



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN KÜMÜLATİF
ANTİBİYOGRAF VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

**DR. AHMET KAZAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2025



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN KÜMÜLATİF
ANTİBİYOGRAF VERİLERİNİN İNCELENMESİ**

**DR. AHMET KAZAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: PROF. DR. HAKAN TEMİZ

DİYARBAKIR-2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilimsel ve akademik anlamda beni yönlendiren, bilgi ve deneyimlerini sabırla benimle paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakan TEMİZ'e ve Sayın Doç. Dr. Nida ÖZCAN'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, değerli görüş ve önerileriyle çalışmamı zenginleştiren tüm hocalarıma ve eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim. Eğitimim boyunca bana her zaman güç veren, moral ve motivasyonumu yüksek tutmamı sağlayan sevgili eşime minnet ve şükran duygularımı ifade ederim. Hayatımın en değerli varlıkları olan sevgili çocuklarıma, varlıklarıyla bana güç, neşe ve yaşama sevinci verdikleri, gülen yüzleriyle çalışma azmi ve motivasyon kaynağım oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, hastanemizin altı (2019-2024) yıllık antibiyogram sonuçları retrospektif incelenerek ampirik tedavi ve “Antibiyotik Yönetim Programı” için güncel kümülatif antibiyogram raporları oluşturulmuştur. 2024 yılı sonuçları önceki yıllarla karşılaştırılarak direnç değişimleri analiz edilmiş ve gelecek yıllar için standart bir raporlama modelinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı bakteriyoloji birimine gönderilen klinik örneklerden üretilen izolatlar, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) rehberlerine göre değerlendirilmiş; tanımlamaları Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon – Uçuş Zamanı ve BD Phoenix sistemleriyle yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix, disk difüzyon ve E-test yöntemleri uygulanmış; sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi ile Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti - Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu rehberlerine uygun şekilde Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden raporlanmıştır. Analizlerde yalnızca enfeksiyon etkeni kabul edilen ilk izolatlar değerlendirilmiş; yıllık bazda KLİMUD veri analizi ve sunum rehberi doğrultusunda incelenmiştir.

Bulgularımıza göre; ampirik tedavide; *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, üriner sistem dışı kaynaklı *E. cloacae* ve *P. mirabilis* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi; *C. freundii*, *E. coli*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, üriner sistem kaynaklı *E. cloacae* ve *P. mirabilis* enfeksiyonlarında amikasin ve meropenem; *H. influenza* enfeksiyonlarında ise meropenem ve levofloksasin tercih edilmelidir. *E. faecalis* için penisilinler, *S. aureus* ve *S. epidermidis* için ko-trimoksazol, *S. pneumoniae* için moksifloksasin uygun ampirik tedavi seçeneklerdir. Vankomisin, linezolid ve daptomisin tüm yıllarda gram-pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermiştir. Üriner enfeksiyonlarda duyarlılık oranları genelde daha yüksektir. Aminoglikozitler ise etkinliğini koruyan ajanlardır.

Anahtar Kelimeler: Ampirik tedavi, kümülatif antibiyogram, antibiyogram raporu, antibiyotik duyarlılığı, antimikrobiyal direnç.

ABSTRACT

This study retrospectively analyzed six years (2019–2024) of antibiogram data from our hospital to generate cumulative antibiogram reports for empirical treatment and the Antibiotic Management Program. Results from 2024 were compared to previous years to assess resistance changes and establish a standardized reporting model.

Clinical isolates from samples sent to the bacteriology unit of the Central Laboratory of Dicle University Faculty of Medicine Hospital were evaluated according to the guidelines of the Clinical Microbiology Specialists Association (KLİMUD). Identification was performed using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight and BD Phoenix systems. Antibiotic susceptibility tests were carried out using BD Phoenix, disk diffusion, and E-test methods. The results were reported via the Laboratory Information Management System in accordance with the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and the Turkish Society of Microbiology – Standardization of Antibiotic Susceptibility Tests guidelines. For analysis, only the first isolates accepted as infectious agents were evaluated and examined on an annual basis in line with the KLİMUD data analysis and presentation guide.

Based on our findings, for empirical treatment, combination therapy should be preferred for infections caused by *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, extra-urinary *E. cloacae*, and *P. mirabilis*. For infections stemming from *C. freundii*, *E. coli*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, urinary *E. cloacae*, and *P. mirabilis*, amikacin and meropenem are the preferred choices. When dealing with *H. influenza* infections, meropenem and levofloxacin should be selected. Regarding other specific pathogens, penicillins are appropriate empirical treatment options for *E. faecalis*, while co-trimoxazole is suitable for *S. aureus* and *S. epidermidis*, and moxifloxacin for *S. pneumoniae*. Notably, vancomycin, linezolid, and daptomycin have consistently demonstrated high efficacy against Gram-positive bacteria across all years. It's also worth mentioning that susceptibility rates are generally higher in urinary infections, and aminoglycosides continue to be effective agents.

Keywords: Empirical treatment, cumulative antibiogram, antibiotic susceptibility, antimicrobial resistance.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİN.....	vi
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bakteriler.....	3
2.1.1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	4
2.1.2. <i>Citrobacter freundii</i>	4
2.1.3. <i>Enterobacter cloacae</i>	4
2.1.4. <i>Escherichia coli</i>	5
2.1.5. <i>Haemophilus influenza</i>	5
2.1.6. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
2.1.7. <i>Morganella morganii</i>	7
2.1.8. <i>Proteus mirabilis</i>	7
2.1.9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
2.1.10. <i>Serratia marcescens</i>	8
2.1.11. <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i>	8
2.1.12. <i>Staphylococcus aureus</i>	9
2.1.13. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10
2.1.15. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	10
2.2. Antibiyotikler	11
2.2.1. Hücre duvarı sentezini bozan antibiyotikler.....	12
2.2.2. Protein sentez inhibitörleri.....	15
2.2.3. Nükleik asit sentez inhibitörleri.....	18
2.2.4. Hücre membran bütünlüğünü bozanlar	19
2.2.5. Antimetabolitler.....	20
2.2.6. Diğerleri.....	20
2.3. Antibiyotik Direnci: Tanımı ve Önemi	21
2.4. Ampirik Tedavi: Tanımı ve Önemi.....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereçler.....	23
3.1.1. Çalışmaya alınan örnekler.....	23
3.1.2. Bakteri izolatlarının tanımlanması.....	23
3.1.3 Antimikrobiyal duyarlılık testleri.....	24
3.1.4 Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin raporlanması	24
3.2. Yöntemler	24
3.2.1. Veri Analizi.....	24
3.2.2. Hesaplamalar	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
5.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	41
5.2. <i>Citrobacter freundii</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	44
5.3. <i>Enterobacter cloacae</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı.....	48
5.4. <i>Escherichia coli</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	51
5.5. <i>Haemophilus influenza</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	59
5.6. <i>Klebsiella pneumoniae</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı.....	62
5.7. <i>Morganella morganii</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı.....	68
5.8. <i>Proteus mirabilis</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı.....	72
5.9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	77
5.10. <i>Serratia marcescens</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	82
5.11. <i>Enterococcus faecalis</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	88
5.12. <i>Enterococcus faecium</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı.....	93
5.13. <i>Staphylococcus aureus</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	97
5.14. <i>Staphylococcus epidermidis</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	105
5.15. <i>Streptococcus pneumoniae</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı	113
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	118
7. KAYNAKLAR.....	120
8. EKLER.....	143

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİN

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADT:	Antimikrobiyal Duyarlılık Testi
ADTS:	Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu
AMR:	Antimikrobiyal rezistans (Antibiyotik direnci)
Ark.:	Arkadaşları(nın)
ATLAS:	Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (Antimikrobiyal Test Liderliği ve Sürveyans Programı)
β:	Beta
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CHINET:	China Antimicrobial Surveillance Network (Çin Antimikrobiyal Sürveyans Ağı)
COVID:	Corona Virus Disease (Hastalık)
DD:	Doğal dirençli
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
EARS-Net:	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı)
EHEC:	<i>Enterohemorajik Escherichia coli</i>
EMB:	Eozin Metilen Blue (Eozin metilen mavisi)
ESBL:	Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz {GSBL})
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
GSBL:	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HBYS:	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HGT:	Horizontal gene transfer (yatay gen transferi)
I kategorisi:	Duyarlı, artmış maruziyet
ISPED:	Infectious Disease Surveillance of Pediatrics (Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Sürveyans Programı)
KKA:	Koyun kanlı agar
KLİMUD:	Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
KPC:	Karbapenemaz üreten <i>Klebsiella pneumoniae</i>

LBYS:	Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
LPS:	Lipopolisakkarit
Maldi-TOF:	Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon – Uçuş Zamanı
MAS:	Minimum Acceptable Susceptibility (Minimum Kabul Edilebilir Duyarlılık)
MDR:	Multi Drug Rezistan (Çoklu İlaç Direnci)
MİK:	Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA:	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA:	Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NDM:	Yeni Delhi metallo-β-laktamaz
Omp:	Outer Membrane Protein (Dış Zar Proteini)
OXA:	Oksasilini hidrolize eden β-laktamaz
R kategorisi:	Dirençli
RNA:	Ribonükleik Asit
S kategorisi:	Standart dozda duyarlı
SXT:	Sülfametoksazol-trimetoprim (Ko-trimoksazol)
TMC:	Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti
UCLA:	University of California, Los Angeles (Kaliforniya Üniversitesi, Los Angeles)
USHIESA:	Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
ÜS:	Üriner Sistem
ÜSD:	Üriner Sistem Dışı
VCUHS:	Virginia Commonwealth University Health System (Virginia Kamu Üniversitesi Sağlık Sistemi)
VRE:	Vankomisin Dirençli <i>Enterococcus</i>

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Tablo 1A. 2024 Yılı Gram-negatif mikroorganizmaların kümülatif antibiyogram duyarlılık raporu (% S)

Tablo 1B. 2024 Yılı Gram-pozitif mikroorganizmaların kümülatif antibiyogram duyarlılık raporu (% S)

Tablo 2A. Üriner sistem dışı izolatlarda Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Tablo 2B. Üriner sistem izolatlarında Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Tablo 2C. Üriner sistem dışı izolatlarda Gram-pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Tablo 2D. Üriner sistem izolatlarında Gram-pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotik direnci (Antimikrobiyal rezistans, AMR) modern tıbbın en ciddi tehditlerinden biridir ve dünya genelinde enfeksiyonların tedavisini zorlaştırarak morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Bu durum, özellikle hastane ortamlarında daha belirgin olup, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturur. Antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımı, dirençli mikroorganizmaların yayılmasını hızlandırmaktadır (1,2).

Kümülatif antibiyogram raporu; belirli bir zaman aralığında, sağlık kurumlarında belirli bir tür veya türler içindeki izolatların rutin olarak test edilen antimikrobiyal ajan veya ajanlara duyarlı olma yüzdelerini toplu olarak veren raporlardır. Bu raporlar, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde rehberlik etmesi ve antimikrobiyal direnç eğilimlerinin izlenmesine olanak sağlaması açısından çok değerli raporlardır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde gelişen hastane enfeksiyonlarının izlenmesi ve etkin şekilde kontrol altına alınmasında, kümülatif antibiyogramlar tarafından sağlanan veriler kritik öneme sahiptir (3,4).

Kümülatif antibiyogramların en temel yararı, ampirik tedavi seçimlerinde hekimlere yerel direnç verilerine dayalı akılcı antibiyotik seçimi yapabilme olanağı sunmasıdır. Bu sayede hem hastaya etkin bir tedavi başlanabilmekte hem de gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının önüne geçilerek antimikrobiyal direnç gelişimi azaltılmaktadır (5,6). Klinik pratikte, lokal patojen dağılımı ve direnç paternleri göz önünde bulundurulmadan yapılan tedavi tercihleri, başarısızlık oranlarını artırmakta ve mortaliteye katkıda bulunmaktadır (7).

Kümülatif antibiyogram verilerinin sadece bireysel hasta bakımında değil, aynı zamanda hastane genelinde antimikrobiyal direnç izleminde de önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır. Standartlaştırılmış şekilde düzenlenen yıllık antibiyogramlar, bir kurumun direnç trendlerini zaman içerisinde karşılaştırmasına olanak sağlar ve Antibiyotik Yönetim Programları'nın (AYP) başarısını değerlendirmek için temel veri seti oluşturur (8). Bununla birlikte, kümülatif antibiyogramlar dinamik ve yerel özellik taşımaktadır. Sabit, statik tabloların ötesine geçilerek, bilişim sistemleri aracılığıyla anlık güncellenen ve karar destek sistemlerine entegre edilmiş dinamik antibiyogramların daha etkili olduğu gösterilmiştir (9).

Farklı sağlık tesislerinden toplanan kümülatif verilerin birleştirilmesiyle oluşturulan **bölgesel antibiyogramlar**, bölgesel düzeyde ampirik tedavi rehberlerinin geliştirilmesi ve kamu sağlığı müdahalelerinin planlanması açısından büyük değer taşımaktadır. Bölgesel antibiyogramlar, ulusal veri tabanlarına göre daha gerçekçi ve lokalize direnç paternlerini yansıtarak ampirik tedavi başarısını arttırabilir (10).

Sonuc olarak: Kümülatif antibiyogramlar, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, halk sağlığı politikalarının iyileştirilmesinde ve antibiyotik direnciyle mücadelede kritik bir araçtır. Bu raporlar hem klinik uygulamalarda hem de ulusal sağlık politikalarının şekillendirilmesinde önemli bir rol oynar.

Kümülatif Antibiyogramın  nemi kısaca şöyle özetlenebilir:

- 1-Ampirik tedavi kararlarını yönlendirmek
- 2-Lokal direnç paternlerini izlemek
- 3-Antibiyotik kullanımını optimize etmek
- 4-Antimikrobiyal direnç trendlerini izlemek
- 5- Ulusal ve uluslararası sürveyans programlarına veri sağlamak

Tezin amacı: Literatür  nerileri doğrultusunda, kümülatif antibiyogram raporları, ampirik antibiyotik tedavi seçeneklerini yönlendirecek güncel verileri sunmak amacıyla yılda en az bir kez kurumlara özgü (yerel) duyarlılık verilerinin değerlendirilmesiyle oluşturulmalıdır. Bu  neriler doğrultusunda yerel olarak hastanemizin; ampirik tedavi seçiminde rehberlik sağlanması, bakteriyel enfeksiyonların kontrolü, antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç oranlarının takibinin yapılması, hastane enfeksiyon kontrol programlarına veri sağlanması, ulusal ve uluslararası antibiyotik dirençle mücadele programlarına katkıda bulunulması ve sonraki yıllar için örnek teşkil edecek bir raporlama modelinin oluşturulması amacıyla altı yıllık veriler incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakteriler

Bakteriler, sadece mikroskopta görülebilen, ribozom hariç diğer organelleri, çekirdek ve çekirdek zarı içermeyen prokaryotik küçük hücrelerdir. Bakteri kromozomu, çift iplikli ve çembersel tek bir yapıdan oluşan, sitoplazmada nükleotid alanında toplanmıştır. Sınıflandırmaları; mikroskobik görünimleri, üreme ve metabolik özellikleri, antijenik yapıları ve genotipi özelliklerine göre yapılmaktadır. Gram boyama özellikleri, hücre duvarı yapısındaki peptidoglikan tabakanın boyayı tutma gücüne göre Gram-negatif veya Gram-pozitif olarak tanımlanmaktadır. Peptidoglikan tabaka gram-pozitif bakterilerde kalın olduğundan mikroskopta mor, gram-negatif bakterilerde ise ince olduğundan pembe görünmektedir. Genetik materyallerin analizi sınıflandırmada en kesin yöntemdir. Bakterilerin sitoplazması kromozomal DNA, mRNA, ribozomlar, proteinler ve metabolitler içerir. Sitoplazmik membran, steroid içermeyen çift tabakalı lipid yapıdadır ama mikoplazmaların membranında steroid vardır. **Hücre duvarı**; bakteriye şeklini veren, bakteriyi dış etkenlerden koruyan, birçok hayati fonksiyonu yerine getiren ve içerisindeki bileşenlerle bakterilere özgünlük kazandıran yapıdır. Aynı zamanda antibiyotiklerin hedefi olan yapıları içerir.

Gram-pozitif bakteriler, peptidoglikan tabaka, teikoik asit, lipoteikoik asit, kompleks polisakkaritler (genellikle C polisakkaritler) içeren ve sitoplazmik membranı çevreleyen, kalın, çok tabakalı hücre duvarına sahip bakterilerdir. Bu yapılar, özgül reseptörlere tutunmada görev alan, virülansı sağlayan yapılardır.

Gram-negatif bakteriler, hücre duvarı iki tabakalı bir yapı içermektedir. Dış membran, peptidoglikan tabakanın dış kısmında bu bakterilere özgünlük sağlayan membrandır. Bu membranın iç kısmı fosfolipitlerden, dış kısmı ise temel olarak Lipopolisakkarit'lerden (LPS) oluşuyor. LPS, immün yanıtların güçlü uyarıcısı konumunda ve endotoksin olarak isimlendirilir. Periplazmik aralık, dış membranın iç kısmı ile sitoplazmik membranın dış yüzeyi arasındaki aralıktır. Bu aralıkta çok sayıda hidrolitik enzimler içeriyor ve bu aralıkta patojen Gram-negatif türlerde antibiyotikleri parçalayan ve diğer litik virülans faktörlerini içeren yapılar vardır. Gram-negatif hücre duvarı sekresyon sistemlerini içeren çeşitli transport sistemlerinin geçiş yeridir.

Bakteri dış yapıları bazı bakterilerde kapsül, flajeller, fimbriya adı verilerin çeşitli yapıları içerir. Kapsül, türlere göre gevşek veya serbest ve yapışkan polisakkarit veya protein tabakalarını içeren yapıdır. Kapsül majör virülans faktörü olup antifagositik özellikte ama zayıf antijeniktir. Flajeller (kirpikler); bakteri membranına tutunmuş iplik benzeri uzantılar olup bakterinin hareketini sağlayan, aynı zamanda bazı suşlarda özgün belirteçleri taşıyan ve antijenik özellik sağlayan yapıdır. Fimbriyalar (pili), bakterinin tüm dış yüzeyinde birkaç yüz adet olarak düzenli sıralanmış ve diğer bakterilere veya konak hücrelerine tutunmasını sağlayan, kıl benzeri ince uzantılardır (11).

2.1.1. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*); zorunlu aerob, oksidaz negatif, glukozu okside eden, kısa gram-negatif kokobasildir. Saprofit olup her yerde bulunabilen, hastane ortamında özellikle mekanik solunum cihazları gibi nemli yüzeylerde, deri gibi kuru yüzeylerde yaşayabilen bakteridir. Fırsatçı patojen olup, solunum yolu, üriner sistem, yaralarda enfeksiyon yapabilen ve sepsise de neden olabilen bir türdür. *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla karbapenemler ve kolistin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Ancak artan antibiyotik direnç oranları, özellikle de çok ilaca dirençli (multidrug-resistant, MDR) suşların varlığı nedeniyle, kombine antibiyotik tedavisi yaklaşımı ön plana çıkmaktadır (12).

2.1.2. *Citrobacter freundii*

Citrobacter freundii (*C. freundii*), Enterobacteriaceae ailesine ait, gram-negatif, fakültatif anaerobik bir bakteridir ve çevrede yaygın olarak bulunur. Glukozu ve laktozu fermente eden, nitratı indirgeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketli bir bakteridir. Fırsatçı bir patojen olup, özellikle yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde üriner sistem enfeksiyonları, sepsis ve solunum yolu enfeksiyonları gibi hastane enfeksiyonlarına, yeni doğanlarda menenjitte neden olabilir. *C. freundii*'ye bağlı enfeksiyonların tedavisinde genellikle karbapenemler, aminoglikozitler ve üçüncü nesil sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılır (13).

