka adıyla Mikrobiyoloji laboratuvarlarının kullanımına sunulmuştur. 2023 yılında Kan Kültürü DKD paneli de programlarımız arasına eklenmiştir.



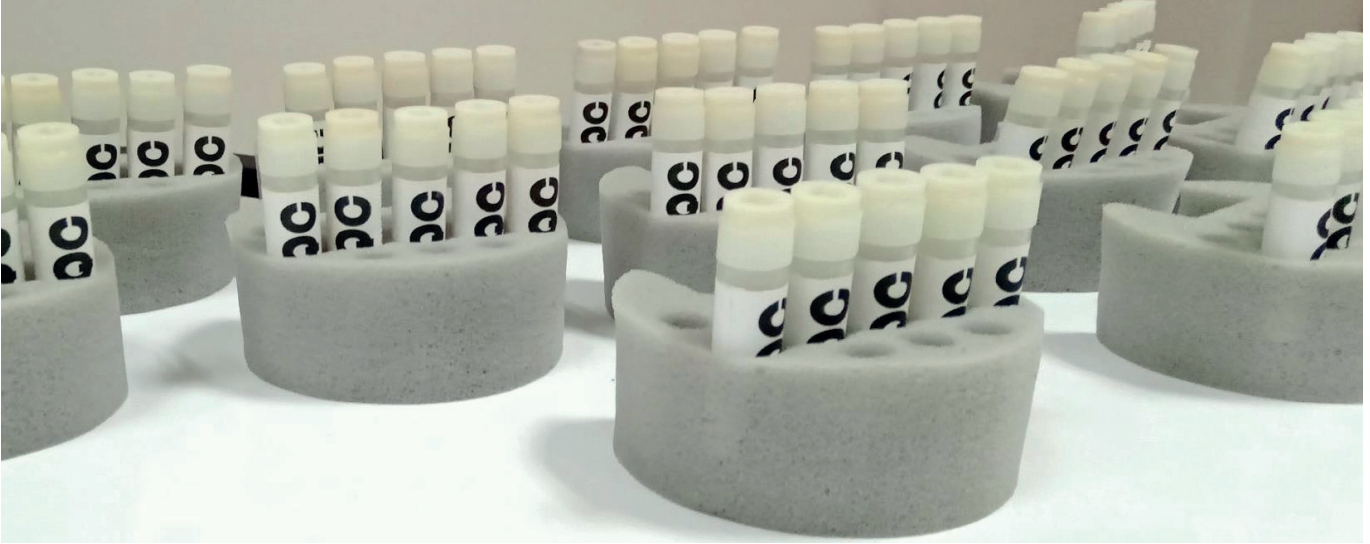
Kan Kültürü DKD ile Bakteri Tanımlama ve Antibiyotik Duyarlılık DKD programlarımız 22.08.2024 tarihi itibarıyla, TÜRKAK tarafından TS EN ISO/IEC 17043:2013 standardına göre akredite edilmiştir.

Projemizde, tarafımızca geliştirilen bir DKD yazılımı ile yerli imkanlarla hazırladığımız örnekler kullanılmaktadır.

Programımızın web arayüzü kullanıcı dostu olup, sonuç girişleri kolaylıkla yapılabilmektedir. www.miqc.net üzerinden iletişim, teknik talimatlar, formlar, program protokolü, web sitesi kullanımı vb. belgelere ulaşabilirsiniz.

2022 yılında 13, 2023 yılında 30, 2024 yılında 43 katılımcıya DKD hizmeti sunulmuştur. 2025 yılı için 100'ün üzerinde katılımcı hedeflenmektedir.

Bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık DKD için yılda 3 çevrim gerçekleştirilmekte, her çevrimde 5 örnek gönderilmektedir. Beş örneğin hepsine bakteri tanımlama, 2 tanesine bakteri tanımlama ile birlikte antibiyotik duyarlılık testi de yapılması istenmektedir. Özetle 1 yılda toplam 15 adet bakteri tanımlama ve 6 adet antibiyotik duyarlılık (3 tanesi gram pozitif bakteriler için, 3 tanesi gram negatif bakteriler için) içeren zengin içerikli programımız, katılımcı laboratuvarın performansını objektif olarak ortaya çıkarmaktadır.



Kan kültürü DKD için yılda 3 çevrim gerçekleştirilmekte, her çevrimde 2 örnek gönderilmektedir. Her 2 örnek için bakteri tanımlama, 1 tanesine bakteri tanımlama ile birlikte antibiyotik duyarlılık testi de yapılması istenmektedir.



Bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık paneli için örnekler, stabilizatör içeren taşıma besiyerinde, Kan kültürü paneli örnekleri ise, stabilizatör içeren sıvı besiyerinde katılımcılara gönderilmektedir. Ardından bu

örnekler örnekler UN 3373 kriterlerine sahip poşetlere konulup, katılımcılara kargolanmaktadır. 2025 yılı 2. çeyreğinde liyofilizasyon cihazımızın hizmete girmesi ile, yurtdışı pazarlara da erişim imkanı doğacaktır.

Mevcut durumda, "Kan Kültürü DKD ve Bakteri Tanımlama ve Antibiyotik Duyarlılık DKD" konusunda, ülkemizde uluslararası standartlarda hizmet ve örnek gönderimi sağlayan tek firmayız.

	Lab Kodu	0	Çevrim Kodu	BACT-2403	
	Dağıtım Tarihi	21.09.2024	Sonuç Giriş Açılış	29.09.2024	
	Rapor Tarihi	2.11.2024	Sonuç Giriş Kapanış	15.10.2024	



Örnek-4 : *Staphylococcus aureus*
(Eksuda)

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ

ANTİBİYOTİK	HEDEF SONUÇ (EUCAST)	SONUCUNUZ
Amikacin	Duyarlı	Duyarlı ■
Benzylpenicillin	Duyarlı	Duyarlı ■
Cefoxitin	Duyarlı	Test Edilmedi □
Ciprofloxacın	Duyarlı, yüksek dozda	Duyarlı, yüksek dozda ■
Clindamycin	Duyarlı	Duyarlı ■
Erythromycin	Duyarlı	Duyarlı ■

Serolojik testler başta olmak üzere, mikrobiyolojinin diğer dalları için de DKD hizmeti sağlama yolunda AR-GE çalışmalarımız devam etmektedir.

Son olarak projemizin bugüne gelmesinde çok büyük emeği olan, başta Bilimsel Danışma Kurulu üyesi hocalarımız olmak üzere, önerilerde bulunup yol gösteren, destek olan tüm meslektaşlarımıza, medikal firmalara ve diğer paydaşlara teşekkürü borç biliriz. Projemiz desteklerinizle daha da büyüyüp, gelişecektir. Yeni programlarda buluşmak dileğiyle...

Yeni çıkan antibiyotikler: Orlinva (orlynvah)



Uzm. Dr. Mervenur Demir

Elbistan Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Kahramanmaraş

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), başka oral antibakteriyel tedavi seçenekleri olmayan veya sınırlı olan yetişkin kadınlarda belirli bakterilerin (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* veya *Proteus mirabilis*) neden olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için Orlinva' yı onaylamıştır.

Orlinva, oral uygulamadan sonra aktif ilaç sulopenem hidrolize edilen bir ön ilaç olan sulopenem etzadroksil ve sulopenemin organik anyon taşıyıcı 3 (OAT3) aracılı renal klerensini inhibe ederek sulopenemin plazma konsantrasyonlarını artıran bir renal tübüler taşıma inhibitörü olan probenesit içerir. Sulopenemin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'ye karşı etkinliği zayıftır.

Orlinva' nın etkinliği, komplike olmayan İYE' li yetişkin kadınların katıldığı iki faz 3 kontrollü, randomize, çift kör klinik çalışmada (Çalışma 1 ve Çalışma 2) değerlendirilmiştir. Orlinva, 5 gün boyunca günde iki kez bir tablet olarak uygulanmıştır.

Çalışma 1: 2214 yetişkin kadının randomize edildiği ve tedavi edildiği bir "non-inferiority" araştırmasıdır. Orlinva, amoksisilin/klavulanata duyarlı bir etken ile enfekte olan hastalarda, %62'lik bir "birleşik" yanıt oranıyla (birleşik mikrobiyolojik yanıt ve klinik yanıt) etki göstermiştir; amoksisilin/klavulanat grubunda ise bu oran %55'tir.

Çalışma 2: 1660 yetişkin kadının randomize edildiği ve tedavi edildiği bir "non-inferiority" araştırmasıdır. Orlinva ile siprofloksasine dirençli bir etken ile enfekte olan hastalarda, %48'lik bir birleşik yanıt alınırken bu oran siprofloksasin grubunda %33 olmuştur. Toplamda iki çalışmada 1932 hasta Orlinva ile tedavi edilmiştir.

