



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ÇOK İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE FOSFOMİSİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİ

Dr. Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOK İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ
ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE FOSFOMİSİN İÇEREN
KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİ**

Dr. Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Tedavisinde Fosfomisin İçeren Kombinasyonların Etkinliği ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul tarafından, 18 Haziran 2020 tarihinde, 16-340-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU

Tarih: 28.04.2021

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orjinallik Raporu

Gönderim Tarihi: 08 Nisan 2021 12:06 (UTC +0300)

Gönderim Numarası: 1553091166

Kelime Sayısı: 23,015

ÇOK İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE
FOSFOMİSİN İÇEREN KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİ

Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU

Benzerlik Endeksi

%8

Kaynağa Göre Benzerlik

İnternet Kaynakları: %7

Yayınlar: %5

Öğrenci Ödevleri: %3

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU	Tarih: 27 / 04 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Osman MEMİKOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyonların etkinliği.	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

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

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. İsmail BALIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

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

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.Ayşe Yasemin TEZER TEKÇE
Ankara Şehir Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve hazırlanması aşamasında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim hayatıma başladığım günden beri sonsuz tecrübelerini benimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Balık ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fügen Yörük, Prof. Dr. Alpay Azap, Doç. Dr. M. Serhat Birengel'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bugüne kadar beraber çalışma şansı bulduğum klinik uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, bölüm sekreterlerimize, sağlık personellerimize ve laboratuvar sorumlumuza çok teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte yanımda olup destek ve sevgileri ile her koşulda karşılıksız sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, başta hayat arkadaşım Ali Burhan Haliloğlu olmak üzere, kıymetli tüm aileme ve canım oğlum Ali Mert Haliloğlu'na sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
ÖZGÜNLÜK RAPORU	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları.....	8
4.2. <i>Acinetobacter</i> Türleri ve <i>Acinetobacter baumannii</i> Mikrobiyolojik Özellikleri	8
4.2.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Patogenez ve Virülans Faktörleri	9
4.2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Epidemiyolojisi	10
4.2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'de Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	11
4.2.4. Çok İlaça veya Tüm İlaçlara Dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri	13
4.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın Mikrobiyolojik Özellikleri, Patogenez ve Virülans Faktörleri	14
4.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın Epidemiyolojisi	15
4.3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	15
4.3.3. Çok İlaça veya Tüm İlaçlara Dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri	17
4.4. <i>Enterobacteriaceae</i> Ailesi ve <i>Klebsiella pneumonia</i> 'nın Mikrobiyolojik Özellikleri.....	19
4.4.1. <i>Klebsiella pneumonia</i> 'nin Patogenez ve Virülans Faktörleri	19
4.4.2. <i>Klebsiella pneumonia</i> 'nin Epidemiyolojisi.....	20
4.4.3. <i>Klebsiella pneumonia</i> 'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	21
4.4.4. Çok İlaça Dirençli veya Tüm İlaçlara Dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri	23

4.5.	Fosfomisin	23
4.5.1.	Antimikrobiyal Özellikleri ve Kimyasal yapısı	24
4.5.2.	Etki Mekanizması	24
4.5.3.	Etki Spektrumu	26
4.5.4.	İmmünomodülatör Aktivite.....	26
4.5.5.	Biyofilm Etkinliği	27
4.5.6.	Fosfomisin'in Farmakodinamik (FD) ve Farmakokinetik (FK) Özellikleri	27
4.5.7.	Fosfomisin'in Farmakokinetik Özellikleri	27
4.5.8.	Fosfomisin'in Farmakodinamik Özellikleri	28
4.5.9.	Doz ve Yan Etkileri	29
4.5.10.	Fosfomisin Direnç Mekanizmaları	30
4.5.11.	Gram-Negatif ve Gram-Pozitif İzolatlar için Duyarlılık Verileri	33
4.5.12.	Kombine İlaç Rejimlerinde Fosfomisin'in Kullanımı ve Sinerji Çalışmaları	34
5.	GEREÇ ve YÖNTEM	36
5.1.	Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri	36
5.2.	Fosfomisin Tedavisi Alan Gruba Dahil Olma Kriterleri	36
5.3.	Kontrol Grubuna Dahil Olma Kriterleri	36
5.4.	Örneklem Büyüklüğü	37
5.5.	Verilerin Toplanması	37
5.6.	Tanımlamalar	38
5.7.	Klinik ve Mikrobiyolojik Yanıt	38
5.7.1.	Klinik Yanıt.....	38
5.7.2.	Mikrobiyolojik Yanıt.....	38
5.8.	PİTT Bakteriyemi Skoru (PBS)	39
5.9.	İlaç Direnç Tanımları	39
5.10.	İstatistiksel Analiz	40
6.	BULGULAR.....	41
7.	TARTIŞMA	61
8.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
9.	KAYNAKLAR.....	70

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AME	: Aminoglikozid modifiye eden enzim
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
BCG	: Bacille Calmette-Guerin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
DNA	: Deoksiribonükleik asid
EMB	: Eozine Methylene Blue
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CarO	: Karbapenem ile ilişkili dış zar protein
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
ÇİD	: Çok İlaça Dirençli
ÇİD-PA	: Çok ilaca dirençli <i>P. aeruginosa</i>
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabetes Mellitus
ESKAPE	: <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Enterobacter</i> türleri içeren patojen mikroorganizma
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi)
FDA	: Food Drug Administration
G-6-P	: Glikoz-6-fosfat

GlpT	: L-alfa-gliserofosfat
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
HIF-1α	: Hipoksi indüklenabilir faktör-1 α
HIV	: Human immunodeficiency virüs (İnsan immünyetmezlik virüsü)
IDSA	: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
IV	: İntravenöz
IMP	: İmipenemaz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: KiloDalton
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Karbapenemaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MATE	: Çoklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyon ailesi
MBL	: Metallo-Beta-Laktamaz
Mg	: Miligram
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Methicilline Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MurA	: UDP-N-asetilglukozamin enolpiruvil transferaz
NARST	: Tayland Ulusal Antimikrobiyal Direnç Gözetim Merkezi
NDM	: New Delhi metallo-beta-laktamaz

NG	: Nazogastrik
OXA	: Oksasilinaz
PAE	: Antibiyotik sonrası etki
PEP	: Fosfoenolpiruvat
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
PBS	: Pitt bakteriyemi skoru
PD	: Farmakodinamik
PDR	: Tüm ilaçlara dirençli
RND	: Direnç nodülasyon hücre bölünmesi ailesi
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score (Sepsis ilişkili Organ Yetersizliği Değerlendirmesi)
SVK	: Santral venöz katater
SVO	: Serebrovasküler olay
TPN	: Total parenteral nütrisyon
UDP-GlcNAc	: Uridin difosfat N-asetilglukosamin
UDP-MurNAc	: UDP N-asetilmuramik asit
UhpT	: Heksoz-6-fosfat
VIM	: Verona integron aracılı metallo beta-laktamazı
VIM-2	: Verona integron kodlu metalo-beta-laktamaz-2
YİD	: Yaygın ilaç dirençli
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
QS	: Quorum sensing

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Fosfomisin Duyarlılık Sınır Değerleri	33
Tablo 6.1. Çalışmaya alınan hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı (n=278).....	42
Tablo 6.2. Kontrol ve fosfomisin gruplarının ek hastalık dağılımları.....	43
Tablo 6.3. Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler ve üreyen mikroorganizmalar (n=278)...	44
Tablo 6.4. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 ve 60 günlük mortalite ile ilişkisi	46
Tablo 6.5. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 günlük mortaliteye göre cinsiyet ve yaş dağılımları yüzdeleri arasındaki ilişki.....	47
Tablo 6.6. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 günlük mortaliteye göre cinsiyet ve yaş dağılımları yüzdeleri arasındaki ilişki.....	47
Tablo 6.7. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28 gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki	49
Tablo 6.8. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 60. gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki	51
Tablo 6.9. 28 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımının karşılaştırılması.....	52
Tablo 6.10. 60 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımının karşılaştırılması.....	52
Tablo 6.11. 28 günlük mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakım yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında ilişkinin karşılaştırılması	53
Tablo 6.12. 28 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ve SOFA skoru ortalamalarının karşılaştırılması	54
Tablo 6.13. 60 günlük mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakım yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında ilişki	55
Tablo 6.14. 60 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ve SOFA Skoru ortalamalarının karşılaştırılması	55
Tablo 6.15. Hastaların tedavinin başladığı gün, 48-72 saat sonra ve 14. gününde CRP ve prokalsitonin değerleri	56
Tablo 6.16. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 6.17. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan CRP(mg/L) ve prokalsitonin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması... 58	
Tablo 6.18. Gruplar arasında Üreyen mikroorganizma, yan etki ve enfeksiyon tanısının 28 günlük mortaliteye etkisinin karşılaştırılması	59
Tablo 6.19. Gruplar arasında tedaviye yanıtların 28 günlük mortalite ile karşılaştırılması	60
Tablo 6.20. Hastaların tanı sonrası exitus süreleri	60

1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Artan antimikrobiyal direnç fenotipleri ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin kısıtlılığı nedeni ile eski antibiyotiklerin kombinasyon tedavilerinde kullanımı ile yeni tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalarda gelişen çok ilaca dirençli (ÇİD) , yaygın ilaç dirençli (YİD) tüm ilaçlara dirençli (PDR) gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan fosfomisin iv kombinasyon tedavilerinin hastaların mortalite ve morbidite üzerine etkisi değerlendirilerek en etkin ampirik tedavi modellerinin oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servislerinde yatarak tedavi görmekte ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakteri enfeksiyonu tanısı ile iv fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri alan 141 hasta ve fosfomisin içermeyen kombinasyon tedavileri alan 137 hasta dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgilere hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları taranarak ulaşılmıştır. Gruplar arasında farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ve Kruskal Wallis testi ile ; kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's Exact test ile değerlendirilmiştir ve $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta Charlson komorbidite indeksi yüksekliği, periferik vasküler hastalık (PVH) demans ve konnektif doku hastalığı tanısı olması, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru yüksekliği, yoğun bakım yatışı olması, enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, nazogastrik sonda (NG), santral venöz katater (SVK) ve total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı olması mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Kontrol grubunda *K.pneumoniae* üremesi olması, APACHE II ve SOFA skoru yüksekliği, orta şiddetli kronik böbrek hastalığı, lösemi, kronik karaciğer hastalığı ve metastatik solid tümör tanısı olması mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri ÇİD, YİD ve PDR gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde bir seçenek olabilir. Dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Klinik etkinliğini ve toksisitesini doğru bir şekilde doğrulamak için yeni klinik şalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çok ilaca dirençli, yaygın ilaca dirençli, tüm ilađlara dirençli, fosfomisin



2. ABSTRACT

Objective: Due to the increasing antimicrobial resistance phenotypes and the limitation of newly developed antibiotics, new treatment protocols are being developed with the use of old antibiotics in combination therapies. In our study, it was aimed to create the most effective empirical treatment models by evaluating the effect of fosfomycin iv combination therapies used in the treatment of MDR, YID and PDR gram-negative bacterial infections in patients hospitalized in various clinics at Ankara University Medical Faculty Hospital on mortality and morbidity.

Materials and Methods: Between February 2019 and June 2020, 141 patients who received inpatient treatment in the intensive care unit and wards of Ankara University Faculty of Medicine hospitals with the diagnosis of MDR, XDR and PDR gram-negative bacterial infection and combination therapies including iv fosfomycin receiving 141 patients and combination therapies without fosfomycin receiving 137 patients were included. Information on the clinical and laboratory findings of the patients and the treatment regimens used were obtained by scanning the hospital information management system and patient files. The significance of the difference between the groups was determined by ANOVA analysis of variance test and Kruskal Wallis test; categorical variables were evaluated with Pearson Chi-Square or Fisher's Exact test and the results were considered statistically significant for $p < 0.05$.

Results: High Charlson comorbidity index, high PVH, dementia and connective tissue disease, high APACHE II and SOFA scores, hospitalization in intensive care, use of mechanical ventilation, NG catheter, CVC and TPN 72 hours before infection in the group receiving combination therapies containing fosfomycin. The presence of *K.pneomaniae* growth in the control group, high APACHE II and SOFA scores, moderate chronic kidney disease, leukemia, chronic liver disease and metastatic solid tumor diagnosis were found to be associated with mortality rates.

Conclusion: Combination therapies containing fosfomycin may be an option in the treatment of MDR, XDR and PDR gram-negative microorganisms. Studies examining the effectiveness of antibiotic combinations used in the treatment of resistant microorganisms are limited. New clinical studies are needed to properly verify its clinical efficacy and toxicity.

Key Words: Multidrug resistant, extremely drug resistant, pan drug resistant, fosfomycin.



3. GİRİŞ ve AMAÇ

Dirençli enfeksiyonlar; dünya çapında yıllık 700.000 ölümden sorumludur. Antimikrobiyal direnç enfeksiyonların önlenmesini ve tedavisini tehdit etmektedir. Bakteriyel direnç tedavi başarısızlığı ve mortalite artışına neden olmaktadır. Dirençli enfeksiyonu olan hastalar için hastanede uzamış yatış gerekliliği ve çoklu ilaç kullanımı nedeni ile sağlık bakımı maliyeti artmaktadır. Çok ilaca dirençli (ÇİD) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR) *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumonia* suşları artma eğilimindedir; artan antimikrobiyal direnç fenotipleri ve yeni geliştirilen antibiyotiklerin kısıtlılığı nedeni ile eski antibiyotiklerin kombinasyon tedavilerinde kullanımı gündeme gelmiştir. Çoklu antibiyotik direnci; mikroorganizmanın üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıfta en az bir antimikrobiyal ilaca dirençli olması olarak tanımlanır. Kombinasyon tedavisi tedaviye dirençli gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde önemli bir seçenektir (1).

ÇİD gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde kolistin içeren kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Ancak kolistine karşı artan direnç oranları nedeni ile fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri sıklıkla kullanılmaya başlanılmıştır. İn vitro çalışmalarda ÇİD gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinin diğer antimikrobiyal ajanlar ile kombinasyonunun sinerjistik etkileri gösterilmiştir (2–4). Bakteriyel patojenlerde yaygın antimikrobiyal ilaç direnci, yeni antibakteriyel ajanların göreceli kısıtlılığı nedeni ile mevcut antibiyotiklerle kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir (5,6). Tedavide kullanılacak seçeneklerin azalması polimiksin, fosfomisin ve tigesiklin gibi ilaçlarla kombinasyon tedavilerini gündeme getirmektedir (7).

Fosfomisin, ÇİD ve PDR gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı güvenli ve etkili bir seçenek olmasının yanı sıra diğer antibiyotiklerle de sinerjistik etkinliği gösterilmiştir (2). Fosfomisin, uzun yıllardır özellikle komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları için kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Dokularda iyi dağılıma sahiptir. Ayrıca lenfosit ve nötrofil işlevi üzerine immünomodülatör etkileri bulunmaktadır. Fosfomisinin, kombinasyon rejimlerinde kullanımı ile bazı penisilin bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunda azalma ve çeşitli antimikrobiyal ajanların neden olduğu nefrotoksisitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Sonuç olarak, fosfomisinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeni ile kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır (8).

Fosfomisinin kimyasal yapısı ve hücre duvar sentezinin erken evrelerini engelleyen etki mekanizması nedeni ile diğer antimikrobiyallerle çapraz direnç riski oldukça düşüktür. Bu nedenle diğer antibiyotiklerle kombinasyonu dirençli mikroorganizmaların tedavisinde potansiyel olarak sinerji gösterebilir (9).

Fosfomisin; *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanımı intrinsek dirençli olması nedeni ile tartışmalı olsa da polimiksinler dahil PDR *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif rejimler içinde yerini almıştır (10,11).

Fosfomisin peptidoglikan biyosentezinden sorumlu UDP-GlcNAc-enolpirüvil transferaz (MurA) enzimine, bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eden, gram negatif ve gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Oral formu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde birçok ülkede kullanılmaktadır (12).

Fosfomisin tedavisi sırasında ilaca karşı direnç gelişimi olması nedeni ile sistemik enfeksiyonların tedavisinde intravenöz (IV) fosfomisinin monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir (13).

Singkham-in ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 23 karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye karşı 6 antibiyotik kombinasyonu içinden imipenem ile fosfomisin kombinasyonunun karbapenem dirençli *A. baumannii* 'ye karşı sinerjistik etki gösterdiği gösterilmiştir (14). Yapılan başka bir çalışmada fosfomisin, farklı antimikrobiyal direnç mekanizmalarına sahip PDR Gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı güvenli ve etkili bir seçenek olmasının yanı sıra meropenem ile sinerjistik etkinliği tespit edilmiştir (2).

Gabriel A. ve arkadaşlarının derlediği PDR *Acinetobacter baumannii* için meta analizde en iyi sinerjistik kombinasyonların arasında fosfomisin, amikasin, karbapenemler, polimiksinler, rifampisin ve ampisilin-sulbaktam arasında olduğu bildirilmiştir (15).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PDR *Acinetobacter baumannii* fosfomisin, minoksisiklin ve polimiksin b ile yapılan kombinasyonlarda minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerinin azaldığı, sinerjistik veya additif etkili olduğu gösterilmiştir (16).

Tayland'da yapılan bir çalışmada *Acinetobacter baumannii*'nin klinik izolatlarına karşı fosfomisin MIK'leri oldukça yüksek olsa da (MIK50, 64; MIK90, 128 g / ml), 1 g/ml kolistin ve 64 g/ml fosfomisin ile karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin klinik izolatlarına karşı sinerjistik etki göstermiştir (11).

59 çalışmanın derlendiği bir meta analizde ÇİD veya yaygın ilaç dirençli (YİD) *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak öncesinde sefalosporin, kinolon, karbapenem kullanımı, hastanede ve yoğun bakımda yatış öyküsü ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* risk faktörleri olarak, önceden piperasilin-tazobaktam, vankomisin ve karbapenem kullanımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (17).

Direnç gelişimi hedef bölgedeki ilaç alımının azalması, hedef bölge modifikasyonu ve antibiyotik inaktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar nedeni ile in vitro olarak oldukça hızlı bir şekilde olabilmektedir. Antimikrobiyal direnç halk sağlığı açısından küresel bir tehdit oluşturmasının yanında ekonomik anlamda kayıplara da neden olmaktadır. Antimikrobiyal direnç; tedavi stratejilerinin maliyet ve etkinliklerinin değerlendirilmesi ile sağlık hizmeti müdahalelerinin ekonomik boyutu hakkında bilgi vermektedir (18).

Bütün bu çalışmaların ışığında hastanemizde 2019 yılı başlarından itibaren fosfomisin intravenöz (IV) formu uygulanmaya başlanılmıştır. Tarafımızca planlanan çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalarda gelişen ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan fosfomisin iv kombinasyon tedavilerinin hastaların mortalite ve morbidite üzerine etkisi değerlendirilerek en etkin ampirik tedavi modellerinin oluşturulması amaçlanmıştır. Dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini inceleyen çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeni ile hastaların aldığı tedavi kombinasyonlarının etkinliği belirlenmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları

ÇİD ve PDR enfeksiyonların prevalansında artış ile birlikte yeni antimikrobiyal hızının yavaşlaması dünya çapında büyük bir sorundur (19). Bakterilerdeki çoklu ilaç direncindeki artışla birlikte bu bakterilerle oluşan enfeksiyonlara uygun tedavi seçeneklerini bulmak giderek zorlaşmaktadır. Bu nedenle farklı ve yeni tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (20).

Acinetobacter baumannii, dünya çapında ÇİD nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmıştır ve sağlık bakımı ile ilişkili çeşitli enfeksiyonlardan sorumludur (21). Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), *A. Baumannii*'yi mevcut antibakteriyel silahlanmamızı büyük ölçüde tehdit eden "kırmızı alarm" patojenlerinden biri olarak belirtti (22). ÇİD gram negatif enfeksiyonlar; hastaneye yatırılan hastalarda son on yıllarda giderek daha fazla rapor edilmiştir. Mortalite % 26 -68 arasında değişmektedir (23). ÇİD gram negatif mikroorganizmalar mevcut antibiyotiklerin çoğuna karşı direnç geliştirmişlerdir ve çeşitli edinilmiş beta-laktamazlar ürettikleri bilinmektedir. Beta-laktamaz üreten suşlar, genellikle plazmid aracılı olduğu için hastane ortamlarında hızlı yayılma potansiyeline sahiptir. Hastane ortamında *A. baumannii* enfeksiyonları sıklıkla YBÜ kritik hastalarda, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalar ve yara veya yanık yaralanmaları olan hastalarda görülmektedir. *A. baumannii* ile ilişkili enfeksiyonlar arasında ventilatöre bağlı pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve kan akımı enfeksiyonları bulunur (21). Çok sayıda çalışma ÇİD *A. baumannii* prevalansında artış eğilimi olduğunu göstermiştir, ancak direnç oranları merkezlere göre değişmektedir (24).

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

Acinetobacter ilk kez 1911 yılında Beijerinck tarafından izole edilmiştir. 1971'de ise *Moraxellaceae* familyasına ait olarak tanımlanmıştır. Gram negatif non fermantif, hareketsiz, laktoz negatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, nitratları redükte etmeyen, kokobasildir (25–27). *Acinetobacter* kelimesi yunanca "akinetos" kelimesinden köken almakta olup hareketsiz anlamına gelmektedir. *Acinetobacter* genusunda, 25 adet tür bulunmaktadır (28). *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter pittii*

(*Acinetobacter* genomik tür 3) ve *Acinetobacter nosocomialis* (*Acinetobacter* genomik tür 13TU) son derece yakın bir ilişkiye sahiptir ve tek başına fenotipik testlerle birbirinden ayırt edilmesi zordur. Bu nedenle, *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi olarak gruplandırılmıştır. Bu grup, *Acinetobacter* spp.'nin neden olduğu klinik enfeksiyonların % 80'ini oluşturmaktadır (29,30).