2.1.3. *Enterobacter cloacae*

Enterobacteriaceae ailesine ait, gram-negatif, fakültatif anaerobik, toprak, su gibi çevresel kaynaklarda ve insan gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunan

bir bakteridir. Glukozu ve laktozu fermente eden, nitrati indirgeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketli bir bakteridir. Fırsatçı bir patojen olup, özellikle hastane enfeksiyonlarına neden olur. *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), başta sepsis, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve peritonit gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ciddi sistemik enfeksiyonlar gelişebilir. *E. cloacae*, β -laktam antibiyotiklere karşı doğal dirençlidir; bu direnç AmpC β -laktamaz üretimi ile ilişkilidir (13).

2.1.4. *Escherichia coli*

Escherichia coli (*E. coli*) Enterobacteriaceae ailesine ait, glukozu ve laktozu fermente eden, nitrati indirgeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketli, gram-negatif, fakültatif anaerobik bir bakteridir. Normal bağırsak mikrobiyota elemanı olup, fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), gastroenterit, menenjit, alt solunum yolu, bakteriyemi ve sepsis gibi çok çeşitli hastalıklara neden olabilir. Gastroenterite neden olan suşların tipine göre kliniği farklı olmaktadır. *Enterotoksijenik E. coli* (ETEC), ince bağırsakta turist diyaresi adı verilen tipe neden olan suştur. *Enteropatojenik E. coli* (EPEC), yoksul ülkelerde infantil diyarenin en önemli etkeni olan tiptir. *Enterogregatif E. coli* (EAEC), kronik diyare ve büyüme geriliğine neden olan suş tipidir. *Enterohemorajik E. coli* (EHEC), hafiften kanlı ishal ile seyreden hemorajik kolite kadar değişen enfeksiyonlara yol açan tiptir. Özellikle O157:H7 serotipi hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu sendrom, akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve mikroangiopatik hemolitik anemi ile karakterizedir. *Enteroinvaziv E. coli* (EIEC), *Shigella* ile yakın ilişkili serotipleri olan, başlangıçta sulu ishale neden olup, az bir kısmında dizanterik formu ortaya çıkan suş tipidir. Tedavisinde Beta-laktam antibiyotikler kullanılır. Tedavisi klinik enfeksiyon tipine göre değişmektedir. *E. coli* suşları giderek artan oranlarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üretimi gibi direnç mekanizmaları geliştirmektedir (13).

2.1.5. *Haemophilus influenza*

Haemophilus influenza (*H. influenzae*) Pasteurellaceae ailesinde *Haemophilus* cinsi içerisinde olan, küçük, bazen pleomorfik olabilen gram-negatif, fakültatif anaerob basildir veya kokobasildir. İnsanların mukoz membranlarında bulunur.

Besiyerlerinde üremeleri için hemin (X faktör), nikotinamid adenin dinükleotide (NAD; Y faktörü) gerek duyarlar. Kökenlerinin birçoğunda polisakkarit kapsül vardır ve buna göre altı antijenik serotip (a'dan f'ye kadar) tanımlanmıştır. İnvazif *Haemophilus* enfeksiyonlarının %95'inden serotip b sorumluydu ama aşının kullanımıyla beraber artık invazif enfeksiyonların yarısından fazlasının nedeni kapsülsüz (tiplendirilmeyen) kökenlerdir. Doğumdan birkaç ay sonra kapsülsüz tipler üst solunum yollarına kolonize olur. Lokalize olan bu tipler yayıldığında otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni gibi hastalıklara neden olabilir. Kapsüllü tipler ise üst solunum yollarında bulunmaz veya çok az bulunabilirler. Aşılanmamış çocuklarda, menenjit, epiglottit, selülit, artrit, bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olabilirler. Tedavilerinde geniş spektrumlu sefalosporinler, amoksisilin, azitromisin veya florokinolonlar kullanılır (14).

2.1.6. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) Enterobacteriaceae ailesine ait gram-negatif, kapsüllü, çubuk şeklinde, fakültatif anaerop bir bakteridir (15). Glukozu ve laktozu fermente eden, nitratı indirgeyen, üreaz ve katalaz pozitif, oksidaz negatiftir. İnsanlarda ağız, cilt ve bağırsak mikrobiyotasında bulunur. Fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. Toplum veya hastane kaynaklı primer lobar pnömoni, ayrıca yara, yumuşak doku enfeksiyonu, İYE, bakteriyemi, sepsise neden olabilirler (13). *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenemler yaygın olarak kullanılmaktadır (15). Tedavi seçimi, enfeksiyon bölgesi ve direnç profiline göre belirlenir; özellikle hipervirülen suşlarda erken antibiyotik tedavisi hayati önem taşır (16). Bazı durumlarda kombine antibiyotik tedavisi uygulanırken, bazı pnömoni olgularında monoterapi de etkili olabilmektedir (15). Karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* (KPC), son on yıllarda dünya çapında hastanelerde hızla yayılmıştır. KPC izolatları tipik olarak karbapenemlere (ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem) ve ayrıca penisilinlere, sefalosporinlere, florokinolonlara ve ayrıca aminoglikozitlere dirençlidir. Karbapenemaz direnci, *K. pneumoniae* dışındaki Enterobacteriaceae türlerinde ortaya çıkabileceğinden, bu çoklu ilaca dirençli suşlara "Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae (KRE)" denmektedir. Bu suşlarda kombine tedavi uygulanmaktadır (13).

2.1.7. *Morganella morganii*

Morganella morganii (*M. morganii*), Enterobacteriaceae ailesi Proteae grubu içerisinde olan, fakültatif anaerop, gram-negatif bir basildir. Glukozu fermente eden, nitratı indirgeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif bir bakteridir. Çevrede ve insan, memeli, sürüngenlerin gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunan bu bakteri, çoğunlukla fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak tanımlanır. Yenidoğanlarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda hastane kökenli enfeksiyonlara neden olabilirler. *M. morganii* enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle karbapenemler, aminoglikozidler ve üçüncü kuşak sefalosporinler etkilidir. Dirençli vakalarda kombinasyon tedavileri tercih edilebilir. *M. morganii*, ampisilin, amoksisilin ve birinci-kuşak sefalosporinlere doğal dirençlidir (13,17-20).

2.1.8. *Proteus mirabilis*

Proteus mirabilis (*P. mirabilis*), Enterobacteriaceae ailesi Proteae grubu içerisinde olan, gram-negatif, fakültatif anaerop, çubuk şeklinde ve hareketli bir bakteridir. Glukozu fermente eden ama laktozu yavaş fermente eden veya etmeyen, nitratı indirgeyen, üreaz ve katalaz pozitif, oksidaz negatif bir bakteridir. Gastrointestinal sisteminde yaygın olarak bulunan bu bakteridir. Primer olarak üriner sistemde enfeksiyon oluşturur; mesane enfeksiyonu, sistit, piyelonefrit gibi enfeksiyonlara neden olabilir. Üreaz enzimi sayesinde idrar pH'sını yükselterek böbrek (renal) taşlarının oluşmasına neden olur. İdrarın alkalinizasyonu üroepitelyum için toksiktir. Tedavide; komplike olmayan enfeksiyonlarda sulfametoksazol-trimetoprim (ko-trimoksazol, SXT) veya siprofloksasin gibi florokinolonlar tercih edilebilir. Komplike enfeksiyonlarda veya hastanede yatan hastalarda seftriakson, gentamisin veya karbapenemler intravenöz tedavide önerilmektedir (13,17,21).

2.1.9. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*), çevrede yaygın olarak bulunan, aerobik, non-fermentatif ama glukozu okside edebilen ve oksidaz pozitif, düz veya hafif kıvrımlı gram-negatif bir basildir. Mukoid polisakkarit kapsül içeren, çok çeşitli virülans faktörlerine (adezinler, salgılanan toksinler ve enzimler) sahip olan, antibiyotiklere dirençli bir bakteridir. Adezinler; aljinat kapsül, pili, flajel ve LPS yapılarını içerir. Bu adezinler, bakterinin konak hücreye tutunmasında (**adezyon**),

abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumunda, fagositozdan kaçışta, antibiyotiklere karşı direnç geliştirilmesinde ve hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bakterinin ürettiği başlıca enzimler arasında Ekzotoksin A, piyosianin, elastaz, proteaz, fosfolipaz C, Ekzoenzim S ve Ekzoenzim T yer almaktadır. Bu enzimler, bakterinin immün yanıtta kaçmasına, protein sentezinin inhibe edilmesine, epitel, doku ve vasküler yapılarda hasara yol açmasına ve nekroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Solunum yolu, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak ve göz enfeksiyonları, bakteriyemi ve endokardit neden olduğu hastalıklardır. Özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde fırsatçı patojen olarak enfeksiyonlara neden olan bir türdür. Hastane ortamında nemli bölgelerde, distile suda hatta dezenfektanlarda bile üreye bilen bir hastane patojenidir. Tanısı, koloni morfolojileri; β -hemoliz, üzüm kokusu, yeşil pigment gibi karakteristik özelliklerine sahip olması ve oksidaz pozitifliği gibi basit testlerle hızlı konulur. Tedavide, kombine antibiyotik kullanımı gerekmektedir, monoterapi önerilmemektedir. Kombine tedavide aminoglikozit ve β -laktam antibiyotikler önerilmektedir (12).

2.1.10. *Serratia marcescens*

Serratia marcescens (*S. marcescens*), Enterobacteriaceae ailesine ait, gram-negatif, fakültatif anaerob bir basildir. Glukozu ve laktozu fermente eden, nitrata indirgeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketli bir bakteridir. Lipaz, jelatinaz ve DNaz hidrolitik enzimlerinin üretimi, kolistin ve sefaletine dirençli olmaları ile diğer Enterobacteriaceae'dan ayrılırlar. Bazı suşların kırmızı pigment üretimi ayırt edici özelliktir. Fırsatçı bir patojen olup, kemoterapötik ajanlar alan retiküloendotelial maligniteleri olan hastalarda, sepsis ve solunum yolu enfeksiyonları gibi hastane enfeksiyonlarına, yeni doğanlarda menenjitte neden olabilir. Birçok antibiyotiğe dirençlidir. Tedavide, aminoglikozidler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler sıklıkla tercih edilmektedir (13,17,22,23).

2.1.11. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*

Enterococcus türleri; çiftler veya zincirler halinde bulunan, katalaz negatif, hem aerobik hem de anaerobik koşullarda yaşayabilen, 10-45 °C sıcaklık ve 4,6-9,9 pH aralıklarında çoğalabilen, yüksek sodyum klorür (NaCl) ve safra tuzları konsantrasyonlarında da üreyebilen gram-pozitif koklardır. Dokulara yapışma,

biyofilm oluşturma yetenekleri ve sık kullanılan antibiyotiklere karşı doğal ya da kazanılmış direnç genlerine sahip olmaları, bu mikroorganizmaların virülansını sağlayan temel özelliklerdir. İnsan veya çeşitli hayvanların bağırsak ve genitoüriner sistem mikrobiyotasında da bulunabilen enterik bakterilerdir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların çoğu endojen olup, uzun süre hastanede yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, üriner ve intravasküler katater uygulamaları önemli risk faktörleridir. İYE, peritonit, bakteriyemi, akut veya kronik endokardit yaptıkları klinik hastalıklardır. Ciddi enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozit ile hücre duvarına etkili antibiyotik kombinasyonu etkilidir. *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) daha dirençli olup, bu dirençli izolatlarda linezolid, daptomisin, tigesiklin ve kinopristin/dalfopristin kullanılması önerilmektedir. Bunlara da direnç durumunda herhangi bir antibiyotik tedavisi verilememektedir. Bundan dolayı enfeksiyon kontrol yöntemlerinin iyi uygulanması gerekmektedir (24).

2.1.12. *Staphylococcus aureus*

Katalaz-pozitif, gram-pozitif kümeli koklardır. Deri ve mukozal yüzeylerde özellikle nemli vücut kısımlarında bulunan mikrobiyota elemanlarıdır. Ayrıca kuru yüzeylerde uzun süre kalabilen bir bakteridir. Virülans faktörleri yapısal komponentleri, toksinler ve salgıladığı enzimlerdir. Yapısal komponentleri; antifagositik özellikteki kapsül, yabancı cisimlere tutunmayı kolaylaştıran slime tabaka, endojen pirojen olan peptidoglikan, fibronektine bağlanmayı sağlayan teikoik asit, IgG Fc reseptörlerine bağlanmayı sağlayan Protein A'dır. Birçok hücre tipine toksik olan sitotoksinler, hücreler arası bağları koparan eksfoliyatif toksinler (ETA, ETB), süperantijen olup gıda zehirlenmesine neden olan enterotoksinler (A-R), endotel hücrelerin yıkımına ve arasındaki sızıntıya sebep olan süperantijen özelliğindeki toksik şok sendromu toksini-1 önemli toksinleridir. Enzimleri ise koagülaz, hyaluronidaz, fibrinolizin, lipazlar ve nükleazlar olup, bu enzimler bakterinin yayılımı ve doku invazyonunda önemli rol oynamaktadır. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) tarafından oluşturulan enfeksiyonlar, ürettiği toksinler veya doğrudan dokulara yayılım ve harabiyet sonucu oluşur. Toksine bağlı hastalıklar; gıda zehirlenmesi, toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu'dur. Süperatif enfeksiyonlar ise bakteri çoğalması, apse oluşturması ve doku yıkımına bağlıdır. Bunlar; impetigo, folikülit, fronkül veya çıban, karbonkül, bakteriyemi ve endokardit,

pnömoni ve ampiyem, osteomyelit, septik artrit, yara enfeksiyonları idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Slime tabaka sayesinde ise katater veya şant enfeksiyonları, prostetik cihaz enfeksiyonlarına neden olan bakteridir. Tedavisi yaptığı klinik enfeksiyon tipine göre yapılır. Lokalize enfeksiyonlar insizyon ve drenajla tedavi edilir, sistemik enfeksiyonlar antibiyoterapi gerekir. Ampirik tedavisinde metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) etkili antibiyotikler içermelidir. Oral tedavide KO-TRİMOKSAZOL, doksisisiklin, minosiklin, klindamisin veya linezolid kullanılabilir. İntravenöz tedavide vankomisin, alternatifleri ise daptomisin, tigesiklin veya linezolidir. Gıda zehirlenmesinde semptomatik tedavi verilir (25).

2.1.13. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*), tüm insanlarda deri mikrobiyotasında olan, katalaz pozitif, koagülaz negatif, gram-pozitif kümeli koktur. Genellikle patojen değildir ama oluşturdıkları slime tabakası sayesinde yabancı cisimlere tutunup fagositozdan ve antibiyotiklerden korunuyor. Subakut endokardit, yabancı cisim enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bir bakteridir. Katater, greft, prostetik kapak ve eklemler, şantlar gibi yabancı cisimler takılan hastalar risk altındadır. Bu bakteriler her yerde bulunur ve kuru yüzeylerde de uzun süre kalabilmektedir. Tedavisinde penisilinaza dirençli penisilinler kullanılmakta, oksasiline dirençli suşlarda ise vankomisin kullanılmaktadır. Yabancı cisim ise mutlaka çıkarılmalıdır (25).

2.1.15. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*), gram pozitif, kapsüllü, alfa-hemolitik özellik gösteren ve genellikle diplokok formunda bulunan bir bakteridir. Katalaz negatiftir ve optokine duyarlıdır. En önemli virülans faktörü kapsül olup, fagositozu engelleyerek enfeksiyon gelişimine katkıda bulunur. 90'dan fazla serotipi tanımlanmıştır. *S. pneumoniae*, toplum kökenli enfeksiyonların başlıca etkenlerinden biridir. En sık pnömoni, akut otitis media, sinüzit, menenjit ve bakteriyemiye neden olur. Özellikle küçük çocuklarda, yaşlılarda ve immün sistemi baskılanmış bireylerde invaziv hastalık riski yüksektir. Menenjit ve bakteriyemi gibi formlar ciddi sekel ve mortalite ile ilişkilidir. Penisilin, duyarlı suşlarda birinci basamak tedavi ajanıdır; ancak artan direnç nedeniyle geniş spektrumlu sefalosporinler veya vankomisin gibi

ajanlar gerekebilir. Toplum kökenli pnömonide amoksisilin veya makrolidler sıkça kullanılır. Direnç durumu ve hastanın kliniğine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Ampirik tedavi lokal direnç paternlerine göre düzenlenmelidir. Aşılama, pnömokokal enfeksiyonların önlenmesinde temel stratejidir. PCV13 veya PCV15 konjuge aşılar çocuklara uygulanırken, PPSV23 polisakkarit aşı 65 yaş üstü ve risk gruplarındaki erişkinlere önerilir. Aşılar, invaziv pnömokokal hastalıkların görülme sıklığını belirgin ölçüde azaltmaktadır (26).

2.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler, mikroorganizmalar tarafından üretilen veya sentetik olarak elde edilen, bakterilerin büyümesini durduran (bakteriyostatik) veya onları öldüren (bakterisidal) kimyasal bileşiklerdir. Antibiyotikler, genellikle iki ana kritere göre sınıflandırılmaktadır: kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre. Kimyasal yapılarına göre yapılan sınıflamada; β -laktamlar, aminoglikozitler ve makrolidler gibi gruplar öne çıkmaktadır (27). Etki mekanizmalarına dayalı sınıflamada ise antibiyotikler beş temel gruba ayrılır. Birinci grubu, bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eden ajanlar oluşturur; bu gruba penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar gibi β -laktam antibiyotikler dahildir (28). İkinci grup, protein sentezini ribozomal alt birimlere bağlanarak durduran antibiyotikleri içerir; 30S alt birimine bağlananlar arasında aminoglikozitler ve tetrasiklinler, 50S alt birimine bağlananlar arasında ise makrolidler, linkozamidler, kloramfenikol, oksazolidinonlar, streptograminler ve pleuromutilinler yer alır (29). Üçüncü grupta, nükleik asit sentezini engelleyen antibiyotikler bulunur. Bu grupta yer alan fluorokinolonlar, DNA giraz ve topoizomera IV enzimlerini inhibe ederek DNA replikasyonunu durdururken; nitroimidazoller DNA'yı doğrudan hasara uğratar ve rifamisinler RNA polimeraz enzimini hedef alarak RNA sentezini engeller (30). Dördüncü grubu, hücre zarının bütünlüğünü bozan antibiyotikler oluşturur; bu etkiyi polimiksinler ve lipopeptidler göstermektedir (27). Son olarak beşinci grup, metabolik yolları inhibe eden ajanları kapsar. Bu gruptaki antibiyotikler, bakteriyel folik asit sentezini hedef alarak etki gösterir ve sulfonamidler ile trimetoprim en yaygın örnekleridir (31).

2.2.1. Hücre duvarı sentezini bozan antibiyotikler

Hücre duvarı sentezini hedef alan antibiyotikler, bakterileri lizise uğratarak bakterisidal etki gösterirler. Bu antibiyotikler peptidoglikan sentezinde görevli transpeptidaz enzimlerini inhibe eder ve özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bu gruptaki ajanlar arasında beta-laktam antibiyotikler, glikopeptidler ve lipopeptidler yer alır (32).

2.2.1.1. Beta-laktam antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotikler, β -laktam halkasına sahip geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlardır ve en yaygın kullanılan antibiyotik sınıflarındandır. Bu ajanlar, penisilin bağlayıcı proteinlerle etkileşerek peptidoglikan sentezinin son aşamasındaki transpeptidasyon reaksiyonunu inhibe eder. Beta-laktamlar, Gram-pozitif bakterilerde hücre duvarına daha kolay erişebilmekte, Gram-negatiflerde ise dış membran nedeniyle daha düşük etki gösterebilmektedir. Penisilinler, sefalosporinler ve sefamisinler, monobaktamlar, karbapenemler, β -laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş ana gruba ayrılırlar. Bakteriler; antibiyotik ve hedef penisilin bağlayan proteinler (PBP) arasındaki etkileşimin önlenmesi, antibiyotığın PBP'ye bağlanmasında modifikasyon ve antibiyotığın β -laktamazlar tarafından yıkılması olmak üzere üç temel mekanizma ile β -laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştirirler (32).