Orlinva'nın komplike İYE veya komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde değerlendirildiği klinik çalışmalarda etkililik gösterilememiştir.

Komplike olmayan İYE tedavisi için çok sayıda FDA onaylı oral antibiyotik olsa da, geniş spektrumlu β -laktamazların (GSBL) üretimi gibi mekanizmalarla birinci basamak antibiyotiklere karşı artan direnç ve yan etkiler nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlanabilir. Oral penem, dirençli bakterilerin neden olduğu İYE tedavisine yönelik bir ihtiyacı potansiyel olarak karşılayabilirken, tedavinin çoğunlukla ampirik olduğu ayaktan tedavi ortamında uygunsuz kullanılır ise antibiyotik direncinin artmasına ve diğer penem ilaçlara çapraz direnç gelişmesine neden olabilir.

Kaynaklar

- <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-treatment-uncomplicated-urinary-tract-infections-adult-women-who-have-limited-or-no>
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213972s000lbl.pdf

Bir olgumuz var: Kendi küçük derdi büyük

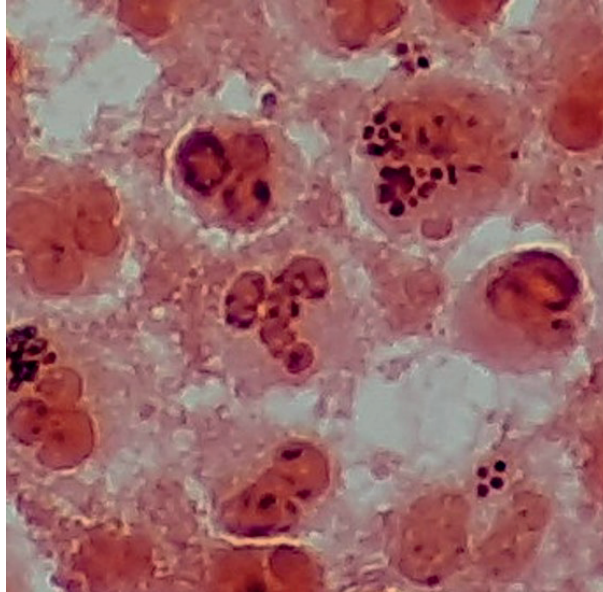
Hazırlayanlar: Irmak Baran¹, Zeynep Gülay²

¹SBÜ, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

²Başkent Ü İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Beş yıl önce total diz protezi yapılmış olan 72 yaşında erkek hasta, bir iki yıldır ağrı, son 2 aydır protez dizde sürekli ağrı ve şişlik nedeniyle ortopedi kliniğine başvurmuştur. Kan tetkiklerinde CRP yüksekliği (180 µg/ml) ve lökositoz ($12 \times 10^3/\text{mm}^3$) saptanan hasta, diz protez enfeksiyonu ve tek aşamalı diz protez revizyonu amacıyla servise yatırılmıştır. Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan eklem ponksiyon sıvısı Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Ardından hastaya moksifloksasin ve piperasilin tazobaktam tedavisi başlanmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örnek, yaklaşık 10 ml ve pürülan görünümündedir. Gram boyalı preparatlarda, her sahada çok sayıda PNL, bazı alanlarda hücre içi ve dışı Gram pozitif kok görülmüş ve kliniğe bildirilmiştir. Örnek, kanlı, çikolata ve EMB agar plaklarının yanı sıra aerop ve anaerop kan kültürü şişelerine de ekilmiştir.



Şekil 1. Gram boyalı preparat

Uygun koşullarda inkübe edilen kanlı, çikolata ve EMB agarda 24 ve 48 saatte üreme görülmemiştir. İkinci gün sadece anaerop kan kültürü şişesi pozitif sinyal vermiştir.

Şişeden hazırlanan preparatlarda **Gram pozitif koklar** görülmüş, Schaedler agar (anaerobik inkübasyon), Columbia kanlı ve çikolata agar plaklarına pasaj yapılmıştır. Ayrıca, Mueller Hinton agar (MHA)' da hızlı antibiyogram da uygulanmıştır.

Ertesigün kanlı, çikolata ve MHA besiyerinde üreme olmamıştır. (Schaedler agar 48 saatte incelenmektedir)

Kendini Değerlendirme soruları

Soru 1- Mikrobiyoloji laboratuvarında şimdiye kadar yapılan işlemleri değerlendiriniz. Yukarıdaki öykü ve Gram boyalı preparat sonucuna göre nasıl bir üreme beklerdiniz ?

Soru 2- Siz olsaydınız bu durumda ne yapardınız ?

- Sadece tek bir kan kültür şişesinde üreme vardı. Kontaminasyon derim
- İnkübasyonu uzatırım. Zaten Schaedler agara 48 saatte bakacağım, diye düşünürüm.
- Kan kültür şişesinden bir pasaj daha yaparım.

Mikrobiyoloji uzmanı (b) şıkkını tercih etmiştir.

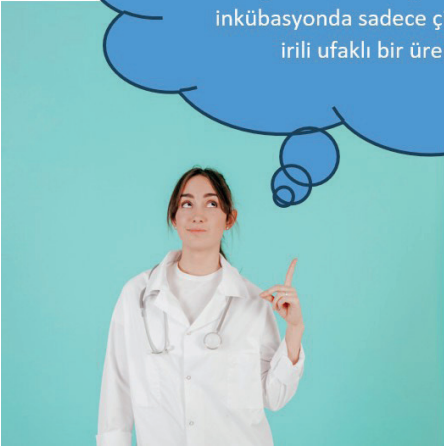


48 saat



72 saat

Tek kan kültür şişesinde üreme sinyali alınmış bir ponksiyon sıvısı ekiminde, Gram boyalı preparatlarda gram pozitif kok görülmesine rağmen uzun süreli inkübasyonda sadece çikolata agarda irili ufaklı bir üreme var.



48. saatte kanlı agar ve antibiyogram plaklarında ve Schaedler agarda üreme olmamıştır. Buna karşın kan kültür şişesinden pasaj yapılmış olan çikolata agarda çok silik bir üreme görülmüştür. İnkübasyon sürdürülünce üreme biraz daha belirgin hale gelmiştir. Plağı inceleyen teknisyen, pigmentsiz, bazısı toz gibi, bazısı biraz daha büyük (0.5 mm çapında) "irili ufaklı" kolonileri kontaminasyon olarak değerlendirmiştir.

Soru 3- Mikrobiyoloji uzmanının yerinde olsaydınız bu aşamada ne düşünürdünüz? İşlem yapar mıydınız?

Soru 4- Neden sadece çikolata agarda üremiş? Üreme özelliği size ne tip bir etken düşündürür?

Mikrobiyolog öncelikle Gram boyalı preparat ve katalaz testlerinin yapılmasını istemiştir. Farklı boyuttaki kolonilerin her ikisinin de gram pozitif kok, oksidaz negatif ve katalaz pozitif olduğu saptanmıştır.

Protez enfeksiyonu olması nedeniyle, üreyen bakterinin *Staphylococcus spp.* ve etken olabileceğini düşünerek, koagülaz testi ve antibiyogram yapılmasını istemiştir.

Bu aşamada üreme konusunda klinisyeni bilgilendirerek persistan ve uzamış enfeksiyon yapabilecek bir etken düşündüğünü bildirmiştir. Ortopedi uzmanı da, Enfeksiyon Hastalıkları uzmanına danışarak sefazolin (3x2 g/gün uzun infüzyon) ve rifampin (600 mgx1) başlamış ve 5 gün sonrasına eski protezin çıkarılması ve revizyon ameliyatını planlamıştır.

Soru 5- Mikrobiyoloji uzmanının uygulamalarına katılıyor musunuz? Sizce nasıl bir fenotip düşünmüştür?

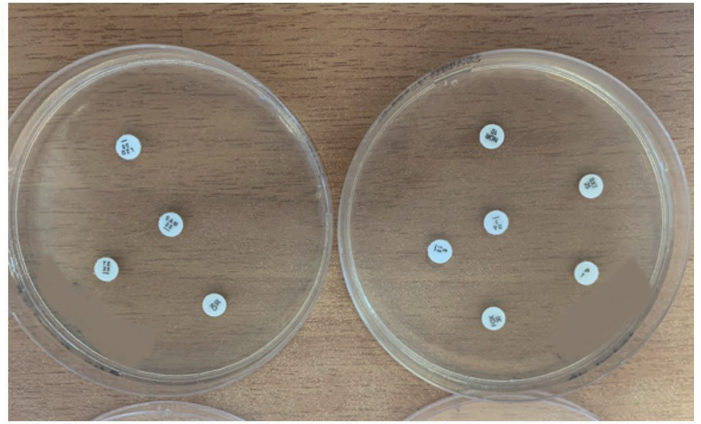
Soru 6- Bakterinin şimdiye kadarki üreme özelliklerini göz önüne aldığınızda antibiyogramda nasıl bir ortam ve besiyeri kullanılmalıdır ?