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

Genomik ve fenotipik analizlerle çeşitli virülans faktörleri tanımlanmıştır. Porinler (OmpA, Omp33-36, Omp22, karbapenem ile ilişkili dış zar proteini (CarO), OprD-like) hücrel geçirgenliği modüle etmekle görevli dış zar proteinleridir. *A. baumannii*'de OmpA, en sık virülans faktörüdür. OmpA ayrıca fibronektin ile etkileşerek epitelyal hücrelerin yapışmasını sağlar ve apoptozu indükler. Biyofilm oluşumu ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. OmpA *A.baumannii* hücre duvarında bulunan bir yüzey proteini olup, bakterinin epitelyal hücrelere adhezyonunu ve dokulara invazyonunu sağlar. Fimbria ve kapsüler polisakkaritleri L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukuronik asitten meydana gelmektedir. Bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlayan kapsül yapısı ayrıca bakterinin fagositozdan korunmasına da yardımcı olur. İntravenöz kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır. Fosfolipaz doku hasarından sorumludur. Lipopolisakkaridler (LPS), dış membran vezikülleri de virulans faktörleridir. Mikroorganizmalar konakta varlığını sürdürebilmek için, öncü demir moleküllerini kullanırlar ve bu işlemi yüksek afiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederek sağlarlar. Bakterilerde demir iyonu kazanımı 3 şekilde olabilir; siderofor olarak adlandırılan endojen demir-III şelatörlerini üretmek, "hem" gibi dış kaynaklı şelatörleri almak veya demir-II iyonlarını doğrudan almak şeklindedir (27,29). Aerobaktin ve siderofor gibi demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir (31). Sideroforlar ayrıca virulans faktörlerindendir (32). *A.baumannii*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan asinetobaktin (*acinetobactin*) ilk kez *A.baumannii* 19606 suşunda tanımlanmış ve bunun hemin kazanım sistemlerinin ekspresyonuna da katkı sağladığı bildirilmiştir (33).

4.2.2. *Acinetobacter baumannii*'nin Epidemiyolojisi

A.baumannii çok çeşitli çevresel koşullar altında uzun süre hayatta kalabilen, ciddi enfeksiyonlara neden olabilen, tedavisi güç olan ve esas olarak YBÜ hastalarında ortaya çıkan non fermenter gram negatif kokobasildir (34,35). Organizmanın çok çeşitli çevresel koşullar altında hayatta kalma ve yüzeylerde uzun süre canlı kalabilme yeteneği ile özellikle sağlık bakımı ilişkili salgınlara neden olmaktadır.

ÇİD *Acinetobacter* türleriyle kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri arasında uzun süreli hastanede kalış süresi, YBÜ yatış, mekanik ventilasyon, antimikrobiyal tedavi öyküsü, geçirmiş cerrahi işlem, invaziv prosedürler ve altta yatan hastalığın şiddeti vardır. *Acinetobacter* enfeksiyonu artan morbidite ve hastanede kalış süresinin uzaması ile ilişkilidir. PDR *A.baumannii*, antimikrobiyal dirençlerin hızlı yayılması, bununla birlikte yeni antibiyotiklerin yavaş gelişmesi, tüm dünyada halk sağlığı açısından önemli sorundur. 3. kuşak sefalosporin ve karbapenemleri kapsayan geniş spektrumlu antimikrobik ajanların kullanımı, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesinde yatış, mekanik ventilasyon, antimikrobik ajanlara maruz kalma, son zamanlarda uygulanan cerrahi ve altta yatan hastalığın ciddiyeti çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp. ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri olarak sıralanabilir (34).

ÇİD *A.baumannii* özellikle beta-laktamaz üreten suşlar, genellikle plazmid aracılı olduğu için hastane ortamlarında hızlı yayılma potansiyeline sahiptir. Hastane ortamında *A.baumannii*'nin neden olduğu temel sorun, yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastaları, özellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalar ve yara veya yanık yaralanmaları olan hastalar ile ilgilidir. *A.baumannii* ile ilişkili enfeksiyonlar arasında ventilatöre bağlı pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit ve kan akımı enfeksiyonları bulunur. *A. baumannii*, dünya çapında önemli bir ÇİD nozokomiyal patojen olarak ortaya çıkmıştır ve son yıllarda, muhtemelen hastanede yatan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin artan kullanımı nedeniyle artan bir şekilde rapor edilmektedir. Karbapenem dirençli *A.baumannii*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni ilaçların araştırılması, keşfedilmesi ve geliştirilmesine rehberlik etmek için antibiyotiğe dirençli bakterilerin küresel öncelik listesinin önceliğine (kritik) dahil edilmiştir (21).

IDSA, *A.baumannii*'yi mevcut antibakteriyel silahlandırmamızın faydasını büyük ölçüde tehdit eden "kırmızı alarm" patojenlerinden biri olarak belirtti (22). Çok sayıda çalışma ÇİD *A.*

baumannii prevalansında artış eğilimi olduğunu göstermiştir, ancak direnç oranları merkezlere göre değişmektedir (24). ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonu genellikle ağır hastalarda ortaya çıktığı için, ölüm oranı yüksektir ve % 26 -% 68 arasında değişmektedir (23).

MBL ve diğer karbapenemaz üretimine bağlı karbapenem direnci, genellikle plazmid aracılı olduğundan hastane ortamlarında hızlı yayılma potansiyeli vardır. Hastanede yatan hastalarda *A.baumannii* enfeksiyonlarını tedavisinde uygun antibiyotik seçimi için ilaç direncinin erken tespiti önemlidir. Hastane ortamlarında yayılmasını önlemek için etkili enfeksiyon kontrol önlemleri almak gerekmektedir (21).

4.2.3. *Acinetobacter baumannii*' de Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

4.2.3.1. Antibiyotik Değiştirici veya İnaktif Edici Enzimler

Acinetobacter türlerinde beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması kromozom veya plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretiminin sonucudur. Ambler sınıf A grubundan GSBL'ler *A. baumannii* için de tanımlanmıştır. *A.baumannii*'de tanımlanan GSBL'ler TEM-1, TEM-2 ve karbenisilnaz CARB-5'i içerir. *A. baumannii* AmpC tipi bir sefalosporinaz üretir. Diğer gram negatif organizmalarda bulunan AmpC enzimlerinden farklı olarak, *A. baumannii*'de indüklenebilir AmpC ekspresyonu meydana gelmez (34). *A. baumannii*'de karbapenemlere dirençten sorumlu en yaygın beta-laktamaz tipi kazanılmış oksasilinazlardan, *OXA-23*, *OXA-24*, *OXA-40*, *OXA-58* ve *OXA-143* enzimleri olan serin beta-laktamazlardır. *OXA-51* tipi doğal oksasilinazın aşırı üretimi yüksek düzey karbapenem direncine neden olmaktadır (36).

4.2.3.2. Penisilin Bağlayan Proteinlerde (PBP) Değişiklik

Yapılan çalışmalarda penisilin bağlayan proteinlerdeki değişikliklerin *A.baumannii*'de beta-laktam direncini etkilediği ortaya konulmuştur. Karbapenem direnci konusunda yapılan çalışmalarda; dirençli mutant *A.baumannii* suşlarında 24 kiloDaltonluk (kDa) PBP'nin aşırı miktarda üretildiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada, imipenem duyarlı *A.baumannii* izolatlarına ait PBP'lere beta-laktamaz inhibitörlerinin (sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam) tümünün bağlandığı belirtilmiştir. Bu saptama *A.baumannii*'ye karşı beta-laktamaz inhibitörlerinin doğal antibakteriyel etkisini çok net bir şekilde ortaya koymaktadır. Fakat günümüzde klinik kullanım için formüle edilmiş ve in-vivo etkili bir formülasyon sadece sulbaktam olarak mevcuttur (37).

4.2.3.3. Porin Kanalları ve Diğer Dış Zar Proteinleri (OMP) Değişiklikleri

Antimikrobiyal ajanların hücreye taşınması ve bakteri hedeflerine erişmek için önemlidir. *Acinetobacter* türlerindeki karbapenem direnci, dış zardan porin kanalları olduğu düşünülen proteinlerin kaybıyla da ilişkilidir (34).

4.2.3.4. Topoizomerazlar ve Deoksiribonükleik Asid(DNA) Giraz Mutasyonları

A. baumannii' de DNA giraz enziminde değişikliğe yol açan gyrA ve parC genlerindeki mutasyonlar ile kinolonlara direnci meydana gelmektedir (34).

4.2.3.5. Eflux (akış)pomparları

Acinetobacter türleri, bakteri hücresinden çok çeşitli antimikrobiyal ajanları aktif olarak çıkarabilen akış pompalarına sahiptir. Efluks pompa proteinleri ile beta-laktam antibiyotikleri periplazmik alanın dışına taşıyabilir ve porinlerin azaltılmış ifadesi antibiyotiklerin girmesini engelleyebilir. Bakterilerdeki aktif ilaç pompa sistemleri: ATP-bağlayıcı kaset ailesi(ABC), Major kolaylaştırıcı süper ailesi (MFS), çoklu ilaç ve toksik madde ekstrüzyon ailesi (MATE), küçük çoklu ilaç direnç ailesi (SMR) ve direnç-nodülasyon-bölünme ailesi (RND) (38). ÇİD *A.baumannii* gelişiminde RND ailesinin bir üyesi olan AdeABC isimli bir pompa sistemi sorumlu tutulmaktadır. Bu pompa sistemi yapısal düzeyde sentezlendiğinde *A.baumannii*'nin doğal direncine katkıda bulunurken aşırı derecede sentezlendiğinde birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilmektedir (35,38,39). *A.baumannii* 'de AdeABC ve AbeM dışında; AdeIJK , AdeDE ve AdeXYZ , AdeDE de tanımlanmıştır (40–42). AdeABC pompasının substratları aminoglikozidler, florokinolonlar, tetrasiklinler, tigesiklin, kloramfenikol, eritromisin, trimetoprim, bazı beta-laktam antibiyotikler ve çok sayıda toksik maddelerdir (43–45). AdeABC genlerinin ekspresyonunu bu pompa sisteminin substratı olan ilaçlar artırarak çoklu ilaç direncine yol açabilmektedirler (38).

A.baumannii, gyrA ve parC genlerindeki mutasyonlarla kinolonlara ve aminoglikozid modifiye edici enzimlerle (AME) aminoglikozidlere dirençli hale gelebilir [25]. *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direncinden sorumlu AME'ler; asetiltransferaz, adenil transferaz ve fosfotransferazdır. *Acinetobacter haemolyticus* ve ilişkili genomik grupların doğal N-asetiltransferazların sentezi nedeniyle doğal olarak aminoglikozidlere dirençlidir. Aminoglikozid direncinin diğer mekanizmalarının, hedef ribozomal protein değişiklikleri ve aminoglikozidlerin hücre içine taşınımı ile de ilişkilidir (46). Polimiksin direnci, bakteriyel hücre zarındaki lipid modifikasyonu ve lipopolisakkarit kaybı gibi değişiklikler nedeni ile ajanın bakteriyel hedeflere bağlanamaması sonucu olduğu düşünülmektedir (47).

4.2.4. Çok İlaça veya Tüm İlaçlara Dirençli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

Karbapenemler günümüze kadar *A. baumannii*'ye karşı en aktif ajanlardan biriydi, ancak bu ilaçların aşırı kullanımı nedeniyle, karbapenem dirençli suşlar son on yılda hızla ortaya çıkmıştır. ÇİD *A. baumannii*, sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi, pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve yara enfeksiyonu gibi enfeksiyonlara neden olan bir patojen olup kontrol edilmesi ve tedavisi için en zor antimikrobiyal dirençli gram negatif basiller arasında kabul edilmektedir (34).

Karbapenemler karbapenemaz enzimlerinin, özellikle oksasilinazların yayılmasıyla *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisindeki etkinliğini yıllar içinde kaybetmektedir. Karbapenem direnci için farklı mekanizmalar olmasına rağmen, karbapenamaz enzimi üretimi en etkili mekanizmadır. MBL *A. baumannii* sefalosporinlerin ve karbapenemleri hidrolize ederek tedavi seçeneklerini zorlaştırmaktadır (21).

ÇİD *A. Baumannii*'nin neden olduğu pnömoni ve bakteriyemi gibi enfeksiyonların tedavisi için diğer antibiyotiklerle (örn. karbapenemler, tigesiklin, rifampisin ve sulbaktam) birlikte polimiksin B'nin klinik kullanımı önerilmektedir. Sinerji için in vitro çalışmalar her zaman doğrudan klinik verilerle ilişkili olmasa da, terapötik seçeneklerin eksikliğinden dolayı, in vitro antimikrobiyal kombinasyon çalışmalarının sonuçları, özellikle çoklu ilaç dirençli hastalarda tedavi kombinasyonlarının belirlenmesine yardım sağlayabilir (35).

Acinetobacter türlerinde direncin ortaya çıkması, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisini oldukça zor bir noktaya taşımıştır. Karbapenem direncindeki artış nedeni ile tedavide polimiksinler gündeme gelmiş olup bu grubun akut böbrek yetmezliği ve nörolojik bozukluklar gibi ciddi yan etkileri bilinmektedir (7). Çoğu karbapenem dirençli *A. baumannii*; karbapenemler dışında diğer ajanlara da direnç kazanabilir; bu tür suşlar YİD *A. baumannii* olarak tanımlanır. YİD *A.baumannii*'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili terapötik seçenekler azdır. Bu tedavi başarısızlığı ve mortalite oranları ile ilişkilidir (48). *A.baumannii* ampicilin, amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere doğal direnç özelliği gösterir (25). Minosiklin ve özellikle türevi tigesiklin, *A baumannii* tedavisinde bir seçenek olabilir (47).

Li ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada in vitro olarak incelenen 16 kolistin duyarlı

Acinetobacter izolatının 15'inde kolistine karşı heterodirenç saptanmıştır (49). Monoterapi sırasında kolistin direncinin ortaya çıkmasını önlemek için kombinasyon tedavisinin önerilebileceğini düşündürmektedir (34).

4.3. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Mikrobiyolojik Özellikleri, Patogenez ve Virülans Faktörleri

P.aeruginosa; *Pseudomonadaceae* ailesinin bir üyesi nonfermentatif , gram negatif, sporsuz, polar flagella ile hareketli, oksidaz pozitif çomaktır. *P.aeruginosa* 42°C' de üreyebilmeleri ile *P.putida* ve *P.florescens*' den ayırmaktadır. Kültürlerde triptofan 2-aminoasetofenon üretiminden kaynaklanan karakteristik meyvemsi kokusu *P.aeruginosa*'yı ayırt etmede kullanılabilir. MacConkey Agar' da piyosyanin pigmenti ile mavi-yeşil refle vererek ürerler. Bu pigmentten dolayı aeruginosa tür adı verilmiştir. *P.aeruginosa*'nın bazı suşlarında ise yeşil-sarı renkte piyoverdin, kırmızı renkte piyorubin ve kahverengi renkte piyomelanin pigmenti oluşturur (50).

P.aeruginosa enfeksiyonlarının patogenezinde adhezyonu kolaylaştıran, konakçı hücre sinyal yollarını bozan çok sayıda bakteriyel virülans faktörü aracılık eder (51). *P.aeruginosa*, fagositozdan kaçarak, bağışıklık tepkisini değiştirerek ve konak dokuyu yok ederek mikrobiyal yayılmayı kolaylaştıran piyosyanin, proteaz, elastaz, ramnolipidler ve hidrojen siyanür gibi çeşitli virülans faktörleri salgılar. Lipopolisakkarit ve fimbria adezyonda görev alırken; aljinat kapsül, biyofilm oluşumu da patogeniteye katkı sağlar (50,52). Eksoenzim S ,Ekzotoksin A; Tip II sekresyon sistemi aracılığıyla elangasyon faktör-2 (EF-2)'yi dolayısıyla protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne yol açar (53).

Quorum sensing (QS), *P.aeruginosa* virülans faktörlerinin salınımını ve enfeksiyon sırasında biyofilm sentezini başlatan mekanizmadır. QS, gen ekspresyonunu kontrol edebilen hücreler arası bir iletişim sistemidir. *P.aeruginosa*'da virülans faktörlerinin ifadesini düzenleyen üç farklı, ancak birbiriyle etkileşen QS sistemi mevcuttur (las, rhl ve pqs) (52). Biyofilm tabakası antibiyotik penetrasyon oranını azaltan bir difüzyon bariyeri görevi görmesinin yanı sıra yeterli antibiyotik birikiminin engellenmesi ve direnç genlerinin ekspresyonu için zaman tanır (54).

4.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*'nın Epidemiyolojisi

P. aeruginosa sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedeni haline gelmiştir (55,56). Hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık % 10'una neden olur (57,58). Ventilatorle ilişkili pnömonisi olan hastalardan izole edilen en yaygın gram negatif ÇİD patojendir. Katyonik antimikrobiyal peptitler (örn., kolistin), Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*'ya (ÇİD-PA) karşı etkili olan tek ajanlardır. Bu nedenle ÇİD-PA'ya karşı yeni terapötik stratejiler önemlidir (57). *P.aeruginosa* yaşadığı çevreye kolayca uyum sağlayabilen, insanda kolonize olabilen ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilen zorlu bir patojendir. Tüm dünya genelinde sadece çoklu ilaç direncinin değil, aynı zamanda tüm ilaçlara direncinin geliştiğini gözlenmektedir (59).

P. aeruginosa hastane kökenli enfeksiyonlar dışında da bildirilmiştir. Al-Hasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, monomikrobiyal *P. aeruginosa* kan dolaşım enfeksiyonlarının % 78'inin sağlık bakımı ile ilişkili olduğunu ve % 12'sinin toplumdan edinildiğini bildirmişlerdir (60).

Joo ve ark. tarafınca yapılan çalışmada *P. aeruginosa* kan dolaşım enfeksiyonları hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörlerinin; kortikosteroid kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, polimikrobiyal enfeksiyon, eşlik eden ek hastalıklar ve YBÜ yatışı olmasını olarak gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise önceki antibiyotik kullanımı ve akciğer kanseri risk faktörü olarak belirlenmiştir (61,62). ÇİD-PA enfeksiyonları için risk faktörleri olarak önceki antibiyotik kullanımı ve ÇİD-PA izole edilmiş olması, 1 yıl içindeki *P. aeruginosa* enfeksiyonu veya kolonizasyonu öyküsü ,uzamış hastanede yatış süresi ,yatağa bağımlı hasta ,YBÜ de takip ediliyor olması , mekanik ventilasyon, malignite ve Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), karbapenem, geniş spektrumlu sefalosporin, aminoglikozid ve florokinolon kullanım öyküsü olması ÇİD-PA enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (63).

4.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*'da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

P.aeruginosa birçok antibiyotiğe direnç geliştirebilme özellikleri nedeni ile antimikrobiyal tedavide zor hedeflerdendir. Shrivastava ve arkadaşlarının yaptığı 6 aylık retrospektif bir çalışmada izole edilen 198 *Pseudomonas* suşunun 12 (6.06%)'sini PDR olduğu saptanmıştır (64).

P. aeruginosa'daki antibiyotik direnç mekanizmaları; indüklenabilir ampC ve diğer beta-laktamazlar, aktif dışa pompalama akış pompaları (MexAB-OprM), porin kanallarının kaybı (OprD) ve dış membran geçirgenliğinin azalması ve aminoglikozid değiştirici enzimlerdir. Bu mekanizmalar çoğu zaman birbirlerine eşlik edebilir ve birçok antibiyotiğe karşı çoklu dirence neden olabilir (65–67). Dış membran geçirgenliğinin az olması nedeni ile bazı antibiyotiklere doğal dirençlidir (66).

4.3.2.1. Dış Membran Geçirgenliğinde Azalma (Opr D kaybı)

Dış zar, antibiyotiklerin ve substrat moleküllerinin alımına karşı yarı geçirgen bir bariyer oluşturur. B-laktamlar gibi küçük hidrofilik moleküllerin alımı, dış zarın küçük bir kısmı ile sınırlı olduğundan, dış zar bu moleküllerin hücreye hareketini sınırlar. Bu mekanizma tüm gram negatif bakteriler için geçerlidir, ancak *E. coli* ile kıyasla *P. aeruginosa* 12 –100 kat daha düşük dış membran geçirgenliğine sahiptir (68). Karbapenemlere dirençte de dış membrandan karbapenemlerin girişi için bir kanal görevi gören OprD porinlerin kaybı ile ortaya çıkmaktadır. OprD kaybı, imipeneme direnç ve meropeneme duyarlılığın azalması ile ilişkilidir (69).

4.3.2.2. Hedef Bölgenin Değişim

Direnç genlerini düzenleyen kromozomal genlerdeki mutasyonlar antibiyotiklere dirence neden olabilmektedir. Plazmitler, transpozonlar ve bakteriyofajlar yoluyla diğer organizmalardan ek direnç genleri de alınabilir. *P. aeruginosa*'da DNA giraz hedef enzimin A alt birimini kodlayan *gyrA* genindeki mutasyonlar hedef bölge değişiminde bağlı gelişen dirence örnektir ve bu yolla kinolonlarla direnç gelişir. Ribozom 30S alt biriminin (aminoglikozid hedefindeki) yapısındaki değişiklikler, streptomisin duyarlılığını etkiler, ancak anti-psödomonal aminoglikozidler etkilemez veya daha az sıklıkla etkiler (66).

4.3.2.3. Beta-laktamazlar

P. aeruginosa suşlarında beta-laktamaz enzimi üretimi antibiyotik direnç gelişiminde en önemli mekanizmadır. Bunlar AmpC tipi beta-laktamaz, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenemazlardır (67). *Pseudomonas* suşları indüklenabilir beta-laktamaz üretiminden sorumlu AmpC enzime sahiptir. AmpC tipi beta-laktamaz aşırı üretimi sefalosporinlere direnç kazanımına neden olmaktadır. *P. aeruginosa* tarafından üretilen diğer beta-laktamazlar arasında penisilinler ve sefalosporinlere karşı aktif olan geniş spektrumlu plazmid aracılı beta-laktamaz enzimler bulunur. Beta- laktamaz inhibitörleri (tikarsilin ile klavulanik asit ve piperasilin ile tazobaktam) GSBL'lerin tedavisinde kullanılabilir. AmpC tipi enzimler ise beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidir (70). GSBL'lerden ülkemiz için en önemli

olanları PER-1 ve OXA tipi enzimlerdir (71). *P. aeruginosa*'daki spesifik karbapenemazlar; A sınıfı serin karbapenemazlar, sınıf D karbapenemazlar ve MBL'lardır (66,72). Beta-laktamazların sınıflandırılmasında Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros klasifikasyon şemaları kullanılır. Beta-laktamaz enzimleri A'dan D'ye kadar dört fonksiyonel gruba ayrılır. Ambler sınıf B ve Bush grup 3'te yer alan beta-laktamazlar, MBL olarak bilinir. MBL enzimi *P.aeruginosa* suşlarında karbapenemler dahil, aztreonam dışındaki tüm beta-laktam antibiyotikler için direnç neden olmaktadır. Aktiviteleri için çinko iyonlarına ihtiyaç duyarlar. IMP ve VIM tipleri *P. aeruginosa*'da bulunan en yaygın MBL'lerdir (72). Karbapenem direncinin ortaya çıkması için birden fazla mekanizma gerekebilir. Her ne kadar porin değişiklikleri *P. aeruginosa*'da karbapenem direncinin en yaygın nedeni olsa da, son zamanlarda enzimatik direnç taşıyan başarılı klonların, özellikle Verona integron aracılı metallo beta-laktamaz-2 (VIM-2)'nin baskınlığı küresel bir endişe kaynağıdır (71).