Penisilinler, beta-laktam antibiyotiklerin ilk keşfedilen ve en uzun süredir kullanılan grubudur; bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Penisilinler yapılarına göre ve etki spektrumuna göre sınıflandırılır. Dar spektrumlu Penisilinler; Penisilinaz-dirençli penisilinler (örn. oksasilin, nafsilin), özellikle *S. aureus*'un ürettiği penisilinaz enzimine karşı dirençli olup, metisilin-duyarlı suşlara (MSSA) karşı sistemik enfeksiyonların tedavisinde tercih edilir. Orta Spektrumlu Penisilinler; Doğal penisilinler (Penisilin G ve V), başlıca gram-pozitif koklar, bazı gram-negatif koklar ve spiroketlere karşı etkilidirler ancak beta-laktamazlara duyarlıdırlar. Geniş Spektrumlu Penisilinler; Aminopenisilinler (amoksisilin ve ampisilin), doğal penisilinlere göre daha geniş spektrumlu olup, *Enterococcus spp.*, *H. influenzae* ve bazı Enterobacteriaceae üyelerine karşı etkilidir. Ekstra Geniş Spektrumlu Penisilinler; Karboksipenisilinler ve Açıl Üreidopenisilinler içeren grup olup diğer adı Antipsödomonal penisilinlerdir (ör. piperasilin). *P.*

aeruginosa dahil olmak üzere çok sayıda dirençli Gram-negatif basil üzerinde etkilidir ve genellikle tazobaktam ile birlikte şiddetli hastane enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Beta-Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonları: Beta-laktamaz üreten bakterilere karşı penisilinlerin etkinliğini artırmak amacıyla inhibitörlerle kombine edilirler. Amoksisilin + klavulanik asit (ko-amoksilav), ampisilin + sulbaktam ve piperasilin + tazobaktam gibi kombinasyonlar yaygındır. Bu preparatlar, Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerobik mikroorganizmaların neden olduğu karma enfeksiyonlarda kullanılır (33).

Sefalosporinler, beta-laktam antibiyotikler içerisinde beş jenerasyona ayrılan geniş bir grubu temsil eder. Jenerasyon ilerledikçe genellikle Gram-negatif organizmalara karşı etkinlik artarken, bazı jenerasyonlarda Gram-pozitif spektrumda daralma gözlemlenebilir. Birinci jenerasyon sefalosporinler, başta *Streptococcus spp.* ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olmak üzere Gram-pozitif bakterilere karşı güçlü etki gösterirken, Gram-negatif kapsama alanları oldukça sınırlıdır. İkinci jenerasyon sefalosporinler, *H. influenzae* ve *E. coli* gibi bazı Gram-negatif bakterilere karşı artırılmış etki sunarken, Gram-pozitif etkinlikleri bir miktar azalabilir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler, önceki kuşaklara kıyasla daha geniş Gram-negatif kapsama sahiptir ve bazı beta-laktamaz üreten bakterilere karşı artan stabilite gösterirler. Ayrıca, santral sinir sistemi (SSS) penetrasyonlarının iyi olması nedeniyle menenjit gibi ciddi sistemik enfeksiyonların tedavisinde sıkça tercih edilirler. Seftriakson, uzun yarı ömrü sayesinde günde tek doz uygulama kolaylığı sunar ve menenjit, gonore ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Sefotaksim ise özellikle yenidoğan menenjiti ve toplum kökenli pnömoni gibi durumlarda etkili olup, pediatrik popülasyonda yaygın biçimde tercih edilen bir ajandır. Seftazidim, *P. aeruginosa*'ya karşı güçlü bir etki göstermekte olup, hastane enfeksiyonları tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Sefiksim ise oral yolla uygulanabilen bir üçüncü jenerasyon sefalosporin olup; özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve gonore tedavisinde kullanılmaktadır. Dördüncü jenerasyon sefalosporinler, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterir ve birçok beta-laktamaza karşı dirençlidir; sefepim bu jenerasyonda yer alır ve nötropenik ateş, nozokomiyal pnömoni ve yoğun bakım enfeksiyonlarında kullanılır. Beşinci jenerasyon sefalosporinler ise MRSA ve bazı

Enterococcus türleri gibi çok ilaca dirençli Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir; bu grupta seftarolin ve seftobiprol yer almaktadır (34).

Karbapenemler, beta-laktam antibiyotikler arasında en geniş antimikrobiyal spektruma sahip ajanlardır. Hem Gram-pozitif, Gram-negatif hem de anaerob bakterilere karşı yüksek düzeyde etkilidirler. Ayrıca, çoğu beta-laktamaz enzimine karşı dirençli olmaları sayesinde, MDR bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilirler. **İmipenem**, Gram-pozitif mikroorganizmalara etkinliği diğer karbapenemlere göre daha iyidir. Serin beta-laktamaz enzimlerine karşı dirençli olmasına rağmen, metallo-beta-laktamazlara karşı daha az etkili olduğu bilinmektedir. Böbreklerde dihidropeptidaz-I tarafından yıkıma uğradığı için silastatin ile kombinasyon, imipenem'in nefrotoksitesini azaltır ve klinik etkinliğini artırır.

Meropenem: Spektrumu imipeneme benzerdir; gram-negatiflere karşı daha güçlüdür ve *P. aeruginosa*'ya karşı etkilidir. Meropenem beyin omurilik sıvısına (BOS) etkin geçiş sağlar ve menenjit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanılabilir. Meropenem, düşük nörotoksite profiline sahip olduğu için SSS enfeksiyonlarında imipenem'e göre tercih edilebilir. Meropenem, nötropenik ateşli hastalarda ampirik tedavide ilk tercih edilen ajandır. **Ertapenem**, Uzun yarı ömrü sayesinde günde tek doz uygulama avantajı sunar ve bu nedenle özellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda tercih edilmektedir. Ertapenemin etki spektrumu diğer karbapenemlere göre daha sınırlıdır. Karbapenemler, ESBL üreten Enterobacteriaceae'ya karşı en etkili ajanlardandır çünkü ESBL'leri by-pass edebilirler. Bu ajanlar özellikle *K. pneumoniae* gibi yaygın ESBL üreten patojenlere karşı halen ilk tercih sayılmaktadır. OXA-48 ve NDM tipi karbapenemazlar, artık birçok ülkede endemik hale gelmiştir. Bu enzimlerin yaygınlaşması, karbapenemlerin etkinliğini ciddi biçimde azaltmaktadır (35). Karbapenemlerin aşırı kullanımı, direnç gelişimini hızlandırdığı için, klinik rehberlerde yalnızca ciddi ve komplike enfeksiyonlarda (ör. sepsis, ventrikülit, febril nötropeni, yoğun bakımda enfeksiyonlar) kullanılmaları önerilmektedir. Bu tür antibiyotiklerin rasyonel kullanımı gerektiği vurgulanmaktadır; hatta bazı çalışmalarda “post-antibiyotik çağ” uyarısı dahi yapılmaktadır (36).

Beta-laktam antibiyotiklerin en sık görülen yan etkisi alerjik reaksiyonlardır, bunlar hafif döküntülerden hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar değişebilir. Hastaların büyük kısmı beta-laktam alerjisi etiketine sahip olsa da, yapılan testlerle bunların

yalnızca küçük bir kısmının gerçekten alerjik olduğu doğrulanmaktadır. Ayrıca, özellikle yüksek dozlarda veya böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda nörotoksisite gelişebilir. Gastrointestinal rahatsızlıklar ve nadiren hematolojik etkiler de görülebilir. Beta-laktamların aşırı kullanımı ayrıca antibiyotik direncinin gelişmesine katkı sağlar (35).

2.2.1.2. Glikopeptitler

Glikopeptit antibiyotikler, Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan öncüllerinin terminal D-alanin-D-alanin dipeptid yapılarına bağlanarak, bu bölgedeki transpeptidasyon reaksiyonunu sterik engelleme yoluyla inhibe ederler. Bu etkileşim, peptidoglikan zincirlerinin çapraz bağlanmasını engeller ve hücre duvarının mekanik bütünlüğünün bozulmasıyla sonuçlanır. Vankomisin, bu gruptaki en klasik temsilcidir ve özellikle MRSA ile vankomisine duyarlı *Enterococcus* (VSE) enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Teikoplanin gibi diğer glikopeptitler ise benzer mekanizmayla etki gösterirken, daha uzun yarı ömür ve daha az nefrotoksisite gibi farmakokinetik avantajlarıyla öne çıkar. Vankomisin tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler arasında nefrotoksisite, ototoksisite ve infüzyon hızına bağlı olarak gelişen Red Man Sendromu yer alır. Teikoplanin ise benzer etki spektrumuna sahip olmakla birlikte, daha düşük böbrek toksisitesi ve daha az infüzyon reaksiyonu nedeniyle bazı hastalarda tercih edilebilmektedir (37-39).

2.2.1.3. Fosfomisin

Fosfomisin, hücre duvarı sentezinin ilk basamağında yer alan MurA (UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferaz) enzimini inhibe ederek peptidoglikan biyosentezini bloke eder. Bu erken basamaktaki inhibitör etkisi, özellikle *E. coli* gibi patojenlerin neden olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında etkili olmasını sağlar. Oral formu, bu enfeksiyonların tek doz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın yan etkileri genellikle hafif olup; hipokalemi ve gastrointestinal semptomlar en sık bildirilenlerdir (40,41).

2.2.2. Protein sentez inhibitörleri

Protein sentez inhibitörleri, bakteriyel ribozomu hedef alan antibiyotiklerdir. Ribozomun 30S veya 50S alt birimlerine bağlanarak translasyonun çeşitli aşamalarını engellerler. Aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını durdurabilir veya peptidil transferaz aktivitesini inhibe edebilirler. Bu antibiyotikler hedef aldıkları ribozomal alt birime

göre sınıflandırılırlar. 30S alt birimini aminoglikozid ve tetrasiklin grubu; 50S alt birimini ise makrolid, linkozamid, oksazolidinonlar, streptogramin grubu antibiyotikler hedef alır (32).

2.2.2.1. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, bakteriyel 30S ribozomal alt birimine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bu bağlanma hatalı protein üretimine ve hücre ölümüne yol açar; böylece bakterisid etki gösterirler. Aminoglikozit antibiyotikler, kimyasal yapılarına göre iki gruba ayrılabilir: Doğal aminoglikozitler, genellikle *Streptomyces* veya *Micromonospora* türlerinden elde edilir. Yarı sentetik türevler ise bu doğal bileşiklerin yapısal modifikasyonu yoluyla üretilir (32,42). Aminoglikozitler, ciddi Gram-negatif enfeksiyonlarda, özellikle sepsis ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılır. Yoğun bakımda genellikle kısa süreli, yüksek doz rejimlerinde tercih edilir (43). En yaygın yan etkiler nefrotoksisite ve ototoksisitedir. Özellikle ileri yaşta ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda toksisite riski artmaktadır (44). Amikasin, genellikle çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakterilere karşı kullanılır ve streptomisin türevlerinden modifiye edilerek elde edilen yarı sentetik bir aminoglikozittir. Özellikle yoğun bakım hastalarında tercih edilmekte ve yüksek doz-kısa süre rejimi ile etkili olduğu gösterilmiştir. Gentamisin, hem insan hem veteriner tıbbında yaygın kullanılan aminoglikozitlerden biridir ve genellikle *Pseudomonas spp.* ve *Enterobacteriaceae* gibi Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir (43). Yüksek düzey gentamisin direnci, özellikle *Enterococcus* türlerinde gözlenmekte olup, aminoglikozitlerin β -laktamlarla birlikte sinerjik kullanımını engelleyebilir. Streptomisine karşı yüksek düzey direnç, genellikle aminoglikozit modifiye edici enzimleri kodlayan genlerle ilişkilidir. Bu tür direnç özellikle hayvan kökenli *Streptococcus suis* ve *Enterococcus spp.* izolatlarında tespit edilmiştir (42). Tobramisin, özellikle *P. aeruginosa*'ya karşı etkilidir ve sıklıkla kistik fibrozis hastalarında aerosol formunda uygulanır (43).

2.2.2.2. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, bakteriyel 30S ribozomal alt birimine bağlanarak aminoasil-tRNA'nın bağlanmasını engeller ve protein sentezini durdurur. Bu etki memeli hücrelerinde gözlenmez çünkü tetrasiklin sitoplazmaya taşınamaz (45). Tetrasiklinler; klasik (birinci ve ikinci jenerasyon) ve kimyasal olarak modifiye edilmiş üçüncü

jenerasyon (ör. tigecycline, sarecycline) olmak üzere sınıflandırılır (46,47). Tetrasiklinler solunum yolu ve cilt enfeksiyonları başta olmak üzere pek çok bakteriyel enfeksiyonda kullanılır (45-47). Tetrasiklinler; gastrointestinal bozukluklar, pigmentasyon değişiklikleri, hipoglisemi gibi çeşitli yan etkilere yol açabilirler (46).

2.2.2.3. Makrolidler

Makrolid antibiyotikler, bakteriyel ribozomların 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve esasen bakteriyostatik etki gösterir (48). Bu bağlanma, peptidil transferaz aktivitesini engelleyerek translokasyonu durdurur. Ayrıca bazı makrolidler, immün yanıtı modüle ederek antiinflamatuvar etki de gösterir (48,49). Makrolidler, lakton halkasının büyüklüğüne göre 14-üyel (eritromisin), 15-üyel (azitromisin) ve 16-üyel (spiramisin) olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar (50). Bu yapı farklılıkları, antibakteriyel etki spektrumlarını ve direnç paternlerini belirler. Ayrıca ketolidler gibi yapısal olarak türetilmiş yeni alt sınıflar da geliştirilmiştir. Makrolidler, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan bazı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (50,51). İmmünomodülatör etkileri sayesinde kronik inflamatuvar hastalıklarda ve astım, bronşiektazi ve kistik fibroz gibi kronik akciğer hastalıklarında da anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılmaktadırlar (48,51). Makrolidler, genellikle iyi tolere edilir ancak QT uzaması gibi kardiyak riskler ve CYP3A4 inhibisyonuna bağlı ilaç etkileşimleri ile ilişkili olabilirler (52-54). Özellikle eritromisin ve klaritromisin gibi ajanlar, diğer ilaçların plazma düzeylerini artırarak toksisiteye yol açabilirler. Ayrıca hepatotoksisite ve gastrointestinal bozukluklar sık bildirilmiştir (51,52,54).

2.2.2.4. Linkozamidler

Klindamisin, linkozamid grubu antibiyotiklerden biri olup, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Bu etki, 50S ribozomal alt biriminin 23S rRNA bölgesine bağlanarak peptidil transferaz aktivitesinin engellenmesi yoluyla gerçekleşir (32). Klinik kullanım alanları arasında, özellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı alerjisi olan hastalarda gelişen deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının tedavisi yer almaktadır. Klindamisin, Gram-pozitif anaerobik bakterilere karşı etkili olmakla birlikte, Gram-negatif bakterilere karşı sınırlı bir antimikrobiyal spektruma sahiptir (55). Bu antibiyotik kullanımına bağlı olarak en sık görülen ciddi advers etkilerden biri, *Clostridioides difficile* ilişkili kolittir; ayrıca sabit ilaç döküntüsü gibi nadir

görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir (56). Bununla birlikte, *erm* genleri aracılığıyla gelişen MLS_B (makrolid-lincosamid-streptogramin B) direnç mekanizması, klindamisin etkinliğini azaltan önemli bir klinik sınırlamadır (57).

2.2.2.5. Oksazolidinonlar

Linezolid, oksazolidinon sınıfı antibiyotik grubunda kullanımda olan tek üyesi olup, Gram-pozitif bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Ribozomun 50S alt birimine bağlanarak bakteriyel protein sentezini başlatan 70S kompleksinin oluşumunu inhibe eder; bu özelliği onu diğer protein sentezi inhibitörlerinden ayırır. Linezolid, özellikle MRSA ve vankomisine dirençli *E. faecium* (VRE) enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (58,59). İlacın intravenöz ve oral formlarda %100 biyoyararlanım göstermesi, hastaneden erken taburculuk ve oral tedaviye geçiş açısından avantaj sağlar. Klinik uygulamalarda pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, bakteriyemi ve osteomyelit gibi çeşitli ciddi enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (58,60). Linezolidin ciddi yan etkileri arasında trombositopeni, anemi, optik ve periferik nöropati ile laktik asidoz yer alır. Bu yan etkiler genellikle uzun süreli (>10 gün) tedavilerde ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sık görülür (60,61).

2.2.2.6. Fusidik asit

Fusidik asit, özellikle *S. aureus* gibi Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olan, steroid yapılı bir antibiyotiktir (62,63). Bakteriyel protein sentezini, elongasyon faktör G (EF-G)'ye bağlanarak inhibe eder ve böylece bakteriyostatik etki gösterir (63). Klinik kullanımda başlıca cilt, kemik ve eklem enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilirken, yaygın antibiyotiklere karşı dirençli suşlara karşı da etkilidir (62). Ancak nadiren de olsa hepatotoksisite ve hematolojik komplikasyonlar gibi ciddi yan etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (64).

2.2.3. Nükleik asit sentez inhibitörleri

Nükleik asit sentez inhibitörleri, DNA veya RNA'nın sentezlenmesini engelleyerek mikrobiyal hücrelerin çoğalmasını durdururlar. Bu inhibitörler, hedef enzimlere bağlanarak ya sentezi başlatamaz hale getirir ya da sentez sürecini tamamlamazlar (65).

2.2.3.1. DNA sentez inhibitörleri

Kinolonlar, bakteriyel DNA'nın süpercoil (aşırı kıvrılmış) yapısının çözülmesinde görevli olan DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerini hedef alır. Kinolonlar bu enzimleri inhibe ettiğinde DNA kırıkları oluşur, replikasyon ve transkripsiyon bloke olur, bu da bakterinin ölümüne yol açar (65). Siprofloksasin, levofloksasin ve norfloksasin gibi ajanlar geniş spektrumlu kinolonlardır ve özellikle idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (65). Moksifloksasin, üçüncü ve dördüncü kuşak fluorokinolonlar arasında yer alan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve özellikle gram-pozitif mikroorganizmalar ile anaeroblara karşı geliştirilmiş etkinliği sayesinde solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (66). Fluorokinolonlar ise aort anevrizması, uzun süreli nöropati ve kas-iskelet sistemi bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (67)

Antimetabolitler; Metabolik yol inhibitörleri doğrudan nükleik asit sentezini hedeflemezler, ancak dolaylı olarak bu süreci bozabilirler DNA sentezi için gerekli olan nükleotidlerin oluşumunu engellerler (68,69).

2.2.4. Hücre membran bütünlüğünü bozanlar

2.2.4.1. Lipopeptitler

Polimiksinler, Gram-negatif bakterilere karşı etkili olan katyonik lipopeptit antibiyotikler sınıfına ait olup, bu grupta klinik olarak en yaygın kullanılan iki ajan polimiksin B ve polimiksin E'dir; polimiksin E, klinik literatürde sıklıkla kolistin adıyla anılmaktadır. Özellikle MDR patojenlere (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*) karşı etkilidir (70,71). LPS ile bağ kurar, dış zarı destabilize eder, lipid asimetrisini bozar ve hücre ölümüne yol açar (72,73). Karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilere karşı etkili olmaları nedeniyle genellikle son çare antibiyotikler olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda intravenöz infüzyon, nebulizasyon (inhalasyon) ve topikal jel formlarıyla uygulanabilirler. Polimiksinlerin başlıca yan etkileri nefrotoksisite ve nörotoksisitedir (70,71).

Daptomisin, Gram-pozitif bakterilere karşı etkili, siklik bir lipopeptit antibiyotiktir. Etkisini, kalsiyum bağımlı olarak bakteriyel hücre membranına bağlanıp membran potansiyelini bozarak hücrede depolarizasyon ve hızlı bakteriyel ölüm oluşturmak suretiyle gösterir. Özellikle MRSA ve VRE gibi çok ilaca dirençli Gram-

pozitif patojenlere karşı etkilidir (74,75). En sık bildirilen advers etkiler arasında kas enzimlerinde yükselme ve reversibl miyopati yer almakta, nadiren rabdomiyoliz ve hiperkalemi de gözlenebilmektedir (74,76). Nadir fakat ciddi bir advers etki olarak eozinofilik pnömoni de rapor edilmiştir (74).