Soru 7- Olanağınız olsa tanımlama ve antibiyotik duyarlılığı için hangi ek yöntemleri uygulardınız?

Antibiyogram için hem Mueller Hinton Fastidious (MH-F) hem de normal MHA'da antibiyogram yapılmış ve tüm antibiyogram plakları %5 CO₂li ortama kaldırılmıştır. Ertesi gün MH-F besiyerinde üreme gözlenmiş ancak MH agarlarda yine üreme görülmemiştir. Tüp koagülaz testi de negatif bulunur.



MH-F 36 saat



MHA- 48 saat

Farklı büyüklükteki kolonilerin tür tanımlaması için MALDI-TOF yapılır. Her ikisi de *Staphylococcus capitis* olarak saptanır. Antibiyogramları da aynıdır. Sefoksitin diski zon çapı 27 mm olduğu için izolat "metisiline duyarlı" olarak değerlendirilir. Rapor aşağıda yer almaktadır (Tablo 1)

Soru 8- Raporu bu şekilde çıkarmak uygun mu? Başka bir öneriniz olur mu?

Soru 9- Sizce bu olguda etkenin anaerop kan kültürü şişesinde izole edilmesinin anlamı nedir? Bu şişenin özelliği izolasyon şansını arttırmış olabilir mi?

Hastanın protez çıkarılması ve yenisinin takılması sonrasında problemi olmamış, hastanede 2 hafta sefazolin + rifampin tedavisi aldıktan sonra, p.o. moksifloksasin verilerek kontrollere gelmek üzere taburcu edilmiştir.

Tablo 1. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı aspirasyon kültür sonucu

***Staphylococcus capitis* üredi (Metisiline duyarlıdır)**

Antibiyotik Duyarlılık Testi:

Penisilin	Dirençli	
Sulbaktam ampisilin	Duyarlı	
Sefazolin	Duyarlı	
Rifampisin	Duyarlı	
Gentamisin	Duyarlı	
Linezolid	Duyarlı	
Levofloksasin	Duyarlı	
Tetrasiklin	Duyarlı	
Trimetoprim-sulfametoksazol	Duyarlı	
Vankomisin (gradient şerit)	Duyarlı	MİK: 0.75 mg/l
Eritromisin	Duyarlı	
Klindamisin	Duyarlı	
Tigesiklin	Duyarlı	

Yanıtlar

Not: Bu konudaki mikrobiyolojik uygulamalar açısından tam bir standardizasyon bulunmadığı için, yanıtlar yazarların görüşlerini yansıtmaktadır.

1. Laboratuvarında -olanaklarına göre- olası etkenleri saptayabilecek işlemler yapılmıştır. Protez enfeksiyonlarında en sık görülen etkenler; Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%30-40), *S.aureus* (%15-25), streptokoklar (%9-10), enterokoklar (%3-7), Gram negatif bakteriler (%3-5), anaeroplara (%2-4), polimikrobiyal (%10), etkeni bilinmeyen (%10)'dir.

Bu nedenle, Gram pozitif kok görülen bir örnekte en yüksek olasılıkla *S. aureus* veya KNS üremesini bekleriz. Uzmanın kan kültürü için önerilen hızlı antibiyotik duyarlılık testini uygulamış olması tartışılabilir. Ancak sonucun erken alınması, bu durumda da tedavi sürecini hızlandırmaktadır.

2. Gram boyalı preparatta hücre içi Gram pozitif koklar görülmesi nedeniyle inkübasyonun uzatılması uygun seçenektir. Ayrıca, üreme olmaması -nadir olmakla birlikte- anaerop bir türün varlığını düşündürebilir. Bu olasılık, anaerop kan kültür şişesine ekim ve sonrasındaki anaerop işlemlerde değerlendirilmiştir.
3. Mikrobiyoloji uzmanı üreyen bakterinin protez enfeksiyonlarına yol açıp uzamış ve tedaviye dirençli bir "Küçük Koloni" varyantı olduğunu düşünerek laboratuvar olanakları ile mümkün olan işlemlerin yapılmasını istemiş.
4. Üreme özellikleri, üreyen bakterinin CO₂ bağımlılığı ve besin gereksinimlerinin olduğunu düşündürüyor (karbondioksit ortamında zengin besiyerinde üremesi nedeniyle). Koloninin geç üremesi ve normalde saptanan koloni boyutuna göre çok küçük olması "Küçük Koloni Varyantları" için önemli ipuçlarıdır. *Staphylococcus* küçük koloni varyantları (KKV), kemik, protez eklem, kalp kapakları, akciğer ve yumuşak dokularla ilişkili tekrarlayan ve persistan olan enfeksiyonlarla ilişkilidir. Düşük metabolizma

ve hücre duvarı sentez eksikliği nedeniyle üremeleri uzun süre alır. Üremeleri için çeşitli üreme faktörlerine (menadion, hemin veya timidin) ihtiyaç duyarlar. Buna oksotrofi özelliği denir (1).

5. Mikrobiyoloji uzmanı üreme özellikleri nedeniyle izolatın bir *Staphylococcus* "Küçük Koloni Varyantı (KKV)" olabileceğini ve üremek için CO₂ ve özel üreme faktörlerine gereksinimi olduğunu düşünmüştür.
6. KKV üremek için bazı maddelere ve karbondioksit gereksinime duymaktadır. Mueller Hinton F besiyeri at kanı, beta-NAD içeren zengin bir besiyeridir ve CO₂li ortamda inkübe edilmektedir. Laboratuvar elindeki olanaklarla MH-F'te disk difüzyon ve gradient şerit (vankomisin) uygulamıştır. **Duyarlılık testinin standart olmadığı da raporda belirtilmelidir.**
7. Böyle bir etken ile karşılaşıldığında, eğer olanak varsa tür tanımı ve metisilin direncini daha doğru olarak gösterebilecek *mec/nuc* PCR yapılması veya PBP2a saptanması önerilebilir. Yine olanak varsa, bakterinin oksotrofik özellikte olduğu metabolit, Nutrient agar üzerine yerleştirilen menadion, timidin veya hemin içeren disklerle tanımlanabilir. Ayrıca farklı büyüklükteki kolonilerin aynı suş olduğunu göstermek için PFGE gibi moleküler yöntemler uygulanabilir.
8. Yorumlu ve kısıtlı antibiyogram verilmelidir.

Öneri:

Staphylococcus capitis üredi (Metisiline duyarlıdır. Sefalosporinlere. Beta-laktam/bata-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına ve penisilinaza dirençli penisilinlere duyarlıdır)

Yorum 1- Etken stafilokok, "Küçük Koloni Varyantı" dır. KKV izolatları, genel olarak tedaviye dirençli, persistan enfeksiyonlar yaptıkları için uzun süreli tedavi ve varsa yabancı cismin uzaklaştırılması gereklidir.

Yorum 2- Bakteri izolatının özelliği nedeniyle, antibiyotik duyarlılık testinde standart olarak önerilen besiyeri ve inkübasyon koşulları uygulanamamıştır.

Yorum 3- Antibiyogram kısıtlı olarak verilmiştir. Ek sonuçlar için laboratuvarı (Dahili: tel no) arayınız

Penisilin	Dirençli
Sefazolin	Duyarlı
Rifampisin	Duyarlı
Levofloksasin	Duyarlı
Tetrasiklin	Duyarlı
Trimetoprim-sulfametoksazol	Duyarlı
Klindamisin	Duyarlı

9. İlk ekimde sadece anaerobik kan kültür şişesinde üremiş olması düşünüldüğünde, şişe içeriğindeki menadiyonun üremek için gereksinimini karşılayabileceğini, yine besiyerindeki saponinin de hücrelerin parçalanmasını sağlayarak hücre içindeki bakterilerin üremesini kolaylaştırdığı düşünülebilir.

Bültende yer alan, Doç. Dr Irmak Baran ve Ayşe Sesin Kocagöz'ün KKV ile ilişkili katkı yazısını okumanızı öneririz.

Kaynaklar

1. Becker K. Detection, Identification and Diagnostic Characterization of the Staphylococcal Small Colony-Variant (SCV) Phenotype. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 14;12(9):1446. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091446>
2. Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J Clin Microbiol*. 1992 Jul;30(7):1654-60. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.7.1654-1660.1992>
3. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 15;43(8):961-7. <https://doi.org/10.1086/507633>

Küçük koloni varyantlarına *Staphylococcus spp* temelli bir bakış: Nasıl tanıyalım, duyarlılık testlerini nasıl uygulayalım?