4.3.2.4. Aktif Pompa Sistemleri

P. aeruginosa'da dört farklı antibiyotik dışarı akış sistemi tarif edilmiştir: MexAB-oprM, MexXY-oprM, MexCD-oprJ ve MexEF-oprN10 [66]. *P. aeruginosa*'da MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN antibiyotiklere dirençten sorumludur (69,73). MexAB-OprM'nin aşırı sentezine bağlı olarak çoklu antibiyotik direncinin geliştiği gösterilmiştir (74).

4.3.3. Çok İlaça veya Tüm İlaçlara Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

Karbapenemler *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tayland Ulusal Antimikrobiyal Direnç Gözetim Merkezi (NARST), Tayland'da 2000-2005 yılları arasında karbapenem dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları yaklaşık % 15 iken 2009-2013'te % 30'a kadar artış olduğunu bildirmişlerdir [56].

2007-2009 yılları arasında Tayland genelinde sekiz üçüncü basamak hastanede yapılan bir araştırmada, 261 ÇİD-PA izolatının % 72'sinin karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* olduğu bulunmuştur [55]. *P.aeruginosa*'da antibiyotik direncinin gelişiminde bakteriler tarafından oluşturulan yoğun bir ekzopolimerik matris olan biyofilm oluşumunda katkısı vardır. Biyofilmler, bakterileri bağışıklık sisteminin saldırısından korur, antibiyotiklerin hücre içine alınmasını azaltıp, atım pompaları sayesinde dışarıya atımını arttırarak antibiyotiklere direnç kazandırır. *P.aeruginosa*, gram negatif mikroorganizmaların bir özelliği

olan çift membranlı olması nedeniyle bazı antimikrobiyallere doğal olarak dirençlidir. Antibiyotiklere olan doğal direnci ve biyofilm oluşturma yeteneği ve diğer antibiyotiklere de kolay direnç geliştirebilmesi nedeni ile *P. aeruginosa* enfeksiyonları tedavisinde elde olan antibiyotiklerin kombinasyon tedavilerinin kullanımı gündeme gelmiştir (75).

ÇİD *P.aeruginosa* enfeksiyonu olan hastalarda, antipsödomonal beta-laktamlar veya kinolonlar gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere direnç, yüksek nefrotoksisite riski sağlayan kolistin veya aminoglikozidler gibi alternatif tedavilerin kullanılmasına yol açmıştır (76).

Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde tedavi sırasında direnç gelişiminin önüne geçilmesi açısından da kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan antibiyotik grubu aminoglikozidler ve bu grupta özellikle amikasin'dir. Amikasin daha az sayıda aminoglikozid modifiye edici enzimden etkilenmesi nedeniyle direncin daha az geliştiği bir aminoglikozid olup tedavi kombinasyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir (57).

Günümüzde ilaca dirençli *P. aeruginosa* pnömonisinin tedavi rejimleri ve sonuçları hakkındaki veriler halen sınırlıdır. Sadece kolistin ve/veya fosfomisine duyarlı YİD *P. aeruginosa* pnömonisi tanısı alan erişkin hastalara Ocak 2011 ve Aralık 2016 tarihleri arasında 6 yıllık retrospektif kohort çalışmasında etkene yönelik aktif 2 ajan ile kombinasyon tedavisi alan hastalarda monoterapiye göre 28 günlük sağkalım ve mikrobiyolojik kür oranları daha yüksekti (77).

ÇİD izolatlarındaki geniş spektrumlu antimikrobiyal direnç, etkili tedavi seçeneklerini önemli ölçüde sınırlar. Çoğunlukla, ÇİD organizmaları için son çare ajanları arasında aminoglikozidler ve polimiksinler bulunur (63). Çoklu antibiyotik dirençli *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavilerinde alternatif ilaç arayışları ile fosfomisinin bu tedavilerde etkin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4,12).

Falagas ve arkadaşları tarafınca yapılan tek merkezli bir kohortun analizinde kolistin ile tedavi edilen ÇİD gram negatif enfeksiyonlar çalışmaya dahil edilmiş. % 26.4'ünde *P. aeruginosa'nın* etken olduğu ve %12 'sinin kan dolaşım enfeksiyonu olduğu çalışmada monoterapi alan 12 *P. aeruginosa* enfeksiyonundan 9'unda klinik ve mikrobiyolojik kür olduğu gösterilmiştir (78).

2002-2011'e *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan 384 erişkin hastanın dahil edildiği retrospektif, çok merkezli, kohort çalışmasında *P. aeruginosa* bakteriyemisi, yüksek hastane mortalitesi ile ilişkili bulunmuş olup; *P. aeruginosa* bakteriyemilerinde için monoterapiye karşı

uygun ampirik kombinasyon alan hastaların sonuçlarını karşılaştırıldığında ise 30 günlük mortalite için kombinasyon veya monoterapi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (79).

Tedavi sırasında fosfomisine direncin gelişimi, fosfomisinin ÇİD bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmasına ilişkin ana endişelerden biridir (59). Pontikis ve arkadaşları tarafınca prospektif, çok merkezli bir çalışmada YBÜ'nde takip edilen hastalarda YİD ve ÇİD-PA enfeksiyonlarının tedavisinde fosfomisin duyarlılığı göz önünde bulundurularak fosfomisin ve kolistin kombinasyon tedavisi kullanan hastaların değerlendirmiş olup; 18 primer bakteriyemiden 11'i başarıyla tedavi edilmiş. Çalışmada tüm kohortta üç olguda fosfomisin direnci geliştiği ve tedavi sırasında en sık görülen yan etkinin geri dönüşümlü hipokalemi olduğu gösterilmiştir (80).

4.4. Enterobacteriaceae Ailesi ve Klebsiella pneumonia'nın Mikrobiyolojik Özellikleri

Enterobacteriaceae, birçoğu normal flora olarak insan ve diğer hayvanların bağırsağında bulunan büyük bir gram negatif basil ailesidir. Ortak özellikleri tümünün fakültatif anaerob olmaları, glikozu fermante etmeleri, oksidaz negatif olmaları ve nitratı nitrite indirgemeleridir. *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin birçoğu, toprakta, suda, bitkilerde ve bir kısmı da insan ve hayvanların barsak floralarında bulunur. *Enterobacteriaceae* ailesindeki başlıca cinsler; *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Yersinia*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia'dır*. *Klebsiella* cinsinde insanlarda hastalık ile ilişkili olan türler; *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ve *K. granulomatis' tir*. *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. Çoğunlukla kapsüllü, hareketsiz, fakültatif anaerob, oksidaz aktivitesi göstermeyen, indol negatif, üreaz ve Voges Proskauer pozitif reaksiyon gösteren ve lizini dekarboksile eden gram negatif basildir. MacConkey, Eozine Methylene Blue (EMB), Xylose Lysine Deoxycholate gibi ayırt edici agarlarda laktozu fermente eden koloniler oluşturur. Polisakkarit kapsülleri sayesinde kolonileri mukoid görünümündedir (81).

4.4.1. Klebsiella pneumonia'nın Patogenez ve Virülans Faktörleri

K. pneumoniae, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, karaciğer apsesi ve menenjit dahil olmak üzere toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlardan sorumludur (81,82) .

Klebsiella cinsi bakterilerin geniş polisakkarit kapsülü, bakteri hücrelerini fagositozdan koruyan ve lökosit göçünü geciktiren en önemli virülans faktörüdür. *K. pneumoniae* için başlıca virülans faktörü mukoid koloni oluşturmada sorumlu olan polisakkarid kapsülüdür. Kapsülde polisakkarit yapısında olan O ve K antijenleri bulunmaktadır (83). Kapsüller polisakkaritler fagositoza dirençten sorumlu önemli virülans faktörüdür (84,85).

Diğer virülans faktörleri hipermukoviskozite (HV), fimbria (pilus), LPS, membran taşıyıcıları ve sideroforlardır (86,87). Hipermukoviskozite fenotipi ile ilişkilendirilen hipervirülan *K. pneumoniae*, genellikle daha genç ve daha sağlıklı bir popülasyonda piyogenik karaciğer apseleri, osteomyelit ve endoftalmi gibi ciddi enfeksiyonlardan sorumlu önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır. Hipervirülan *K. pneumoniae* izolatlarının çoğu antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen, karbapeneme dirençli hipervirülan *K. pneumoniae* izolatları giderek daha fazla tespit edilmektedir (82).

Demir bakterilerin hayatta kalması için gereklidir (88,89). *K. pneumoniae*, bakteriyel replikasyonu ve virülansı için düşük moleküler ağırlıklı, yüksek afiniteli demir şelatörleri (siderofor) kullanır. Enterobaktin (fenolat) ve aerobaktin (hidroksamat) gibi sideroforlar demiri kenetleme molekülleridir (90). İn vitro, sideroforlar epitel hücre demirini tüketir, sitokin salgılanmasını indükler ve vasküler geçirgenliği ve enflamatuvar gen ekspresyonunu kontrol eden ana transkripsiyon faktörü hipoksi indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) proteinini aktive ederek *K. pneumoniae* tarafından enfeksiyon sırasında salgılanan sideroforlar aracılığı ile doku yıkımı ve sistemik yayılma kolaylaşmaktadır. Sideroforların bakteriyel büyümeyi teşvik ederek enfeksiyonları kötüleştirdiği düşünülmektedir (90).

Biyofilm oluşturma yoluyla virülansa katkı sağlamaktadır (86,91). Biyofilm, bakterinin ürettiği ekzopolisakkarit matriks ile oluşmaktadır (91). Tip 3 fimbrial adezyon proteinide ayrıca biyofilm oluşumuna katkı sağlamaktadır (92). Biyofilm bakterileri nem, ısı ve pH değişiklikleri gibi çevresel koşullardaki değişimlerden, ultraviyoleten ve fagositozdan korumaktadır (93).

4.4.2. *Klebsiella pneumoniae*'nin Epidemiyolojisi

Enterobacteriaceae, özellikle kritik hastalarda ciddi ve ölümcül insan enfeksiyonlarına neden olur. *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri dahil olmak üzere dirençli patojenlere bağlı nozokomiyal enfeksiyonların çoğunu ifade eden "ESKAPE" patojenler olarak adlandırılmaktadır (94). ÇİD gram negatif

bakterilerin küresel artışı insan sağlığı için artan bir tehdittir (95). En acil halk sağlığı tehditleri arasında, "son çare" antibiyotik sınıfına dirençli olan karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin dünya çapında ortaya çıkması yer almaktadır (96). DSÖ, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), *K. pneumoniae*'yi insan sağlığı için acil bir tehdit oluşturan ÇİD mikroorganizmalardan biri olarak belirtmiştir (97).

Gram-negatif bakteriler arasında *K. pneumoniae*, idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, menenjit ve sepsis dahil olmak üzere insanlarda sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir (95). *Enterobacteriaceae* ailesine ait *K.pneumoniae*, sağlıklı insan ve hayvanların gastrointestinal sistem mikrobiyomunun doğal bir üyesidir. Tüm gram negatif enfeksiyonların yaklaşık üçte birini oluşturan, hastaneyle ilişkili yaygın bir fırsatçı patojendir. İdrar yolu enfeksiyonları, sistit, pnömoni, cerrahi yara enfeksiyonları, endokardit ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar dahil olmak üzere bağırsak dışı enfeksiyonlarda rol oynar. Aynı zamanda nekrotizan pnömoni, piyogenik karaciğer apseleri ve endojen endoftalmit gibi toplumda başlayan ciddi enfeksiyonların önemli bir nedenidir (98).

ÇİD *K. pneumoniae* suşlarının neden olduğu sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar da sıklıkla nozokomiyal salgınlara neden olur ve hipervirülan suşlarının neden olduğu toplum kaynaklı, invazif enfeksiyonlarda bildirilmiştir. Hem ÇİD hem de hv genlerini taşıyan suşlar da rapor edilmiştir (99).

4.4.3. *Klebsiella pneumoniae*' da Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Enterobactericea ailesinde antibiyotik direncinde GSBL, karbapenemazlar, AME'ler ve kinolon direncini sağlayan modifiye edici enzim mutasyonları, porin ve eflux pompası aracılı mekanizmalar sorumludur. ÇİD ve YİD *K.pneumoniae* suşlarındaki geniş spektrumlu beta laktam antibiyotiklerine karşı direnç (penisilin, 3-4. kuşak sefalosporin, aminoglikozid, karbapenem ve monobaktamlar) plazmidle kodlanan GSBL ve karbapenemazlar aracılığı ile meydana gelir. Eş zamanlı sulfonamid kinolon ve aminoglikozid direnci de olabilir. *E. coli* ve *Klebsiella* için antibiyotik direnci genellikle plazmid aracılıdır. ÇİD fenotipinde aynı direnç plazmidi üzerinde bir AME, kinolon direnç belirleyicisi ve GSBL kodlayan genlerin birlikteliği mevcuttur. *E. coli* ve *Klebsiella* arasında VIM, IMP ve NDM-tip B Sınıfı karbapenemazlar ve CTX-M ailesine ait GSBL'ler yaygındır. OXA-48 ailesi, *Enterobacteriaceae* arasında bulunan birincil OXA tipi karbapenemazdır. OXA-48 ailesi enzimleri ilk olarak Türkiye'den bildirilmiştir. Bu

enzimler zayıf karbapenemazlardır. Bununla birlikte, çeşitli hidrolitik yeteneklere sahip OXA-48 mutantları da tanımlanmıştır. OXA-48 ailesi enzimleri çoğunlukla seftazidim ve sefepim gibi genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere duyarlıdır. *Klebsiella* arasında en yaygın karbapenemazın KPC-tip A sınıfı karbapenemazdır (100).

4.4.3.1. Beta-Laktam Grubu Antibiyotiklere Direnç

K.pneumonia'daki beta-laktam direnci; GSBL, yüksek düzey AmpC beta laktamaz, oksasilinaz üretimi, karbapenemaz üretimi (blaKPC'ler, blaOXA ve metallo-b-laktamazlar) gibi enzimatik inhibisyon yoluyla veya eflüks pompa sistemleri aracılığıyla, porin genlerinin (OmpK35 ve OmpK36) mutasyonu ile bakteriyel geçirgenliğin azalması sonucu meydana gelmektedir (98).

4.4.3.2. Kinolon Direnci

Kinolonlara karşı direnç; hedef bölge gen mutasyonları, eflux pompalarının artan üretimi, hedef enzimlerin ve/veya proteinlerinin değiştirilmesi sonucu meydana gelmektedir (98).

4.4.3.3. Kolistin Direnci

K. pneumoniae'deki kolistin direncinde en yaygın mekanizma, bakteriyel lipopolisakkaritlerin moleküler yapısındaki modifikasyondur. Lipopolisakkaritlerin anyonik özelliğini değiştiren mutasyonlar sonucu meydana gelir. Plazmid kökenli kolistin direnci ise ilk olarak 2011 yılında Çin'de tanımlanan plazmid gen mcr-1 olup, dünya çapında plazmid aracılı kolistin direncinin ana nedenlerinden biridir (101).

4.4.3.4. Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozidlere karşı çeşitli direnç mekanizmaları bildirilmiştir. Aminoglikozid değiştirici enzimlerle ilacın inaktivasyonu, ribozomal bağlanma bölgelerindeki değişiklikler, porin genlerinin regülasyonu ile antibiyotik alımının azalması, eflüks pompalarının değişimi aracılığı ile direnç gelişebilmektedir (102). Aminoglikozidlere karşı en yaygın direnç mekanizmalarından biri, aminoglikozid asetiltransferazlar, aminoglikozid fosforilazlar ve aminoglikozid adeniltransferazlar gibi aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretimidir (103,104).

4.4.3.5. Tigesiklin direnci

Eflux pompalarının AcrAB-TolC ve OqxAB aşırı ekspresyonu, 30S hem de 16S ribozomal birim hedeflerinin modifikasyonlarının, hücre geçirgenliğindeki değişiklikler sonucu meydana gelir (98,101).

4.4.4. Çok İlaça Dirençli veya Tüm İlaçlara Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

K. pneumoniae birçok antibiyotiğe direnç kazanabilen bir bakteri olup genellikle ampisiline doğal dirençlidir. *K. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde çoğunlukla sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmaktaydı. GSBL enzimleri ile kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi ile tedavide son yıllarda karbapenemler kullanılmaya başlanılmış olup karbapenamaz suşların artışı nedeni ile yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. ÇİD *K. pneumoniae*, yüksek mortaliteye sahip, tedavisi oldukça zordur. Kolistin, karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerinden biri iken kolistin dirençli suşlarda tigesiklin, gentamisin, fosfomisin ve seftazidim / avibaktam dahil olmak üzere mevcut etkili antimikrobiyallerin sınırlılığı nedeniyle tedavide zorluk yaşanmaktadır (95).

Samonis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, fosfomisinin bir karbapenem (imipenem, meropenem veya doripenem) ile kombinasyonunun, karbapenem MİK'leri yüksek olanlar dahil, ÇİD *K. pneumoniae* olmak üzere önemli bir oranına karşı sinerjik olduğu ve değerlendirilen karbapenemler arasında imipenem, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarına ve ayrıca GSBL *E. coli* izolatlarına karşı fosfomisin ile kombinasyonu sinerjistik bulunmuştur (105). KPC-2 üreten *K. pneumoniae*'ye karşı ikili karbapenem tedavisi de tercih edilebilecek seçeneklerdendir (106).

4.5. Fosfomisin

Gram pozitif ve negatif mikroorganizmalarda bildirilen endişe verici şekilde artan antibiyotik direnç oranları, alternatif tedavi stratejilerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Yeni antimikrobiyal ajanların oldukça sınırlı bulunabilirliği göz önüne alındığında, eski antibiyotik ajanların tedavide kullanılması bir seçenek gibi görünmektedir. Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE) için oral (po) tedavide sıklıkla kullanılan eski bir antibiyotik olan fosfomisin, son yıllarda ÇİD patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yararlı bir seçenek olarak görünmektedir (107). Trometamin tuzu olarak oral yoldan uygulanan fosfomisin, akut komplike olmayan sistit tedavisi için terapötik seçenek oluşturmaktadır.

İntravenöz fosfomisin, uzun süredir bazı ülkelerde İYE tedavisi için klinik olarak kullanılmaktadır (8).

Son zamanlarda, fosfomisinin diğer endikasyonlarda ÇİD patojenlere karşı kullanımına olan ilgi artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) başlangıçta komplike İYE'lerde kullanılmak üzere bir parenteral formülasyonun gelişmesine yol açmıştır (108). Düşük direnç oranları, farmakokinetik ve farmakodinamik avantajları, in vivo aktivitesi ve klinik etkinliği, yüksek düzeyde tolere edilebilir ve güvenilir olması nedeni ile dirençli mikroorganizmaların tedavisinde tercih edilecek ajanlar arasındadır (109). Diğer antibiyotiklere karşı artan direnç problemi ile birlikte, fosfomisinin çeşitli enfeksiyonların tedavisinde parenteral kullanımı, birçok ÇİD patojene karşı aktif olması nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır (108).

4.5.1. Antimikrobiyal Özellikleri ve Kimyasal yapısı

Fosfomisin başlangıçta 1969'da *Streptomyces fradiae* (ATCC 21096) başta olmak üzere, *Streptomyces viridochromogenes* (ATCC 21240) ve *Streptomyces wedmorensis* (ATCC 21239) (108,110) tarafından üretilmiş ve fosfomisin olarak rapor edilmiştir (8,108,111). 1970'lerin başından beri, disodyum tuzunun iv, fosfomisin trometamolün oral formülasyonu kullanılmaktadır. Doğal bir antibiyotik olan ve sentetik olarak da üretilebilen fosfomisin, İYE ve diğer endikasyonlar için İspanya, Almanya, Fransa, Japonya, Brezilya ve Güney Afrika'da kullanılmaktadır. Fosfomisin, *Escherichia coli* ve *Enterococcus faecalis*'in neden olduğu kadınlarda komplike olmayan İYE'lerin (akut sistit) oral tedavisi için 1996 yılında ABD'de 'Food Drug Administration' (FDA) tarafından için onaylanmıştır (108).

S. fradiae (ATCC 21096), *S. viridochromogenes* (ATCC 21240) ve *S. wedmorensis* (ATCC 21239) den elde edilmiş fosfoenolpiruvat (PEP) analogudur. Sentetik olarak da üretilebilir. Fosfomisin düşük molekül ağırlıklı bir moleküldür. Fosfomisin iki oral formülasyon: fosfomisin trometamin (veya fosfomisin trometamol) ($C_3H_7O_4P \cdot C_4H_{11}NO_3$) ve fosfomisin kalsiyum ($C_3H_5CaO_4P$) ve bir intravenöz formu: fosfomisin disodyum mevcuttur (107).

4.5.2. Etki Mekanizması

Fosfomisinin bakteri içine girişi için iki farklı yolu tanımlanmıştır. L-alfa-gliserofosfat (GlpT) ve heksoz-6-fosfat (UhpT) taşıyıcı sistemlerini kullanır. Heksoz-6-fosfat taşıyıcı alım

sisteminin aktivitesi, glikoz-6-fosfat (G-6-P) ile indüklenir. Ayrıca her iki alım sisteminin de genlerinin ekspresyonu, reseptör protein kompleksi boyunca siklik AMP'nin (cAMP) varlığını gerektirir (107,110).

Fosfomisin, bakteriyel hücre duvarı biyosentezinin sitoplazmada gerçekleşen ilk aşamasına, peptidoglikan öncüsü UDP N-asetilmuramik asidin (UDP-MurNAc) oluşumuna müdahale ederek etki gösterir. Uridin difosfat N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) enol-piruvil transferazın (MurA) enzim, bakteri hücre duvarının peptidoglikan tabakasının biyosentezinde metabolik bir pentapeptid ara maddesi olan UDP-N-asetilglukozaminin-3-O enol piruvat sentezinden sorumludur (8). Bu reaksiyon UDP-N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc) ile fosfoenolpiruvat (PEP)' dan UDP-N-asetil glukozamin-3-O-enol piruvat ve inorganik fosfat oluşumunu sağlar (108). Fosfomisin, peptidoglikan sentezindeki ilk basamağını katalize eden uridin difosfat N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc) enol-piruvil transferazın (MurA) bir inhibitörüdür. Böylece bakteri hücre duvarı sentezinin ana maddesi olan peptidoglikan öncülerinin üretimi bozulur ve hücre lizisine yol açar (107).

Fosfomisin fosfoenolpiruvat (PEP) analogudur. MurA'yı aktif bölgesindeki sisteinin tiyol grubuna bağlanarak inhibe eder. Bakteri hücre duvarı (peptidoglikan) sentezinin sitoplazmadaki ilk basamağını inhibe edilmiş olur (108,112). Peptidoglikan sentezini, beta-laktamlar ve glikopeptidlerden daha erken bir basamakta inhibe eder (107,112).