2.2.5. Antimetabolitler

Metabolik yol inhibitörleri doğrudan nükleik asit sentezini hedeflemezler, ancak dolaylı olarak bu süreci bozabilirler. DNA sentezi için gerekli olan nükleotidlerin oluşumunu engellerler. Trimetoprim (TMP), Folik asit sentez zincirinde dihidrofolat redüktazı inhibe ederek metiyonin birikimine neden olur ve bu da bakteriyel toksin üretimini tetikler. Sülfametoksazol (SMX), Dihidropteroat sentetazı inhibe ederek folat sentezini baştan keser. İkili kombinasyonları (Sulfametoksazol-trimetoprim), DNA sentezini iki noktadan engeller (68,69). Bu nedenle profilakside ve tedavide kombinasyon şeklinde kullanılırlar. Sulfametoksazol-trimetoprim (ko-trimoksazol, SXT), özellikle çoklu ilaca dirençli Enterobacteriaceae türlerinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında, atipik patojenlere karşı alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etkili olarak kullanılır. Ayrıca, kemik ve eklem enfeksiyonlarında kurtarıcı tedavide, HIV pozitif ve negatif immünsüprese hastalarda *Pnömosistis jirovecii* pnömonisi tedavisinde birinci basamak ajandır. Nocardia, Listeria ve Toxoplasma enfeksiyonlarında sistemik tedavi veya profilaksi amacıyla yaygın biçimde tercih edilmektedir (32,77). Genellikle toksik metabolit birikimi nedeniyle hepatotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon veya immün yan etkiler oluşturabilirler (78). Aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü, immün aracılı hematolojik bozukluklar, ve aseptik menenjit gibi immün kaynaklı toksisiteler rapor edilmiştir (79).

2.2.6. Diğerleri

2.2.6.1. Nitrofurantoin

Nitrofurantoin, özellikle akut komplike olmayan sistit tedavisinde yaygın olarak kullanılan, nitrofuran grubu bir antibiyotiktir. Etkisini bakteriyel nitroredüktazlarla aktive edilerek DNA, RNA ve protein sentezini bozan toksik metabolitler üzerinden gösterir (80). İlacın yalnızca idrar yolunda terapötik düzeylere ulaşması, sistemik yan etkilerini sınırlarken tedavi etkinliğini artırır (81). Ancak uzun

sürekli kullanımda hepatotoksisite ve pulmoner komplikasyonlar gibi nadir fakat ciddi yan etkiler bildirilmiştir (80).

2.3. Antibiyotik Direnci: Tanımı ve Önemi

Antibiyotik direnci (Antimicrobial resistance, AMR), bakterilerin antibiyotiklerin etkisine karşı gelişimsel olarak daha dirençli hale gelmesi sonucu ortaya çıkan, hem halk sağlığını hem de sağlık sistemlerini tehdit eden küresel bir krizdir. Bu olgu, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta, tedavi sürelerini uzatmakta ve mortalite ile morbidite oranlarını artırmaktadır (82,83). Direnç, yalnızca klinik kullanım sonucu değil; tarım, çevre ve hayvancılık gibi birçok alandaki kontrolsüz antibiyotik kullanımıyla da desteklenmektedir (82,84).

Antibiyotik direnci, doğal (intrinsik) ya da kazanılmış yollarla gelişebilir. Doğal direnç, bazı bakterilerin doğası gereği belirli antibiyotiklere duyarsız olmasıdır. Kazanılmış direnç ise genetik mutasyonlar ya da diğer bakterilerden yatay gen transferi (horizontal gene transfer, HGT) yoluyla direnç genlerinin edinilmesiyle oluşur (82,84). HGT'nin başlıca mekanizmaları arasında konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon yer alır (85).

Antibiyotik direncinin moleküler düzeyde dört ana mekanizması tanımlanmıştır: (1) antibiyotiği parçalayan veya modifiye eden enzimlerin üretimi (örneğin β -laktamazlar), (2) antibiyotik hedef bölgelerinde yapısal değişiklikler (örneğin ribozom alt birim mutasyonları), (3) antibiyotiğin hücre içine girişini engelleyen permeabilite azalması ve (4) aktif ilaç dışı atımı sağlayan efluks pompa sistemlerinin ekspresyonu (82,86).

Klinik açıdan en çok endişe uyandıran türler arasında "ESKAPE" olarak bilinen *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* yer almaktadır. Bu türler sıklıkla MDR fenotipler sergilemektedir ve yoğun bakım ünitelerinde ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır (83,85).

Sonuç olarak, antibiyotik direnci, genetik, biyokimyasal ve ekolojik dinamiklerin birleşimiyle şekillenen çok boyutlu bir olgudur. Direncin önlenmesi ve kontrolü için küresel çapta kordineli halk sağlığı stratejileri, rasyonel antibiyotik kullanımı ve etkili enfeksiyon kontrol önlemleri gerekmektedir.

2.4. Ampirik Tedavi: Tanımı ve Önemi

Ampirik tedavi, bir enfeksiyon hastalığının kesin etkeni belirlenmeden önce, klinik bulgular ve olası patojenlere göre başlatılan antibiyotik tedavisidir. Bu yaklaşım, özellikle kültür sonuçlarının elde edilmesinin zaman aldığı klinik durumlarda hayati önem taşır (87). Ampirik tedavi, hastalığın erken döneminde hızlı bir şekilde uygulanarak mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlar. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis şüphesi bulunan hastalarda, tedavinin ilk saat içinde başlanması önerilir çünkü her saatlik gecikme mortaliteyi artırabilir. Bununla birlikte, bu tedavinin başarısı, lokal antibiyotik direnç profilleri ve mikrobiyolojik verilerle desteklenmelidir (88). Ampirik antibiyotik kullanımında dikkatli olunmazsa, gereksiz ve uygunsuz antibiyotik reçeteleri dirençli mikroorganizmaların gelişimine neden olabilir. Bu durum, hem tedavi başarısını azaltmakta hem de gelecekteki enfeksiyon tedavilerini zorlaştırmaktadır. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımı, direnç gelişimini hızlandırmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavi başlandıktan sonra, kültür ve duyarlılık sonuçları elde edildiğinde tedavinin yeniden değerlendirilmesi, yani "de-eskalasyon" uygulanması önerilmektedir (87-89). Ayrıca, ampirik tedavide doğru antibiyotiği seçmek de kritik bir adımdır. Bu seçim, enfeksiyonun kaynağı, hastanın komorbiditeleri ve lokal direnç paternleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır (88,90).

Sonuç olarak, ampirik tedavi; klinik hız, etkili tedavi ve komplikasyonların önlenmesi açısından vazgeçilmezdir. Ancak bu tedavinin etkinliği ve güvenliği, uygun ajan seçimi, lokal direnç verilerinin dikkate alınması ve mikrobiyolojik sonuçlara göre tedavinin gözden geçirilmesiyle sağlanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmaya alınan örnekler

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Bakteriyoloji birimine klinik ve polikliniklerden gelen ve 01.01.2019-31.12.2024 tarihleri arasında çalışılan örnekler dahil edilmiştir. Gelen örnekler, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) rehberleri esas alınarak, örnek türüne göre katı besi yerleri olan %5 Koyun Kanlı Agar (KKA), Eozin Metilen Blue (EMB), Çikolata agar besiyerlerine ekimi yapılmış ve her gün değerlendirilmiştir (91-97). Periferik kan örnekleri ve steril vücut sıvıları 2019-2023 yılları arasında Bactec Plus aerobic/F veya BD Bactec Peds Plus/F şişelerine inoküle edilmiş, BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) sisteminde inkübasyona bırakılmış; 2024 yılında da Aerobic Culture Bottle 8-10 veya 1-3 ml (Zhuhai Mehua, Çin) şişelerine inoküle edilmiş, RENDER BC128 (Zhuhai Mehua, Çin) sisteminde inkübasyona bırakılmıştır. Pozitif sinyal veren şişeler, katı besiyerlerinden %5 KKA, EMB agara ekimi yapılmıştır. Ekimi yapılan örnekler, 37°C'lik inkübatöre bırakılmış ve örnek türüne göre 18-96 saat inkübe edilip her gün değerlendirilmiştir. Değerlendirmede KLİMUD rehberleri esas alınmıştır (91-97). Yara örneklerinin Gram boyaması Q skoruna göre değerlendirilmiş olup, Q skoru 1 ve üstü olan örnekler işleme alınmıştır. Solunum yolu örneklerinin (Bronkoalveolar lavaj hariç) Gram boyama değerlendirmesinde; pürülan kriterler, Barlett, Murray ve Washington skorum sistemi kullanılmıştır. Pürülan kriterleri pozitif, Barlett skoru 1 ve üstü, Murray ve Washington skoru 3 ve üstü olan örnekler değerli kabul edilmiş olup ve bu üç değerlendirme kriterlerinden birine uyan örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Üremesi olup değerlendirme kriterlerini karşılayan örnekler, tanımlama ve antibiyogram duyarlılık testleri otomatize sistemlerle yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve hariç bırakılan örnek türleri 3.2.1.3. izolatlar bölümünde detaylandırılmıştır.

3.1.2. Bakteri izolatlarının tanımlanması

İzolatların tanımlanmasında 2019-01.06.2021 Tarihleri arasında Maldi-TOF Biotyper (Bruker, Daltonics, ABD), 01.06.2021-2023 Tarihleri arasında BD Phoenix 100 (Becton Dickinson Diagnostics, ABD), 2024 yılında BD Phoenix M50 (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemler kullanılmıştır.

3.1.3 Antimikrobiyal duyarlılık testleri

Antimikrobiyal duyarlılık testleri için 2019-2023 tarihleri arasında BD Phoenix 100 (Becton Dickinson Diagnostics, ABD), 2024 yılında BD Phoenix M50 (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemler kullanılmıştır. Bu otomatize sistemlerde *H. influenza* ve *S. pneumoniae* izolatları için uygun antibiyogram paneli yer almadığından, bu izolatların antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon testi (DDT) ve bazı ajanlar için gradiyent difüzyon yöntemi (GDT; E-test) ile belirlenmiştir.

3.1.4 Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin raporlanması

Laboratuvarda otomatize sistemlerle çalışılan antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) bilgisayar yazılımı ile Laboratuvar Bilgi Yazılım Sistemine (LBYS) aktarılmıştır. ADT sonuçları; EUCAST Uluslararası Standart Rehberi ve Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti-Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (TMC-ADTS) çalışma grubunun ilgili dokümanları baz alınarak değerlendirilmiş ve LBYS’de kayıt altına alınmıştır (98-102). ADT sonuçlarının raporlama sürecinde; bu referans rehberlerin o yılki güncel versiyonlarına göre oluşturulan Dicle Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Test Rehberi’nde yer alan ‘‘Kısıtlı Antibiyotik Duyarlılık Testi Raporlama Talimatı’’ kuralları uygulanmıştır. Bu rehberlere göre antibiyogram sonuçları LBYS’de onaylanıp, yazılım yardımıyla Hastane Bilgi Yazılım Sistemine (HBYS) aktarılıp, sonuçlar ilgili klinik hekimine elektronik ortamda iletilmiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Veri Analizi

LBYS’deki veriler, yıl yıl her bir organizma ayrı ayrı geriye dönük olarak taranmış ve toplu çıktıları Microsoft Excel programına aktarılmıştır. KLİMUD’un ‘‘Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi Ve Sunumu Rehberi’’ baz alınarak veri analizi yapılmıştır (3). Veri analizi yıl bazında etken türüne göre yapılmıştır. Referans rehberlerin önerileri doğrultusunda klinik ve poliklinik ayrımı yapılmadan üriner sistem ve üriner sistem dışı örnekler olarak 2 tabakaya ayrılmıştır. Etken sayılarının, örnek türüne göre ve yıl bazında değişim gibi detaylı tabakalandırma sistemi yapılmamıştır. Cinsiyet dağılımı ve yaş gibi kriterler

ayrı tablo haline getirilmemiştir. Referans rehberlerin önerilerine göre bu ek analiz tabakalandırma verileri çoklu ilaç direncine sahip etkenler için yapılabilir. Bu kriterler makale çalışması olarak ayrıca yayınlanacaktır.

3.2.1.1. Verilerin doğrulanması:

Antibiyogram sonuç raporlanma süreci 3.1.4 bölümünde detaylandırılmıştır. Buna göre doğrulanmış nihai sonuçlar kayıt altına alınmıştır. LBYS'den alınan çıktılar bunları içermektedir.

3.2.1.2.Sıklık:

Değerlendirme sıklık periyodu bir (1) takvim yılı (1 Ocak-31 Aralık) esas alınarak değerlendirmeye alınmıştır. Veri analizine alınan izolatlar bu süreye göre değerlendirilmiştir.

3.2.1.3. İzolatlar:

Sıklık periyoduna göre; izole edildiği vücut bölgesine, antibiyotik duyarlılık profiline veya fenotipik özelliklerine (örn: biyotip) bakılmaksızın, her bir değerlendirme döneminde, bir hastadan izole edilen, her bir türe ait **sadece ilk izolat** değerlendirmeye alınıp verilere dahil edilmiştir. Değerlendirme dönemi boyunca 30 veya daha fazla sayıda izolatin üretildiği türler değerlendirmeye alınmıştır. Bazı değerlendirme döneminde bu sayıya ulaşamayan türlerde 2 veya daha fazla değerlendirme dönemi verileri birleştirilmiştir. Değerlendirmeye, hastadan tanısal amaçlı alınan klinik örneklerden üretilen izolatlardan enfeksiyon etkeni olanlar verilere dahil edilmiştir. Tarama kültürlerinden (örn; VRE, çevre kültürleri veya hasta dışından başka kaynaktan alınmış örnekler) izole edilen etkenler değerlendirme dışında bırakılmıştır (3).

3.2.1.4. Antimikrobiyal ajanların seçimi

Tablolardaki antibiyotikler, EUCAST Versiyon 14.0 ve TMC-ADTS Çalışma Grubu Kısıtlı Bildirim Tabloları 2024 güncel hali baz alınmıştır ve o türe ait uygun antibiyotikler seçilmiştir (99,102). 2023 ve öncesi yılların tablolarında da referans alınan rehberlerin 2024 yılı güncel versiyonlarda olan antibiyotikler seçilmiştir. Sadece rutinde test edilen antibiyotikler değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.2. Hesaplamalar

Hesaplamalar, değerlendirme yılındaki kullanımda olan referans rehberlerin güncel klinik sınır değerlere ve yorumlama kriterlerine göre yapılmıştır. Geriye dönük her bir antimikrobiyalın sınır değeri kontrol edilmiş ve daha önce excel programında kayıt altına alınmış rapora; duyarlı (S), artmış maruziyette duyarlı (I) veya dirençli (R) olduğu şeklinde ekleme yapılmıştır. Toplam izolat sayısını ifade eden ‘n’ değeri, S, I ve R şeklinde yorumlanan tüm izolatları içerecek şekilde yapılmıştır. Seçilen antimikrobiyal test edilirken bazı durumlarda tüm suşlarda test edilmemiştir. Bu durumda hesaplama yapılırken tüm suşlar dahil edilmemiş, sadece antimikrobiyalın test edildiği suşlar toplam ‘n’ değeri olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Veriler yıl bazında etken türüne göre analizi yapıldığından, güncellik açısından ve referans rehberlerin önerileriyle 2024 yılı verilerimiz, üriner ve üriner sistem dışı olarak ayrı tablolar halinde sunuldu. 2019-2023 yıllarının verileri, toplu olarak üriner ve üriner sistem dışı olarak ayrı tablolar halinde sunuldu. Tablolar oluşturulurken bakteriler sözlük sırasına göre, antibiyotikler etki mekanizmasına göre gruplandırılıp verildi. 2019-2023 yıllarını kapsayan toplu tablolarda duyarlılık oranları hesaplanırken, yıllar arasında suş sayısındaki farklılıklar göz önünde bulundurularak, toplam duyarlı izolat sayısının toplam test edilen suş sayısına oranlanmasıyla hesaplandı. Böylece hesaplanan değer, yıllara göre ağırlıklandırılmış ortalamayı yansıtmaktadır.

EUCAST 2020 yılında yayımladığı minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve zon çaplarının yorumlanmasına yönelik sınır değer tabloları Sürüm 10.0 versiyonunda şu değişiklikleri yapmıştır: Enterobacterales'te Aminoglikozid grubunda, *Staphylococcus spp.*'de amikasin'de direnç MİK değeri değiştirilip "Duyarlı, artmış maruziyet (I)" kategorisi kaldırılmıştır. *Pseudomonas spp.*'de beta laktam (meropenem hariç) ve florokinolon grubu antibakteriyeller için, *Staphylococcus spp.*'de florokinolon grubu antibakteriyeller için, *Enterococcus spp.*'de İmipenem için, *S. pneumoniae*'de Levofloksasin için; vahşi tip (wild-type) organizmaları (ilgili ajana karşı fenotipik olarak tespit edilebilen edinilmiş direnç mekanizmaları bulunmayan organizmalar) "Duyarlı, artmış maruziyet (I)" olarak sınıflandıran yeni kırılım noktaları tanıtmıştır (98). Buna göre S ve I kategorilerinde 2019 ve 2020 yılları arasında büyük farklılıklar saptandı.