Doç. Dr. Irmak Baran

SBÜ, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği



Prof. Dr. A. Sesin Kocagöz

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KKV Fenotipi Nedir?

Son yıllarda, moleküler teknikler konusundaki gelişmeler, Tıbbi Mikrobiyoloji alanında tanısal yaklaşımı ileri düzeye taşımış olsa da, fenotipik varyantların saptanması ve tanımlanması günümüzde de rutin laboratuvar şartlarını zorlamaktadır. Bu durum özellikle stafilokoklar tarafından oluşturulan "küçük koloni varyantı" (KKV) fenotipinin tanımlanmasında ve izole edilmesinde karşımıza çıkmaktadır (1). KKV, menadion, hemin veya timidin gibi üreme faktörlerini üretemeyen oksotrofik mutantlardır. En çok *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif Stafilokok (KNS) türlerinde (*S. argenteus*, *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. pseudintermedius*, *S. warneri*) tanımlanmış olsalar da, diğer türlerde de (ör. *Bacillus licheniformis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus tigurinus*, *Burkholderia cepacia*, kompleks, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*) tarafından da oluşturuldukları gösterilmiştir (2). KKVler, yavaş üreme, düşük metabolik aktivite ve atipik antibiyotik duyarlılığı gibi belirgin özelliklere sahiptir (1).

Tanımlanmalarının önemi nedir?

KKV fenotipi, genellikle kronik, tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli enfeksiyonlarla ilişkilidir. İmplant ile ilişkili kronik kemik ve eklem enfeksiyonları, kistik fibrozis hastalarında solunum yolu enfeksiyonları, endokardit ve protez enfeksiyonları gibi ciddi klinik tablolarda saptanabilirler. KKVler uzun süreli antibiyotik tedavisi veya yoğun stres (oksidatif vb.) koşulları altında gelişebilirler (3,4).

KKVler, menadion, hemin veya timidin gibi üreme faktörlerini üretmedikleri için çeşitli biyosentez basamaklarında gerekli ATP sentezi düşüktür. Bu da üreme hızının düşük olmasına neden olur. Ayrıca, hücre içinde canlı kalmaları da kolaylaşır. KKVler büyük koloni oluşturan varyantlara kıyasla daha az virulan olsalar da metabolik değişiklikleri ve hücre içi hayatta kalma yetenekleri sayesinde konakçı savunma mekanizmalarından kaçabilirler. Çoğunlukla izole edilmeleri zor olduğundan, enfeksiyonları yanlış tanı ve tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Özellikle antibiyotik tedavisine dirençli olmaları nedeniyle klinik açıdan önemlidirler (2,4).

En sık hangi klinik tablolara yol açar?

1. Yabancı Cisimle İlişkili Enfeksiyonlar

Kalp pili enfeksiyonları: Genellikle KNSlerle ilişkilidir. Vakaların çoğunda uzun süreli cihaz takılı olma öyküsü vardır. Pil değişimi veya dişe yapılan cerrahi müdahaleler risk faktörlerini oluşturur. Genellikle tekrarlayan ateş ve septik semptomlar gelişir. Patogenezde, KKVye bağlı biyofilm oluşumu vardır. Uzun süreli antibiyotik tedavisi ve cihazın tamamen çıkarılması ile iyileşebilir.

Protez kapak endokarditi: Nadiren tanımlanmıştır. Klinik çalışmalar sınırlıdır.

Yapay kalp destek cihazı enfeksiyonları: Uzun süreli antibiyotik tedavisi sonrası KKVler gelişebilir ve cihazın çıkarılmasıyla enfeksiyon kontrol altına alınabilir.

Protez eklem enfeksiyonları: Persistan ve tekrarlayan protez eklem enfeksiyonları stafillokokal KKVlere bağlı gelişebilmektedir. İntrasellüler bakterilerin fibroblastlarda bulunduğu gösterilmiştir. Bunda da patogeneizde KKV yanısıra normal fenotipi içeren biyofilm oluşumu vardır. Uzun süredir protez bulunması risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Olguların %50'den fazlası *S.epidermidis'* in KKVlerine bağlıdır. Enfekte protezin çıkarılması ve antibiyotik duyarlılık testi sonucunda MİK değerleri gözetilerek yapılan uzun süreli antibiyotik tedavisi gereklidir.

2. Kemik ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Osteomyelit: KKVler, kronik osteomyelit vakalarında kemik matrisine yapışarak veya osteoblastlarda hücre içi yerleşim göstererek enfeksiyonun devamlılığını sağlar. Tedavi edilse dahi tekrarlama eğilimindedirler. Menadion, hemin veya timidin bağımlılığı gösteren KKV tiplerine bağlı olabilir.

Diyabetik ayak ülserleri: KKVler diyabetik hastalarda ayak enfeksiyonlarının nüks etmesine katkıda bulunabilir.

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları: *S. aureus* KKVleri tekrarlayan deri enfeksiyonları, kronik fistüller ve yara enfeksiyonlarından izole edilmiştir.

3. Kistik Fibrozis ve Solunum Yolu Enfeksiyonları

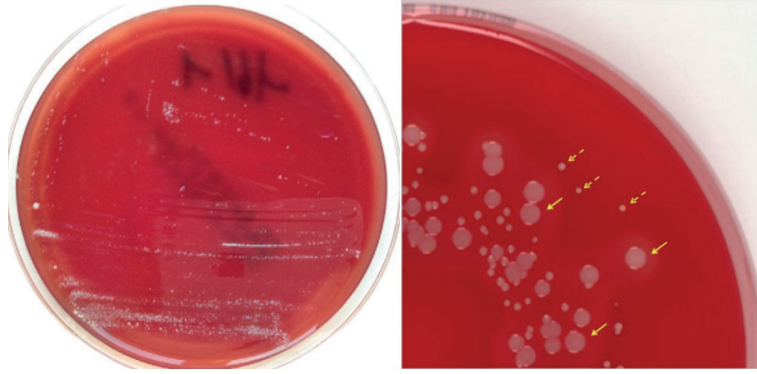
Kistik fibrozis hastalarında solunum yolu enfeksiyonları: Kistik fibroz (KF) hastaları, hava yollarında mukosiliyer hareketi bozan ve böylece belirli mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonu ve enfeksiyonu kolaylaştıran viskoz bir mukus tabakasıyla karakterizedir. KKVler, buraya yerleşerek kronik akciğer enfeksiyonlarına neden olur. KF'de yaşa bağlı olarak bakteriyel etkenler değişir. *S. aureus* erken dönemde saptanan patojendir. Bunu *Pseudomonas aeruginosa* takip eder. KF'de bakteriler hava yollarında nötrofil akışı, hipoksi, eş-enfekte eden türlerle rekabet ve antibiyotik seçici baskısı gibi zorlayıcı şartlara maruz kalırlar ve sonuçta KKV fenotipi oluşturmanın da dahil olduğu çeşitli uyum özellikleri gösterirler. Kültürlerde KKVlerin tespiti genellikle özel besiyerleri gerektirir. Timidin bağımlı KKVler genellikle kistik fibroz veya diğer hastalarda trimetoprim/sülfametoksazol ile uzun süreli tedaviden sonra ortaya çıkar ve bu antibiyotiklere dirençlidir

Sinüzit ve nazal kolonizasyon: *S. aureus* KKVleri, kronik sinüzit ve burunda kolonizasyon yapabilmektedir (1,2,5).

Nasıl tanıyalım?

Üreme hızlarının "sokak tipi" fenotipteki atalarına göre yaklaşık altı kat düşmüş olmalarından dolayı katı besiyerinde görünür hale gelmeleri için 24 saatten uzun süreye ihtiyaç duyarlar (yaklaşık 48-72 saat). Normal stafillokokkal koloniler göz önüne alındığında bunlar 24 saatte 1-3mm çapında koloniler oluştururken KKVler bunun 1/10'u boyutta "iğne ucu" görünümüne koloniler yaparlar. Normal fenotipe sahip ata suşa göre pigmentasyon ve hemoliz özellikleri azalmıştır veya hiç yoktur. Bu özellikleri nedeniyle KKVler rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında yanlışlıkla kontaminant olarak değerlendirilebilirler veya hemolizsiz streptokok ve *Corynebacterium* türleri ile de karışabilirler. Timidin bağımlı KKVler tipik olarak sahanda yumurta görünümüne koloniler oluştururlar. Ata (parental) suşla yanyana üredikleri plaklarda yanıtıcı olarak karışık bir kültür görünümü verebilirler (Şekil 1).