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bakterisidal bir ajandır. Etkisini, bakteri hücre duvar sentezinin ilk basamağında rol alan sitoplazmik bir enzim olan pirüvil transferazı inhibe ederek göstermektedir (113). Fosfomisin, benzersiz yapısı ve etki mekanizması nedeniyle diğer antibiyotiklerle çapraz dirençli değildir (108).

Oral alımından sonra hızla metabolize olarak idrarda değişmeden yüksek konsantrasyonda atılmaktadır (113). Fosfomisin, üropatojenlerin fimbriya sentezini ve hareket yeteneklerini azaltarak, üriner sistem epiteline ve idrar sondalarının iç yüzeyine yapışmasını engelleyebilmektedir (107,109,112).

Biyofilm tabakalarına geçerek mikroorganizmalar üzerinde etkinliğini sürdürebilme özelliğine sahiptir. Fosfomisinin, düşük inhibitör konsantrasyonlarında bile *E. coli*'nin plazmid transferi yapabilme ve patojeniteyle ilgili enzimleri sentezleme yeteneğinde zayıflamaya neden olduğu gösterilmiştir (109,112). Benzer bir şekilde fosfomisin, solunum epitel hücrelerinde trombosit aktivatör faktör reseptörlerini baskılayarak *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin yapışmasını azaltır (107).

4.5.3. Etki Spektrumu

İn vitro duyarlılık verileri fosfomisin'in hem gram-negatif hem de gram-pozitif patojenlere karşı oldukça aktif olduğunu göstermektedir. Fosfomisin'in, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella schottmuelleri*, *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'in spesifik izolatlarının intraperitoneal murin enfeksiyonlarında intravenöz kullanımının etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (108). *Enterococcus* spp. (vankomisin dirençli *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* dahil), *Staphylococcus aureus* (metisilin dirençli dahil) ve *S. epidermidis*'e karşı etkilidir. *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. ve *Proteus mabililis* dahil olmak üzere gram negatif patojenlere karşı önemli bir aktivite gösterir (107). Birçok çalışma, fosfomisin'in, metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve ÇİD *S. pneumoniae*'nin yanı sıra GSBL *Enterobacteriaceae* ailesinde, *Serratia marcescens* ve bazı karbapenem dirençli suşlara karşı da etkinliği gösterilmiştir (8,107,108,114).

Fosfomisin *P. aeruginosa* için değişken duyarlılık gösterirken özellikle sefepim, aztreonam ve meropenem ile kombinasyonlarda anti-psödomonal etkinliği olduğu gösterilmiştir. *Acinetobacter*, *Vibrio fischeri*, *Chlamydia trachomatis* fosfomisine dirençlidir (12). Fosfomisin, *Bacteroides* spp. gibi anaeroblara karşı aktif değildir, ancak *Peptococcus* spp. ve *Peptostreptococcus* spp. karşı etkilidir (107). *Klebsiella*, *Serratia* ve *Enterobacter* türleri için *E. coli*' den daha yüksek MİK değerlerine sahiptir. *Listeria monocytogenes* de genellikle fosfomisine dirençlidir. *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophytius* ve *Mycobacterium tuberculosis* fosfomisine doğal olarak dirençlidir. *Morganella morganii* de fosfomisine dirençlidir (107,108,112,115).

4.5.4. İmmünomodülatör Aktivite

Fosfomisin; lenfosit, monosit ve nötrofil işlevini değiştirerek immünomodülatör etki gösterir. Akut inflamatuvar sitokin yanıtını in vitro ve in vivo etkiler. Fosfomisin'in pro-inflamatuvar sitokinlerden olan interlökin -1, tümör nekroz faktörü-alfa ve IL-8 üretimini

azaltırken ve IL-6 ve IL-10 üretimini artırır (8,107). Fosfomisin in vitro olarak B ve T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (8).

Fosfomisin; kronik hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılan hastalarda da fırsatçı patojenlerin nötrofil aracılı fagositozunu artırır. Diğer antimikrobiyallere kıyasla nötrofillerin bakterisidal yeteneğinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (8,107).

4.5.5. Biyofilm Etkinliği

Fosfomisin, anaerobik koşullar altında antimikrobiyal aktivitesinin artırılmasıyla birlikte yeni oluşan veya olgun biyofilmlerin derin katmanlarına nüfuz etme kabiliyeti mevcuttur (8,107). Birkaç deneysel çalışma (in vitro ve biyofilm enfeksiyon modelleri), fosfomisin, tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde, biyofilmlerden klinik olarak anlamlı bakterileri azaltmak veya yok etmekle kalmayıp biyofilm yapısında değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (107). *P. aeruginosa* biyofilmlerine karşı florokinolon ile kombinasyon halinde kullanılan fosfomisin in vitro antimikrobiyal özelliklerinin başarılı olduğu gösterilmiştir (8).

4.5.6. Fosfomisin Farmakodinamik (FD) ve Farmakokinetik (FK) Özellikleri

Fosfomisin, neredeyse ihmal edilebilir serum proteini bağlanmasına sahip, küçük, hidrofilik bir ajandır. Uzun süre yüksek konsantrasyonlara ulaşarak idrarda değişmeden atılır. Fosfomisin serum, yumuşak doku, akciğerler, kemik, beyin omurilik sıvısı ve kalp kapakçıkları gibi dokulara iyi dağılır ve klinik olarak anlamlı konsantrasyonlara ulaşır (107).

4.5.7. Fosfomisin Farmakokinetik Özellikleri

Bir fosfonik asit türevi (cis-1,2-epoksipropil-fosfonik asit) olan fosfomisin, hidrofilik özelliklere sahip nispeten küçük bir moleküldür (moleküler ağırlık 138 Da). Fosfomisin metabolik yan ürünleri tanımlanmamıştır. İntravenöz fosfomisin böbrek dışı eliminasyonu ihmal edilebilir, % 93-99'u değişmeden idrarla atılır (107,112). İntravenöz olarak uygulanan fosfomisin yüksek konsantrasyonda subkutan ve kas dokusuna nüfuz etmekte bunu akciğer ve kemik dokusu takip etmektedir. Beyin omurilik sıvısı, yumuşak dokular ve kemik

dokularında intravenöz dozları takiben önemli konsantrasyonlar elde edilirken, fosfomisin karın içi bölgelere dağılımına ilişkin veriler daha azdır. Fosfomisin cilt ve yumuşak dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. İnflamasyon varlığına bakılmaksızın subkutan dokuya benzer penetrasyon gösterir. Fosfomisin kan-beyin bariyerini geçer ve meningeal inflamasyon beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonunu artırır. Fosfomisin hem kortikal hem de süngerimsi kemiğe nüfuz eder, penetrasyon plazma seviyeleri ve inflamasyon varlığı ile ilişkilidir (107).

4.5.8. Fosfomisin Farmakodinamik Özellikleri

Fosfomisin bakterisidal aktivitesinin zamana veya konsantrasyona bağlı olup olmadığı mikroorganizmaya değişmektedir. *P. aeruginosa* ve *S. aureus* için fosfomisin, zamana bağlı öldürme sergilemekte iken *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *E. coli* ve *P. mirabilis*'e karşı konsantrasyona bağlı öldürme göstermektedir (8,112).

Fosfomisin trometamol gebelik kategorisi B' dir. Fosfomisin plasenta bariyerini basit difüzyonla geçtiği bildirilmektedir, ancak diğer besin maddelerinin plasental taşınımını etkilememektedir, fosfomisin insan sütüne atılımı hakkında mevcut veri yoktur. Bununla birlikte, ilacın düşük moleküler ağırlığı nedeniyle anne sütüne geçiş beklenir (107).

Fosfomisin, uygulanan ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak 3.4 saat ile 4.7 saat arasında değişen, *E. coli* ve *P. mirabilis* suşlarına karşı in vitro olarak oldukça uzun bir antibiyotik sonrası etki (PAE) sergilemiştir. Bununla birlikte, *S. aureus* suşlarına karşı nispeten daha kısa bir PAE gözlenmiştir (0.5-1.4 saat) (8).

Fosfomisin diğer ilaçlarla uygulanması için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Tifo (canlı zayıflatılmış) ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşılı ile birlikte verilmemelidir, birlikte uygulama FD antagonizmi nedeniyle aşı etkinliğini azaltabilir. Fosfomisin digoksin seviyelerini veya etkisini artırabilir; digoksin ve fosfomisin birlikte verildiğinde hastalar yakından izlenmelidir. Konjuge östrojenlerle birlikte uygulandığında kontraseptif başarısızlık için düşük bir risk vardır (107). Gastrointestinal pro-motilite ajanı olan metoklopramid, fosfomisin biyoyararlanımını azaltarak daha düşük serum konsantrasyonuna neden olur (111).

4.5.9. Doz ve Yan Etkileri

İntravenöz fosfomisin için doz rejimleri, hastalığın ciddiyetine göre değişir. Spesifik olarak, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (kreatinin klerensi 80 ml/dak) günlük intravenöz fosfomisin dozajları, 2 ila 4 bölünmüş doz olarak uygulanan 12 ila 16 gram toplam günlük doz arasındadır. Bununla birlikte, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya diğer ciddi enfeksiyonları olan hastalara daha yüksek günlük dozlar (24 grama kadar) verilebilir. İntravenöz fosfomisin, 100 ml normal salin içinde seyreltikten sonra yavaş bir infüzyon olarak uygulanır. Tahmini kreatinin klerensi 40, 30, 20 ve 10 ml / dak olan hastalar için, günlük önerilen dozun sırasıyla %70, %60, %40 ve %20'sine düşürülmesi önerilmektedir. Aralıklı diyaliz uygulanan hastalarda (her 48 saatte bir), her seanstan sonra 2 gram önerilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda doz azaltılması için veri yoktur. Fosfomisin diğer parenteral yollardan (çoğunlukla kas içinden) uygulanmasıyla ilgili yayınlanmış veriler azdır (107). Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) uygulanan hastaları için her 12 saatte bir 8 gram intravenöz doz önerileri mevcutken (111) doz ayarı gerekliliği olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur (107). Oral olarak uygulanan fosfomisin trometamin'in en sık görülen advers olayları ve gastrointestinal iritasyon (%1-9), vajinit (%6), baş ağrısı ve baş dönmesi (%1-4) ve bakteriyel veya fungal süper enfeksiyonlar da bildirilmiştir (8,107). İshal, mide bulantısı, karın ağrısı ve dispepsi gibi hafif ve kendi kendini sınırlayan gastrointestinal bozukluklar özellikle oral uygulamayı takiben en yaygın yan etkilere (107).

Anafilaktik şok, anjiyoödem, aplastik anemi, astım alevlenmesi, kolestatik sarılık, karaciğer nekrozu, toksik megakolon ve optik nörit gibi ciddi yan etkiler nadiren bildirilmiştir (8). Fosfomisin, hastanın öyküsünde fosfomisin tedavisi ile anafilaktik şok olduğu bilinen durumlarda kontrendikedir (107).

Fosfomisin parenteral uygulamasıyla ilişkili en sık bildirilen yan etkiler döküntü, periferik flebit, hipokalemi ve gastrointestinal bozukluklardır (114). İntravenöz olarak uygulanan fosfomisin en yaygın advers olayları arasında gastrointestinal rahatsızlık ve lokal flebit; genel olarak, iyi tolere edilirler ve tedavinin kesilmesini gerektirmezler. Fosfomisin uygun güvenlik profili, muhtemelen sistemik enfeksiyonları tedavi ederken farmakodinamik hedeflere ulaşma olasılığını artıracak nispeten yüksek dozlarda ilacın uygulanmasına izin verir. Yüksek fosfomisin seviyeleri ayrıca fosfomisin tedavisi sırasında direnç ortaya çıkma olasılığını azaltabilir (8).

Geçici nötropeni, eozinofili, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artışa neden olabilir. Fosfomisin, mast hücresi yıkımını takiben aminoglikozun neden olduğu histamin salınımını inhibe ederek aminoglikozid nefrotoksisitesine karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Vankomisin, amfoterisin B ve cisplatin nefrotoksisitesi ile ilgili benzer bulgular yayınlanmıştır (107). Fosfomisinin, aminoglikozidler, glikopeptitler ve amfoterisin B dahil olmak üzere deneysel modellerde nefrotoksik ilaçlardan nefrotoksisiteyi iyileştirdiği gösterilmiştir (111).

Her gram iv fosfomisin, 0.32 g sodyum içerir. Hipernatremi ve hipokalemi iv fosfomisinin potansiyel yan etkileridir. Fosfomisinin renal tübüllerin distal kısmında potasyum idrar atılımını arttırdığı düşünülmektedir (107).

Fransa'da yapılan bir çalışmada, hastaların %26'sında hipokalemi bildirilmiştir. Bu çalışmada bildirilen diğer advers olaylar infüzyon bölgesi reaksiyonları (% 4), aşırı sodyum yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği ve hipertansiyon (% 6) ve alanin amino transferaz artışı (%1) idi. Tüm hastalara potasyum uygulanırken hipokaleminin sadece 30-60 dakikalık infüzyonlarda fosfomisin uygulandığında ortaya çıktığı, uygulama süresi 4 saate kadar uzandığında bu etkinin görülmediğini bildirmişlerdir (116). Bu nedenle, fosfomisin alan hastalarda potasyum takviyeleri uygulanmalı ve seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir (107). Kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (107,114).

4.5.10. Fosfomisin Direnç Mekanizmaları

4.5.10.1. Doğal Direnç

Fosfomisinin etki mekanizması ve yapısı benzersizdir, bu da çapraz direnci nadir hale getirir. Fosfomisine direnç sağlayan çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Bazı bakteriler doğal olarak fosfomisine dirençlidir. MurA'da sisteinden aspartata değişime neden olan mutasyonlar, fosfomisine direnç sağlar (örneğin, *Chlamydia* spp., *Mycobacterium tuberculosis* ve *Vibrio fischeri*). *P. aeruginosa* ve *P. putida*'da peptidoglikan sentezinde bir kurtarma yolunun tanımlanmış olup; fosfomisin hedefi olan MurA peptidoglikan sentezinde yer almaz ve bu da doğal fosfomisin direnciyle sonuçlanır (107,111,117).

4.5.10.2. Kazanılmış Direnç

- i. **Fosfomisine Azalmış Geçirgenlik / Permeabilitenin azalması:** sitoplazmik zar boyunca Gliserol-6-P veya heksoz P taşıyıcıların modifikasyonu ile meydana

gelir (117). Fosfomisin esas olarak hemen hemen tüm duyarlı bakterilere giriş yöntemi olarak GlpT ve heksoz fosfat alım taşıma sistemi (UhpT) kullanır. UhpT glikoz-6-fosfat varlığında indüklenir ve GlpT sistemine hücrelere akması için bir alternatif sağlar. Fosfomisine karşı temel direnç mekanizmaları arasında bu fonksiyonel taşıyıcıların kaybı veya azaltılmış üretimi bulunmaktadır. *E. coli* gibi yaygın olarak fosfomisine duyarlı bakterilerde ortaya çıkan direnç, bakterinin içine fosfomisin girişi aracı olarak kullanılan alım sistemlerinde mutasyonlar meydana gelmesiyle gelişir. Fosfomisin taşıyıcılarını kodlayan kromozomal GlpT ve UhpT genlerindeki mutasyonlar, fosfomisin alımının bloke eder veya azalmasına neden olur. CyaA ve ptsI genlerindeki mutasyonlar (daha düşük cAMP seviyeleri ve fosfomisin taşıyıcılarının aşağı regülasyonu ile sonuçlanır) tarif edilmiş ve pilus biyosentezinde ve epitelyal hücrelere yapışma kabiliyetinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (107).

- ii. **Enzimatik İnaktivasyon:** Fosfomisin inaktive edici enzimlerin üretilmesi sonucu meydana gelir. Fosfomisin değiştirici enzimler (FosA, B, X) kromozom olarak kodlanabilir veya özellikle *E. coli*'de transfer edilebilir plazmidler üzerinde de kodlanabilirler (111,117). Birkaç fosfomisin değiştirici enzim tarif edilmiştir. İlk tanımlanan (1988'de) FosA (glutasyon S-transferaz), *Enterobacteriaceae*'de plazmitler yoluyla aktarılan bir metaloenzimdir. Glutasyon ve fosfomisin arasındaki reaksiyonu inaktif bir eklentiye katalize eder. Genin benzer yapıya sahip yeni alt tipleri tanımlanmıştır (fosA2, fosA3, fosA4 ve fosA5) [107]. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *P. stuartii* ve *P. aeruginosa* genomlarında FosA homologları saptanmıştır. İntrinsik veya azalmış duyarlılıktan sorumlu olabilir. Foskarnetle inhibe edilebilir (107,117). Genel olarak, FosA ve FosX enzimleri Gram-negatif bakteriler tarafından üretilirken, FosB gram-pozitif bakteriler tarafından üretilir. Fos enzimleri grupları arasında, bir epidemiyolojik açıdan en önemlisi *E. coli*'de plazmid aracılı FosA3'tür (111). Fosfomisine direnç kazandıran genler, aynı veya bir konjuge plazmiddeki diğer antibiyotiklere direnç kazandıran genlerle birlikte transfer edilebilir. Bu nedenle beta laktamlara, kinolonlara, aminoglikozidlere, makrolidlere, sülfonamidlere ve tetrasiklinler gibi ek antibiyotik direncine de neden olabilir. FosB, gram-pozitif bakterilerde

(*Staphylococcus* spp. ve *Enterococcus* spp.'de kodlanan plazmid ve *Bacillus subtilis*'te kromozomal olarak kodlanmış plazmid) sistein ve fosfomisin arasındaki reaksiyonu katalize eden bir enzimdir (107). *E.faecium*'daki FosB3 tanımlanmış olup plazmid aracılığı ile yayılabilen ve vanA ile birlikte bulunabildiğinden bu tür plazmidlerin elde edilmesi fosfomisin ve vankomisine eş zamanlı direnç ile sonuçlanabilir (111). FosX, fosfomisinin su ile reaksiyonunu katalize eden *Listeria monocytogenes*'in bir kromozomal enzimidir (107). Plazmid aracılı fosfomisin modifiye edici enzim olan FosC, ATP kullanır ve fosfomisine bir fosfat grubu ekleyerek özelliklerini değiştirir ve ilacı inaktive eder (111). *Pseudomonas syringae*'de bulunmaktadır. *Streptomyces* spp. ve nadiren *P. aeruginosa*'da fosforilasyon yoluyla fosfomisin degradasyonuna neden olan kinazlar (yapısal ve fonksiyonel olarak FosC ile ilişkili olan FomA ve FomB) bildirilmiştir (107).

- iii. **Hedef değişikliği:** Antibiyotiğin Hedef Bölgesi Olan MurA aktif bölgesinde fosfomisin bağlanma afinitesini azaltan amino asit değişikliği gibi modifikasyonlar sonucu meydana gelir[(117). MurA'daki mutasyonlar, fosfomisin için enolpiruvil transferaz afinitesinin daha düşük olmasına neden olurken, MurA'nın aşırı ekspresyonu, fosfomisine dirençli bir fenotip gelişimine katkıda bulunabilecek başka bir mekanizmadır. *E.coli*'de fosfomisin, MurA'nın 115. pozisyonunda sisteine kovalent olarak bağlanır. Bu aktif bölgede sisteinin aspartat ile bağlanması fosfomisine dirençle sonuçlanmaktadır (107,111,117).

4.5.10.3. Heterorezistans

Heterorezistans, minimum inhibitör konsantrasyondan (MIK) daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarının varlığında büyüeyebilen bakteri alt popülasyonlarının varlığı olarak tanımlanmaktadır. Heteroresistans, tedavi başarısızlığı ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkilidir (118). *S. pneumoniae*, ÇİD ve ÇİD olmayan *P. aeruginosa* suşlarında fosfomisine heterorezistans tanımlanmıştır (107). İzolatların in vitro fosfomisin heterorezistansı geliştirme kabiliyetinden dolayı, izolatların ilaca düşük konsantrasyonda maruziyetini önlemek için hastalara uygun dozda ve uygun aralıklarla tedavi verilmelidir (115).

4.5.10.4. Fosfomisine in vitro Duyarlılığı Belirleme Yöntemleri

Gram-pozitif ve gram-negatif patojenlerin fosfomisine karşı in vitro duyarlılığının belirlenmesi için kullanılan laboratuvar yöntemleri arasında agar (Mueller Hinton agar)

dilüsyonu, broth dilüsyonu (sıvı mikrodilüsyon), disk difüzyonu ve gradyan testleri bulunmaktadır (107). Agar veya broth dilüsyon tekniklerinde G-6-P eklenilmesi fosfomisin aktivitesini arttırdığı için 25 µg/ml G-6-P ile takviye edilmiş Mueller-Hinton agar veya broth kullanılması önerilir (107,111). G-6-P, hücre duvarındaki geçirgenliği arttırarak fosfomisinin bakteriyel hücrelerine geçişini sağlar. Besiyerleri bu maddeyi içermediği durumlarda hemolitik eritrositlerin eklenilmesi ile uygun ortam elde edilebilir (112). Gradyan test veya disk difüzyonu zon içi üremeler nedeni ile güvenilir bir şekilde yorumlanamadığı zaman referans yöntem olarak agar dilüsyon yöntemi kullanılması önerilir (111).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) standart kriterlerine göre, üriner *E. coli* ve *E. faecalis* izolatları için fosfomisin duyarlılık testi olarak onaylanmış duyarlılık testi yöntemleri, disk difüzyonu ve agar dilüsyonudur, ancak sıvı mikrodilüsyon önerilmemektedir (107,111). Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) ise hem agar hem de sıvı mikrodilüsyon yöntemlerini önerirken disk difüzyon yöntemini önermemektedir (107,119). EUCAST disk difüzyon yöntemini sadece *E.coli* izolatlarında önermektedir. EUCAST intravenöz fosfomisin duyarlılık sınır değerleri *Enterobacteriaceae* için $\text{MIK} \leq 32 \text{ µg/ml}$ olarak tanımlanmıştır (119).

Tablo 4.1. Fosfomisin Duyarlılık Sınır Değerleri

	EUCAST			
	MIK(mg/l)		Zon Çapı	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobactericea</i>	$\leq 32^a$	$> 32^a$	$\geq 21\text{mm}^b$	$< 21\text{mm}^b$
<i>Pseudomonas spp</i>	$\leq 128^c$	$> 128^c$	$\geq 12 \text{ mm}$	$< 12\text{mm}$
<i>Enterococcus spp</i>	-	-	-	-
<i>Staphylococcus spp</i>	$\leq 32^c$	$> 32^c$	-	-

^a Agar dilüsyonu, fosfomisin için referans yöntemdir. MİK'ler, glukoz-6-fosfat (besiyerinde 25 mg / L) varlığında belirlenmelidir.