Tablo 1A. 2024 Yılı Gram-negatif mikroorganizmaların kümülatif antibiyogram duyarlılık raporu (% S)

Gram-Negatif Organizmalar	Örnek Türü	Suş Sayısı	Aminoglikozit			Penisilinler				Sefalosporinler				Karbapenemler			Florokinolonlar			Diğerleri	
			Amikasin	Gentamisin	Tobramisin	Ampisilin	Ko-amoksilav	Ampisilin-sulbaktam	Piperasilin-tazobaktam	Sefepim	Sefksim	seftazidim	Seftriakson	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Nitrofurantoin
			S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S	S
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ÜS	41	34	44											34	34	32	/13	54/10		
	ÜSD	342	9	13											5	6	5	/5	22	98	
<i>Citrobacter freundii</i>	ÜS ¹	51	98	86	73	DD	DD	DD	69/4		26		50	76	96/2	96/2	64/9	53/22	69		
	ÜSD ¹	31	94	87		DD	DD	DD	71/3	58/19		48/16	58	84	90/6	94/3	66/7	57/20	74		
<i>Enterobacter cloacae</i>	ÜS	95	96	84	76	DD	DD	DD	71		22		50	71	86/2	91	62/2	58/6	69	93	
	ÜSD	56	93	77		DD	DD	DD	59	52		48/2	40	59	75	76	70/4	66/7	73		
<i>Escherichia coli</i>	ÜS	1267	98	88	81	25	48		81		40		53	87	95/3	97	56/4	50/9	61	97	95
	ÜSD	221	95	82		8	24	30	61	29/8		21/10	25	70	85/5	90	32/2	26/7	42		
<i>Haemophilus influenza</i>	Bos Dışı ²	35				20	45			50		61 ^c	63		84	97	79		56		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ÜS	468	90	81	62	DD	41		55		35		36	67	76/5	79	45/5	43/6	54	84	
	ÜSD	327	70	62		DD	11	12	21	14/2		12/1	14	29/1	33/6	36	22/2	19/4	42		
<i>Morganella morganii</i>	ÜS ²	52	98	81	69	DD	DD	DD	88		36		81	90	/55	98	56	54/2	59		
	ÜSD ¹	52	100	79		DD	DD	DD	100	98		85/6	90/2	96	/67	96	51/2	54/2	71		
<i>Proteus mirabilis</i>	ÜS	86	73	24	25	26	78		89		63		67	83		91	47/10	49/5	35	84	
	ÜSD	47	51	13		19	34		64	43/10		58/5	38	59		70	38	40	30		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ÜS	183	92		81				/77			/72			/80	84/4	/56	/53			
	ÜSD	258	90						/79	/76		/75			/69	77/3	/66	/65			
<i>Serratia marcescens</i>	ÜS ¹	63	89	84	49	DD	DD	DD	76/5		46		70/3	72	67/1	84/3	81/5	76/6	84	88	
	ÜSD ²	77	88	83		DD	DD	DD	65	79/4		77	78	64	68/1	83/3	95	95	94		

¹:2019-2024 yılları arası 6 yıllık etken sayısı, ²:2022-2024 yılları arası 3 yıllık etken sayısı, **61^c**: Sefotaksim duyarlılık yüzdesi, **S**: Duyarlı, **I**: Artmış maruziyette duyarlı, **ÜS**: Üriner Sistem, **ÜSD**: Üriner Sistem Dışı, **DD**: Doğal dirençli, **Bos**: Beyin omurilik sıvısı, **NOT**: Küsurlu sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

Tablo 1B. 2024 Yılı Gram-pozitif mikroorganizmaların kümülatif antibiyogram duyarlılık raporu (% S)

Gram- Pozitif Organizmalar	Örnek Türü	Suş Sayısı	Ampisilin	Ko-amoksilav	Oksasilin	Amikasin	Gentamisin*	Streptomisin*	Eritromisin	Klindamisin	Tetrasiklin	Fusidik asit	Levofloksasin	Moksifloksasi	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Nitrofurantoin	Daptomisin	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid
			S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S	S	S
<i>Enterococcus faecalis</i>	ÜS	201	98	97/1			67	66					65		66			97		98	98	99
	ÜSD	64	95	98			61	58												97	95	100
<i>Enterococcus faecium</i>	ÜS	100	6	5/4			37	20					14		20					72	72	97
	ÜSD	85	10/2	10/1			42	20												66	67	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	ÜS	36			36	97	100		67	69	81	97	/97	97	/96	97 /3	92		100	100	100	100
	ÜSD	324			49	98	98		68	72	76	93	/96	97	/96	97	99		100	100	100	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ÜS ²	38			32	100	87		37	74	53 /18	32	/74	76	/76	89	87		100	100	100	100
	ÜSD	59			14	90	73		28	60	54	31	/56	55	/53	70 /11	81		98	100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bos Dışı	63 ¹			2**				52	59			91	94 /2		65 /2				92		100

*: *E. faecalis* ve *E. faecium* için yüksek düzey MİK'te test edilmişler, ¹:2019-2024 yılları arası 6 yıllık etken sayısı, ²:2023 ve 2024 yıllarını kapsayan 2 yıllık etken sayısı, S: Duyarlı, I: Artmış maruziyette duyarlı, ÜS: Üriner Sistem, ÜSD: Üriner Sistem Dışı, Bos: Beyin omurilik sıvısı, NOT: Yüzde yüz (%100) duyarlı çıkan ajanlar hariç diğerlerinde küsuratlı sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır. 2**.: Oksasilin, *S. pneumoniae*'da β-Laktam direnç taraması amacıyla test edilmiş olup zon çapı ≥20 mm olan suşların oranıdır.

Gram-negatif organizmaların üriner sistem dışı örneklerinde aminoglikozit ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. Aminoglikozit grubunda duyarlılık oranı en yüksek olan antibiyotik amikasin, karbapenemlerde ise meropenem bulundu. Duyarlılık oranı en düşük olan grup ise penisilinlerdi. Florokinolon grubunda patojene göre duyarlılık yüzdeleri %5 ile %95 arasında saptandı. Sefalosporinlerden çalışılan sefepim, seftazidim ve seftriakson duyarlılık oranları patojene göre florokinolonlar gibi geniş yelpazeye sahipti ve en düşük oran *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da saptandı. *A. baumannii* test edilen gruplarda duyarlılık oranı en düşük etkendi ve en yüksek duyarlılık oranı kotrimoksazole %22 olarak saptandı. *C. freundii*, *H. influenza*, *M. morganii* ve *S. marcescens*'te etken sayısı 30'un altında olunca bazı yılların veriler birleştirilerek duyarlılık oranları hesaplandı. *C. freundii*, *E. cloacae*, *M. morganii* ve *S. marcescens* türlerinin antibiyogram profilleri birbirine yakındı. Bu türler aminopenisilin grubuna doğal dirençlidir. *C. freundii*'nin sefalosporinlerden levofloksasine duyarlılık oranı %66, siprofloksasine %57, *E. cloacae*'nin %70 ve %66, *M. morganii*'in %51 ve %54, *S. marcescens*'in iki ajanada %95 olarak saptandı. *H. influenza* meropenem duyarlılık oranı %97 olarak saptandı ve *H. influenza*'da test edilen antibakteriyellerden en yüksek duyarlılık oranına sahip ajandı. *E. coli*'nin ampisilin duyarlılık oranı %10'un altında %8 olarak saptandı, bu orandaki duyarlılıklar EUCAST standartlarına göre test edilmeden dirençli (R) olarak raporlanmalıdır. *E. coli*'nin siprofloksasine duyarlılık (S) oranı %26, artmış maruziyette duyarlılık (I) oranı %7, levofloksasine S oranı %32, I oranı %2, ertapeneme karşı duyarlılık oranı %70, meropeneme ise %90 olarak saptandı. *K. pneumoniae*'nin meropeneme duyarlılığı %36 olarak saptandı, bu oran imipenem (%33) ve ertapeneme (%29) göre yüksek bulundu. Piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranı %21 saptandı ve bu oran diğer Enterobaktrales türlerine göre düşüktü. *P. mirabilis*'in aminoglikozitlere duyarlılık oranı diğer Enterobaktrales türlerine göre düşüktü, duyarlılık oranı amikasine %51, gentamisine %13 olarak saptandı. *P. aeruginosa*'nın duyarlılık oranı amikasine %90, meropeneme %77 olarak saptandı, diğer test edilen ajanlar ise I kategorisindeydiler, florokinolon grubundan siprofloksasin ve levofloksasine I oranı sırasıyla %65 ve %66 olarak saptandı (Tablo 1A).

Gram negatif organizmaların üriner sistem örneklerinde antibiyotiklere karşı duyarlılık verileri incelendiğinde; *A. baumannii*'nin amikasinine %34, gentamisine %44, imipenem ve meropeneme %34, levofloksasine %32, ko-trimoksazole %54, ciprofloksasine I oranı %13, ko-trimoksazole %10 olarak saptandı. Bu değerler üriner sistem dışı örneklerle kıyaslandığında daha yüksek oranlar olduğu gözlemlendi. *C. freundii*, *M. morgani*, *S. marcescens* ve *P. aeruginosa*'nın üriner sistem ve üriner sistem dışı örneklerinde antibiyogram sonuçları benzerdi. *E. cloacae* üriner sistem ve üriner sistem dışı örneklerinde antibiyogram sonuçları karşılaştırıldığında meropeneme duyarlılığı sırasıyla %91 ve %76 olarak saptandı. *E. coli*'nin duyarlılık oranı piperasilin-tazobaktam %81, ertapeneme %87, meropeneme %97, *K. pneumoniae*'nin duyarlılık oranı meropeneme %79 olarak saptandı ve bu iki etkende bu oranlar üriner sistem dışı örneklere göre daha yüksek gözlemlendi. *P. mirabilis*'in üriner sistem örneklerinde, üriner sistem dışı örneklere kıyasla piperasilin-tazobaktam, aminoglikozitler, penisilinler ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yaklaşık %30 oranında daha yüksek duyarlılık saptandı. Fosfomisin, sefiksime, tobramisin sadece üriner sistem örneklerinde test edilmişti. Tobramisin ve sefiksime duyarlılık oranları kendi grubundaki antibiyotiklerle benzer oranda saptandı. Fosfomisin sadece Enterobacteraleslerde test edilmişti ve duyarlılık oranı %80'nin üzerinde saptandı. Nitrofurantoin, *E. coli*'nin komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında test edilmişti ve nitrofurantoin duyarlılık oranı %95 olarak saptandı. Florokinolon ve Sefalosporinlerin etkinliği üriner sistemde daha düşük olduğu gözlemlendi (**Tablo 1A**).

Gram pozitif bakterilerin üriner sistem dışı antibiyogram sonuçlarına göre duyarlılık yüzdesi en düşük olan etken *E. faecium*'dur. Bu etkenin duyarlılık oranları ampisilin ve ampisilin-sulbaktam %10, yüksek düzey gentamisin ve streptomisine sırasıyla %42 ve %20, vankomisine %66 olarak bulundu. *E. faecalis*'in bu ajanlara duyarlılık oranları sırasıyla %95, %98, %61, %58 ve %97 olarak saptandı. Oksasilin Staphylococcus'larda metisilin direnci için test edilmişti. *S. aureus*'un oksasiline duyarlılık oranı %49, *S. epidermidis*'in %14 olarak saptandı. *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in duyarlılık oranı daptomisine %100 ve %98, eritromisine %68 ve %28, klindamisine %72 ve %60, moksifloksasine %97 ve %55, amikasinine %98 ve %90, gentamisine %98 ve %73, tetrasikline %76 ve %54, fusidik asite %93 ve %31, ko-trimoksazole %97 ve %70, fosfomisine %99 ve %81 olarak bulundu. *S. aureus*'un

linezolid, teikoplanin ve vankomisine duyarlılığı %100 bulundu. *S. pneumoniae* izolat sayısının düşük olması nedeniyle altı yıla ait veriler birleştirildi. Ancak, BOS örneklerinden elde edilen izolat sayısı bu birleşmeye rağmen istatistiksel analiz için yetersiz kaldı. Bu nedenle değerlendirme, BOS dışı klinik örneklerden izole edilen *S. pneumoniae* suşları ile sınırlandırıldı. Oksasilin diski, beta laktam direnç mekanizması amacıyla çalışıldı. Disk çapı <20 mm altında olanlar benzilpenisilinlere ve fenoksimetilpenisilinlere dirençli kabul edildi. Oksasilin disk çapı ≥20 mm olan izolat sayısı oranı %2 bulundu. *S. pneumoniae*'da duyarlılık oranları eritromisine %52, klindamisine %59, moksifloksasine %94, ko-trimoksazole %65, vankomisine %92 olarak saptandı.

Gram pozitif organizmaların üriner sistem örneklerinin kümülatif antibiyogram duyarlılık verileri ile üriner sistem dışı örneklerinin duyarlılık verileri benzer oranda saptandı. Üriner sistem örneklerinde; *E. faecium*'un siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık oranı %20 ve %14, *E. faecalis*'in siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık oranı %66 ve %65, *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in oksasiline duyarlılık oranı %36 ve %32 olarak saptandı. *S. aureus*'ta bu oran üriner sistem dışı örneklere göre düşük, *S. epidermidis*'te ise daha yüksek saptandı. *E. faecalis*'in vankomisine ve linezolide duyarlılığı %98 ve %99; *E. faecium*'un vankomisine ve linezolide duyarlılığı ise %72 ve %97 olarak saptandı. *S. epidermidis*'in daptomisine duyarlılığı %100 olarak saptandı. *E. faecalis*'in ampisiline duyarlılığı yüksek saptandı, ancak *E. faecium* için düşük gözlendi. Fusidik asit ve eritromisin gibi ajanlar üriner sistemde daha düşük etkinlik göstermiştir (**Tablo 1B**).

2024 yılı genel duruma bakıldığında; amikasin ve nitrofurantoin yüksek etkinlik göstermektedir. Karbapenemlere duyarlılık genel olarak yüksek saptandı ama *K. pneumoniae*'nın ise düşük gözlendi. Fluorokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) düşük etkinliğe sahip oldukları gözlendi. *E. faecalis* genellikle ampisiline duyarlı, ancak *E. faecium*'un duyarlılığı düşük saptandı. Gram-pozitif bakterilerin vankomisin, linezolid ve daptomisine karşı duyarlılık oranları yüksek olarak saptandı.

Tablo 2A. Üriner sistem dışı izolatlarda Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Gram-Negatif Organizmalar	Antimikrobiyal		Amikasin	Gentamisin	Ampisilin	Ko-amoksilav	Ampisilin-sulbaktam	Piperasilin-tazobaktam	Sefepim	Seftazidim	Seftriakson	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol
	Yıl	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2019	258	5/1	5									2/2	3/1	3	/4	39
	2020	281	10	11									2	5/1	4	2/2	35/6
	2021	320	9	13									3	4	3	/3	23/12
	2022	291	11	15									6	7	7	/7	28/18
	2023	257	11	15									7	7	6	/6	26/10
	T	1407	9	12									4	5	5		30
<i>Enterobacter cloacae</i>	2019	30	97/3	80	DD	DD	DD	60	55/21	53	53	70/13	93/3	93/3		80/7	83
	2020-2021	51	94	84	DD	DD	DD	65/4	63/2	57	59	65	76/6	80/2	78	76/2	80
	2022	53	95	82	DD	DD	DD	71	63/5	61/3	61	73	76/5	76/3	68/3	68/3	76
	2023	53	94	85	DD	DD	DD	47	52/8	42/4	40	65	79/2	80	68/2	62/8	72
	T	187	95	83				60	58	52	52	67	80	82	72	71	77
<i>Escherichia coli</i>	2019	206	94/2	67/2	10	26	29	61/3	30/5	30/8	28/1	75/5	91/6	89/6	24/5	32/7	40
	2020	161	98	82	8	31	36	58/9	33/13	30/13	30/1	78/2	93/1	91/2	42/5	39/9	39/1
	2021	211	98	75	8	29	34	67/6	31/10	27/12	29/1	79	94/1	92/2	38/10	30/18	43
	2022	234	97	81	9	31	38	65/2	30/9	29/9	29	75	86/3	87/2	40/5	31/16	45
	2023	277	96	86	9	32	36	62	31/8	28/7	30	70	84/3	84	34/5	28/10	46
	T	1089	96	79	9	30	36	63	31	29	29	75	89	88	37	31	43
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2019	195	64/5	60	DD	14	15	23/5	14/2	14/3	14/1	39/2	49/23	50/3	26/2	25/5	37/3
	2020	183	69	60	DD	14	13	29/7	15/2	13/4	15/2	39	52/8	50/4	25/4	22/7	39/2
	2021	206	67	60	DD	17	16	27/2	16/3	16/2	16/2	34	44/5	43/6	25/3	23/4	41/2
	2022	240	69	58	DD	15	17	26/1	23/2	21/1	22	35	43/7	47/1	26/5	26/5	36
	2023	291	71	64	DD	15	12/1	21	17/1	14/2	15	30	34/5	37/1	24/4	24/4	39
	T	1115	68	60		15	14	25	17	16	17	35	43	45	25	24	38

Tablo 2A (DEVAM). Üriner sistem dışı izolatlarda Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Gram-Negatif Organizmalar	Antimikrobiyal		Amikasin	Gentamisin	Ampisilin	Ko-amoksilav	Ampisilin-sulbaktam	Piperasilin-tazobaktam	Sefepim	Seftazidim	Seftriakson	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol
	Yıl	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I
<i>Proteus mirabilis</i>	2019-2021	32	72	16	19	58		91	50/3	53/3	50/3	75/3		94/3	34/3	34/3	22
	2022-2023	40	60	23	30	60		80	68/10	80	70	74		81/16	48/3	48/3	35/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2019	244	65/5					58	51	73			56	50/11	55	49	
	2020	149	83					/68	/61	/79			/50	46/17	/52	/64	
	2021	188	89					/76	/75	/76			/64	62/19	/56	/72	
	2022	175	90					/69	/67	/71			/61	63/10	/58	/69	
	2023	247	92					/74	/72	/74			/61	73/2	/65	/65	
	T	1003	83					/62	/70	/75			/62	59	/61	/67	
<i>Haemophilus influenza</i>	2019-2021 ¹	49			57	68			53	65 ^C	66		80	82	45		45
<i>Serratia marcescens</i>	2019-2021	64	84	81	DD	DD	DD	67/3	77/5	83/2	70/8	69	66/5	78/11	90	84/5	94

¹Bos dışı örneklerdeki duyarlılık oranı, 65^C: Sefotaksim duyarlılık yüzdesi, N: Suş Sayısı, T: Toplam, S: Duyarlı, I: Artmış dozda duyarlı, DD: Doğal dirençli, NOT: Küsurlu sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

Tablo 2B. Üriner sistem izolatlarında Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Gram-Negatif Organizmalar	Antimikrobiyal		Amikasin	Gentamisin	Tobramisin	Ampisilin	Ko-amoksilav	Piperasilin-tazobaktam	Sefiksim	Seftazidim	Seftriakson	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Nitrofurantoin
	Yıl	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2019	46	22/7	15									20/4	26/4	17	/15	39/4		
	2020	41	20	22									15/2	12/2	10/2	5/7	49/2		
	2021	42	33	33									29	26	26	/13	57		
	2022	35	40	49									34	35	29	/14	54		
	2023	55	42	35									29	30	31	/31	40/7		
	T	219	32	30									25	26	23		47		
<i>Enterobacter cloacae</i>	2019	43	88/5	72		DD	DD	70/2	24		51/2	71/2	86/7	86/5		60	70	72	
	2020	35	100	89	85	DD	DD	66/3	15		60	73/3	95/3	94/3	71/6	71/6	83/3	85	
	2021	44	100	82	63	DD	DD	66/2	20		52/2	59	82/5	82/7	73/2	70/5	73	76	
	2022	77	99	83	80	DD	DD	73/1	27		61	75	87/3	84/1	77/5	73/9	69	78	
	2023	98	98	84	78	DD	DD	71	22		46	72	90/2	89	63/3	58/8	73	89	
	T	297	97	82	75			70	23		53	71	88	87	65	66	73	81	
<i>Escherichia coli</i>	2019	973	93/5	79/1	74	25	46	72/6	44		50/1	87/4	96/2	95/2	53/5	45/11	50	97	94
	2020	691	98	83	74	25	49	76/3	42		49/1	86/1	97/1	95/2	51/7	46/12	57	96	94
	2021	956	98	83	75	26	54	80/5	45		52	89	97/1	96/1	52/7	45/14	58	96	95
	2022	1122	99	86	76	26	48	78/2	43		51	86	94/3	95/2	61/4	52/13	60	95	95
	2023	1085	97	85	76	24	47	75	40		50	87	95/2	96	55/4	47/13	57		97
	T	4827	97	83	75	25	49	76	43		50	87	96	96	55	47	57	96	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2019	334	79/9	69/1	59	DD	36	47/8	29		32	69/4	82/11	81/4	42/6	36/7	44/2	86	
	2020	268	89	76	59	DD	39	51/6	36		34/2	66/2	66/2	77/3	43/4	40/7	51/1	81	
	2021	360	89	77	59	DD	40	52/6	34		35/1	64	63/3	75/4	42/4	41/5	42/4	79	
	2022	403	87	79	61	DD	38	54/3	34		35/1	62	77/5	77/2	42/8	40/10	51/1	81	
	2023	419	87	77	59	DD	39	53	28		31	64	75/3	76	43/6	40	48	80	
	T	1784	86	76	59		38	51	32		33	65	75	77	42	40	51	81	

Tablo 2B (DEVAM). Üriner sistem izolatlarında Gram-negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Gram-Negatif Organizmalar	Antimikrobiyal		Amikasin	Gentamisin	Tobramisin	Ampisilin	Ko-amoksilav	Piperasilin-tazobaktam	Sefiksim	Seftazidim	Seftriakson	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Nitrofurantoin
	Yıl	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I		
<i>Proteus Mirabilis</i>	2019	44	73/16	11/2		23	67	93	53		57/5	75/5		89/7		55	24	82	
	2020	34	85	24	41	32	52	85/3	38		65	82/3		85/6	47/6	44/9	41	83	
	2021	46	76	39	53	33	74	89/7	56		54/4	74		93/7	50	50	41	68	
	2022	48	90	35	52	40	83	88	65		65/2	78		85/13	48/2	48/2	35	78	
	2023	66	45	6	15	33	79	94	65		76	79		96	61	61	35	82	
	T	238	71	21	35	32	75	90	57		64	78		90	52	53	35	79	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2019	109	73/16		85			77		69			77	64/14	61	62			
	2020	90	77		73			/52		/61			/49	47/6	/54	/59			
	2021	107	85		83			/81		/74			/81	75/13	/64	/69			
	2022	104	95		87			/90		/78			/84	82/7	/68	/74			
	2023	132	92		78/2			/72		/70			/83	84/2	/69	/67			
	T	542	87		81			/75		/71			/76	71	/65	/67			
<i>Morganella morganii</i>	2019-2021	32	100	66		DD	DD	97	40		72/3	80	/69	90/3	57/3	63	56/3	10	