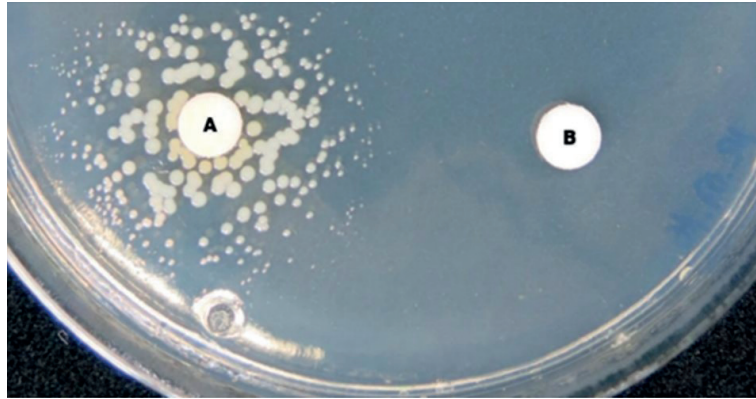
Stafilokokkal KKVler Columbia kanlı agarda %5 CO₂'li ortamda veya normal atmosferde üretilebilirler. Çikolata agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde de %5 CO₂'li ortamda canlılıklarını koruyabilirler (1,2).



Şekil 1. Columbia kanlı agarda (%5) atasal izolat ve KKV yanyana kontaminasyon ile karışabilecek bir görüntü sergiliyor.

Oksotrofik özelliklerin saptanması

Hemin, menadion ve timidine karşı oksotrofilerin tespiti, test edilecek mikroorganizma katı besiyerinin yüzeyine sürülüp bu kimyasalların emdirildiği diskler yüzeye yerleştirilerek yapılabilir. Onsekiz saat veya daha uzun süre inkübasyondan sonra disk çevresinde üremenin olması oksotrofi pozitifliğini gösterir (1,6) (Şekil 2).



Şekil 2. Oksotrofi özelliği (menadion emdirilmiş disk çevresinde üreme var.)

Nasıl tanımlayalım?

KKVlerin tanısının konvansiyonel yöntemlerle yapılabilmesi düşük üreme hızları ve farklı metabolik özelliklerine bağlı olarak zordur. Klinik örnek olarak sürüntü örneği yerine doku örneklerinin gönderilmesi ve laboratuvara hızlı transport sağlanması izolasyon başarısını arttırmaktadır. KF'de ise tercih edilmesi gereken örnek balgamdır. Bu elde edilemediği takdirde alınacak derin bir boğaz sürüntüsü uygun koşullar sağlanırsa üremeye olanak verecektir. Üremeleri (ve üretilmeleri) zor olduğu için moleküler yöntemler olarak, özgül genlerin (örneğin stafilokoklarda hem *S.aureus* hem de metisilin direncinin saptanmasını sağlayan *mec/nuc* PZR gibi) bakıldığı PZR temelli testler ve 16S rRNA sekanslamanın yapılması önerilebilir. Kültürden MALDI-TOF MS sistemi ile yapılan tanımlama ile ilgili literatürde yeteri kadar veri birikmemiş olsa da, yeterli biyokütle oluşturacak kadar koloni miktarı alıp uygulanırsa başarının yüksek olduğu bildirilmektedir (1,2,4,7).

Antibiyotik duyarlılık testleri ve KKVlerde antibiyotik direnci:

Düşük üreme hızları ve metabolizmaları nedeniyle konvansiyonel testlerle KKV izolatlar için antibiyotik duyarlılık belirlenmesi de zordur çünkü bu test yöntemleri ve testlerde kullanılan standart besiyerleri hızlı üreyen bakterilere uygun olarak hazırlanmıştır. **KKV için standart bir duyarlılık testi bulunmamaktadır.** Disk difüzyon, gradiyent şerit ve mikrodilüsyon yöntemleri veya yarı/tam otomatize yöntemlerle antibiyotik duyarlılık testleri çalışabilse bile üremenin görsel veya optik dansitometrik olarak saptanmasının zorluğundan dolayı testler geçersiz sayılabilir. Bazen inkübasyon süresinin uzatılması (48 saat) ve Mueller Hinton F besiyerinde CO₂'li ortamda inkübasyon, okunabilir sonuçların elde edilmesi açısından faydalı olabilir. Saptanan MİK değerleri dikkatle değerlendirilmelidir. KKVler, kendiliğinden normal fenotipe geri dönebilir ve bu durum da antibiyotik duyarlılık testlerinin yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Bu sorunlara rağmen agar ve sıvı dilüsyon yöntemleri KKVlarında antibiyotik direncinin tespitinde en etkili yöntemler olarak gösterilmişlerdir. Eğer saptanabilirse KKV izolat yanı sıra parental suşun da antibiyotik duyarlılık testinin yapılması, sonuçların değerlendirilmesi ve KKV varlığının kesinleştirilmesi açısından faydalı olabilir (2).

Normal fenotipler gibi KKV suşları da antibiyotiklere karşı direncin tüm klasik mekanizmalarını kazanabilir ve ifade edebilir (8). Farmokodinamik çalışmalarla KKVlara karşı çeşitli antibiyotiklerin etkinliklerinin azalmış oldukları saptanmıştır. KKVlerin hücre içi yerleşimi onları konak hücre zarından geçmeyen tüm antibiyotiklerin etkisinden korumaktadır. Hücre içi olarak antibiyotiklerin etkinliklerinin in vitro olarak test edilmesine olanak veren monosit ve makrofaj modelleri geliştirilmiştir. Moleküler yöntemlerle direnç determinantlarının belirlenmesi (*mec* PZR; genellikle *S.aureus* için *nucA* ile birlikte yapılmaktadır) de kullanılacak diğer bir örnektir (2,9).

Bunların yanısıra, KKV, " fonksiyonel direnç" de denilen **fenotipik direncin** birincil örneğidir. Buna göre in vitro çalışmalarda izolat bir antibiyotiğe duyarlı bulunsa da, klinik uygulamada etkin olmayabilir. Örneğin, **biyofilm yapısı içinde bulunan KKVlar tüm antibiyotiklerin klinik olarak ulaşılması mümkün dozlarına karşı dirençlidir.**

Beta-laktam grubu antibiyotikler ve vankomisin gibi hücre duvarına etkili antibiyotiklerin KKVlere karşı etkinliğinin normal fenotipe göre daha az olduğu gösterilmiştir (1,2,9). Transmembran potansiyelindeki azalmaya bağlı olarak *S. aureus*' ta aminoglikozit alımının bozulması sonucunda menadion ve hemin bağımlı KKVlerin aminoglikozitlere karşı duyarlılığının azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, MİK değerlerinde yükselme olsa da, gentamisin'in in vitro olarak bakterisidal etkinliğini koruduğu gösterilmiştir. Buna karşın, aminoglikozitlerin menadion veya hemin bağımlı KKV fenotipinin oluşumunu indüklediği de unutulmamalıdır. Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) kullanımı da timidin bağımlı KKVlerin ortaya çıkmasından sorumludur. Timidin bağımlı KKVlerin TMP/SMX'e dirençli olduğu gösterilmiştir. MİK değerleri bazı izolatlarda yüksek bulunsa da florokinolonlar, KKVlere karşı oldukça etkilidir. Yapılan in vitro çalışmalarda, aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin) ve TMP/SMX gibi antifolat ilaçlara karşı yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanırken, rifampisin ve florokinolonların (moksifloksasin, levofloksasin) KKVlere karşı daha etkili ajanlar oldukları gösterilmiştir. Oritavansin ve daptomisin gibi membran aktif antibiyotikler de in vitro olarak KKVlarına etkilidir (1,2,8).

KKV nın, hücre içi yerleşmeleri de, birçok antibiyotiğin etkinliğini azaltmaktadır. Rifampisin, florokinolonlar ve linezolid gibi ajanların hücre içine geçişi iyi olduğu için stafilokok KKV enfeksiyonlarında tercih edilebilir. Ancak, pH ve oksidatif stres faktörlerinin varlığında, KKV antibiyotik duyarlılığının değişebileceği unutulmamalıdır. Uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen enfeksiyon nüksü sık görülebilmektedir.

KKV enfeksiyonlarının tedavisinde bir kaç hafta ya da ay süren kombine antibiyotik tedavisi ile birlikte cihaz veya protezle ilişkili enfeksiyonlarda cerrahi olarak enfekte yabancı cismin çıkarılması gerekir. Tedavide çoğunlukla rifampisin ile hücre içi aktivitesi bulunan bir antistafilokokkal antibiyotik (ör. florokinolon) kombinasyonu kullanılır (2).

Nasıl rapor edelim?