^b Zon çapı sınır değerleri yalnızca *E. coli* için geçerlidir, diğer Enterobakterler için bir MİK belirleme yöntemi kullanılmalıdır ve inhibisyon bölgesi içindeki izole koloniler göz ardı edilmelidir.

^c Epidemiyolojik sınır değerleri (ECOFF) diğer antimikrobiyaller ile kombinasyon halinde kullanım

4.5.11. Gram-Negatif ve Gram-Pozitif İzolatlar için Duyarlılık Verileri

Fosfomisinin *Enterobacteriaceae* dahil gram negatif üriner izolatlar, ayrıca *S. aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli) ve *E. faecalis* dahil olmak üzere gram-pozitif üriner izolatlar karşı önemli miktarda antimikrobiyal aktivite sergilemektedir. *P. aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye

karşı bildirilen aktivitesi ise düşüktür (107). 2009 yılında yayınlanan ve 22 çalışmayı değerlendiren bir derlemenin bulgularına göre, fosfomisin MRSA ve penisilin dirençli pnömokok izolatlarına duyarlılık oranları sırasıyla %87.9 ve %87.2 (120). MRSA suşlarının sadece % 33.2'sinin fosfomisine duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Vankomisin dirençli enterokok suşları da dahil olmak üzere enterokoklara karşı fosfomisin aktivitesi, değişkendir, bazı çalışmalarda % 30 gibi düşük bir aktivite bildirilmiştir (107). GSBL üreten organizmalar da dahil olmak üzere ÇİD *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu enfeksiyonlar için fosfomisinin antimikrobiyal aktivitesini ve klinik etkinliğini değerlendiren 17 çalışmanın incelendiğinde, 11 çalışmada izolatların en az % 90'ının fosfomisine duyarlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada GSBL üreten *E. coli* izolatlarının % 97 ve *K. pneumoniae* izolatlarının % 81'i fosfomisine duyarlı bulunmuştur (121). GSBL üreten *E. coli* izolatlarının % 96.8'inin ve GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının % 81.3 'inin fosfomisine duyarlı olduğu gösterilmiş olup (121) başka bir çalışmada ÇİD-PA izolatlarının % 30.2'sinin fosfomisin duyarlı olduğu saptanmıştır. ÇİD *A. baumannii* izolatlarının % 3.5'unun duyarlı olduğu ve 31 ÇİD *Burkholderia* türü izolatının hiçbirinin fosfomisine duyarlı olmadığı gösterilmiştir (5).

4.5.12. Kombine İlaç Rejimlerinde Fosfomisinin Kullanımı ve Sinerji Çalışmaları

Fosfomisin kombinasyonlarının etkinliğini ve potansiyel sinerjisini tahmin etmek için dama tahtası (*checkerboard*) yöntemi , öldürme eğrileri ve in vitro modeller kullanılmaktadır (108).

Fosfomisin, in vitro olarak hızlı direnç gelişimi ile ilişkilendirilmiştir, ancak klinik uygulamada yaygın veya artan direnç nadiren bildirilmiştir. Fosfomisinin mesane duvarında *E.coli*'nin yapışmasını azaltma yeteneği ve idrarda elde edilen yüksek konsantrasyonlar, yüksek fosfomisin MİK'i olan izolatlar için bile en azından idrar yolunda bakteri oluşumunu önleyebilir (107).

Fosfomisinin farklı bakteri türlerinde PBP'lerin işlevini değiştirebilir bu özelliği ile penisiline dirençli *S. pneumoniae* ve MRSA'daki beta-laktamlara karşı afinitesi azalmış PBP'lerin üretimi ile ilişkili beta laktam direncini kırmak için yararlı olabilir (8).

Proteus türleri, *Enterobacter* türleri, *Citrobacter* türleri, *Serratia marcescens* ve *Salmonella enterica* genellikle fosfomisine duyarlıdır. *A.baumannii* ve *Morganella morganii* çoğunlukla fosfomisine dirençlidir. Bu nedenle özellikle *A. baumannii* için bu nedenle kullanımı

sadece kombinasyon tedavisi ile kullanımı önerilmektedir (111). Zamana bağılı öldürme eğrisi yöntemi ile test edilen KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarının çoğunda fosfomisin ve meropenem arasında sinerji gözlenmiştir (122,123).

Hücre duvarı sentezinin farklı aşamalarını önlemek, fosfomisin ve beta-laktam antibiyotiklerin sinerjistik etkisine yol açabilir; fosfomisin, hücre duvarı sentezinin ilk aşamasını ve beta-laktam antibiyotikler ise son aşamayı inhibe eder [105]. Fosfomisinin PBP'lerin işlevini değiştirme gücü, fosfomisin ve beta-laktam antibiyotikler arasındaki sinerjik etkiyi de indükleyebilir (124,125). Bakteriyel dış zarın siprofloksasin aracılı yıkımı, fosfomisinin penetrasyonunu ve etkisini artırabilir böylece fosfomisin ile siprofloksasin arasındaki sinerjik etkiyi artırabilir (126). *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için, fosfomisin ile sefepim, amikasin, aztreonam, meropenem, imipenem, seftazidim, gentamisin ve siprofloksasin dahil olmak üzere çok çeşitli diğer antibiyotikler arasındaki sinerji bildirilmiştir (127,128). Fosfomisinin amikasin veya sulbaktam ile kombine kullanımı *A. baumannii* suşlarına karşı sinerjik bir etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir. *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için etkili bir kombinasyon tedavisidir (129).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servislerinde yatarak tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilmiş ve etken kabul edilmiş, ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakteri enfeksiyonu tanısı ile intravenöz fosfomisin tedavisi alan 357 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.1. Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Polimikrobiyal üremesi olan hastalar
- 72 saatin altında antibiyoterapi alan hastalar
- Klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- ÇİD, YİD ve PDR dirençli üremesi olmayan hastalar
- Aynı anda birden fazla gram negatif mikroorganizma üremesi olan hastalar

5.2. Fosfomisin Tedavisi Alan Gruba Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş ve üstü olan hastalar
- AÜTF hastanelerinde yoğun bakım ve servislerinde yatarak tedavi gören hastalar
- Fosfomisin alerjisi olmayan hastalar
- ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakterilerin izole edildiği ve enfeksiyon etkeni kabul edilerek tedavi olarak fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi başlanılmış olan hastalar

5.3. Kontrol Grubuna Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaş ve üstü olan
- AÜTF hastaneleri yoğun bakım ve servislerinde yatarak tedavi gören hastalar
- ÇİD, YİD ve PDR dirençli gram negatif bakterilerin izole edildiği ve enfeksiyon etkeni kabul edilerek tedavi olarak fosfomisin haricinde diğer antibiyotiklerin (ikili

karbapenem, tigesiklin, polimiksin, ampisilin/sulbaktam, rifampisin, doksisisiklin içeren çeşitli kombinasyon tedavileri) kullanıldığı hastalar

5.4. Örneklem Büyüklüğü

0.05 alfa seviyesi ve 0.15 beta seviyesi ile dirençli gram negatif enfeksiyonların genel mortalitesinin %50 civarı olduğu benzer yayınlardan (130,131) tespit edilerek; fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi ile mortalitenin % 40'a düşürülmesi klinik olarak anlamlı kabul edildi. Bu nedenle % 10'lık bir delta seviyesi kullanılmıştır. %10'luk bir fark oluşmasının beklenmesi öngörüsü ile yapılan hesaplamada örnek sayısının en az 93 olması gerektiği tespit edildi. Karşılaştırma grubuna alınan hasta sayısı ise 1:1 oranında seçildi. 141 hasta fosfomisin içeren kombinasyonlar ile tedavi edilen hasta grubuna dahil edildi ve 137 hasta ise fosfomisin içermeyen kombinasyon tedavilerini alan kontrol grubunu oluşturdu.

5.5. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgilere hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak ve hasta dosyaları taranarak ulaşıldı. Retrospektif olarak klinik bilgileri takip edilmiş ve tedavi yanıtları değerlendirildi

Hastalara ait yaş, cinsiyet, yattığı bölüm, komorbid hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kronik arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği, solid organ/kemik iliği malignitesi ve transplantasyonu), Charlson komorbidite indeksi ve PİTT bakteriyemi skoru kaydedildi. Üreme yeri, etken patojenin cinsi, antibiyotik duyarlılık verileri, YBÜ'nde kalış süresi, hastanede yatış süresi, toplam tedavi süresi ve eksitus varlığı kaydedildi. Son 3 ay içerisinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı ve süresi, cerrahi hikayesi bilgileri hasta kayıtlarından ulaşılabilen hastalardan alındı. Hastanın tespit edilen enfeksiyonu öncesinde hastanede ve YBÜ'nde kalış süreleri hesaplandı.

Enfeksiyon kliniğinin başlangıcında, tedavisinin 48-72 saati içinde ve 14. günün sonundaki C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri kaydedildi.

Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisine yönelik en az 48 saat süre ile kullanılan fosfomisin ve diğer antibiyotik kullanımının süresi, toplam hastanede ve YBÜ'nde kalış süreleri, klinik ve mikrobiyolojik yanıt durumu hasta formuna kaydedildi.

5.6. Tanımlamalar

İmmün sistemi baskılanmış konakçılar; nötropeni, kemoterapi veya kortikosteroid tedavisi alıyor olmak, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, solid organ alıcıları veya kemik iliği transplantları , immünosupresif ilaçların kullanımı durumlarından herhangi birine sahip hastalar olarak tanımlandı.

5.7. Klinik ve Mikrobiyolojik Yanıt

5.7.1. Klinik Yanıt

Beyaz küre sayısı, CRP, prokalsitonin ve ateş dikkate alınarak semptom ve bulguların rezolüsyonu olarak tanımlandı. Tedaviye rağmen semptom ve bulguların devam etmesi ve/veya hastada beyaz küre sayısı, CRP, prokalsitonin yanıtı alınamaması, tedavi değişikliği gerekmesi başarısızlık olarak değerlendirildi. Tekrarlayan kültür üremeleri, klinik yanıtsızlık nedeni ile antibiyotik değişim gerekliliğinin olması ve mortalite klinik başarısızlık olarak kabul edildi.

5.7.2. Mikrobiyolojik Yanıt

Tedavi sonrasında alınan kültürlerde üreme olmaması veya klinik yanıtın alınmasından dolayı kültür alınmaması mikrobiyolojik eradikasyon olarak tanımlanırken tedavi sonrasında veya tedavi altında kültürlerde üremenin devam etmesi de mikrobiyolojik persistans olarak tanımlandı.

Altta yatan hastalığın derecesinin belirlenmesi için klinik hastalarında Charlson komorbidite indeksi ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) skoru ile hastalar değerlendirildi. Bakteriyemi tanısı olan hastalar için PİTT bakteriyemi skoru

hesaplandı. Ayrıca yoğun bakım hastalarında sepsise bağlı organ yetmezliği değerlendirilmesi (Sepsis Related Organ Failure Assessment-SOFA) skorları elde edildi.

5.8. PİTT Bakteriyemi Skoru (PBS)

Hastaları akut hastalık şiddetine göre sınıflandırmak için kullanılmaktadır. Hastaların ilk hasta değerlendirmesi sırasında vücut ısı, tansiyon, mental durum ve kardiyak arrest durumlarına göre puanlandırılan bir sınıflandırmadır. Vücut ısı (35.1–36 ° C veya 39.0–39.9 ° C 1 puan ve <35 ° C veya >40 ° C 2 puan ve diğerleri için 0 puan), hipotansiyon 2 puan, mental durum (dezoryante 1 puan, uyku hali 2 puan ve koma için 4 puan), mekanik ventilasyonun (2 puan) ve kardiyak arrest (4 puan) alan hastalar bu puanların toplamı ile hesaplanır. PBS son zamanlarda sepsisli hastaların sonucunu tahmin etmede diğer akut hastalık şiddeti skorlarından üstün olarak tanımlanmıştır (132). PİTT bakteriyemi skorunun değerlendirilmesinde hastalar çalışmamızda <4 ve ≥4 olarak gruplandırıldı.

5.9. İlaç Direnç Tanımları

Direnç tanımları literatürde değişiklik göstermektedir (34). Çalışmamızda literatürler gözden geçirilerek tanımlamalar aşağıda belirtildiği gibi kullanıldı. ÇİD; üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıfta en az bir antimikrobiyal ilaca duyarlı olmayan izolatlar olarak tanımlandı. YİD; tüm antimikrobiyal sınıflardan 2 ve daha az antimikrobiyal kategori dışında diğer antimikrobiyal sınıflardan en az 1 ajana duyarlı olmama olarak tanımlandı. YİD mikroorganizmalarda bir veya iki ilaç sınıfı dışında hemen tüm sınıflarda en az bir ilaca direnç vardır (19,29,133). YİD *P.aeruginosa* ise antipseudomonal antibiyotiklerin çoğu sınıfına (yani bir veya iki hariç tümü) dirençli bir izolat olarak tanımlandı (19). PDR; tüm antimikrobiyal sınıflardaki tüm antibiyotiklere dirençli olması olarak tanımlamandı (19,29,133).

Çalışmamızda primer sonlanım noktası hastanede yatan ve dirençli gram negatif enfeksiyonları olan yetişkin hastalarda fosfomisin ile kombinasyon tedavisi alan gruplarda 28 günlük mortalite olarak belirlendi.

5.10.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken verilerin analizi IBM SPSS Statistics 23 (Evaluation version) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's Exact test ile değerlendirildi ve $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma Ankara Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 18 Haziran 2020 tarihinde, 16-340-20 karar numarası ile onaylandı

6. BULGULAR

Şubat 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin YBÜ ve servislerinde yatarak tedavi görmekte ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakteri enfeksiyonu tanısı ile intravenöz fosfomisin tedavisi alan 357 hasta çalışmaya alındı. Verilerine ulaşamayan, fosfomisin tedavisini 72 saatten az süre kullanan, eş zamanlı çoklu üremeleri olan hastalar dışlandığında çalışmamıza 141 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak fosfomisin içermeyen kombinasyon tedavileri alan ÇİD, YİD ve PDR gram negatif enfeksiyonu olan hastalardan 137 hasta belirlendi. Benzer örneklem grubundan elde edilen 141 hasta fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi ve 137 hasta ise fosfomisin içermeyen tedaviler aldı. Hastaların 123'ü (%44,2) kadın ve 155'i (%55,8) erkek olup yaş ortalamaları fosfomisin kombinasyon tedavisi alan grupta 64,2; diğer kombinasyon tedavilerini alan grupta ise 62,8 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı Tablo 6.1'de gösterildi.

Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY), fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %17,0; kontrol grubunda %11,7 bulundu. Serebrovasküler olay (SVO), fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %16,3; kontrol grubunda %10,2 bulundu. Periferik vasküler hastalık (PVH), fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %5,7; kontrol grubunda %2,2 bulundu. Metastatik olmayan solid tümörler, fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %17,0; kontrol grubunda %13,9 bulunmuştur. Metastatik solid tümörler, fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %10,6; kontrol grubunda %12,4 bulundu. Lösemi, fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %2,8; kontrol grubunda %10,2 bulundu. Lenfoma, fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %1,4; kontrol grubunda %4,4 bulunmuştur. Hastaların ek hastalıkları Tablo 6.2'de gösterildi.

Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler ve üreyen mikroorganizmalar Tablo 6.3'de gösterildi. Fosfomisin içeren ve içermeyen tedavileri alan hastalar arasındaki demografik özellikleri benzer olarak saptandı.

Charlson komorbidite indeksi, fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta $4,9 \pm 2,7$; diğer tedavileri alan grupta $2,4 \pm 1,6$ bulundu. Tüm hastaların (n:278) ortalama Charlson komorbidite indeksi ise $3,68 \pm 2,57$ dir. Tüm hastaların (n:278) APACHE II skoru $16,15 \pm 6,7$ ve SOFA skoru ise $4,98 \pm 3,20$ olarak bulundu. Fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan

hastaların APACHE II skoru $16,02 \pm 7,15$ iken; kontrol grubunda ise $16,27 \pm 6,36$ ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hastaların SOFA skoru $4,73 \pm 3,36$ iken; kontrol grubunda $5,24 \pm 3,03$ olarak bulundu. Cinsiyet, yaş, APACHE II ve SOFA skorları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6.1. Çalışmaya alınan hastaların yattığı kliniklere göre dağılımı (n=278)

Bölümler	KONTROL (n)	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN (n)
Acil	12	10
Anestezi ve Reanimasyon YBÜ	5	33
Beyin ve Sinir Cerrahisi	13	13
Enfeksiyon Hastalıkları	3	3
Gastroenteroloji	18	5
Genel Cerrahi	9	14
Genel Dahiliye	0	1
Geriatri	5	2
Göğüs Cerrahisi	2	1
Göğüs Hastalıkları	12	10
Hematoloji	15	7
İç Hastalıkları Yoğun Bakım	15	4
Kadın Hastalıkları ve Doğum	3	0
Kardiyoloji	0	2
Kardiyovasküler Cerrahi	10	1
Kulak Burun Boğaz	4	0
Nefroloji	1	2
Nöroloji	8	10
Ortopedi	3	15
Romatoloji	0	1
Tıbbi Onkoloji	5	1
Transplantasyon Ünitesi	0	2
Üroloji	3	4
Toplam	137	141

Gruplar arasında komorbiditeler yönünden lösemi tanısı ile takipli hastalar dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda lösemi tanısı olan hastalar

%10.2(14); fosfomisin içeren tedavileri alan grupta ise %2.8 (4) olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark p: 0.012 saptandı.

Tablo 6.2. Kontrol ve fosfomisin gruplarının ek hastalık dağılımları

Ek hastalık	GRUP	
	KONTROL %(n)	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN %(n)
KKY	%11,7 (16)	%17,0 (24)
SVO	10,2 (14)	%16,3 (23)
PVH	% 2,2 (3)	% 5,7 (8)
Metastatik olmayan solid tümörler	%13,9 (19)	%17,0 (24)
Metastatik solid tümörler	%12,4 (17)	%10,6 (15)
Lösemi	%10,2 (14)	%2,8 (4)
Lenfoma	%4,4(6)	%1,4 (2)

Hastaların enfeksiyon kaynağı incelendiğinde en sık odak 88 hastada (% 31,7) saptanan bakteriyemi idi. Diğer hastalar için kaynak olarak sıklık sırasıyla akciğer enfeksiyonu 65 olguda (%24), idrar yolu enfeksiyonu 41 olguda (%14), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu 33 olguda (%11), santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon 24 olguda (%8,6), cerrahi alan enfeksiyonu 13 olguda (%4,7) , intraabdominal enfeksiyon ise 5 olguda (%1.8) saptanmıştır.

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, kontrol grubunda 9 (%27.3) hastada ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta ise 24 (%72.7) hastada tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001). Kontrol grubunda bakteriyemi ve santral katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları sırasıyla 54 (%61.4) , 19(%79.2) hastada ; fosfomisin alan grupta bakteriyemi ve santral katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları sırasıyla 34 (%38.6) , 5(%20.8) hastada olarak saptanmış olup; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(p: 0.001).

Etkenlerin dağılımı kontrol grubunda 31 (%22,6) hastada *A. baumannii*, 97 (%70,8) hastada *K.pneumoniae*, 9 (%6,6) hastada *P.aeruginosa* üremeleri tespit edilmiş olup;

fosfomisin tedavisi alan grupta 56 (%39,7) hastada *A. baumannii*. 70 (%49,6) hastada *K.pneumoniae* ve 15 (%10,6) hastada *P. aeruginosa* saptandı. Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta *A. baumannii* daha sık izlenmiş olup; kontrol grubunda ise *K.pneumonia* daha sık izlendi. Her iki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0.001).

Etken duyarlılıkları incelendiğinde toplamda 278 hastanın 43'ü (%15,5) ÇİD, 143'ü (%51,4) YİD ve 92'si (%33,1) PDR idi. Kontrol grubunda 18 hastada (%13,1) ÇİD, 87 hastada (%63,5) YİD, 32 hastada (%23,4) PDR mikroorganizma saptandı. Fosfomisin içeren tedavileri alan grupta ise 25 hastada (%17,7) ÇİD, 56 hastada (%39,7) YİD, 60 hastada (%42,6) PDR mikroorganizma saptandı.

Tablo 6.3. Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler ve üreyen mikroorganizmalar (n=278)

		GRUP		P Değeri
		KONTROL	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN	
Hasta Sayısı		137	141	
Cinsiyet	K/E	62(%50.4)/ 75 (%48.4)	61(%49.6)/ 80(%51.6)	0.738
Yaş		62.84±17.53 66 (20-100)	64.20±18.35 68 (20-97)	0.375
APACHE II Skoru		16.28±6.36 15 (2-34)	16.03±7.15 16(0-34)	0.736
SOFA Skoru		5.24±3.03 5 (0-14)	4.74±3.36 4 (0-13)	0.151
Enfeksiyon Tanısı	İdrar Yolu	16(%39)	25(%61)	0.001
	Cilt ve Yumuşak Doku	9(%27.3)	24(%72.7)	
	Pnömoni	29(%44.6)	36(%55.4)	
	Bakteriyemi	54(%61.4)	34(%38.6)	
	İntraabdominal	2(%40)	3(%60)	
	Gastrointestinal			
	Santral Sinir Sistemi	4(%50)	4(%50)	
	Santral Katater ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu	19(%79.2)	5(%20.8)	
	Cerrahi Alan Enfeksiyonu	3(%23.1)	10(%76.9)	
	Diğer	1(%100)	0(%0)	

GRUP			
	KONTROL	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN	P Değeri
Konjestif Kalp Yetmezliği	16(%11.7)	24(%17)	0.204
Myokard İnfaktus	26(%19)	26(%18.4)	0.908
Periferik Venöz Hastalık	3(%2.2)	8(%5.7)	0.136
Serebrovasküler Olay	14(%10.2)	23(%16.3)	0.135
Demans	6(%4.4)	14(%9.9)	0.073
Kronik Akciğer Hastalığı	23(%16.8)	24(%17)	0.959
Konnektif Doku hastalığı	5(%3.6)	12(%8.5)	0.091
Hafif Şiddetli Kronik Karaciğer Hastalığı	1(%0.7)	3(%2.1)	0.622
Diabetes Mellitus	28(%20.4)	31(%22)	0.752
Orta Şiddetli Kronik Böbrek Hastalığı	24(%17.5)	14(9.9)	0.066
Hemipleji	6(%4.4)	3(%2.1)	0.330
Organ Hasarı	14(%10.2)	11(%7.8)	0.481
Non Metastatik Solid Tümör	19(%13.9)	24(%17)	0.467
Lösemi	14(%10.2)	4(%2.8)	0.012
Lenfoma	6(%4.4)	2(%1.4)	0.168
Orta Şiddetli Karaciğer Hastalığı	12(%8.8)	8(%5.7)	0.320
Metastatik Solid Tümör	17(%12.4)	15(%10.6)	0.644
Üreyen Mikroorganizma	<i>A.baumannii</i>	31(%22,6)	56(39,7)
	<i>K.pneumoniae</i>	97(%70,8)	70(%49,6)
	<i>P.aeruginosa</i>	9(%6,6)	15(%10,6)

Üreme gününden 72 saat önce; olguların %50'sinde mekanik ventiltör kullanımı, %50,0'ında SVK varlığı, %24,1'inde TPN desteği, %33,5'inde nazogastrik (NG) sonda ile beslenme ve %48,2' sinde YBÜ yatışı saptandı.