N: Suş Sayısı, T: Toplam, S: Duyarlı, I: Artmış dozda duyarlı, DD: Doğal dirençli

NOT: Küsurlu sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

Tablo 2C. Üriner sistem dışı izolatlarda Gram-pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (% S), 2019-2023

Gram-Pozitif Organizmalar	Antimikro biyal		Ampisilin	Ko-amoksilav	Oksasilin	Amikasin	Gentamisin*	Streptomisin*	Eritromisin	Klindamisin	Tetrasiklin	Fusidik Asit	Levofloksasin	Moksifloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Daptomisin	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid
	Yıl	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I
<i>Enterococcus faecalis</i>	2019	42	95	95			64	57											95	95	98
	2020	55	93	95			67	62											96	95	100
	2021	41	100	100			71	68											100	100	100
	2022	50	94	94			66	54											100	100	100
	2023	55	95	95			60	67											95	95	100
	T	243	95	95			65	62											97	97	99,5
<i>Enterococcus faecium</i>	2019	46	15	15			52	24											67	70	100
	2020	62	8	8			49	25											61	61	97
	2021	63	6	8			51	22											52	52	97
	2022	46	13	13			57	35											65	65	100
	2023	67	12	12			34	33											55	55	96
	T	284	11	11			48	28											60	60	97
<i>Staphylococcus aureus</i>	2019	106			50	95	95		66	68/1	81/1	97	93	95	94	95	97	100	100	100	100
	2020	151			93	100	49		99	85/1	91/1	96	/97	99	94	97	99	99	99	99	100
	2021	128			95	98	87		86	86/3	92	96	/95	95	/94	96	97	98	99	99	100
	2022	131			89	98	87		80	84	89/1	92	/92	92	/92	95/2	95	98	100	100	100
	2023	142			87	99	99		80	79	86/1	96	/94	94	/94	97/1	97	97	99	100	100
	T	658			84	98	91		80	81	90	96	/94	94	/94	97	97	99	99	99	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2019	35			3	YV	66		37	51/9	45/18	88	47	YV	43	YV	88	100	100	100	100
	20-21	71			11	92	58		28	49/4	61/17	41	/48	48	/48	65/6	90	99	99	88	100
	2022	105			17	90	64		37/2	53	45/17	32	/44	44	/42	62/15	79	95	100	100	100
	2023	91			16	92	76		36/2	61	49/15	40	/56	56	/53	78/3	82	93	100	97	100
	T	302			13	92	65		34	54	51	35	/48	48	/46	67	85	96	99	96	100

*: *E. faecalis* ve *E. faecium* yüksek düzey MİK'te test edilmişler, N: Suş Sayısı, T: Toplam S: Duyarlı, I: Artmış dozda duyarlı, ÜS: Üriner Sistem, ÜSD: Üriner Sistem Dışı, YV: Yetersiz veri, NOT: Küsurlu sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

Tablo 2D. Üriner sistem izolatlarında Gram-pozitif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık oranları (%S), 2019-2023

Gram-Pozitif Organizmalar	Antimikrobiyal		Ampisilin	Ko-amoksilav	Oksasilin	Amikasin	Gentamisin*	Streptomisin*	Eritromisin	Klindamisin	Tetrasiklin	Fusidik Asit	Levofloksasin	Moksifloksasin	Siprofloksasin	Ko-trimoksazol	Fosfomisin	Nitrofurantoin	Daptomisin	Vankomisin	Teikoplanin	Linezolid
	YIL	N	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S/I	S	S	S	S
Enterococcus faecalis	2019	197	98	98			63	51					57		57			99		97	99	99
	2020	131	98	99			63	55					54		54			96		100	97	98
	2021	100	97	97			72	68					68		66			96		99	98	100
	2022	96	100	100			64	55					61		62			99		99	99	100
	2023	90	99	99			58	61					66		65			91		98	98	98
	T	614	99	99			64	57					60		60			97		99	98	99
Enterococcus faecium	2019	73	7	7			47	34					20		20					81	81	100
	2020	73	7/1	8			53	22					21		22					73	71	97
	2021	98	6	6			46	21					14		16					73	72	100
	2022	62	8	6			35	21					18		18					82	82	100
	2023	33	9	9			40	33					29		29					73	73	97
	T		7	7			46	27					20		20					77	77	99
Staphylococcus aureus	2019-2021	39			85	95	85		97	92/3	87	95	/92	92	/92	100	97		100	100	100	100
	2022-2023	33			73	97	94		82	82	88	88	/91	91	/91	100	88		94	97	93	100
Staphylococcus epidermidis	2019-2022	38			26	94	85		44	79	41/2	41	/65	65	/65	74/3	88		88	100	100	100

*: *E. faecalis* ve *E. faecium* yüksek düzey MİK'te test edilmişler, N: Suş sayısı, T: Toplam, S: Duyarlı, I: Artmış maruziyette duyarlı, NOT: Küsuratlı sayılar en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır.

2019-2023 yıllarının antibiyogram duyarlılık raporları incelendiğinde antibiyotiklerin grup duyarlılıklarının, 2024 yılı ile benzer olduğu görüldü. *A. baumannii* en düşük antibiyogram duyarlılık profiline sahipti ve bu etkene karşı en yüksek duyarlılık ko-trimoksazole saptanmasına rağmen genel olarak duyarlılık oranı %50'nin altında kaldı. *E. cloacae* izolatları, sefalosporinler hariç diğer antibiyotiklere karşı orta veya yüksek düzeyde duyarlılık oranları saptandı. Üriner sistem dışı örneklerde izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının stabil seyrettiği gözlemlendi; aminoglikozitler ve karbapenemlere karşı yüksek düzeyde duyarlılık korunurken, penisilinler ve florokinolonlara ise %50'nin altında duyarlılık oranı saptandı. *K. pneumoniae* en dirençli etkenlerden biriydi, üriner sistem dışı örneklerde aminoglikozitler hariç diğer gruplarda duyarlılık oranı %50'nin altında düşük seviyelerde saptandı. Üriner sistem örneklerinde ise aminoglikozitlere, karbapenem grubu (ertapenem, imipenem, meropenem) antibiyotiklere ve fosfomisine duyarlılık oranı orta-üst seviyelerde tespit edildi. *P. mirabilis*'in amikasinine duyarlılığı %70 seviyelerinde bulunurken, gentamisin ve tobramisin duyarlılığı %20'lerde olup ciddi derecede düşük saptandı. Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörleri (BL/BLİ) kombinasyonlarına karşı genel olarak yüksek düzeyde duyarlılık gözlemlendi; üriner sistem örneklerinde piperasilin-tazobaktam ve meropenem duyarlılık oranları %90 seviyelerinde, üriner sistem dışı örneklerde ise %80 seviyelerinde tespit edildi. *P. aeruginosa* duyarlılık oranı yıllara göre karışık seyir izlendi. Meropenem duyarlılık oranlarının 2023 yılı itibarıyla %70'in üzerine çıkması, tedavi etkinliği açısından olumlu bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Ancak EUCAST, 2021 yılında yayımladığı versiyonda *Pseudomonas* cinsine yönelik meropenem için menenjit ve menenjit dışı enfeksiyon kaynaklarına göre yeni MİK ve zon çapı kırılım noktaları belirlemiş; 2022 versiyonunda ise bu kırılım noktalarının değerlerini değiştirmiştir. Bu değişiklik, meropenem duyarlılık oranlarının yüksek saptanmasına neden olmuştur. *E. faecalis*'in ampisiline duyarlılığı yüksek saptanmasına rağmen, *E. faecium*'un direnç oranı %90 civarında gözlemlendi ve bu oran referans rehberlerin direnç oranı ile uyumlu olduğu tespit edildi. *E. faecium*'un yüksek düzey gentamisine duyarlılık oranı orta ve düşük seviyelerde saptandı. Vankomisin, linezolid ve daptomisin tüm yıllarda Gram-pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermekle beraber, *E. faecium*'un glikopeptitlere duyarlılık oranı %70 altında gözlemlendi. *S. aureus*'ta MRSA oranı genel

olarak yüksek kalmakla beraber, *S. aureus*'un vankomisin ve linezolide duyarlılığı tüm yıllarda yüksek seviyede korunmuş olduğu gözlemlendi. Üriner sistem dışı örneklerde *S. epidermidis*'in oksasiline duyarlılık oranı %20 altında tespit edildi. Gram-pozitif bakterilere karşı daptomisin, linezolid ve vankomisin gibi ajanların etkinliğini koruduğu saptandı.

Aminoglikozitlere duyarlılık oranı genel olarak yüksek olup *A. baumannii*'nin ise %10 civarında saptandı. Penisilinler, Gram-negatif etkenlerde düşük ama Gram-pozitif etkenlerde nispeten daha yüksek duyarlılık oranı gözlemlendi. β L/ β LI kombinasyonlarından piperasilin-tazobaktam karşı duyarlılık oranı diğerlerine göre daha yüksek olup *P. mirabilis*'in %90 seviyelerinde, *M. morganii*'in %95'in üstünde saptandı. Sefalosporinlere karşı duyarlılık oranı genel olarak tüm yıllarda orta veya düşük olup, özellikle üçüncü nesil sefalosporinlere (seftriakson, seftazidim) karşı dirençli suşlar yaygın olarak izlendi. Karbapenemlerin etkinliği genel olarak yüksek ancak özellikle *K. pneumoniae*'de düşük olduğu gözlemlendi. Fluorokinolonlara duyarlılık oranı yıllar içinde düşük olmakla birlikte *S. marcescens* izolatlarının %80'in üstünde olduğu gözlemlendi. Üriner sistem enfeksiyonlarında genel olarak daha yüksek duyarlılık oranı tespit edildi. Aminoglikozidlerin yıllar içinde en etkili ajanlar arasında olmaya devam ettikleri görüldü. **(Tablo 2A-D)**. 2019-2023 yıllarına ait antibiyogram duyarlılık test sonuç raporları tartışma bölümünde etken bazında ve yıllara göre ayrıntılı şekilde verildiğinden, bulgular bölümünde detaylı olarak sunulmadı.

5. TARTIŞMA

5.1. *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Bulgularımızda 2019–2023 yılları arasında *A. baumannii*'nin üriner sistem dışı izolatlarında ortalama amikasin ve gentamisin duyarlılık oranları sırasıyla %9 ve %12; üriner sistem izolatlarında ise %32 ve %30 olarak saptanmıştır. 2024 yılı verilerimizde üriner sistem dışı örneklerden elde edilen 342 adet *A. baumannii* izolatında amikasin duyarlılığı %9, gentamisin duyarlılığı ise %13 olarak belirlenmiştir. Üriner sistem kaynaklı 41 adet izolatta amikasin duyarlılığı %34, gentamisin duyarlılığı %44'tür. Bu durum, örnek türüne göre aminoglikozidlere duyarlılık oranlarının belirgin değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Literatürdeki farklı çalışmalara bakıldığında, Tayvan'da 2014-2015 yıllarında farklı hastanelerden toplanılan suşlarla yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşların amikasin duyarlılığı %57, gentamisin duyarlılığı ise %30 olarak bildirilmiştir (103). Nepal'de gerçekleştirilen bir çalışmada başkentte bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşların amikasin duyarlılığı %51 olarak bulunmuştur (104). Lübnan'da 2021 yılında üçüncü basamak bir hastanede yatan hastaların çeşitli örneklerinden elde edilen izolatların amikasin duyarlılığı %5, gentamisin duyarlılığı %9 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (105). Ürdün'de üç vilayetin üç büyük hastaneye ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarının amikasin duyarlılığı %10, gentamisin duyarlılığı %8 olarak bildirilmiştir (106). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşların amikasin duyarlılığı %46 olarak saptanmıştır (107). University of California, Los Angeles (UCLA) Sağlık Sistemi'nin 2023 yılı verilerine dayanan ve 2024 yılında yayımlanan raporuna göre, 21 yaş üstü yetişkinlerden alınan üriner sistem dışı örneklerde gentamisin duyarlılığı %71, amikasin duyarlılığı ise %75 olarak saptanmıştır. (108). Türkiye'de Elazığ ilinde üçüncü basamak bir hastanede çeşitli kliniklerden gönderilen yara örneklerine ait üç yıllık (2019-2022) verileri retrospektif olarak incelenmiş olup, bu çalışmada amikasin duyarlılığı %17, gentamisin duyarlılığı %15 olarak bildirilmiştir (109). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA)'nın 2023 yılı verilerine göre, *A. baumannii*'nin sağlık hizmeti ilişkili pnömoni tanısı almış hastalardan izole edilen suşlarının amikasin ve gentamisin duyarlılık oranları sırasıyla %8 ve %7 olarak

belirlenmiştir. Üriner sistem enfeksiyonu tanımlı hastalardan izole edilen suşlarda her iki antibiyotiğe duyarlılık oranı %7, kan dolaşımı enfeksiyonu tanımlı hastalarda ise %11 olarak saptanmıştır (110).

2024 yılı verilerimize göre üriner sistem dışı örneklerde üreyen *A. baumannii* izolatlarının imipeneme duyarlılığı %5, meropeneme duyarlılığı ise %6 olarak belirlenmiştir. Üriner sistem kaynaklı 41 izolatta ise imipenem ve meropenem duyarlılığı %34 olarak bulunmuştur. 2019-2023 yıllarını kapsayan ortalama değerler üriner sistem dışı örneklerde benzer sonuçlar saptanmış, ancak üriner sistem örneklerinde ise %10 yakın bir değer artışı saptanmıştır. Bu bulgular, izolatların elde edildiği örnek türüne göre karbapenem duyarlılığının önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda karbapenem duyarlılık oranlarının oldukça değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Tayvan'daki bir çalışmada imipenem ve meropenem duyarlılıklarının her ikisi de %40 olarak bildirilmiştir (103). Nepal'de gerçekleştirilen çalışmada meropenem duyarlılığı %49 seviyesinde bulunmuştur (104). Lübnan'da yapılan araştırmada yatan hastalarda karbapenem grubuna karşı duyarlılık oldukça düşük olup, imipenem ve meropenem duyarlılığı %5 olarak rapor edilmiştir (105). Ürdün'de yapılan çalışmada imipenem duyarlılığı %4, meropenem duyarlılığı ise %2 olarak bildirilmiştir (106). Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli çalışmada meropenem duyarlılığı %56 olarak saptanmıştır (107). UCLA 2023 verilerine göre, 21 yaş üstü yetişkinlerin üriner sistem dışı örneklerinde imipenem duyarlılığı %68, meropenem duyarlılığı ise %63 ile diğer bölgelerden daha yüksek oranlarda bulunmuştur (108). Avrupa'da yürütölen çok merkezli EURECA çalışmasında, 2016–2018 yılları arasında bakteriyemisi olan hastalardan izole edilen çok ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarının imipenem ve meropenem duyarlılığı yalnızca %0,4 gibi oldukça düşük düzeyde rapor edilmiştir (111). Türkiye'den Elazığ'da yapılan bir çalışmada yara örneklerinde üreyen *A. baumannii*'nin meropenem duyarlılığı %6 olarak bildirilmiştir (109). USHIESA 2023 verilerine göre, pnömoni tanımlı hastalardan elde edilen izolatlarda imipenem duyarlılığı %2, meropenem duyarlılığı ise %3 düzeyindedir (110). Karbapenemlere yönelik duyarlılık verilerimizin literatürle karşılaştırmalı olarak incelenmesi, oranların oldukça geniş bir aralıkta değiştiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, kümülatif antibiyogram verilerinin yerel düzeyde düzenli olarak raporlanması'nın önemini vurgulamakta ve buna paralel

olarak kurumlara özgü antibiyotik yönetim planlarının geliştirilip uygulanması gerekliliğini gündeme getirmektedir. Öte yandan, duyarlılık oranlarının %80'in altında seyretmesi, *A. baumannii* suşlarının çok ilaca dirençli özellikleri nedeniyle, ampirik tedavide tercih edilecek ajanların seçiminde daha dikkatli ve seçici olunması gerektiğini göstermektedir.

2024 yılı verilerimize göre, üriner sistem dışı örneklerde üreyen *A. baumannii* izolatlarının siprofloksasine artmış maruziyette duyarlılığı %5 olarak belirlenirken, levofloksasine duyarlılık oranı %5 olarak bulunmuştur. Üriner sistem izolatlarında ise siprofloksasine artmış maruziyette duyarlılığı %13, levofloksasin duyarlılığı %32 olarak tespit edilmiştir. Literatürde siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılık oranları incelendiğinde belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Tayvan'daki bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %24, levofloksasin duyarlılığı %25 olarak bildirilmiştir (103). Nepal'de yapılan bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %46, levofloksasin duyarlılığı %49 olarak belirlenmiştir (104). Lübnan'da yürütülen araştırmada siprofloksasin duyarlılığı %6 düzeyinde bulunmuştur (105). Ürdün'deki çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %4, levofloksasin duyarlılığı %6 olarak bildirilmiştir (106). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %8, levofloksasin duyarlılığı %10 olarak saptanmıştır (107). UCLA 2023 verilerine göre, siprofloksasin duyarlılığı %61, levofloksasin duyarlılığı ise %65'tir (108). Avrupa temelli EURECA çalışmasında siprofloksasine duyarlı izolat bulunmamıştır (111). Elazığ'da yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %6, levofloksasin duyarlılığı %8 olarak belirlenmiştir (109). USHİESA 2023 verilerine göre, pnömoni tanılı hastalarda siprofloksasin duyarlılığı %1, levofloksasin duyarlılığı ise %2 ile oldukça düşük seviyelerdedir (110).

2024 yılı verilerimizde üriner sistem dışı örneklerde üreyen *A. baumannii* izolatlarının ko-trimoksazole duyarlılığı %22 olarak belirlenmiştir. Üriner sistem kaynaklı izolatların ise ko-trimoksazol duyarlılığı %54, artmış maruziyette duyarlılığı ise %10 olarak bulunmuştur. 2019-2023 ortalama duyarlılık oranı üriner sistem dışı örneklerde %30, üriner sistemde örneklerde ise %47 bulunmuştur. Literatürde ko-trimoksazole karşı duyarlılık oranlarının bölgelere göre çeşitlilik gösterdiği görülmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %28 olarak rapor edilmiştir (103). Nepal'de gerçekleştirilen bir çalışmada bu oran %36 olarak

belirlenmiştir (104). Lübnan’da yapılan bir araştırmada ko-trimoksazol duyarlılığı %51 düzeyinde saptanmıştır (105). Ürdün’de yürütülen başka bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %10 gibi oldukça düşük seviyelerde bildirilmiştir (106). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir araştırmada bu oran %8 olarak saptanmıştır (107). UCLA 2023 verilerine göre ko-trimoksazole duyarlılığı %70 olarak raporlanmıştır (108). Elazığ’da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %15 ile düşük düzeyde belirlenmiştir (109). 2024 yılı verilerimizde belirlenen düşük ve orta düzeylerdeki duyarlılık oranları, ko-trimoksazolün *A. baumannii* enfeksiyonlarında sınırlı kullanım potansiyeline sahip olduğunu ve alternatif antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

A. baumannii izolatlarında antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarının, hem coğrafi bölgelere hem de örnek türüne göre ciddi farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Aminoglikozid, karbapenem, florokinolon ve sülfonamid grubu antibiyotiklere duyarlılık oranları incelendiğinde; üriner sistem kaynaklı izolatların genel olarak daha yüksek duyarlılık oranları saptanmıştır. Bununla birlikte, dünya genelindeki literatür verileri karşılaştırıldığında duyarlılık oranlarının ülkeler ve sağlık sistemleri arasında belirgin farklılıklar sergilediği dikkat çekmektedir. Özellikle karbapenemler ve florokinolonlara karşı düşük duyarlılık oranları, *A. baumannii*’nin çok ilaca dirençli bir patojen olarak önemini artırmakta; bu da hem tedavi seçeneklerini kısıtlamakta hem de enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini vurgulamaktadır.