KKVnin, mikrobiyoloji rutin laboratuvarlarında oldukça nadir olarak saptanması ve bildirilmesi nedeniyle klinisyenler tarafından az bilinirler. Bu nedenle KKV ve antibiyotik duyarlılık testi sonucu mutlaka bir yorum eklenerek bildirilmelidir. Klinisyenin telefonla aranması, sonucun görülmeme riskini ortadan kaldıracaktır. Raporda KKV izolatlarının (i) metabolik özellikleri nedeniyle genellikle hücre içinde buldukları; (ii) kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlara yol açtıkları; (iii) duyarlılık sonuçlarının standart bir yöntem ile alınmadığı (iv) izolatların özellikleri nedeniyle birçok antibiyotiğe dirençli olabileceği belirtilir.

KLİNİSYEN GÖZÜYLE KKV

Çevresel faktörler ve/ veya antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, küçük koloni varyantlarının gelişimine önemli katkıda bulunmaktadır. Bu süreçte gelişen fenotipik değişim ile hem üremenin yavaş olması hem de gelişen kolonilerin normalden daha küçük olması söz konusudur. Bu izolatlarda metabolik yollar ile biyokimyasal özellikler değişime uğramıştır. Bunun sonucunda, virülans faktör ifadesinde azalma ile kronik persistan enfeksiyonlara neden olurlar. Oluşturdukları hastalıkların temeli, antibiyotiklere dirençte, biyofilm oluşturma kapasitesinde ve konakta hücre persistansta artış olarak tanımlanabilir. Bu süreç tanıda güçlük ile tedavide sorunlara neden olmaktadır.

KKV, özellikle kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar açısından özel bir önem taşır. Antimikrobiyal tedaviye dirençli oldukları için de aylar, yıllar süren uzun bir tedavi sürecine yol açarlar. Hücre içinde kalmaları ile (i) bağışıklık sistemi mekanizmalarından ve (ii) hücre içine giremeyen antibiyotiklerin etkisinden korunurlar. Ayrıca fenotipik özellikleri sonucu antibiyotiklere dirençli olmaları, tedavi edilmelerini güçleştirir. Bu nedenle, rutin antibiyotik tedavileri yerine **farklı antibiyotik kullanım stratejilerine gereksinme olabilmektedir**. Örneğin rifampisininin hücre içinde etkin olan bir antibiyotik olarak kombinasyonlara eklenmesi ve uzamış tedavi gerekliliği sayılabilir.

Sonuç ve Öneriler

Küçük koloni varyantları, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilen, tanı ve tedavi açısından önemli bir fenotiptir. Özellikle antibiyotiklerin hem insan hem hayvancılık ile hem de ziraat sektöründe yalnız ve uygunsuz kullanımına bağlı olarak küresel antibiyotik direnç gelişimi riskine neden olmaktadır. KKV enfeksiyonları, bağışıklık sistemi tarafından tamamen yok edilemediği için, kronikleşme eğilimindedir. Bu nedenle, bağışıklık sistemini destekleyici tedaviler, hasta temelli özel yaklaşımlar ve uzun süreli antibiyotik tedavileri gerekebilir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanları, mikrobiyologlar ve cerrahlar arasında multidisipliner bir iş birliği ile oluşturulan antimikrobiyal yönetim, KKV enfeksiyonlarının başarılı tedavisi için büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Becker K. Detection, Identification and Diagnostic Characterization of the Staphylococcal Small Colony-Variant (SCV) Phenotype. *Antibiotics* 2023; 14;12(9):1446.
2. Kahl BC, Becker K, Löffler B. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):401-27.
3. Rit K. A case report of Small Colony variant of *Staphylococcus aureus* isolated from a patient with chronic osteomyelitis in a tertiary care hospital of eastern India. *Adv Biomed Res* 2014; 3:32.
4. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8):968-70.

5. von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury* 2006; 37 Suppl 2:S26-33.
6. Johns BE, Purdy KJ, Tucker NP, Maddocks SE. Phenotypic and Genotypic Characteristics of Small Colony Variants and Their Role in Chronic Infection. *Microbiol Insights*. 2015;8:15-23.
7. Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. *J Clin Microbiol* 1992; 30(7):1654-60.
8. Garcia LG, Lemaire S, Kahl BC, Becker K, Proctor RA, Denis O, Tulkens PM, Van Bambeke F. Antibiotic activity against small-colony variants of *Staphylococcus aureus*: review of in vitro, animal and clinical data. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(7):1455-64.
9. Idelevich EA, Kriegeskorte A, Schleimer N, Peters G, von Eiff C, Becker K. In Vitro Susceptibility of Clinical *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants to β -Lactam and Non- β -Lactam Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(4):e02532-17.

ADTS alışma grubu: *Pseudomonas aeruginosa* için antibiyotik kısıtlı bildirim nerileri

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* - Tüm rnekler

Test Grubu	Antibiyotik Adı
A	Piperasilin-tazobaktam ^a Seftazidim ^a Sefepim ^a Siprofloksasin ^a Levofloksasin ^a Amikasin ^b
B	Tobramisin ^b İmipenem ^a Meropenem Kolistin ^b Seftazidim-avibaktam Seftolozan-tazobaktam
C	İmipenem-silastatin-relebaktam Sefiderekol

^a Sadece 'I' veya 'R' olarak bildirilir. EUCAST'taki 'I' kategorisi açıklaması ADT raporunda yer almalıdır.

^b Zon apı veya MİK'i klinik sınır değere eşit veya altında bulunan izolatlar için 'İlaç yüksek dozla tedavide başarı elde edilebilecek enfeksiyonlar dışında monoterapide kullanılamaz, diğer aktif tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılır.' notu ADT raporunda yer almalıdır.

Güncel yayınlar



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi, Zübeyde Hanım Araştırma
Uygulama Hastanesi Klinik Laboratuvarı, İzmir

Birleşik Krallıktaki bir hastadan izole edilen penisiline dirençli grup B streptokok olgusu

McGuire E, Ready D, Ellaby N, Potterill I, Pike R, Hopkins KL, Guy RL, Lamagni T, Mack D, Scobie A, Warren S, Brown CS, Coelho J. A case of penicillin-resistant group B Streptococcus isolated from a patient in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2025 Feb 3;80(2):399-404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae419>

İngiltere’de grup B streptokok (GBS; *Streptococcus agalactiae*) izolatlarının tümünün penisiline duyarlı olduğu düşünülür. Ancak Afrika, Asya, Kuzey Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde penisilin MİK değerleri epidemiyolojik sınır değer (0.025 mg/L) üzerinde olan izolatlar bildirilmiştir. Bu çalışmada, 2016 yılında uzun süredir antibiyotik kullanan bir hastadan üretilmiş olan bir penisilin dirençli GBS izolatının genomik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır. İzolat, dış merkezde kronik bir eklem protezi enfeksiyonu sonrası oluşan sinüs akıntısından üretilmiştir. Doğrulama için referans laboratuvarına gönderilmiştir. Antibiyotik duyarlılığı, gradiyent şerit yöntemi ile çalışılmıştır. MLST, kapsül tipi, *pbp* mutasyonları, Illumina HiSeq 2500 platformunda dizi analizi yapılarak saptanmıştır. Sonuçlar Birleşik Krallıktaki güncel olarak klinik örneklerde bulunan GBS izolatları ile karşılaştırılmıştır.

İzolat kapsül tipi Ia ve MLST 144 grubundadır. Penisilin MİK değeri 1 mg/L (dirençli) bulunmuştur. Tetrasikline de dirençli MİK= 32 mg/L; linezolid (MİK= 1 mg/L), eritromisine (0.064 mg/L), klindamisine (0.064 mg/L), teikoplanine (0.064 mg/L), ve vankomisine (0.25 mg/L) duyarlıdır. Dizi analizi ve çıkarsanan PBP2x ve PBP 2b amino asit dizilerinde çeşitli değişimler bulunmuştur. Birleşik Krallık genelinde izole edilmiş olan güncel izolatlar (n=34) ile karşılaştırıldığında, diziler arasında 153-6596 tek nükleotid mutasyonu (SNP) saptanmıştır. Sonuç olarak, yazarlar Birleşik Krallıktaki ilk PRGBS izolatının Ulusal Referans Laboratuvarı tarafından doğrulandığını belirtmektedir. İzolattaki *pbp1a*, *pbp2a*, *pbp2x* ve *pbp2b* mutasyonlarının uzun süreli beta-laktam tedavisi sırasında ortaya çıkmış olabileceği öne sürülmektedir.