Üremeden 72 saat önce mekanik ventilasyon kullanımı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %48,9, diğer tedavileri alan grupta %51,1, SVK varlığı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %39,7, diğer tedavileri alan grupta %60,6, TPN kullanımı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %22,0, diğer tedavileri alan grupta %26,3, NG sonda kullanımı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %26,2, diğer tedavileri

alan grupta %40,9, YBÜ yatış öyküsü fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %48,9, diğer tedavileri alan grupta %47,4 olarak saptandı.

Üreme gününden 90 gün önce; olguların %77.5'inde hospitalizasyon öyküsü, %64'ünde üriner kateter kullanımı, %49.5'inde cerrahi öyküsü ve %82.9'unda antibiyotik kullanımı görülmektedir.

Üremeden 90 gün önce hospitalizasyon öyküsü fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %88,7, diğer tedavileri alan grupta %91,2, üriner kateter varlığı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %78,0, diğer tedavileri alan grupta %65,0, cerrahi öyküsü fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %46,8, diğer tedavileri alan grupta %43,8, antibiyotik kullanımı fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan grupta %64,5, diğer tedavileri alan grupta %57,7 olarak saptanmış olup her iki grup arasındaki değişkenler genel olarak benzer oranlarda saptandı.

Gruplar arasında 28 günlük mortalite yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.568). Gruplar arasında 60 günlük mortalite yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0.094). (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 ve 60 günlük mortalite ile ilişkisi

	GRUP		P değeri
	KONTROL	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN	
Hasta Sayısı	137	141	
28 Günlük Mortalite	61 (%44.5)	58 (% 41.1)	0.568
60 Günlük Mortalite	18 (% 13.1)	10 (% 7.1)	0.094

Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 gün mortaliteye göre cinsiyet (p: 0.879) ve yaş (p: 0.424) dağılımları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol ve fosfomisin gruplarında 28 günlük mortalite cinsiyete göre farklılık göstermemektedir (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 günlük mortaliteye göre cinsiyet ve yaş dağılımları yüzdeleri arasındaki ilişki

		GRUP				P Değeri
		KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		
		28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
Hasta Sayısı		76	61	83	58	
Cinsiyet	K	35(%46.1)	27(%44.3)	38(%45.8)	23(%39.7)	0.879
	E	41(%53.9)	34(%55.7)	45(%54.2)	35(%60.3)	
Yaş		62±18.12	63.88±16.86	62.22±19.15	67.05±16.91	0.424

Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 gün mortaliteye göre cinsiyet (p: (0.717).) ve yaş (p: 0.285) dağılımları yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol ve fosfomisin gruplarında 60 günlük mortalite açısından cinsiyetler arasında fark yoktur (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 günlük mortaliteye göre cinsiyet ve yaş dağılımları yüzdeleri arasındaki ilişki

		GRUP				P Değeri
		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ				
		KONTROL	ALAN			
		60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
Hasta Sayısı		76	61	83	58	
Cinsiyet	K	56(%47.1)	6(%33.3)	57(%43.5)	4(%40)	0.717
	E	63(%52.9)	12(%66.7)	74(%56.5)	6(%60)	
Yaş		61.66±18.02	70.61±11.46	63.90±18.40	68.20±18.25	0.285

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28. gün mortaliteye göre yoğun bakımda yatış oranlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Yoğun bakım yatışı olan hastalarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite 13 (%21.3) hastada gözlenmiş iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı 24 (%41,4) hasta ile daha yüksek bulundu.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28 gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki incelendiğinde; KKY, myokard hasarı, PVH, SVO, demans, kronik akciğer hastalığı, hafif şiddetli kronik karaciğer hastalığı, konnektif doku hastalığı, diyabetes mellitus (DM), hemipleji, metastatik olmayan solid tümör, lenfoma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6.7).

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplar arasında 28 gün mortalite ile orta şiddetli kronik böbrek hastalığı olanlarda ; kontrol grubunda 28 günlük mortalite 13 (%21.3) hastada ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite 10 (%17.2) hastada saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.027$) bulundu. Lösemi tanısı almış hastalarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite 5 (%8.2) hastada izlenmiş olup, fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite 3 (%5.2) hasta ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p:0.048$) tespit edilmiştir. Orta-şiddetli kronik karaciğer hastalığı olanlarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite %14.8 (9) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı %10.3 (6) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.017$) bulundu. Metastatik solid tümörü olanlarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite %21.3 (13) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı %10.3 (6) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p: 0.032$) bulundu.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28 gün mortaliteye göre Charlson komorbidite indeksi ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (<0.001). Kontrol grubunda 28 günlük mortalite Charlson komorbidite indeksi medyan değeri 3 (0-6) iken fosfomisin grubunun 28 günlük mortalite Charlson komorbidite indeksi medyan 6(1-11) di. Fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri alan hastalarda 28 günlük mortal seyreden hastalarda Charlson komorbidite indeksi daha yüksekti.

Tablo 6.7. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28 gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
Yoğun bakımda yatış	10(%13.2)	13(%21.3)	31(%37.3)	24(%41.4)	<0.001
Konjestif Kalp Yetmezliği	10(%13.2)	6(%9.8)	13(%15.7)	11(%19)	0.529
Myokard infarktus	15(%19.7)	11(%18)	12(%14.5)	14(%24.1)	0.536
Periferik Venöz Hastalık	2(%2.6)	1(%1.6)	6(%7.2)	2(%3.4)	0.309
Serebrovasküler Olay	9(%11.8)	5(%8.2)	14(%16.9)	9(%15.5)	0.444
Demans	4(%5.3)	2(%3.3)	9(%10.8)	5(%8.6)	0.301
Kronik Akciğer Hastalığı	15(%19.7)	8(%13.1)	12(%14.5)	12(%20.7)	0.572
Konnektif Doku Hastalığı	4(%5.3)	1(%1.6)	7(%8.4)	5(%8.6)	0.304
Hafif Şiddetli Kronik Karaciğer Hastalığı	1(%1.3)	0(%0)	1(%1.2)	2(%3.4)	0.461
Diabetes Mellitus	16(%21.1)	12(%19.7)	18(%21.7)	13(%22.4)	0.985
Orta Şiddetli Kronik Böbrek Hastalığı	11(%14.5)	13(%21.3)	4(%4.8)	10(%17.2)	0.027
Hemipleji	2(%2.6)	4(%6.6)	3(%3.6)	0(%0)	0.239
Organ hasarı yapan Diabetes Mellitus	5(%6.6)	9(%14.8)	6(%7.2)	5(%8.6)	0.342
Non Metastatik Solid Tümör	15(%19.7)	4(%6.6)	16(%19.3)	8(%13.8)	0.121
Lösemi	9(%11.8)	5(%8.2)	1(%1.2)	3(%5.2)	0.048
Lenfoma	4(%5.3)	2(%3.3)	0(%0)	2(%3.4)	0.250
Orta Şiddetli Kronik Karaciğer Hastalığı	3(%3.9)	9(%14.8)	2(%2.4)	6(%10.3)	0.017
Metastatik Solid Tümör	4(%5.3)	13(%21.3)	9(%10.8)	6(%10.3)	0.032
Charlson Komorbidite	2.30±1.72	2.54±1.54	4.52±2.86	5.50±2.37	<0.001
İndeksi	2 (0-6)	3 (0-6)	5 (0-11)	6 (1-11)	

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan hasta grupları arasında yoğun bakımda yatanlarda 60 gün mortaliteye göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,001$) bulundu. Kontrol grubunda yoğun bakım yatışı olanlarda 60 günlük mortalite %27.8 (5) iken fosfomisin içeren tedavileri alan hastalarda yoğun bakım yatışı olanlarda 60 günlük mortalite oranı %60 (6) ile daha yüksek bulundu.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 60. gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki incelendiğinde; KKY, myokard hasarı, SVO, kronik akciğer hastalığı, hafif şiddetli kronik karaciğer hastalığı, DM, orta-şiddetli kronik böbrek hastalığı, hemipleji, metastatik olmayan solid tümör, lösemi, lenfoma, metastatik solid tümörü olan ve orta-şiddetli kronik karaciğer hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6.8).

Kontrol grubunda PVH, demans ve konnektif doku hastalığı eşlik eden hastalarda 60 günlük mortalite sırasıyla 1(%5.6), 1(%5.6), 0(%0); fosfomisin içeren tedavileri alan grupta ise 60 günlük mortalite oranı sırasıyla 2(%20) ve 3(%30), 3(%30) 'dü. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 60. gün mortaliteye göre PVH, demans, konnektif doku hastalığı yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark (sırasıyla $p:0.034$, $p:0.021$, $p:0.007$) vardır. Fosfomisin içeren tedavileri alan grupta PVH, demans, konnektif doku hastalığı olan hastalarda 60 günlük mortalite daha yüksekti.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 60. gün mortaliteye göre Charlson komorbidite indeksi ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.001$) saptanmıştı. Kontrol grubunda 60 günlük mortalite Charlson komorbidite indeksi medyan değeri 3 (1-6) iken fosfomisin grubunun 60 günlük mortalite Charlson komorbidite indeksi medyan 5.5(1-9) di.

28 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımı arasında ilişki incelendiğinde fosfomisin tedavilerini alan grupta enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımı olan hastaların 28 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 6.9).

60 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımı arasında ilişki incelendiğinde fosfomisin tedavilerini alan grupta enfeksiyondan 72 saat öncesinde NG sonda, SVK kullanımı olan hastaların 60 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (sırasıyla $p:0.033$, $p:0.044$) saptandı (Tablo 6.10).

Tablo 6.8. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 60. gün mortaliteye göre ek hastalıkları arasında ilişki

	GRUP				
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		P Değeri
			ALAN		
	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
Yoğun Bakımda Yatış	18(%15.1)	5(%27.8)	49(%37.4)	6(%60)	
Konjestif Kalp Yetmezliği	11(%9.2)	5(%27.8)	22(%16.8)	2(%20)	0.109
Myokard İnfarktüs	22(%18.5)	4(%22.2)	25(%19.1)	1(%10)	0.882
Periferik Vasküler Hastalık	2(%1.7)	1(%5.6)	6(%4.6)	2(%20)	0.034
Serebrovasküler Olay	12(%10.1)	2(%11.1)	22(%16.8)	1(%10)	0.454
Demans	5(%4.2)	1(%5.6)	11(%8.4)	3(%30)	0.021
Kronik Akciğer Hastalığı	16(%13.4)	7(%38.9)	22(%16.8)	2(%20)	0.064
Konnektif Doku Hastalığı	5(%4.2)	0(%0)	9(%6.9)	3(%30)	0.007
Hafif Şiddetli Kronik Karaciğer Hastalığı	1(%0.8)	0(%0)	3(%2.3)	0(%0)	0.711
Diabetes Mellitus	22(%18.5)	6(%33.3)	30(%22.9)	1(%10)	0.379
Orta Şiddetli Kronik Böbrek Hastalığı	20(%16.8)	4(%22.2)	12(%9.2)	2(%20)	0.195
Hemipleji	5(%4.2)	1(%5.6)	3(%2.3)	0(%0)	0.712
Organ Hasarı Yapan Diyabetes Mellitus	12(%10.1)	2(%11.1)	11(%8.4)	0(%0)	0.725
Non metastatik Solid Tümör	16(%13.4)	3(%16.7)	22(%16.8)	2(%20)	0.867
Lösemi	13(%10.9)	1(%5.6)	4(%3.1)	0(%0)	0.068
Lenfoma	5(%4.2)	1(%5.6)	2(%1.5)	0(%0)	0.501
Orta Şiddetli Kronik Karaciğer Hastalığı	11(%9.2)	1(%5.6)	8(%6.1)	0(%0)	0.609
Metastatik Solid TM	16(%13.4)	1(%5.6)	14(%10.7)	1(%10)	0.759
Charlson komorbidite indeksi	2.29±1.66 2 (0-6)	3.17±1.25 3 (1-6)	4.89±2.68 5 (0-11)	5.40±3.13 5.5 (1 -9)	<0.001

Tablo 6.9. 28 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımının karşılaştırılması

Enfeksiyondan 72 saat önce	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		
	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
Mekanik Ventilasyon	36(%47.4)	34(%55.7)	31(%37.3)	38(%65.5)	0.008
SVK	45(%59.2)	38(%62.3)	23(%27.7)	33(%56.9)	<0.001
TPN	16(%21.1)	20(%32.8)	11(%13.3)	20(%34.5)	0.009
NG	24(%31.6)	32(%52.5)	14(%16.9)	23(%39.7)	<0.001

Tablo 6.10. 60 günlük mortalite ile enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon, NG sonda, SVK ve TPN kullanımının karşılaştırılması

GRUP					
Enfeksiyondan 72 saat önce	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		P Değeri
	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
Mekanik Ventilasyon	57(%47.9)	13(%72.2)	65(%49.6)	4(%40)	0.243
Santral kateter	71(%59.7)	12(%66.7)	54(%41.2)	2(%20)	0.003
TPN	31(%26.1)	5(%27.8)	29(%22.1)	2(%20)	0.862
NG	48(%40.3)	8(%44.4)	36(%27.5)	1(%10)	0.044

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 gün mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakımda yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamış olup; 3 ay içindeki üriner kateter kullanımının 28

günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0.017). Kontrol grubunda 28 günlük mortalitede 3 ay içindeki üriner kateteri olanlar 38(%62.3) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite seyreden içinde son 3 ay içindeki üriner kateter kullanmış olan hasta sayısı 40(%69)'dı (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. 28 günlük mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakım yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında ilişkinin karşılaştırılması

GRUP					
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		P Değeri
	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
YBÜ Yatış Öyküsü	35(%46.1)	30(%49.2)	41(%49.4)	28(%48.3)	0.976
3 Ay İçinde Hastane Yatışı	72(%94.7)	53(%86.9)	74(%89.2)	51(%87.9)	0.411
3 Ay İçinde Üriner Kateter	51(%67.1)	38(%62.3)	70(%84.3)	40(%69)	0.017
3 Ay İçinde Cerrahi Girişim	32(%42.1)	28(%45.9)	42(%50.6)	24(%41.4)	0.654
3 Ay İçinde Antibiyotik Kullanım	47(%61.8)	32(%52.5)	55(%66.3)	36(%62.1)	0.409

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (<0.001). Kontrol grubunda APACHE II skoru medyan değeri 28 günlük mortalite ile seyredenler arasında 19 (8-34) iken; yaşayanlarda APACHE II skoru medyan değeri 14,5(2-27); fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 günlük mortalite APACHE II skoru medyan değeri 19.5 (2-34) iken yaşayanlarda APACHE II skoru medyan değeri 13(0-27) dir. APACHE II skoru yüksekliği her iki grupta da mortalite ile ilişkilendirildi.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 gün mortaliteye göre SOFA skoru ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (<0.001). Kontrol grubunda 28 günlük mortalite SOFA skoru medyan değeri 6 (1-14) iken yaşayanlarda SOFA skoru medyan değeri 4(0-11) fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 günlük mortalite SOFA skoru medyan değeri 7 (0-13) iken yaşayanlarda SOFA skoru medyan değeri 3(0-12)dir. SOFA skoru yüksekliği her iki grupta da mortalite ile ilişkilendirildi. Tablo 6.12'de gösterildi.

Tablo 6.12. 28 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ve SOFA skoru ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
APACHE II	14.30±5.67	18.74±6.36	13.37±6.01	19.83±6.97	<0.001
	14.5 (2-27)	19(8-34)	13 (0-27)	19.5 (2-34)	
SOFA	4.28±2.73	6.44±2.97	3.34±2.77	6.74±3.13	<0.001
	4 (0-11)	6 (1-14)	3 (0-12)	7 (0-13)	

Kontrol grubunda 60 günlük mortal seyredenlerde 3 ay içinde üriner kateter kullanımı olanlar 13 (%72.2) hasta iken fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri alan grupta 3 ay içindeki üriner kateteri olan 10 (%100) hasta vardır. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 60 günlük mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakımda yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında anlamlı fark saptanmamış olup; 3 ay içindeki üriner kateter kullanımının 60 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0.030). Tablo 6.13’de gösterildi.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 60 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.273). Kontrol grubunda 60 günlük mortalite ile sonuçlanan hastalarda APACHE II skoru medyan değeri 20 (7-27), fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 60 günlük mortalite APACHE II skoru medyan değeri 15 (6-23) di.

Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 60 gün mortaliteye göre Sofa Skoru ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (0.334). Kontrol grubunda 60 günlük mortalite SOFA Skoru medyan değeri 5 (2-11), fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 60 günlük mortalite SOFA skoru medyan değeri 2.5 (0-10) di (Tablo 6.14).

Tablo 6.13. 60 günlük mortalite ile hastaların 3 ay önceki öykülerinde yoğun bakım yatışı, hastanede yatışı, cerrahi girişim ve antibiyotik kullanımı arasında ilişki

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		
	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
3 Ay İçinde Hastane Yatışı	56(%47.1)	9(%50)	64(%48.9)	5(%50)	0.989
3 Ay İçinde Üriner Kateter	107(%89.9)	18(%100)	116(%88.5)	9(%90)	0.514
3 Ay İçinde Cerrahi Girişim	76(%63.9)	13(%72.2)	100(%76.3)	10(%100)	0.030
3 Ay İçinde Antibiyotik Kullanım	52(%43.7)	8(%44.4)	62(%47.3)	4(%40)	0.928
3 Ay İçinde Hastane Yatışı	69(%58)	10(%55.6)	83(%63.4)	8(%80)	0.475

Tablo 6.14. 60 gün mortaliteye göre APACHE II skoru ve SOFA Skoru ortalamalarının karşılaştırılması

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
APACHE II	15.92±6.47 15 (2-34)	18.61±5.15 20(7-27)	16.12±7.32 16 (0-34)	14.80±4.44 15 (6-23)	0.273
SOFA	5.18±3.12 5 (0-14)	5.61±2.43 5 (2-11)	4.81±3.35 5 (0-13)	3.80±3.55 2.5 (0-10)	0.334

Hastaların tedavinin başladığı gün, 48-72 saat sonra ve 14. gününde CRP ve prokalsitonin değerleri kaydedildi. Kontrol grubun başlangıçtaki ortalama CRP değeri 132 mg/L, prokalsitonin

değeri 1,03 ng/ml, fosfomisin içeren tedavileri alan grubun başlangıçtaki CRP değeri 115 mg/L, prokalsitonin değeri 0,6 ng/ml bulundu (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Hastaların tedavinin başladığı gün, 48-72 saat sonra ve 14. gününde CRP ve prokalsitonin değerleri

		GRUP	
		KONTROL	FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
CRP	Başlangıç	147,50±9,35 (132)	132,56±83,94 (115)
	48-72.saat	147,48±81,37 (133)	134,59±93,13 (118)
	14.gün	97,12±90,10 (65)	87,43±89,07 (60,5)
Prokalsitonin	Başlangıç	7,99±22,20 (1,03)	6,33±18,10 (0,60)
	48-72 .saat	5,61±13,37 (1,03)	6,06±17,17 (0,80)
	14.gün	3,18±8,00 (0,89)	2,24±4,91 (0,31)

Gruplar arasında başlangıçta bakılan CRP ortanca değerlerinin 28 ve 60 günlük mortalite ile ilişkisi anlamlı saptanmamış olup (p: 0.119) , 48-72 saat sonra bakılan CRP ortanca değerleri ile 28 ve 60 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.002 ve p:0.264). Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 gün ve 60 günlük mortaliteye göre 14. gün bakılan CRP ortanca değerleri karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark (sırasıyla p<0.001, p:0.016) vardır (Tablo 6.16 ve Tablo 6.17).

Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan prokalsitonin ortanca değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan prokalsitonin ortanca değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark (p>0.05) vardı. (Tablo 6.16 ve Tablo 6.17).

Tablo 6.16. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 28 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan CRP ve prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması

GRUP					
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	28 Günlük	28 Günlük	28 Günlük	28 Günlük	P değeri
	mortalite yok	mortalite var	mortalite yok	mortalite var	
CRP	140.03±87.48	156.82±93.70	120.18±70.85	150.29±97.68	0.119
(Başlangıç)	123.5 (4.1-402)	151 (19-385)	111 (4.9-397)	137 (9.8-410)	
CRP	130.35±76.86	168.82±82.41	114.79±66.49	162.93±116.44	0.002
(48-72)	124 (11-330)	159(42-339)	113 (15-319)	126 (14-486)	
CRP	69.99±74.27	143.39±96.51	50.49±50.66	161.32±103	<0.001
14.gün	50 (4-501)	136 (10-463)	26.5 (5.3-295)	142 (5-410)	
PCT	6.86±25.64	9.18±17.11	6.13±17.63	6.61±18.90	<0.001
(Başlangıç)	0.73 (0.02-211)	2.11(0.13-88)	0.46 (0.02-100)	1.18(0.02-100)	
PCT	3.26±11.83	8.54±14.66	3.89±12.83	9.14±21.68	<0.001
(48-72)	0.83(0.04-100)	2.60(0.05-90)	0.28 (0.01-73)	1.20 (0.12-100)	
PCT	0.97±1.69	6.96±12.16	1.16±3.35	4.36±6.57	<0.001
14.gün	0.21 (0.01-8.9)	2.51 (0.01-64.12)	0.14(0.01- 21.27)	1.36 (0.07-26.64)	

Kontrol grubunda *A.baumannii* üremesi olan hastalarda 28 günlük mortalite 9 hastada (%14.8) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite 49(%80.3) hastada tespit edilmiştir ve bu da istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.007).

Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan gruptaki 141 hastadan fosfomisin ile ilişkili ilaç yan etkisi olarak 10 hastada hipernatremi gözlenmiştir

Kontrol grubunda 28 günlük mortalite ile sonuçlanan hastalarda enfeksiyon tanısı santral katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olanlar %18(11) olup; fosfomisin içeren tedavileri alan gruptan daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 6.18). 60 günlük mortalitede kontrol grubunda santral katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olanlarda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı (p: 0.047) sonuçlandı.