5.2. *Citrobacter freundii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2019-2024 yıllarını kapsayan verilerimizde *C. freundii*’nin aminoglikozidlere duyarlılığı incelendiğinde, amikasin duyarlılık oranı üriner sistem dışı izolatlarda %94, üriner sistem izolatlarında ise %98 olarak bulunmuştur. Gentamisin için ise bu oranlar sırasıyla %87 ve %86 olarak saptanırken, tobramisin duyarlılığı üriner sistem izolatlarında %73 seviyesinde tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında hastanemizde 2015-2017 yıllarını kapsayan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *C. freundii* suşlarının gentamisin duyarlılığı %86 olarak bulunmuştur ve bulgularımız ile benzerdir (112). Zhang ve arkadaşlarının (ark.) Çin’de yürüttüğü araştırmada 2020-2022 yıllarını kapsayan verilerde çeşitli örneklerden izole edilen suşların amikasin duyarlılığı %75, gentamisin duyarlılığı %38 olarak bulunmuştur (113). UCLA verilerine göre 2023 yılında 21 yaş üstü yetişkinlerin üriner sistem dışı

örneklerde amikasin duyarlılığı %98, gentamisin %89 ve tobramisin %91 olarak bildirilmiştir (108). Virginia Commonwealth University Health System (VCUHS) tarafından 2023 yılına ait sunulan verilere göre, *C. freundii* suşlarının gentamisin duyarlılığı %95, tobramisin duyarlılığı ise %93 olarak bildirilmiştir; bu oranlar bizim çalışmamızdaki değerlere göre daha yüksektir (114). Çalışmamızda elde edilen *C. freundii*'nin aminoglikozitlere duyarlılık oranı, özellikle amikasin açısından yüksek bulunmuş ve UCLA gibi bazı merkezlerin verileriyle benzerlik göstermiştir. Gentamisin duyarlılığı açısından ise hastanemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilirken, bazı ülkelerde bildirilen düşük oranlara kıyasla daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Tobramisine duyarlılığının ise diğer aminoglikozitlere kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Verilerimizde *C. freundii*'nin beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarlılık oranları incelendiğinde, üriner sistem dışı izolatların piperasilin-tazobaktam karşı %71, üriner sistem kaynaklı izolatların ise %69 oranında duyarlılık saptanmıştır. Bu sonuçlar, hastanemizde yapılan çalışmada bildirilen %91 oranındaki piperasilin-tazobaktam duyarlılığına göre belirgin bir düşüşü işaret etmektedir (112). Literatür ile karşılaştırıldığında; Çin'de yapılan araştırmada 2020-2022 yıllarını kapsayan verilerde çeşitli örneklerden izole edilen suşların piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %75 olarak bulunmuştur (113). Almanya'da 2019 yılında yapılan çalışmada idrar örneklerinden izole edilen çok ilaca dirençli *C. freundii* suşlarının piperasilin-tazobaktam karşı duyarlılığı %20 olarak saptanmış ve bu oran oldukça düşük bulunmuştur (115). VCUHS'nin 2023 yılına ait verilerinde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %90 olarak saptanmış ve bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur (114). UCLA 2023 verilerine göre piperasilin-tazobaktam karşı duyarlılık %79 olarak verilmiş olup, yine kurumumuzun verilerinden yüksektir (108). Bulgularımız, önceki yıllara ve bazı uluslararası verilere kıyasla piperasilin-tazobaktam duyarlılığında belirgin bir azalma olduğunu, bazı yayınlarda ise benzer olduğunu göstermektedir.

Kurumumuzda 2019-2024 yılları arasında izole edilen *C. freundii* suşlarının sefalosporinlere karşı duyarlılık oranları incelendiğinde; üriner sistem dışı örneklerde *C. freundii* suşlarının sefepim ve seftriakson duyarlılığı %58, seftazidim %48; üriner sistem kaynaklı izolatların ise seftriakson %50 ve sefiksim %26 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, kurumumuzda daha önce bildirilen %91 sefepim ve %74 seftazidim

duyarlılığına göre anlamlı bir düşüş olduğunu göstermektedir (112). Çin’de gerçekleştirilen bir çalışmada, sefepim, seftazidim ve seftriaksona karşı sırasıyla %67, %46 ve %42 oranlarında duyarlılık saptanmış olup, güncel verilerimizle uyumludur (113). Almanya’da yürütülen bir çalışmada sefepim duyarlılığı %80 gibi daha yüksek bir orana sahipken, seftazidim duyarlılığı %20 gibi oldukça düşük seviyede bildirilmiştir (115). Özellikle üriner sistem izolatlarında sefiksim duyarlılığının %26 gibi çok düşük düzeyde olması, dikkat çekici bir direnç gelişimine işaret etmektedir. Bu veriler, zaman içinde artan sefalosporin grubu antibiyotik direncinin hem kurumumuz hem de uluslararası düzeyde ciddi bir sorun haline geldiğini ortaya koymaktadır.

Bulgularımıza göre *C. freundii*’nin karbapenemlere duyarlılık oranları incelendiğinde; üriner sistem dışı örneklerde *C. freundii* izolatlarının imipenem %90, meropenem %94 ve ertapenem karşı %84 oranında duyarlılık gözlenmiştir. Üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise imipenem ve meropenem duyarlılıkları %96, ertapenem duyarlılığı ise %76 olarak saptanmıştır. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında, aynı kurumda Atmaca ve ark. tarafından 2015-2017 yılları arasında yapılan çalışmada meropenem duyarlılığı %100 bulunmuştur (112). Zhang ve ark.’nın Çin’de yaptıkları çalışmada ise imipenem ve meropenem duyarlılıkları %54, ertapenem duyarlılığı ise %79 olarak rapor edilmiştir (113). Bu veriler kurumumuzun bulgularından belirgin şekilde daha düşük duyarlılık oranlarına işaret etmektedir. Almanya’da Plambeck ve ark.’nın yaptığı çalışmada meropenem duyarlılığı %99 ile oldukça yüksek oranda belirlenmiştir (115). UCLA Sağlık Sistemi’nin 2023 verilerinde karbapenemlere duyarlılık oranını (ertapenem, imipenem, meropenem) %98 olarak belirtilmiş olup, kurumumuzun verilerinden yüksektir (108). Bu yüksek oran, bölgesel farklılıklar ve antibiyotik kullanım politikaları açısından önem taşımaktadır. Sonuç olarak, kurumumuzdaki karbapenem duyarlılığı uluslararası literatürle kıyaslandığında orta-yüksek düzeyde seyretmektedir. Ancak özellikle Avrupa (Plambeck ve ark.) ve ABD (UCLA) kaynaklı çalışmalara kıyasla kurumumuzda biraz daha düşük duyarlılık oranları gözlenmektedir (115,108). Bu durum hastanemizdeki antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesini ve direnç gelişimini önleyici önlemlerin artırılmasını gerekli kılmaktadır.

Verilerimizde *C. freundii* suşlarının florokinolon grubundan levofloksasine duyarlılığı üriner sistem dışı izolatlarda %66 iken, üriner sistem izolatlarında %64; siprofloksasine duyarlılığı ise sırasıyla %57 ve %53 olarak bulunmuştur. Aynı kurumda daha önce gerçekleştirilen çalışmada bildirilen siprofloksasin duyarlılığı %91 ile güncel verilerimize kıyasla belirgin olarak yüksektir (112). Bu bulgu, kurumumuzda geçen süre içerisinde florokinolon direncinde önemli bir artış yaşandığını açıkça göstermektedir. Çin'de yürütülen çalışmada levofloksasin duyarlılığı oldukça düşük (%38) bulunmuştur (113). Bu oran, kurumumuzun mevcut levofloksasin duyarlılık oranlarından (%64-66) daha düşüktür ve Çin'de daha yüksek florokinolon direncine işaret etmektedir. VCUHS 2023 yılı verilerinde siprofloksasin duyarlılığı %93, levofloksasin duyarlılığı %96 ile kurumumuzun verilerine göre daha yüksektir (114). UCLA 2023 verilerinde ise siprofloksasin duyarlılığı %88 ve levofloksasin duyarlılığı %89 olarak belirtilmiş olup, kurumumuz verilerine kıyasla yine yüksek bulunmuştur (108).

Bulgularımızda *C. freundii* izolatlarının ko-trimoksazole karşı duyarlılık oranları incelendiğinde; üriner sistem dışı kaynaklı izolatlarda duyarlılık oranı %74, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %69 olarak tespit edilmiştir. Aynı kurumda daha önce gerçekleştirilen bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %86 olarak bildirmiştir (112). Bu sonuçlar, güncel verilerimize kıyasla önemli bir düşüşü göstermekte olup, aynı kurum içinde direnç oranlarındaki artışı vurgulaması bakımından önem taşımaktadır. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kaynaklı veriler değerlendirildiğinde, UCLA 2023 verilerinde ko-trimoksazol duyarlılığı %80 iken, VCUHS verilerinde bu oran %87 olarak belirtilmiştir (108,114). Bu oranlar kurumumuzun güncel verilerinden yüksektir. Sonuç olarak, aynı kurumda önceki dönemde tespit edilen yüksek duyarlılık oranına kıyasla günümüzde belirgin bir düşüş gözlenmektedir (113).

Verilerimize göre *C. freundii* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında geçmiş yıllara kıyasla belirgin bir azalma yaşandığını ve bazı antibiyotik gruplarına karşı direnç gelişiminin arttığını ortaya koymaktadır. Aminoglikozit grubunda amikasin ve gentamisin duyarlılığı büyük ölçüde korunurken, tobramisin duyarlılığı daha düşük seyretmiştir. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine karşı özellikle piperasilin-tazobaktam duyarlılığında önceki yıllara göre dikkat çekici bir

düşüş gözlenmiştir. Sefalosporinlerde ise geçmişteki yüksek duyarlılık oranları ciddi oranda azalmış, bu durum antibiyotik direncinin artışı açıkça göstermiştir. Karbapenem grubuna karşı duyarlılık oranları hâlâ yüksek olmakla birlikte, Avrupa ve ABD gibi bazı merkezlere kıyasla daha düşük seviyelerde kalmaktadır. Florokinolonlar ve ko-trimoksazol için duyarlılık oranlarında da önceki yıllara göre önemli düşüşler gözlemlenmiş, bu da kurum genelinde direnç gelişiminin geniş spektrumlu antibiyotik gruplarını da etkilediğini göstermektedir. Tüm bu bulgular, kurumda antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesi ve direnç gelişimini önlemeye yönelik tedbirlerin artırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5.3. *Enterobacter cloacae* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Bulgularımızda, 2024 yılı *E. cloacae* izolatlarının aminoglikozitlere duyarlılık oranı ile 2019-2023 yıllarını kapsayan ortalama değerlerle paralellik göstermektedir. 2024 yılında üriner sistem dışı örneklerde *E. cloacae* izolatlarının amikasin duyarlılığı %93, üriner sistem örneklerinde ise %96 olarak bulunmuştur. Yan ve ark. tarafından Çin’de yürütülen CHINET surveyans programı 2021 verilerinde amikasin duyarlılığının %94 olduğu bildirilmiş olup, çalışmamızla paralel olduğu görülmektedir (116). Ekim 2023 tarihinde Filistin’in Batı Şeria bölgesinde beş devlet hastanesinden toplanan çeşitli klinik örneklerden izole edilen ESBL üreten *E. cloacae* suşlarının incelendiği bir çalışmada amikasin duyarlılığı %97 olarak raporlanmış olup, bu bulgu çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. (117). UCLA 2023 yılı verilerinde 21 yaş üstü yetişkinlerin üriner sistem dışı örneklerinde amikasin duyarlılığının %100 olarak saptanması, elde ettiğimiz yüksek duyarlılık oranlarını doğrulamaktadır (108). Bu veriler, amikasinin *E. cloacae* enfeksiyonlarında halen etkili bir terapötik seçenek olduğunu göstermektedir. Gentamisin duyarlılığı incelendiğinde ise çalışmamızda üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık %77, üriner sistem örneklerinde ise %84 olarak saptanmıştır. Etiyopya’da Alemayehu ve ark. tarafından Ocak-Haziran 2023 tarihlerinde bir üniversite hastanesinde çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E. cloacae* suşlarının gentamisine %60 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir (118). Bu oran bizim çalışmamızdan daha düşüktür. Filistin’deki çalışmada gentamisin duyarlılığı %87, UCLA 2023 verilerinde üriner sistem dışı izolatlarda %98 olarak raporlanmıştır (117,108). Çalışmamızın gentamisin duyarlılık sonuçları, UCLA’nın verilerinden düşük, ancak Etiyopya’dan daha yüksek ve Filistin’deki sonuçlardan ise

biraz daha düşüktür. Üriner sistem enfeksiyonlarında değerlendirilen tobramisin duyarlılığı ise çalışmamızda %76 olarak bulunmuştur. Bu oran, Filistin’de bildirilen %93 ve UCLA’nın 2023 verilerinde üriner sistem dışı izolatlarda belirtilen %98 oranından düşüktür (117,108). Amikasin duyarlılık oranının yüksek olması, ampirik tedavide bu ajanın diğer iki ajana göre öncelikli olarak tercih edilmesini daha uygun kılmaktadır.

Bu çalışmada *E. cloacae* izolatlarının piperasilin-tazobaktam duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %59, üriner sistem örneklerinde ise %71 olarak saptanmıştır. Geçen beş yıllık ortalama değerlere göre değişiklik görülmemiştir. Bu oranlar incelendiğinde, literatürdeki veriler ile farklılıklar gözlenmiştir. CHINET verilerine göre piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %80 olarak rapor edilmiştir (116). Filistin çalışmasında ise piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %84 gibi oldukça yüksek bir oranda bulunmuştur (117). Benzer şekilde, UCLA 2023 yılı verilerinde üriner sistem dışı izolatlarda piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %82 olarak bildirilmiştir (108). Çalışmamızda elde edilen piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranlarının bu literatür verilerine göre daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada *E. cloacae* izolatlarında sefalosporinlere yönelik duyarlılık oranları orta seviyelerde saptanmış olup, üriner sistem dışı örneklerde sefepim duyarlılığı %52, seftazidim duyarlılığı %48, seftriakson duyarlılığı ise %48 olarak saptanmıştır. Üriner sistem örneklerinde ise sefiksim duyarlılığı %22, seftriakson duyarlılığı ise %51 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, 2019–2023 dönemi ortalamasına yakın bulunmuştur. Bulgularımız farklı ülkelerden bildirilen literatür verileri ile karşılaştırıldığında genel olarak daha düşük düzeydedir. CHINET sürveyans programının verilerinde sefepim duyarlılığı %76, seftazidim duyarlılığı %73, seftriakson duyarlılığı ise %67 olarak bildirilmiştir (116). Etiyopya’da yapılan çalışmada ise seftazidim duyarlılığı %20 gibi oldukça düşük bir seviyede bulunmuştur (118). UCLA 2023 yılı verilerinde sefepim duyarlılığının %96 olduğu belirtilmiştir (108). Ayrıca VCUHS 2023 yılı verilerinde sefepim duyarlılığı %96, seftriakson duyarlılığı %71 olarak bildirilmiştir (114). Bu verilerle kıyaslandığında, çalışmamızdaki duyarlılık oranlarının oldukça düşük olduğu görülmektedir.

Bulgularımıza göre *E. cloacae* suşlarının karbapenem grubundaki antibiyotiklere duyarlılığı incelendiğinde, üriner sistem dışı izolatlarda ertapenem

duyarlılığının %59, imipenem duyarlılığının %75 ve meropenem duyarlılığının %76 olduğu saptanmıştır. Üriner sistem izolatlarında ise ertapenem duyarlılığı %71, imipenem duyarlılığı %86 ve meropenem duyarlılığı ise %91 olarak bulunmuştur. Bu oranlar genel olarak üriner sistem örneklerinde daha yüksektir. Veriler, son beş yılın kümülatif ortalamasıyla karşılaştırıldığında %5–10 arasında bir düşüş göstermekte olup, bu durum duyarlılık oranlarının düzenli olarak izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürdeki verilerle kıyaslandığında ise CHINET verilerine göre imipenem ve meropenem duyarlılıkları %89 olarak belirtilmiştir (116). UCLA verilerinde imipenem ve meropenem duyarlılık oranlarının %100, ertapenem duyarlılığının ise %95 olduğu bildirilmiştir (108). Bu veriler, özellikle üriner sistem izolatlarında çalışmamızın bulgularıyla benzerlik göstermekte ve karbapenem grubunun etkinliğini desteklemektedir. Elde edilen veriler ışığında, karbapenem grubu antibiyotiklerin *E. cloacae* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak etkinliğini koruduğu görülmekte, ancak özellikle üriner sistem dışı enfeksiyonlarda ertapeneme karşı düşük duyarlılığın göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

Verilerimize göre *E. cloacae* izolatlarının florokinolon grubu antibiyotiklere duyarlılık oranları incelendiğinde, üriner sistem dışı örneklerde siprofloksasin duyarlılığının %66, levofloksasin duyarlılığının ise %70 olduğu belirlenmiştir. Üriner sistem örneklerinde ise siprofloksasin duyarlılığı %58, levofloksasin duyarlılığı ise %62 olarak tespit edilmiştir. Veriler, geçmiş beş yılın kümülatif değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik göstermemektedir. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında ise CHINET verilerinde siprofloksasin duyarlılığı %77 olarak bildirilmiştir (116). Etiyopya'daki bir sağlık merkezinde yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %60 olarak tespit edilmiş olup, çalışmamızdaki oranlara daha yakın bir sonuç sunmaktadır (118). Filistin'deki çalışmada florokinolonların (siprofloksasin ve levofloksasin) duyarlılık oranı %71 bulunmuştur (117). UCLA 2023 yılı verilerinde ise siprofloksasin duyarlılığı %92, levofloksasin duyarlılığı %94 gibi oldukça yüksek düzeyde saptanmıştır (108). Benzer şekilde, VCUHS 2023 verilerinde siprofloksasin duyarlılığı %92 ve levofloksasin duyarlılığı %95 olarak raporlanmıştır (114). Çalışmamızda florokinolon duyarlılık oranlarının literatürde bildirilen bazı

verilere kıyasla daha düşük seviyelerde bulunması, bölgemizde florokinolon kullanımının yaygınlığı ve buna bağlı direnç gelişimi ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada *E. cloacae* izolatlarının ko-trimoksazol duyarlılığı incelendiğinde, üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık oranının %73, üriner sistem örneklerinde ise %69 olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, geçmiş dönem ortalamalarıyla tutarlı bir seyir izlemektedir. Literatür ile karşılaştırıldığında ise Filistin çalışmasında ko-trimoksazol duyarlılığı %65 olarak bulunmuştur (117). UCLA 2023 yılı verilerinde ise ko-trimoksazol duyarlılığı %91 gibi oldukça yüksek bir oranda raporlanmıştır (108). Benzer şekilde VCUHS 2023 verilerinde de bu duyarlılık %82 olarak rapor edilmiştir (114). Çalışmamızdaki ko-trimoksazol duyarlılık oranlarının, literatürde yer alan verilere göre orta düzeyde olduğu görülmektedir. Filistin verilerine göre daha yüksek, ancak ABD verilerine göre daha düşüktür.