Danimarka Başkent bölgesinde çoğalmakta olan van B *Enterococcus faecium* klonunun hızlı ve doğru saptanması için yeni bir PZR yönteminin geliştirilmesi

Knudsen MJS, Barker Jensen C, Jørgensen RL, Petersen AM, Qvist Kristiansen G, Lisby JG, Worning P, Westh H, Pinholt M. Development of a PCR assay for rapid and accurate detection of an emerging vanB *Enterococcus faecium* clone in the Capital Region of Denmark. *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Nov 7;6(6):dlae180. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae180>

Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VREfm) sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir etkidir. Bu türde vankomisin direncinde sorumlu temel mekanizma van A veya van B gen genlerinin bulunmasıdır. Van B gen kümesi konjugatif bir transpozon olan *Tn1549* ile taşınır ve sıklıkla kromozoma entegredir. Rektal sürüntü örneklerinde van A/van B PZR uygulaması van A VREfm için genellikle doğru sonuç vermesine rağmen, bağırsakta enterokok dışı türler de Van B geni taşıyabildiği için van B fekal tarama PZR’nin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bu nedenle PZR yapılsa bile tanımlama için ayrıca kültür temelli yöntemler kullanılmaktadır. Araştırmacılar Kopenhag bölgesinde 2018 yılından beri saptanmakta olan vanB VREfm klonunu (ST117, cg MLST kompleks tipi (CT) 36) saptamak için *Tn 1549*’u L arabinoz izomeraz genine (*ara 2*) bağlayan ara diziyi hedef alan bir PZR yöntemi geliştirmişler. Böylelikle van B pozitif VREfm hızlı ve doğru olarak saptanabilmiş. Ayrıca, tarama süresinde 2020-2022 yılları arasında vanB taşıyan baskın klonda değişim (ST80/CT2406) olduğunu

da saptamışlar. Bu çalışma, yeni klonun hızlı saptanmasını sağlayacak yeni bir gerçek zamanlı PZR geliştirmek için yapılmış. *Tn1549* insersiyon dizisi rutin olarak dizi analizi yapılmış VREfm izolatlarında saptanmış. Yeni yöntemde *Tn1549*un konak bakteriye ait dizilerle birleşimini sağlayan dış dizileri belirlenerek buna özgü primerler ve prob geliştirilmiş. PZR yönteminin validasyonu önce iyi karakterize edilmiş suşları deneyerek daha sonra da rektal tarama örneklerinde kullanılarak yapılmış. Sonuç olarak araştırmacılar bu yöntemin rektal sürüntü örneklerinde, yeni *van B* VREfm klonunun doğru ve hızlı olarak saptanması için kullanılabileceğini bildirmektedir.

Clinical Microbiology and Infection Dergisinin 2025 yılının 2. sayısında tema olarak "Toplum Kökenli MRSA" ele alınmış.

Bu kısımda tema ile ilgili olarak dergide yer alan 5 makale ile ilgili özet bilgi veren "Editör notu"nu ele almak istedik.

Toplumda Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*- harekete geçme zamanı

Goodman AL, Lina G, Kuijper EJ. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community-time to take action. Clin Microbiol Infect. 2025 Feb;31(2):164-165. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.11.010>

Editörler, Toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) ile ilgili çalışmaların ağırlıklı olarak ABD ile sınırlı olduğunu ve bu nedenle her ülkede eşit olarak tanınıp bildirilmediğini vurgulayarak, sayının bu önemli konuya dikkat çekmesi amacıyla oluşturulduğunu belirtmişler.

Sayıda Bellis ve ark. MRSA prevalansının düşük olduğu coğrafi bölgelerdeki TK-MRSA salgınlarını incelemişler. Makalelerinde sadece düşük prevalansa nasıl ulaşılabileceğini değil, bu düzeyi sürdürmeyi başarmakla ilgili faktörler de irdelenmiş. Düşük prevalans olarak %3'lük bir eşik değer saptamışlar. Danimarka'da, Danimarkalı olanlarda TK MRSA prevalansının %3 olduğunu ancak Danimarka kökenli olmayanlar veya endemik bir bölgeye seyahat edenlerde prevalansın %35.6'ya ulaştığını görmüşler. Hapishaneler, spor salonları gibi kalabalık yerlerde yaşam/ temas ve önceden MRSA enfeksiyonu geçirilmesi gibi risk faktörleri ve olası bulaş yollarını irdelerek, bu yolların "Kuzey ülkesi modeli" ile kesilebileceği üzerinde durmuşlar. Aynı zamanda bu düşük prevalansın, ülkedeki "antimikrobiyal yönetim ve enfeksiyon kontrolü politikaları" ve ulusal surveyans sistemi sayesinde gerçekleştiğini belirtmişler. Bu ülkelerde surveyans, "ara ve yok et" yaklaşımı ile birlikte kullanılmakta, bununla ilgili maddi kaynak da sağlanmaktadır.

Kao ve Fritz, makalelerinde, kolonizasyonun önlenmesi için güncel yaklaşımları (aşılar, probiyotikler, Faj tedavisi) değerlendirmişler. Geleneksel hijyen ve dekolonizasyon stratejilerinin zaman kaybı ve ekonomik yük getirdiği gibi, sağladıkları yararın kısıtlı veya geçici olabileceğini de vurgulamışlar. TK-MRSA ekonomik yüküne ilişkin olarak verdikleri örnekte; deri yumaşak doku enfeksiyonları nedeniyle yapılan poliklinik başvurularının 1997 yılından 2005 yılına kadar iki kat arttığı, bunun 8 milyon başvuru ve yaklaşık 15 milyon dolara mal olduğunu belirtmişler. Bu araştırmacılar ayrıca fomitlerin de toplumda yayılımında rol oynayabileceğini belirtmişler. Dekolonizasyon stratejilerinin (klorheksidin, povidon iyodür, mupirosin, okteridin ve sodyum hipoklorit) de ülkeden ülkeye değiştiğini belirtirken farklı uygulama örnekleri vermişler.

Westgeest ve ark. ise, TK-MRSA eradikasyon stratejilerinin hedefe yönelik olması gerektiğini belirtmektedir. Örneğin elektif bir cerrahide kısa süreli dekolonizasyon veya yük azaltılması, ancak uzun süreli dekolonizasyon ve rekolonizasyonun engellenmesi ile ilgili yaklaşımların farklı olması gerektiğini vurgulamaktadır. Ekstranazal uzun süreli dekolonizasyon için yazarlar, topikal ilaçlar (mupirosin ve klorheksidin) yanısıra sistemik tedavi önermişler.

Son makale ise Kolorado Üniversitesi Tıp Fakültesinde burun mikrobiyomu ile ilgili bir çalışmayı kapsıyor. TK-MRSA eradikasyonu için burun mikrobiyomu nasıl ele alınabilir? Burun mikrobiyomunda çeşitlilik ile MRSA prevalansı arasında bir ters ilişki bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımı ise nazal mikrobiyomu negatif yönde etkileyerek MRSA kolonizasyonunu arttırabilir. Makalede ayrıca kolonizasyon ve eradikasyon açısından lugdenin, lizostafin ve ekstraselüler serin proteazların rolleri de ele alınmış.

Makaleler

1. Bellis, K.L., Dissanayake, O.M., Harrison, E.M. Community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks in areas of low prevalence *Clin Microbiol Infect.* 2025; 31:182-189
2. Kao, C.M., Fritz, S.A. Infection prevention-how can we prevent transmission of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Microbiol Infect.* 2025; 31:166-172
3. Westgeest, A.C., Hanssen, J.L.J., de Boer, M.G.J. Eradication of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a narrative review
4. Bessesen, M.T. Interventions targeting the nasal microbiome to eradicate MRSA *Clin Microbiol Infect.* 2025; 31:190-193.

Kinolona maruz kalmak antibiyotik direncini uyarır mı?

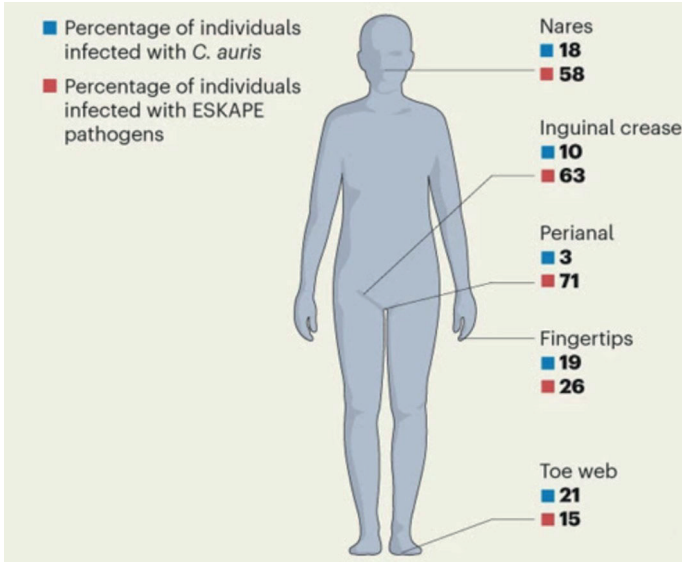
Bush NG, Diez-Santos I, Sankara Krishna P, Clavijo B, Maxwell A. Insights into antibiotic resistance promoted by quinolone exposure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025 Jan 31;69(1):e0099724. <https://doi.org/10.1128/aac.00997-24>