Tablo 6.17. Kontrol ve fosfomisin gruplarının 60 gün mortaliteye göre başlangıçta, 48-72 saat sonrasında ve 14. günde bakılan CRP(mg/L) ve prokalsitonin (ng/ml) değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	60 Günlük mortalite yok	60 Günlük mortalite var	
CRP	150.10±93.63	130.33±64.13	133.81±86.32	116.27±40.81	0.558
(Başlangıç)	132 (4.1-402)	134 (19-230)	114 (4.9410)	117.5 (20.7-189)	
CRP	147.17±83.37	149.56±68.73	136.44±95.56	110.38±48.16	0.264
(48-72)	132 (11-339)	135(32-310)	118 (14-486)	117 (16.8-195)	
CRP	91.71±93.00	129.65±63.02	87.06±91.34	92,00±57.19	0.016
14.gün	55 (4-501)	144 (29-272)	52 (5-410)	72 (43-230)	
PCT	8.84±23.67	1.62±2.66	6.68±18.73	1.75±3.41	0.020
(Başlangıç)	1.11 (0.02-211)	0.57(0.11-11)	0.60 (0.02-100)	0.48(0.08-11.21)	
PCT	6.26±14.24	1.31±1.21	6.41±17.78	1.55±2.62	0.031
(48-72)	1.03(0.04-100)	1.10(0.05-3.66)	0.76 (0.01-100)	0.85 (0.07-8.82)	
PCT	3.47±8.60	1.45±1.32	2.34±5.09	1.05±0.91	0.422
14.gün	0.41 (0.01-64.12)	1.20 (0.05-4.7)	0.28 (0.01-26.64)	1.10 (0.20-3.08)	

Kontrol ve fosfomisin gruplarında 28 günde mortalite ile sonuçlanan hastalarda her iki grupta tedavinin 5. gününde klinik yanıt oranları sırasıyla 10 (%16.4), 9(%15.5) olup düşük bulundu. 28 günlük mortalite ile sonuçlanmayan hastalara kıyasla bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Kontrol ve fosfomisin gruplarının 72. saatte mikrobiyolojik yanıt alınan hastalarda ve tedavi sonunda mikrobiyolojik kür sağlanan hastalarda 28 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Her iki grupta mortal seyreden hastalarda kür oranları daha düşüktür. Gruplar arasında 28 günlük mortalite ilişkisi incelendiğinde relaps oranları istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.582$) saptanmadı (Tablo 6.19).

Tablo 6.18. Gruplar arasında Üreyen mikroorganizma, yan etki ve enfeksiyon tanısının 28 günlük mortaliteye etkisinin karşılaştırılması

		GRUP				P Değeri
		KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ ALAN		
		28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
Üreme	<i>A.baumannii</i>	22(%28.9)	9(%14.8)	35(%42.2)	21(%36.2)	0.007
	<i>K.pneumoniae</i>	48(%63.2)	49(%80.3)	39(%47)	31(%53.4)	
	<i>P.aeruginosa</i>	6(%7.9)	3(%4.9)	9(%10.8)	6(%10.3)	
Yan etki	Hipernatremi	1(%1.3)	0(%0)	8(%9.6)	2(%3.4)	0.096
	ABY	4(%5.3)	5(%8.2)	5(%6)	7(%12.1)	
	KCFT Yüksekliği	1(%1.3)	0(%0)	2(%2.4)	2(%3.4)	
Enfeksiyon Tanısı	İdrar Yolu	9(%11.8)	7(%11.5)	18(%21.7)	7(%12.1)	<0.001
	Cilt ve Yumuşak Doku	8(%10.5)	1(%1.6)	21(%25.3)	3(%5.2)	
	Pnömoni	19(%25)	10(%16.4)	20(%24.1)	16(%27.6)	
	Bakteriyemi	27(%35.5)	27(%44.3)	14(%16.9)	20(%34.5)	
	İntraabdominal	1(%1.3)	1(%1.6)	1(%1.2)	2(%3.4)	
	Santral Sinir Sistemi	1(%1.3)	3(%4.9)	2(%2.4)	2(%3.4)	
	Santral Katater ilişkili	8(%10.5)	11(%18)	3(%3.6)	2(%3.4)	
	Kan Dolaşım	2(%2.6)	1(%1.6)	4(%4.8)	6(%10.3)	
	Cerrahi Alan	2(%2.6)	1(%1.6)	4(%4.8)	6(%10.3)	
	Diğer	1(%1.3)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
Antibiyotik duyarlılık	ÇİD	11(%14.5)	7(%11.5)	16(%19.3)	9(%15.5)	0.007
	YİD	50(%65.8)	37(%60.7)	32(%38.6)	24(%41.4)	
	PDR	15(%19.7)	17(%27.9)	35(%42.2)	25(%43.1)	

Tablo 6.19. Gruplar arasında tedaviye yanıtların 28 günlük mortalite ile karşılaştırılması

	GRUP				P Değeri
	KONTROL		FOSFOMİSİN İÇEREN TEDAVİLERİ		
			ALAN		
	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	28 Günlük mortalite yok	28 Günlük mortalite var	
Üreme Zamanı Yatışının Kaçınıcı Günü	29.42±29.38	28.26±26.80	23.64±27.72	37.31±34.36	0.003
Üreme Öncesinde Yoğun Bakım Yatış Günü	13.10±22.41	15.28±19.64	14.73±25.98	23.05±32.43	
5. Günde Tedaviye Cevap	67(%88.2)	10(%16.4)	70(%84.3)	9(%15.5)	0,070
Klinik Kür	58(%76.3)	2(%3.3)	72(%86.7)	3(%5.2)	<0.001
Mikrobiyolojik Kür (72 saat)	44(%57.9)	11(%18)	41(%49.4)	11(%19)	<0.001
Mikrobiyolojik Kür (Tedavi Sonunda)	67(%88.2)	15(%24.6)	76(%91.6)	16(%27.6)	<0.001
Relaps	16(%21.1)	11(%18)	16(%19.3)	7(%12.1)	0.582

Kontrol grubunda hastalar tanı sonrasında takipte ortalama 19.79±12.41(14) günde mortalite ile sonuçlanırken; fosfomisin içeren tedavileri alan grupta tanı sonrası hastalar takipte ortalama 17.34±9.28(15) günde mortalite ile sonuçlandı (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Hastaların tanı sonrası exitus süreleri

	GRUP		P Değeri
	KONTROL	FOSFOMİSİN	
Tanı sonrası kaçınıcı günde ex	19.79±12.41 14 (3-33)	17.34±9.28 15 (2-51)	0.469

7. TARTIŞMA

Dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar tüm dünya genelinde yaygın bir sorundur. ÇİD, YİD ve PDR tanımlanırken kullanılması gereken antimikrobiyal ajan tiplerini, sınıflarını veya gruplarını belirlemek için standart bir yaklaşım yoktur. Bu terimleri tanımlamak için sıklıkla antimikrobiyal sınıflar ve bu sınıflar içindeki ajanlar kullanılmıştır (29,133).

2000-2005 yılları arasında yapılan bir derlemede 50'si *A. baumannii* ve 42'si *P. aeruginosa* ÇİD ve PDR suşlarını içeren 92 çalışma incelenmiş; ÇİD ve PDR *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* terimlerinin tanımlarında önemli bir çeşitlilik bulunmuştur (134). Epidemiyolojik süveyans verilerinin sağlık hizmetleri veren kurumlar ve ülkeler arasında güvenilir bir şekilde toplanabilmesi ve karşılaştırılabilmesi için çoklu antimikrobiyal ajanlara dirençli bakterileri tanımlamak ve sınıflandırmak için evrensel tanımlara ihtiyaç vardır (29,133,134). Çalışmamızda ÇİD, YİD ve PDR tanımlamaları literatürler gözden geçirilerek yapılmıştır.

Gram-negatif bakterilerin dış zarını tahrip ederek hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisid aktivite gösteren kolistin; direnç gelişimi, heterorezistans nedeni ile monoterapiden ziyade kombinasyon tedavisi olarak kullanımı yaygındır. İn vitro testlerde bulunan sinerjistik aktivite, in vivo sonuçlarla ilişkili olmayabilir. 12 YİD *A. baumannii* suşuna karşı in vivo kolistin meropenem, tigesiklin, fosfomisin, fusidik asit, rifampin veya sulbaktam ile sinerjistik etkinliğinin incelendiği bir çalışmada kolistin tedaviden 48 saat sonra suşların % 91.7'sine karşı bakterisidal aktivite ile içlerinde en etkili kombinasyon olarak bulunmuştur. Kolistin ve meropenem kombinasyonunun özellikle meropenem MİK değerlerinin ≤ 32 mg/L olduğu durumlarda sinerjistik etkili olduğu gösterilen çalışmada ≥ 64 mg/L meropenem MİK değerlerinin kolistin ile sinerjistik etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kolistine rifampin ve fusidik asit ilavesi, 24 saatlik tedaviden sonra suşların sırasıyla % 100 ve % 58.3'ünde sinerjistik etkinlik gösterilirken; bu çalışmada kolistin tedavisine tigesiklin, fosfomisin veya sulbaktam eklenmesinin belirgin sinerjistik aktivite göstermediği saptanmıştır (135).

Türkiye'de farklı merkezlerdeki 17 yoğun bakım ünitesinden toplam 831 hastane kökenli gram negatif kan dolaşım enfeksiyonunun dahil edildiği bir çalışmada *Klebsiella pneumoniae*'de karbapenem ve kolistin direnç oranı sırasıyla % 38 ve % 6 olarak saptanmış olup, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı % 44 olarak bulunmuş. Bu çalışmada 70 yaş üzerinde olmak, santral venöz kateter kullanımı, ventilatör ilişkili pnömoni varlığı, karbapenem direnci olması ve APACHE II skoru mortalite ile ilişkili bulunmuştur (136). Çalışmamızda

cinsiyet, yaş, APACHE II ve SOFA skorları arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken; bu grupta bakteriyemi ve santral katater ilişkili kan ve dolaşım enfeksiyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az izlendi. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplarda 28 gün mortaliteye göre APACHE II ve SOFA skoru ortalamalarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (<0.001). APACHE II ve SOFA skoru yüksekliği her iki grupta da mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

2014-2015 yılları arasında ülkemizde tek merkezde yapılan 1556 gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonunun incelendiği bir başka çalışmada ise *K. pneumoniae*'deki kolistin direnç oranı 2013'teki % 6 ile karşılaştırıldığında % 16,1'e yükseldiği gözlenmiş olup en yüksek ölüm oranı *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* ve *E. coli* için sırasıyla % 58, % 45, % 41, % 32 ve % 28 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kolistin ve karbapenemler için MİK'lerin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (137).

Ülkemizde yapılan 147 ÇİD ve PDR karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'nin dahil edildiği bir çalışmada OXA-48, New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM) ve KPC dahil olmak üzere çeşitli karbapenemaz türleri üretiminin *K. pneumoniae*'de % 91.16, *E.coli*'de % 7.48, *E. cloacae*'de % 0.68 ve *S. marcescens*'de % 0.68 olduğu ve suşların % 76.19'unun kolistin ve % 67.35'inin ve fosfomisine dirençli olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, kolistin ve fosfomisine direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (138). Çalışmamızda hastanemizde fosfomisine yönelik antibiyotik duyarlılık testi yapılamaması nedeni ile bu fosfomisin direnç oranları bilinmemektedir. Hastalara duyarlı olduğu düşünülerek tedavi planlanmıştır.

ÇİD, YİD ve PDR suşlarda giderek artan direnç oranları sonucunda tedavi seçeneklerinde azalma nedeni ile önceden kullanılan antibiyotiklerin yeniden ve kombinasyon şeklinde denenmesine yol açmıştır. Son birkaç yıl içinde, daha az tedavi seçeneğinin mevcut olduğu dirençli suşlara karşı fosfomisin ve diğer antibiyotikler arasındaki potansiyel sinerjistik aktivite çalışmaları yoğunlaşmıştır (107).

5057 ÇİD GSBL üreten *Enterobacteriaceae* klinik izolatlarını değerlendiren sistematik bir derlemede % 91.3'ü (3569/3911) fosfomisine duyarlı olduğu saptanmıştır (121). Brezilya'da yapılmış bir çalışmada 311 KPC (+) *K. pneumoniae* izolatlarının 305'inde (% 98.1) fosfomisine duyarlılık tespit edilmiş. KPC-2 üreten *K. pneumoniae* suşlarına karşı bir başka çalışmada meropenem (% 65) ve ikincil olarak kolistin (% 12) ile sinerji gösterilmiştir (122). Fosfomisin-

kolistin, fosfomisin-kolistin-meropenem kombinasyonlarının, VIM ve NDM üreten *K. pneumoniae* suşlarına karşı sinerjistik olduğu da gösterilmiştir (107).

OXA-48 üreten *K. pneumoniae* suşlarına karşı imipenem, meropenem, kolistin ve tigesiklin ile birlikte fosfomisinin in vitro sinerjistik aktivitesini değerlendiren bir çalışmada 12 karbapenem dirençli OXA-48 üreten *K. pneumoniae* izolatu dahil edilmiş. İmipenem, meropenem, kolistin ve tigesiklin ile birlikte fosfomisinin sinerjistik aktivitesi dama tahtası (*checkerboard*) yöntemi ile değerlendirilmiş olup fosfomisin ile imipenem, meropenem ve tigesiklinin sırasıyla % 42, % 33 ve % 33 oranlarıyla sinerjistik olduğu gösterilmiştir. Fosfomisin ile kolistin kombinasyonu tüm suşlara karşı tamamen antagonistikken, fosfomisinin imipenem, meropenem ve tigesiklin kombinasyonları ile birlikte in vitro sinerjistik aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (139). Kolistine dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin ve amikasin kombinasyonu; fosfomisin ve kolistin kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur. Her iki kombinasyon, tek başına fosfomisinden daha etkili olduğu tespit edilmiş (140).

P. aeruginosa özellikle fosfomisine karşı çoklu direnç mekanizmalarına sahiptir bu nedenle *P. aeruginosa* için yerel duyarlılık verilerine göre tedavinin planlanması önemlidir. 19 çalışmanın 7'si % ÇİD-PA için 90'dan fazla duyarlılık oranlarını bildirmiştir; 19 çalışmanın 4'ü % 50-90 arasında duyarlılık oranları bildirmiştir (5). Fosfomisin PDR *A. baumannii* suşları için polimiksin B veya minosiklin ile kombine edildiğinde ise sırasıyla %16 ve % 12 sinde sinerji gözlenmiştir (16). OXA-23 üreten *A. baumannii*'ye karşı fosfomisin ve kolistin arasındaki potansiyel sinerjistik aktiviteyi değerlendiren bir çalışmada dama tahtası yöntemi ile suşların % 50'sine sinerjistik etkinlik gösterilmiştir. Fosfomisin ile sulbaktam kombinasyonu ise suşların %75'ine karşı sinerjik etkinliği olduğu bildirmiştir (107). Başka bir çalışmada ise kolistin ile fosfomisin kombinasyonun sinerjistik etkisi %12.5 bulunmuştur (141).

Fosfomisinin ÇİD *K.pneumoniae*, *E.coli* ve *P. aeruginosa* klinik izolatlarına karşı in vitro sinerji açısından imipenem, meropenem, doripenem, kolistin, netilmisin ve tigesiklin ile kombinasyonlarının sinerjistik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; 50 serin karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatına karşı fosfomisinin imipenem, meropenem, doripenem, kolistin, netilmisin ve tigesiklin ile sırasıyla %,74, %,70.0, %,74, %,36, %,42 ve % 30'una sinerjistik etkinliği gözlenmiştir. Aynı çalışmada 14 GSBL *K. pneumoniae* izolatına karşı fosfomisinin imipenem, meropenem, doripenem, kolistin, netilmisin ve tigesiklin ile sinerjileri sırasıyla % 78,6, % 42,9, % 42,9, % 7,1, % 42.9 ve % 21.4; 20 GSBL üreten *E. coli* izolatı için

sırasıyla % 55.0,% 25.0,% 30.0,% 15.0,% 25.0 ve % 25.0; 15 MDR *P. aeruginosa* izolatu için karşılık gelen değerler % 46,7, % 53,3, % 73,3, % 13,3, % 13,3 ve % 13,3 olarak bulunmuştur. Test edilen kombinasyonların hiçbirinde antagonizma gözlenmemiştir (105).

Ocak 2011 ile Aralık 2016 arasında YİD *P. aeruginosa* pnömonisi teşhisi konan yetişkin hastalar arasında yapılan 6 yıllık retrospektif bir kohort çalışmasında kolistin ve / veya fosfomisine duyarlı tüm YİD *P. aeruginosa* izolatları çalışmaya dahil edilmiş. Kolistin, fosfomisin ve uzun süreli infüzyon ile yüksek doz doripenemin 2'li kombinasyonlarının YİD *P. aeruginosa* bağlı gelişen vntilatör ilişkili pnömoni tedavisi için monoterapi ile karşılaştırıldığında mortalitede azalma ve daha iyi mikrobiyolojik eradikasyon ile ilişkilendirilmiştir (77).

Çalışmamızda etkenlerin dağılımında her iki grupta da *K.pneomaniae* olarak ön plana çıkmaktadır. *K.pneumoniae* kontrol grubunda 97 (%70,8); fosfomisin tedavisi alan 70 (%49,6) hastada saptanmıştır. Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta *A. baumannii* kontrol grubuna göre daha sık izlenmiş olup her iki fark da fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0.001). Kontrol grubunda *A.baumannii* üremesi olan hastalarda 28 günlük mortalite 9 hastada (%14.8) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite 49(%80.3) hastada tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.007).

48 hastanın değerlendirildiği prospektif olgu serisinde tüm izolatlar fosfomisin duyarlı ($Mik \leq 64mg/L$) olup 32 hastada fosfomisin ile kolistin, 19 hastada fosfomisin ile tigesiklin, 15 hastada fosfomisin ile gentamisin, 12 hastada fosfomisin ile meropenem, 4 hastada fosfomisin ile piperasilin tazobaktam kullanılmış. Fosfomisin 18 hastada tek antibiyotikle kombine kullanılmış. Ortanca tedavi süresi 14 gün ve 28. gün mortalitesi 18 (%37.5) olarak saptanmış. 3 hastada direnç gelişimi gözlenmiştir. Bu çalışmada fosfomisin, kritik hastalarda YİD ve PDR gram-negatif enfeksiyonlara karşı daha önceki çalışmalarda endişe konusu olan tedavi sırasında direnç gelişimi sık görülmemiştir. Diğer antibiyotiklerle kombinasyonun gerekliliği daha fazla araştırma gerektirir şeklinde yorumlanmıştır (80).

İntravenöz fosfomisin alan toplamda 5527 hasta içeren 128 çalışma değerlendirdiği meta analizde fosfomisin ağırlıklı olarak sepsis / bakteriyemi, idrar yolu, solunum yolu, kemik-eklem ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları için kullanıldığđ ve karşılaştırmalı çalışmalarda fosfomisin ve diğer antibiyotikler arasında veya mikrobiyolojik etkinliğinde fark gözlenmemiştir. Fosfomisin monoterapisi sırasında direnç gelişimi riski % 3.4 olduğu saptanmıştır (142).

Çalışmamızda kontrol ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hasta grubunun 28 günde mortalite ile sonuçlanan hastalarda her iki grupta tedavinin 5.gününde klinik yanıt oranları düşüktür sırasıyla 10 (%16.4), 9 (%15.5)dir. 28 günlük mortalite ile sonuçlanmayan hastalara kıyasla bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Kontrol ve fosfomisin içeren kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda 72. saatte ve tedavi sonunda mikrobiyolojik kür sağlanan hastalarda 28 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Her iki grupta mortal seyreden hastalarda kür oranları daha düşüktür. Gruplar arasında 28 günlük mortalite ilişkisi incelendiğinde relaps oranları istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p:0.582$). Gruplar arasında 28 günlük mortalite yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p: 0.568$). Fosfomisin içeren tedavi rejimlerini alan grup ile kontrol grubu arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı fark yoktur. Fakat her iki gruba da bakıldığında fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta 28 günlük mortalite %41.1 iken; diğer tedavileri alan kontrol grubunda 28 günlük mortalite % 44.4 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında 60 günlük mortalite yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p: 0.094$). 60 günlük mortalite oranları irdelendiğinde fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan 18 (%13.1) hastada; kontrol grubunda ise 10 (%7.1) hastada 60 günlük mortalite izlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında kontrol grubunda 60 günlük mortalite daha yüksek tespit edilmiştir. Fosfomisin içeren kombinasyon rejimlerinde mortalite diğer gruba göre daha düşüktür. 5. günde tedaviye cevaplara bakıldığında ise fosfomisin içeren tedavileri alan grupta % 56.0; kontrol grubunda ise % 56.2 olduğu ve oranların benzer olduğu gözlenmiştir. Klinik kür ise fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta 75 hastada (%53,2); kontrol grubunda ise 60 hastada (%43,8) görülmüş bu oran istatistiksel anlamlı olmasa da fosfomisin tedavisi alan grupta klinik kür oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan grupların 28. gün mortaliteye göre yoğun bakımda yatış yüzdelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Yoğun bakım yatışı olan hastalarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite 13 (%21.3) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı 24(%41,4) ile daha yüksek bulunmuştur. Yoğun bakım yatışı olan hastalarda benzer şekilde fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta 60 günlük mortalitenin de istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandığı gözlenmiştir. Kontrol ve fosfomisin içeren tedavileri alan gruplar arasında 28 günlük mortalite ile ek komorbiditeleri arasındaki ilişki incelendiğinde

orta şiddetli kronik böbrek hastalığı olanlarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite 13 (%21.3) hastada; fosfomisin içeren tedavileri alan grupta ise 28 günlük mortalite 12 (%17.2) hastada saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.027$) bulunmuştur. Lösemi tanısı almış hastalarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite 5 (%8.2) hastada izlenmiş olup, fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite 3 (%5.2) hasta ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p:0.048$) tespit edilmiştir. Orta-şiddetli kronik karaciğer hastalığı olanlarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite %14.8 (9) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı %10.3 (6) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.017$) bulunmuştur. Metastatik solid tümörü olanlarda kontrol grubunda 28 günlük mortalite %21.3 (13) iken fosfomisin içeren tedavileri alan grupta 28 günlük mortalite oranı %10.3 (6) saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p: 0.032$) bulunmuştur. Sonuç olarak 28 günlük mortalite kontrol grubunda orta şiddetli kronik böbrek hastalığı olanlarda, lösemi, kronik karaciğer hastalığı ve metastatik solid tümör tanısı olanlarda daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Fosfomisin içeren tedavileri alan grupta PVH, demans, konnektif doku hastalığı olan hastalarda 60 günlük mortalite daha yüksektir.

Literatürdeki sinerji çalışmaları ışığında çalışmamızda fosfomisinin diğer ajanlarla kombinasyon rejimlerinin fosfomisin içermeyen rejimlere göre sağ kalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda fosfomisin tedavisi alan grupta Charlson komorbidite indexi daha yüksek, yoğun bakımda yatışı daha fazla, *A.baumannii* etken olan enfeksiyonlar ve PDR suşlar daha çok izlendi. Literatürde fosfomisin tedavinin diğer antibiyotiklerle sinerjistik etkinliğinin klinik üzerini yanıtı izlendiğinde mortaliteye olumlu katkısının izlendiği çalışmalar olmakla birlikte çalışmamızda mortalite ile tedavi grupları arasında fark izlenmedi. Bu hastaların prognostik faktörlerinin kötü, Charlson komorbidite indexi yüksek, yaş ortalamalarının 60 yaş ve üzerinde ve çoğu hastanın tanısının bakteriyemi olması ile ilişkilendirilebilir.

Son zamanlarda, fosfomisin ile seftazidim-avibaktam kombinasyonunun da yüksek bakteri yükü olan hastalar arasında direncin ortaya çıkmasının önlediği gösterilmiştir. Fosfomisin tek başına uygulandığında direnç kazandıran mutasyonların sıklığı yüksekken; fosfomisinin seftazidim-avibaktam ile birlikte uygulanması ile direnç mutasyonları azaldığı gözlenmiştir. Yüksek bakteri yükü olan fare enfeksiyon modeli çalışmada, seftazidim-avibaktam-fosfomisin önemli ölçüde yüksek bakteri yükü olan enfekte hastalara, metallo-beta-laktamaz üretmeyen ÇİD-PA enfeksiyonuna karşı terapötik bir umut sunma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (57).

Sonuç olarak enfeksiyon önleme ve antimikrobiyal yönetim, ÇİD bakterilerinin sürekli ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemede kritik öneme sahiptir ve bu patojenlere karşı yeni etki mekanizmalarına sahip yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, kritik hastalarda ÇİD bakterilere bağlı enfeksiyonların yönetiminde, özellikle bu makalede gözden geçirilenler olmak üzere, birkaç eski antimikrobiyal ajanın yeni kullanımlarının değerlendirilmesinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu giderek daha açık hale gelmiştir (143).

Çalışmamız fosfomisin kombinasyon rejimleri içinde kullanımına ilişkin literatürleri temel almaktadır. Kontrol grubunun varlığı tedavi rejimleri arasında farkı görmemizi sağlamaktadır. ÇİD, YİD ve PDR gram negatif enfeksiyonların tedavisinde fosfomisin içeren kombinasyon rejimlerinin in vivo etkinliğini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mikroorganizmaların çeşitli antimikrobiyal direnç profillerini derecelendirmek için kullanılan ÇİD, YİD ve PDR tanımları; yerel ve uluslararası antimikrobiyal direnç eğilimlerini güvenilir bir şekilde izlenmesi ve karşılaştırılabilir verilerin tutarlı bir şekilde raporlanması için klinik, referans ve halk sağlığı mikrobiyoloji laboratuvarları arasında ortak bir terminoloji kullanılmalıdır (143).

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

Özellikle MDR bakteriyel enfeksiyonlara karşı, yoğun bakım yatışı gerektiren kritik hastalarda fosfomisin kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada vakaların % 76,8'inde olumlu sonuçlanmıştır (144). Fosfomisin, kreatinin klirensi 80 mL olan hastalar için MRSA, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nın neden olduğu çeşitli enfeksiyonların tedavisi için diğer antimikrobiyallerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Çalışmalarda % 54,2 ile % 100,0 arasında değişen klinik etkililik bildirmiş olsa da, bu oranlar fosfomisinin diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde uygulandığı vaka serilerinden veya küçük kohortlardan elde edilmiştir (143).

Şubat 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinin YBÜ ve servislerinde yatarak tedavi görmekte ÇİD, YİD ve PDR gram negatif bakteri enfeksiyonu tanısı ile intravenöz fosfomisin tedavisi alan 141 hasta ve fosfomisin dışında kombinasyon tedavileri alan 137 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Toplamda ÇİD, YİD ve PDR gram negatif enfeksiyonu olan 287 hasta çalışmaya alınmıştır. Fosfomisin içeren rejimlerin mortalite üzerine etkisinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Gruplar arasında demografik özellikleri yönünden farklılık saptanmamıştır.

Fosfomisin içeren kombinasyon tedavilerini alan grupta Charlson komorbidite indeksi yüksekliği, PVH, demans ve konnektif doku hastalığı tanısı olması, APACHE II ve SOFA skoru yüksekliği, yoğun bakım yatışı olması, enfeksiyondan 72 saat öncesinde mekanik ventilasyon ve SVK kullanımı olması mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Kontrol grubunda *K.pneumoniae* üremesi olması, APACHE II ve SOFA skoru yüksekliği, orta şiddetli kronik böbrek hastalığı, lösemi, kronik karaciğer hastalığı ve metastatik solid tümör tanısı olması, enfeksiyondan 72 saat öncesinde NG sonda ve TPN kullanması mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, fosfomisin içeren kombinasyon tedavileri ÇİD, YİD ve PDR gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde bir seçenek olabilir: Klinik etkinliğini ve toksisitesini doğru bir şekilde doğrulamak için PK / PD verilerine ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması nedeni ile, çalışmaya ait hasta verilerinin hasta kayıtları üzerinden alınmış olması bazı verilerin eksikliklerini zorunlu kılmıştır.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların kültür ürelerinin fosfomisin için antibiyotik duyarlılık testi yapılamaması bir diğer kısıtlılıktır. Hastanemizdeki duyarlılık ve direnç oranları belirlenememiştir. Hastalarımıza duyarlı olduğu öngürüsü ile tedavi başlanılmıştır.
3. Hastanemizde aynı zamanda etkenlere yönelik rutin moleküler tetkiklerde yapılmadığından mikroorganizmaların direnç gen analizleri saptanamamış olması nedeni ile tedavi başarısızlıklarına katkısı bilinmemektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Wei W, Hai-fei Y. Synergy against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro by two old antibiotics: colistin and chloramphenicol. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(3):321–6.
2. Perdigão Neto LV, Oliveira MS, Martins RCR, Marchi AP, Gaudereto JJ, Da Costa LATJ, et al. Fosfomycin in severe infections due to genetically distinct pan-drug-resistant Gram-negative microorganisms: Synergy with meropenem. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):177–81.
3. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069–77.
4. Kobayashi Y, Sumitani Y, Sugita K, Aikawa N. Antimicrobial activity of fosfomycin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):563–4.
5. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111–20.
6. Bishburg E, Bishburg K. Minocycline—an old drug for a new century: emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):395–401.
7. Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. Combined therapy for multi-drug-resistant *acinetobacter baumannii* infection – is there evidence outside the laboratory? *J Med Microbiol*. 2015;64(9):951–9.
8. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):506–15.
9. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010 Apr 26;66(4):359–68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-010-0794-5>
10. Leite GC, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Rocha CKD, Guimarães T, Rizek C, et al. Antimicrobial combinations against pan-resistant *acinetobacter baumannii* isolates with different resistance mechanisms. *PLoS One*. 2016;11(3):1–16.
11. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5598–601.
12. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(6):439–43.
13. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X hong, Falagas ME. Fosfomycin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):255–68.

14. Singkham-in U, Chatsuwan T. In vitro activities of carbapenems in combination with amikacin, colistin, or fosfomycin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;91(2):169–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.008>
15. March GA, Bratos MA. A meta-analysis of in vitro antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Methods* [Internet]. 2015;119(2015):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2015.09.014>
16. Zhang Y, Chen F, Sun E, Ma R, Qu C, Ma L. In vitro antibacterial activity of combinations of fosfomycin, minocycline and polymyxin B on pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Exp Ther Med*. 2013;5(6):1737–9.
17. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):1–14.
18. Holmes EAF, Hughes DA. Challenges for economic evaluation of health care strategies to contain antimicrobial resistance. *Antibiotics*. 2019;8(4).
19. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(3):268–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
20. Çınar G, Aydın AN. Yeni Geliştirilen Antibiyotikler . *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top*. 2017;5(2):107–13.
21. Yadav SK, Bhujel R, Hamal P, Mishra SK, Sharma S, Sherchand JB. Burden of multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* infection in hospitalized patients in a tertiary care hospital of Nepal. *Infect Drug Resist*. 2020;13:725–32.
22. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538–82.
23. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* [Internet]. 2009;73(4):355–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.032>
24. Van Looveren M, Goossens H, Baquero F, Bruce J, Cookson B, Cornaglia G, et al. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2004;10(8):684–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00942.x>
25. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):219–26.
26. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012;3(3):5.
27. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(MAR).
28. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(11):1097–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03696.x>

29. Manchanda V, Sanchaita S SN. Multidrug resistant acinetobacter. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3):291–304.
30. Schleicher X, Higgins PG, Wisplinghoff H, Körber-Irrgang B, Kresken M, Seifert H. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* in Germany over a 5-year period (2005–2009). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013;19(8):737–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12026>
31. Dorsey CW, Beglin MS, Actis LA. Detection and Analysis of Iron Uptake Components Expressed by. *Society.* 2003;41(9):4188–93.
32. Zimblar DL, Penwell WF, Gaddy JA, Menke SM, Tomaras AP, Connerly PL, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *BioMetals.* 2009;22(1):23–32.
33. Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y, Funahashi T, Nakao H, Narimatsu S, et al. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology.* 2004;150(8):2587–97.
34. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008;46(8):1254–63.
35. Menegucci TC, Albiero J, Migliorini LB, Alves JLB, Viana GF, Mazucheli J, et al. Strategies for the treatment of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016;47(5):380–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.007>
36. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1210–5.
37. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W. Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Is Due to Altered Penicillin-Binding Proteins. *Chemotherapy* [Internet]. 1991;37(6):405–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/238887>
38. Dal T, Dal MS, Ağır İ. *Acinetobacter baumannii* ' de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri : Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Derg.* 2012;19(3):137–48.
39. Marchand I, Marchand I, Damier-piolle L, Damier-piolle L, Courvalin P, Courvalin P, et al. Expression of the RND-Type Efflux Pump AdeABC in. *Society.* 2004;48(9):3298–304.
40. Su X, Su X, Chen J, Chen J, Mizushima T, Mizushima T, et al. AbeM, an H⁺-Coupled *Acinetobacter baumannii* Multidrug Efflux Pump Belonging to the MATE Family of Transporters. *Society.* 2005;49(10):4362–4.
41. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(2):557–62.
42. Chau SL, Chu YW, Houang ETS. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(10):4054–5.
43. Pannek S, Higgins PG, Steinke P, Jonas D, Akova M, Bohnert JA, et al. Multidrug efflux inhibition in *Acinetobacter baumannii*: Comparison between 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine and phenyl-arginine- β -naphthylamide. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):970–4.

44. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):2065–9.
45. Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):1001–4.
46. Ciftci IH, Asik G. Antibiotic Resistance Mechanisms of *Acinetobacter baumannii*. *ANKEM Derg*. 2011;25(3):196–207.
47. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008;8(12):751–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70279-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70279-2)
48. Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):352–60.
49. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2946–50.
50. Topçu W. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. 2008.
51. Khalifa ABH, Moissenet D, Thien HV, Khedher M. Les facteurs de virulence de *pseudomonas aeruginosa*: Mécanismes et modes de régulations. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69(4):393–403.
52. Hendiani S, Pornour M, Kashef N. Quorum-sensing-regulated virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* are affected by sub-lethal photodynamic inactivation. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019;26(November 2018):8–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.02.010>
53. Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Med Mal Infect*. 2006;36(2):78–91.
54. Ahmed SAKS, Rudden M, Smyth TJ, Dooley JSG, Marchant R, Banat IM. Natural quorum sensing inhibitors effectively downregulate gene expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;3521–35.
55. Khuntayaporn P, Montakantikul P, Santanirand P, Kiratisin P, Chomnawang MT. Molecular investigation of carbapenem resistance among multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated clinically in Thailand. *Microbiol Immunol*. 2013;57(3):170–8.
56. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsaï S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One*. 2018;13(2):1–13.
57. Papp-Wallace KM, Zeiser ET, Becka SA, Park S, Wilson BM, Winkler ML, et al. Ceftazidime-Avibactam in Combination with Fosfomycin: A Novel Therapeutic Strategy against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2020;221(1):666–76.
58. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43–8.

59. McCarthy K. *Pseudomonas aeruginosa*: Evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):44–55.
60. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: A Population-Based Study. *Am J Med*. 2008;121(8):702–8.
61. Joo EJ, Kang CI, Ha YE, Kang SJ, Park SY, Chung DR, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. *Microb Drug Resist*. 2011;17(2):305–12.
62. Joo EJ, Kang J, Ha YE, Jungok K, Kang SJ, Park SY, et al. Clinical predictors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among Gram-negative bacterial infections in non-neutropenic patients with solid tumor. *J Infect*. 2011;63(3):207–14.
63. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:4, 441-451, DOI: 10.1586/erp.10.49.
64. Shrivastava G, Bhatambare G, Patel K. Evaluation of prevalence and antibiogram of multi drug resistant, extensively drug resistant and pan drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients visiting a tertiary care hospital in central India. *CHRISMED J Heal Res*. 2014;1(3):145.
65. Lim TP, Lee W, Tan TY, Sasikala S, Teo J, Hsu LY, et al. Effective antibiotics in combination against extreme drug-resistant *pseudomonas aeruginosa* with decreased susceptibility to polymyxin B. *PLoS One*. 2011;6(12):8–14.
66. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med Suppl*. 2002;95(41):22–6.
67. Giamarellou H. Therapeutic guidelines for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(2):103–6.
68. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1998;27(SUPPL.1):93–9.
69. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):634–40.
70. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(6):1211–33.
71. Ozturk CE, Caliskan E, Sahin I. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direnci ve Metallo-Beta-Laktamaz Sıklığı. *ANKEM Derg*. 2011;25(1):42–7.
72. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler Class A Extended-Spectrum -Lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel Developments and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(8):2385–92.
73. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect Suppl* [Internet]. 2005;11(4):17–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01161>.
74. Sobel ML, Hocquet D, Cao L, Plesiat P, Poole K. Mutations in PA3574 (nalD) Lead to Increased MexAB-OprM Expression and Multidrug Resistance in Laboratory and Clinical ... Mutations in PA3574 (nalD) Lead to Increased MexAB-OprM Expression and Multidrug Resistance in Laboratory and Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*.

2017;3574(March):1782–6.

75. Torres NS, Montelongo-Jauregui D, Abercrombie JJ, Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK, et al. Antimicrobial and antibiofilm activity of synergistic combinations of a commercially available small compound library with colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2018;9(OCT):1–12.
76. Castón JJ, De La Torre Á, Ruiz-Camps I, Sorlí ML, Torres V, Torre-Cisnerosa J. Salvage Therapy with Ceftolozane- Tazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1–4.
77. Khawcharoenporn T, Chuncharunee A, Maluangnon C, Taweesakulvashra T, Tiamsak P. Active monotherapy and combination therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):828–34.
78. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(2):194–9.
79. Bowers DR, Liew YX, Lye DC, Kwa AL, Hsu LY, Tam VH. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1270–4.
80. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(1):52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>.
81. Ku YH, Chuang YC, Chen CC, Lee MF, Yang YC, Tang HJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Meningitis: Epidemiology, Virulence and Antibiotic Resistance. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06878-6>.
82. Lee CR, Lee JH, Park KS, Jeon JH, Kim YB, Cha CJ, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(NOV).
83. Lewinson W. Review of Medical Microbiology and Immunology. Çev: Şener B, Esen B M-H, editor.
84. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT. A Novel Virulence Gene in *Klebsiella pneumoniae* Strains Causing Primary Liver Abscess and Septic Metastatic Complications. *J Exp Med*. 2004;199(5):697–705.
85. Yu WL, Ko WC, Cheng KC, Lee HC, Ke DS, Lee CC, et al. Association between *rmpA* and *magA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1351–8.
86. Vuotto C, Longo F, Pascolini C, Donelli G, Balice MP, Libori MF, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* urinary strains. Vol. 123, *Journal of Applied Microbiology*. 2017. p. 1003–18.
87. Cescutti P, De Benedetto G, Rizzo R. Structural determination of the polysaccharide isolated from biofilms produced by a clinical strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Carbohydr Res*. 2016;430(22): 29-35.

88. Holt KE, Wertheim H, Zadoks RN, Baker S, Whitehouse CA, Dance D, et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(27):E3574–81.
89. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr*. 2016;4(1).
90. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 Stabilization during Pneumonia. 2016;7(5):1–10.
91. Domenico P, Salo RJ, Cross AS, Cunha BA. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun*. 1994;62(10):4495–9.
92. Schurtz Sebghati TA, Korhonen TK, Hornick DB, Clegg S. Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infect Immun*. 1998;66(6):2887–94.
93. Høiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *Apmis*. 2017;125(4):272–5.
94. Izadpanah M, Khalili H. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens: An evidence-based literature review. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(3):105–14.
95. Petrosillo, Taglietti, Granata. Treatment Options for Colistin Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Present and Future. *J Clin Med*. 2019;8(7):934.
96. Ernst CM, Braxton JR, Rodriguez-Orsio CA e. al., Zagieboylo AP, Li L, Pironti A, et al. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Med*. 2020;26:705–711.
97. Fasciana T, Gentile B, Aquilina M, Ciammaruconi A, Mascarella C, Anselmo A, et al. Co-existence of virulence factors and antibiotic resistance in new *Klebsiella pneumoniae* clones emerging in south of Italy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1–10.
98. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):252–75.
99. Lam MMC, Wyres KL, Wick RR, Judd LM, Fostervold A, Holt KE, et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR *Klebsiella pneumoniae* ST15. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1218–22.
100. Cag Y, Caskurlu H, Fan Y, Cao B, Vahaboglu H. Resistance mechanisms. *Ann Transl Med*. 2016;4(17):2–9.
101. Elgendy SG, Abdel Hameed MR, El-Mokhtar MA. Tigecycline resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolated from febrile neutropenic patients. *J Med Microbiol*. 2018;67(7):972–5.
102. Nasiri G, Peymani A, Farivar TN, Hosseini P. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* collected from Qazvin and Tehran provinces, Iran. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2018;64(June):219–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.030>
103. Yamane K, Wachino JI, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y. Global spread of multiple aminoglycoside resistance genes. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):951–3.
104. Ma L, Lin CJ, Chen JH, Fung CP, Chang FY, Lai YK, et al. Widespread dissemination of

- aminoglycoside resistance genes *armA* and *rmtB* in *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):104–11.
105. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(5):695–701.
 106. Giancarlo C, Marco F, Alessandra G, Maria Lina M, Carla C, Stefania S, et al. Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Jun 1;57(6):2900 LP – 2901. Available from: <http://aac.asm.org/content/57/6/2900.abstract>
 107. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321–47.
 108. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(2):1–11.
 109. Baylan O. FOSFOMİSİN : Dünü , Bugünü ve Geleceği. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44:311–21.
 110. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, János G, Garot D, Koura F, Zakynthinos E, Dimopoulos G, Torres A, Danker W MA. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017;151(6):1239–46.
 111. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of An Old Companion. *J Infect Chemother*. 2016;22(5):273–80.
 112. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2014;34(8):845–57.
 113. O'Donnell J, Gelone S, Abrutyn E. Selecting drug regimens for urinary tract infections: Current recommendations. *Infect Med*. 2002;19(11):14–22.
 114. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):433–58.
 115. Sengupta M, Banerjee S, Sarker TK. Identification of Fosfomycin Heteroresistance Among Multidrug- Resistant Enterobacteriaceae Urinary Isolates. *Recent Adv Biol Med* 1. 2020;6(2).
 116. Florent A, Chichmanian R-M, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Internal J Antimicrob Agent*. 2011;37(1):82–3.
 117. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, et al. Widespread fosfomycin resistance in gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene. *MBio*. 2017;8(4):1–9.
 118. Campos AC da C, Andrade NL, Couto N, Mutters NT, de Vos M, Rosa AC de P, et al. Characterization of fosfomycin heteroresistance among multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates from hospitalized patients in Rio de Janeiro, Brazil. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:584–93.

119. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>."
120. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: A review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):921–44.
121. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43–50.
122. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chrysosouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2395–7.
123. Hashemian SMR, Farhadi Z, Farhadi T. Fosfomycin: The characteristics, activity, and use in critical care. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:525–30.
124. Totsuka K, Uchiyama T, Shimizu K, Kanno Y, Takata T, Yashida T. In vitro combined effects of fosfomycin and β -lactam antibiotics against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Chemother* [Internet]. 1997;3:49–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02489184>
125. Grossato A, Sartori R, Fontana R. Effect of non- β -lactam antibiotics on penicillin-binding protein synthesis of *Enterococcus hirae* ATCC 9790. *J Antimicrob Chemother*. 1994;27(3):263–271.
126. Yamada S, Hyo Y, Ohmori S, Ohuchi M. Role of ciprofloxacin in its synergistic effect with fosfomycin on drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy*. 2007;53(3):202–9.
127. Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. *J Infect Chemother*. 2002;8(1):37–42.
128. Tessier, F., Quentin C. In vitro activity of fosfomycin combined with ceftazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1997;16:159–162. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01709477>
129. Santimaleeworagun W, Wongpoowarak P, Chayakul P, Pattharachayakul S, Tansakul P, Garey KW. In vitro activity of colistin or sulbactam in combination with fosfomycin or imipenem against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(4):890–900.
130. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis*. 2007;11(5):402–6.
131. Ruiz-Ramos J, Salavert Lleti M. Current key topics in fosfomycin. Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Rev Esp Quim*.

2019;32:45–54.

132. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung DR, Ha BC, Peck KR SJ. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock*. 2009;31(2):146–50.
133. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006;55(12):1619–29.
134. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis*. 2005;5:1–7.
135. Fan B, Guan J, Wang X, Cong Y. Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *acinetobacter baumannii* in a murine thigh-infection model. *PLoS One*. 2016;11(6):1–12.
136. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381–5.
137. Aydın M, Ergönül, Azap A, Bilgin H, Aydın G, Çavuş SA, et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2018;98(3):260–3.
138. Süzük Yıldız S, Kaştepe B, Şimşek H, Mutlu Sarıgüzel F. High rate of colistin and fosfomycin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019;66(1):103–12.
139. Evren E, Azap ÖK, Çolakoğlu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):335–8.
140. Yu W, Luo Q, Shi Q, Huang C, Yu X, Niu T, et al. In vitro antibacterial effect of fosfomycin combination therapy against colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist*. 2018;11:577–85.
141. Wei W, Yang H, Liu Y, Ye Y, Li J. In vitro synergy of colistin combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemase. *J Chemother [Internet]*. 2016;28(3):159–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1179/1973947815Y.0000000030>
142. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):363–72.
143. Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2017;49(5):542–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020>
144. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomycin: Efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(3):182–9.