Kinolon ile uyarılan antibiyotik direnci (KUAD; "Quinolone-induced antibiotic resistance, QIAR"), bakterilerin, subletal düzeylerde kinolona maruz kalmaları sonucunda, kinolon-dışı antibiyotiklere karşı direnç kazanmalarını tanımlamaktadır. Araştırmacılar, *Escherichia coli* MG1655 suşunda, çeşitli bileşikler ve kinolon direnciyle ilişkili giraz mutasyonu, SOS yanıtını etkileyen mutasyonlar ve hata-eğilimli ("error-prone") polimeraz mutasyonu taşıyan bakteriler aracılığıyla bu fenomeni incelemişler. Antibiyotik direnci ile ilişkili mutasyonlar tüm genom dizileme ile belirlenmiş. Deneylerde kullanılan kinolonlara düşük düzeylerde maruz kalmanın, kloramfenikol, ampisilin, kanamisin ve tetrasikline karşı direnç sağlayan mutasyonlara yol açtığı görülmüş. Bu mutasyonlar (nokta mutasyonları ve delesyonlar) çoğunlukla bir direnç fenotipi ile ilişkilendirilebilmiş. KUAD' nin DNA giraz aktivitesine bağlı olduğu ve SOS yanıtını içerdiği, ancak hata eğilimli polimerazlara bağımlı olmadığı görülmüş. Test edilen kinolonlar arasında yalnızca moksifloksasinin belirgin bir KUAD etkisi göstermediği belirlenmiş. Araştırmacılar moksifloksasinin, KUAD göstermemesinin farklı bir mekanizma üzerinden etki etmesinden kaynaklanabileceğini öne sürmektedir. KUAD, kinolonlara ve diğer bileşiklere karşı gelişen antimikrobiyal direnç ile ilgili endişelerin yanı sıra, kinolonların kullanımıyla ilgili farklı bir sorunu da gündeme getirmektedir.

Bakımevi sakinlerinin derisinde yaygın olarak bulunan klonal özellikte *Candida auris* ve ESKAPE izolatları

Proctor DM, Sansom SE, Deming C, Conlan S, Blaustein RA, Atkins TK; NISC Comparative Sequencing Program; Dangana T, Fukuda C, Thotapalli L, Kong HH, Lin MY, Hayden MK, Segre JA. Clonal *Candida auris* and ESKAPE pathogens on the skin of residents of nursing homes. *Nature.* 2025 Feb 26. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08608-9>

Şikago' daki bakımevlerinde yapılan deri mikrobiyota incelemesinde çalışmada bakımevi sakinlerinin yüksek oranlarda *C. auris* ve ESKAPE patojenlerini taşıdığı ve direnç açısından önemli bir rezervuar oluşturduğu gösterilmiş. Bir bakımevinin sakinlerinde hem yukarıda sayılanlar hem de bunların yanısıra yüksek öncelikli diğer patojenler (*E.coli*, *Proteus*, *Providencia Morganella morganii*) ve *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* gibi türlerin de klonal olarak yayılmış olduğu belirlenmiş. Bakımevi sakinlerinin sadece izolatları değil bunların taşıdığı direnç genlerini (ör. Karbapenemazlar) de paylaştığı gözlenmiş.



Hızlı tanı testleri ve Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının tedavisinde Antimikrobiyal yönetim: Klinik sonuçlara katkıları nedir? Bir sistematik derleme ve meta-analiz

Peri AM, Chatfield MD, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris PNA, Paterson DL. Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs for the Management of Bloodstream Infection: What Is Their Relative Contribution to Improving Clinical Outcomes? A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2024 Aug 16;79(2):502-515. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae234>

Kan dolaşım enfeksiyonlarının tanısında kullanılan Hızlı Tanı Testlerinin (HTT) klinik yararı ile ilgili kanıt kısıtlıdır. Bu çalışmada, antimikrobiyal yönetim için HTT'nin klasik kan kültürlerine bir üstünlüğü olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla araştırmacılar webdeki KDİ çalışmalarını, pozitif kan kültürü veya tam kana uygulanan HTT ile klasik kan kültürü işlenmesini mortalite, yatış süresi ve doğru tedaviyi başlama süresi açısından, (her biri ayrı bir meta-analitik inceleme olacak şekilde), karşılaştırmışlar. Bu karşılaştırma antimikrobiyal yönetim (AYU) uygulamaları ile birlikte veya AYU'yu dışlayarak yapılmış. Yaklaşık 26 000 hastayı (n =25 682) kapsayan 88 çalışma seçilmiş. Her meta-analiz grubu istatistiksel değerlendirme açısından çok farklımış. Sadece kan kültürü yapılmasına kıyasla, HTT+AY kullanıldığında mortalitenin düştüğü görülmüş. Ancak, sadece HTT kullanılması (yanısıra antimikrobiyal yönetim uygulamaları olmadığında) mortalite açısından sadece kan kültürü ve kan kültürü + AYP uygulamasından farklı bulunmamış.

Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin (TZP-VAN) ile piperasilin-tazobaktam ve teikoplanin (TZP-TEI) kombinasyonlarının akut böbrek hasarı riski açısından karşılaştırılması (CONCOMITANT): Prospektif gözlemsel, çok uluslu, çok merkezli kohort çalışması

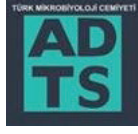
Aslan AT, Kara E, Köksal G, Bilir Y, Saraçoğlu KT, Eser F, Güner R, Alkan S, D'Avino A, Escudero-Sanchez R, Kutluca K, Kaya SY, Saltoğlu N, Loiacono L, Coladonato S, Del Giacomo P, Cascio A, Pallotto C, Francisci D, Öztürk B, Pınar A, Dağ O, Harris PNA, Paterson DL, Akova M. Comparison of piperacillin-tazobactam and vancomycin (TZP-VAN) with piperacillin-tazobactam and teicoplanin (TZP-TEI) for the risk of acute kidney injury (CONCOMITANT): A prospective observational, multinational, multi-centre cohort study. Int J Antimicrob Agents. 2025 Mar;65(3):107446. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107446>

Hem vankomisin (VAN) hem de teikoplanin (TEI), piperasilin-tazobaktam (TZP) ile kombine edildiğinde akut böbrek hasarı (ABH) riskini arttırmaktadır. Ülkemizden araştırmacıların yer aldığı bu çok uluslu, çok merkezli çalışmada, TZP-VAN ve TZP-TEI alan hastalar arasında ABH riskini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, 1 Haziran 2022 - 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Türkiye, İtalya ve İspanya'daki 12 merkezde yürütülen prospektif, çok uluslu, çok merkezli bir kohort çalışmasıdır. Öncelikli çıktı, "Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)" kriterlerine göre antibiyotik tedavisinin ilk gününden tedavi tamamlandıktan sonraki üçüncü güne kadar ABH oluşumunun belirlenmesidir. Karıştırıcı değişkenlerin ("confounding variables") düzeltilmesi için çok değişkenli lojistik regresyon ve eğilim-skoru eşleştirme ("propensity-score match") analizleri kullanılmıştır. Karşılaştırılan gruplar arasında ABH gelişme süresini değerlendirmek için katmanlı Kaplan-Meier analizi uygulanmıştır.

Toplam 187 hasta (TZP-TEI: 102; TZP-VAN: 85) çalışmaya dahil edilmiştir. TZP-VAN alan 21 hastada (%24,7) ve TZP-TEI alan 15 hastada (%14,7) ABH gelişmiş (düzeltilmemiş olasılık oranı [OR]: 1,90; %95 güven aralığı [GA]: 0,91–3,97; P = 0,087); ancak çok değişkenli analiz ile karıştırıcı değişkenlerin düzeltilmesinden sonra, TZP-VAN grubunda ABH riskinin TZP-TEI grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmadığı görülmüştür (düzeltilmiş OR: 2,24; %95 GA: 0,78–6,42; P = 0,133). İki grup arasında ABH riski ve ABH gelişme süresi açısından fark bulunmamıştır.

Sonuç: TZP-VAN ile TZP-TEI arasında ABH riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulguların randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.



LABORATUVARDAN KLİNİĞE:

Güncel EUCAST Standartları Işığında Yorumlu Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Direnç Mekanizmaları Kursu

25-26 Nisan 2025, ANKARA

TMC-ADTS Çalışma Grubu KLİMUD-ADSi Çalışma Grubu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Kurs Sorumluları

Doç. Dr. Duygu ÖCAL, Prof. Dr. Z. Ceren KARAHAN