5.4. *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

E. coli izolatlarının aminoglikozitlere ait duyarlılık oranları, 2024 yılı bulgularımız ile 2019–2023 yıllarını kapsayan ortalama değerlerle oldukça benzer bulunmuştur. 2024 yılı üriner sistem dışı antimikrobiyal duyarlılık verilerimize göre, *E. coli* suşlarının amikasin duyarlılığı %95, üriner sistem enfeksiyonları için yapılan değerlendirmede ise bu oran %98 olarak kaydedilmiştir. 2024 yılı bulgularımızda üriner sistem dışı antimikrobiyal duyarlılık verilerinde, *E. coli* suşlarının gentamisin duyarlılığı %82 olarak kaydedilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarında ise bu oran %88 olarak belirlenmiştir. Mevcut literatürde, *E. coli* izolatlarının amikasin ve gentamisin duyarlılığı farklı coğrafi bölgelerde değişkenlik göstermektedir. İran’da idrar yolu enfeksiyonlarının 25 yıllık (1991-2015) verilerin incelendiği 90 çalışmayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizde, *E. coli* izolatlarının amikasin duyarlılığı %79, gentamisin duyarlılığı %68 olarak bildirilmiştir (119). Nepal’de yapılan çalışmada iç hastalıkları servisinde yatan hastaların idrar örneklerinde üreyen *E. coli* izolatlarının amikasin duyarlılığı %78 olarak saptanmıştır (120). Çin’de üçüncü basamak bir hastanenin yenidoğan servisinde yatan hastalardan 2014–2019 yılları arasında alınan çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarının gentamisin duyarlılığı %73 olarak bildirilmiştir (121). Zhao ve ark. İran’da idrar örneklerine ait 15 yıllık (2005-2019) verileri içeren 7 çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, *E. coli* izolatlarının amikasin duyarlılığı %83, gentamisin duyarlılığı ise %78 olarak

bildirilmiştir (122). Endonezya’da çeşitli klinik örneklerden izole edilen suşların COVID-19 pandemisi öncesi %58 olarak bildirilen amikasin duyarlılığı, pandemic %71’e yükselmiştir (123). Bu değişim, pandeminin antibiyotik kullanımına ve direnç paternlerine etkisini gözler önüne sermektedir. Hindistan’ın kuzeyinde Kasım 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının amikasin duyarlılığı %77, gentamisin duyarlılığı ise %50 olarak kaydedilmiştir (124). USHIESA 2023 yılı verilerine göre, üriner sistem enfeksiyonlarında amikasin duyarlılığı %85, gentamisin duyarlılığı %74 iken, kan dolaşımı enfeksiyonlarında %91 ve %75 olarak belirlenmiştir (110). UCLA 2023 verilerinde ise 21 yaş üstü yetişkinlerin üriner sistem dışı *E. coli* izolatlarının amikasin duyarlılığı %96, gentamisin duyarlılığı ise %86 olarak bildirilmiştir (108). EARS-Net 2023 sürveys raporunda, Avrupa’da invazif *E. coli* izolatlarının aminoglikozit sınıfındaki antibiyotiklere duyarlılığı %72-95 aralığında rapor edilmiştir (125). Bu geniş aralık, bölgesel farklılıkları ve hastanelerde kullanılan farklı antibiyotik yönetim politikalarını göstermektedir. Bu yüksek oranlar, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında amikasinin etkin bir tedavi seçeneği olmaya devam ettiğini göstermektedir. Uganda’da 2018 yılında ayaktan başvuran hastaların idrar örneklerinde izole edilen suşların gentamisin duyarlılığı yalnızca %13 olarak bildirilmiş olup, bu oran diğer bölgelere kıyasla oldukça düşük olduğu görülmüş ve yazarlar tarafından önceki antibiyotik kullanımı, bölgesel direnç özellikleri gibi nedenlere bağlanılmıştır (126). Gentamisin, diğer aminoglikozidler gibi nefrotoksisite ve ototoksisite riski taşıdığından, dikkatli kullanılmalı ve doz ayarlamaları hastanın böbrek fonksiyonlarına göre düzenlenmelidir (127). Bulgularımızda 2024 yılı üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli* suşlarının tobramisin duyarlılığı %81 olarak belirlenmiştir. *E. coli* izolatlarının tobramisin duyarlılığı, diğer iki ajan gibi farklı çalışmalarda örnek türlerine ve bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. İran’da idrar örneklerine ait yedi çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, *E. coli* izolatlarının tobramisin duyarlılığı %89 olarak bildirilmiştir (122). UCLA 2023 verilerinde tobramisin duyarlılığı %85 olarak saptanmıştır (108). USHIESA 2023 yılı verilerine göre *E. coli*’nin üriner sistem enfeksiyonlarında tobramisin duyarlılığı %49, kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise %60 olarak belirlenmiştir (110). Bu veriler, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında tobramisine karşı gelişen yüksek direnç oranlarını

ortaya koymaktadır ve tobramisin etkinliğinin sınırlı olabileceğini, ancak üriner enfeksiyonlarda hala etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Bulgularımızda 2024 yılı üriner sistem dışı antimikrobiyal duyarlılık verilerine göre, *E. coli* suşlarının amoksisilin-klavunat (ko-amoksilav) duyarlılığı %24 olarak belirlenmiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarında ise, bu oran %48 olarak kaydedilmiştir. Bu oranlar, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine ait ortalama duyarlılık oranlarında olduğu gibi, geçmiş beş yılın ortalamasıyla paralellik göstermektedir. Bu veriler, ko-amoksilavın üriner sistem dışındaki enfeksiyonlarda oldukça düşük bir etkinliğe sahip olduğunu, ancak üriner enfeksiyonlarda görece daha yüksek duyarlılığa sahip olabileceğini göstermektedir. Uganda’da gerçekleştirilen bir araştırmada, *E. coli* suşlarının ko-amoksilava duyarlılığı %37 olarak bildirilmiştir (126). Çin’de yapılan bir çalışmada, ko-amoksilav duyarlılığı %72 olarak saptanmıştır (121). Endonezya’da yapılan bir çalışmada, COVID-19 pandemisi öncesinde ko-amoksilav duyarlılığı %18 iken, pandemi sırasında %14 olarak ölçülmüş, duyarlılıkta düşüş yaşanmıştır (123). Hindistan’ın kuzeyinde yapılan bir çalışmada, ko-amoksilav duyarlılığı %13 olarak belirlenmiştir (124). UCLA 2023 verilerinde ise, üriner sistem dışı izolatlarının ko-amoksilav duyarlılığı %68 olarak belirtilmiştir (108). USHIESA 2023 yılı verilerine göre *E. coli*’nin üriner sistem enfeksiyonlarında ko-amoksilav duyarlılığı %38, kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise %33 olarak raporlanmıştır (110). 2024 yılına ait verilerimiz incelendiğinde, *E. coli* izolatlarının ampisiline karşı üriner sistem dışı enfeksiyonlarda duyarlılığının %8, üriner sistem enfeksiyonlarında ise %25 gibi düşük bir seviyede olduğu saptanmıştır. Bu oranlar, 2019-2023 ortalama değerlerimizle örtüşmektedir. İran’da gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analizde, ampisilin duyarlılığının %15 gibi oldukça düşük düzeylerde olduğu belirtilmiştir (119). Yine İran’da farklı bölgelerden derlenen yedi çalışmanın meta analizinde, ampisilin duyarlılığının %25 seviyesinde olduğu bildirilmiş olup, bu durum direnç sorununun İran genelinde de yaygın olduğunu göstermektedir (122). Nepal’de gerçekleştirilen bir çalışmada ise üropatojenik *E. coli* izolatlarının ampisilin duyarlılığının daha yüksek bir oranda, %49 seviyesinde bulunduğu belirtilmiştir (120). Benin’de Mart 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında yapılan çeşitli hastanelerden toplanılan idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *E. coli* izolatlarının ampisiline karşı tam direnç (%0 duyarlılık) gösterdiği bildirilmiştir (128). Bu bulgular, antibiyotik direncindeki coğrafi

varyasyonun önemini açıkça ortaya koymaktadır. EARS-Net sürveyans raporunda aminopenisilin (amoksisilin/ampisilin) duyarlılığı %31-67 arasında rapor edilmiştir (125). Bu sonuçlar da Avrupa genelinde olduğu gibi Türkiye’de de ampisilin kullanımının ciddi ölçüde sınırlandığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, ampisilin tek başına kullanımının klinik etkinlik açısından oldukça sınırlı olduğunu ve direnç sorununun derinleştiğini vurgulamaktadır. Bulgularımızda 2024 yılı üriner sistem dışı antimikrobiyal duyarlılık verilerine göre, *E. coli* suşlarının ampisilin-sulbaktama duyarlılığı %30 olarak belirlenmiştir. VCUHS 2023 yılına ait antibiyogram verilerinde *E. coli* izolatlarının ampisilin-sulbaktam duyarlılığı %84 gibi yüksek bir düzeyde rapor edilmiştir. USHİESA 2023 verilerine göre üriner sistem enfeksiyonlarında ampisilin-sulbaktam duyarlılığı %30 olarak raporlanmıştır (110). Bu veriler, ampisilin-sulbaktamın *E. coli* enfeksiyonlarında etkinliğinin oldukça sınırlı olduğunu göstermektedir. 2024 yılı üriner sistem dışı antimikrobiyal duyarlılık verilerimize göre, *E. coli* suşlarının piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %61 olarak rapor edilmiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarında ise, bu oran %81 olarak kaydedilmiştir. Hindistan’ın kuzeyinde yapılan bir çalışmada, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %38 olarak belirlenmiştir (124). UCLA 2023 verilerine göre 21 yaş üstü yetişkinlerin üriner sistem dışı örneklerinde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %91 olarak verilmiştir (108). USHİESA 2023 verilerine göre *E. coli*’nin üriner sistem enfeksiyonlarında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %62, kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise %59 olarak bildirilmiştir (110). Bu veriler, piperasilin-tazobaktamın üriner sistem enfeksiyonlarında hala etkili bir seçenek olduğunu, ancak sistemik enfeksiyonlarda daha düşük duyarlılık oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Bulgularımızda, *E. coli* izolatlarının sefalosporinlere karşı duyarlılığı incelendiğinde üriner sistem dışı enfeksiyonlarda sefepim duyarlılığı %29, seftazidim %21, seftriakson %25; üriner sistem kaynaklı enfeksiyonlarda sefiksim duyarlılığı %40, seftriakson duyarlılığı ise %53 olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında değerlerimiz benzer veya düşüktür. İran’da yapılan kapsamlı bir meta-analizde *E. coli* izolatlarının sefiksim duyarlılığı %55 olarak rapor edilmiştir (119). Endonezya’da COVID-19 pandemisi öncesi dönemde sefiksim duyarlılığı %31 iken, pandemi sırasında bu oran %34 seviyesinde saptanmıştır (123). USHİESA 2023 verilerine göre *E. coli*’nin üriner sistem enfeksiyon kaynaklı izolatlarının sefepime

duyarlılığı %33, kan dolaşım enfeksiyonları izolatlarının ise %35 olarak raporlanmıştır (110). UCLA 2023 verilerine göre *E. coli'nin* sefepim duyarlılığı %77, seftazidime duyarlılığı %78 olarak bildirilmiştir (108). USHIESA 2023 verilerine göre *E. coli'nin* üriner sistem enfeksiyonlarında seftazidim duyarlılığı %23, kan dolaşım enfeksiyonlarında %34 olarak raporlanmıştır (110). EARS-Net 2023 sürveyans raporunda, Avrupa'da invazif *E. coli* suşlarının üçüncü nesil sefalosporinlere (sefotaksim/seftriakson/seftazidim) duyarlılığı %63-94 arasında değişmektedir (125). İran'da yapılan kapsamlı bir meta-analize göre, *E. coli'nin* seftriakson duyarlılığı %58 olarak bildirilmiştir (119). Nepal'de yapılan bir çalışmada, seftriakson duyarlılığı %60 olarak belirlenmiştir (120). Uganda'da yapılan bir araştırmada, seftriakson duyarlılığı %45 olarak rapor edilmiştir (126). Çin'de bir yenidoğan servisinde yapılan çalışmada, seftriakson duyarlılığı %37 olarak belirlenmiştir (121). İran'ın çeşitli bölgelerinden yapılan yedi çalışmanın meta-analizine göre, seftriakson duyarlılığı %61 olarak bildirilmiştir (122). Endonezya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 öncesi seftriakson duyarlılığı %21, pandemi sırasında %29 olarak ölçülmüştür (123). Benin'de yapılan bir çalışmada, seftriakson duyarlılığı gözlenmemiştir, yani tamamen dirençli bulunmuştur (128). Hindistan'ın kuzeyinde yapılan bir çalışmada, seftriakson duyarlılığı %17 olarak saptanmıştır (124). VCUHS raporuna göre, seftriakson duyarlılığı %90 olarak bildirilmiştir (114). UCLA 2023 verilerine göre seftriakson duyarlılığı %72 olarak belirlenmiştir (108). USHIESA 2023 verilerine göre *E. coli'nin* üriner sistem enfeksiyonlarında seftriakson duyarlılığı %29, kan dolaşım enfeksiyonlarında %34 olarak bildirilmiştir (110).

Bulgularımızda, 2024 yılı verilerine göre *E. coli* izolatlarında ertapenem duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %70, üriner sistem enfeksiyonlarında ise %87 olarak saptanmıştır. Üriner sistem dışı enfeksiyonlarda imipenem ve meropenem duyarlılık oranları sırasıyla %85 ve %90 iken, üriner sistem enfeksiyonlarında bu oranlar %95 ve %97 düzeyindedir. Bu veriler, 2019–2023 yıllarını kapsayan döneme ait ortalama duyarlılık oranlarıyla benzerlik göstermektedir. *E. coli* enfeksiyonlarında karbapenem grubu antibiyotiklerin, özellikle imipenem ve meropenem duyarlılığının genel olarak yüksek olduğu görülmektedir. Farklı ülkelerden bildirilen verilere göre imipenem duyarlılığı genellikle %57 ile %100, meropenem duyarlılığı ise %37 ile %100 arasında değişmektedir. İran'da yapılan 25 yıllık verilerin incelendiği ve 90

çalışmanın dahil edildiği meta analizde imipenem duyarlılığı %86 olarak belirlenmiştir (119). Benzer coğrafyada yapılan yedi çalışmanın dahil edildiği diğer meta analiz çalışmasında imipenem karşı duyarlılık %90 olarak raporlanmıştır (122). Nepal'de yürütülen çalışmada meropenem duyarlılığı %80 bulunmuştur (120). Benzer şekilde Uganda'daki araştırmada imipenem duyarlılığının %99 gibi oldukça yüksek bir seviyede olduğu belirtilmiştir (126). Çin'deki bir yenidoğan servisinde gerçekleştirilen çalışmada da meropenem duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (121). Diğer taraftan Hindistan'da yapılan çalışmada imipenem duyarlılığının %57, meropenem duyarlılığının ise daha düşük seviyede, %37 olduğu bildirilmiş olup bölgesel direnç artışı dikkat çekmektedir (124). ABD kaynaklı verilerden VCUHS 2023 yılı verilerinde meropenem duyarlılığı %99 olarak bildirilmiştir (114). UCLA 2023 verilerinde de ertapenem, imipenem ve meropenemden oluşan karbapenemlerin toplam duyarlılığı yine %99 seviyesinde olduğu belirtilmiştir (108). EARS-Net sürveyans raporunda karbapenem (imipenem/meropenem) duyarlılığı %98-100 gibi çok yüksek oranlarda bulunmuştur (125). USHİESA 2024 raporunda ise, imipenem ve meropenem duyarlılığı üriner sistem enfeksiyonlarında %85, kan dolaşımı enfeksiyonlarında %86 seviyesinde olduğu belirtilmiştir (110). Bu yüksek oranlar, karbapenem grubunun özellikle klinik anlamda ciddi *E. coli* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde güçlü seçenekler olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak imipenem ve meropenem gibi karbapenemlerin genel olarak yüksek duyarlılık oranlarına sahip olduğu görülmekle birlikte, bazı bölgelerde direnç artışının başlamış olması uyarıcı niteliktedir. Bu antibiyotiklerin kullanımında dikkatli davranılmalı ve direnç gelişimini önlemek amacıyla antibiyotik yönetim stratejilerinin dikkatle uygulanması gerekmektedir. Ayrıca bölgesel duyarlılık profillerinin düzenli olarak izlenmesi, tedavi yaklaşımlarının güncellenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

E. coli enfeksiyonlarında florokinolon grubundan siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılık oranları, bölgelere ve klinik örneklerle göre büyük değişkenlik göstermektedir. Genel olarak duyarlılığın orta düzeyde olduğu gözlenmiştir ve bu durum ampirik tedavi açısından dikkat çekicidir. 2024 yılına ait kendi kurumunuzun antibiyogram raporlarında da *E. coli* izolatlarının siprofloksasin ve levofloksasine duyarlılığı sınırlı düzeydedir. Üriner sistem dışı enfeksiyonlarda siprofloksasin duyarlılığı %26, levofloksasin duyarlılığı %32 iken, üriner sistem

enfeksiyonlarında siprofloksasin duyarlılığı %50, levofloksasin duyarlılığı ise %56 oranında bulunmuştur. Bu oranlar, 2019–2023 dönemine ait ortalama verilerle örtüşmektedir. İran’da gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analizde *E. coli* izolatlarının siprofloksasin duyarlılığı %72 bulunmuştur (119). Yine İran’dan farklı bölgelerden 7 çalışmanın dahil edildiği meta analizde ise siprofloksasin duyarlılığının %50 gibi orta düzeyde olduğu belirtilmiştir (122). Çin’de yenidoğan servisinde yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %67 olarak bulunmuştur (121). Uganda’da yapılan bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %38 düzeyinde rapor edilmiştir (126). Benzer olarak Benin’deki çalışmada ise siprofloksasin duyarlılığı %30, levofloksasin duyarlılığı %42 bulunmuştur (128). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise siprofloksasin duyarlılığı dramatik derecede düşük (%4) rapor edilmiştir(124). ABD kaynaklı veriler incelendiğinde ise, VCUHS 2023 verilerinde *E. coli* izolatlarında siprofloksasin duyarlılığı %80, levofloksasin duyarlılığı ise %82 gibi nispeten yüksek düzeylerde saptanmıştır (114). UCLA 2023 yılı verilerinde ise üriner sistem dışı *E. coli* izolatlarında siprofloksasin duyarlılığı %64, levofloksasin duyarlılığı ise %66 olarak belirlenmiştir (108). 2023 yılı verilerini içeren 2024 yılı EARS-Net sürveyans raporunda florokinolon (siprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin) duyarlılığının %57-90 arasında değiştiği belirtilmektedir (125). USHIESA 2023 yılı verilerine göre ise *E. coli*’nin siprofloksasin duyarlılığı hem üriner hem de kan dolaşımı enfeksiyonlarında oldukça düşük (%30) olarak bulunmuştur (110). Sonuç olarak, siprofloksasin ve levofloksasin gibi florokinolon antibiyotiklerinin *E. coli* enfeksiyonlarında duyarlılık düzeyleri orta ile düşük arasında değişmekte olup, bölgesel farklılıklar göz önünde bulundurularak, ampirik tedavide kullanılmalarının dikkatli ve kısıtlı şekilde planlanması gerekmektedir. yerel verilerin takip edilmesi ve buna göre tedavi protokollerinin güncellenmesi önemle önerilmektedir.

2024 yılı verilerimize göre, *E. coli* izolatlarında ko-trimoksazole karşı duyarlılık, üriner sistem dışı enfeksiyonlarda %42, üriner sistem enfeksiyonlarında ise %61 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, geçmiş yıllara ait kümülatif değerlerle yakın düzeydedir. İran’da gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analizde *E. coli* izolatlarının ko-trimoksazol duyarlılığı %36 gibi düşük bir düzeyde raporlanmıştır (119). Nepal’de yapılan araştırmada ise bu antibiyotige duyarlılık %54 oranında bulunmuştur (120). Uganda’da gerçekleştirilen çalışmada ise *E. coli*’nin ko-trimoksazol duyarlılığı çok

düşük bir oranla (%7) sınırlı kalmış, bu durum Afrika bölgesindeki ciddi direnç sorununun altını çizmektedir (126). VCUHS 2023 yılına ait verilerinde *E.coli* izolatlarında ko-trimoksazol duyarlılığı %72 olarak rapor edilmiştir (114). UCLA 2023 yılı verilerinde ise bu oran %60 düzeyindedir (108). Bu sonuçlar ABD’de nispeten daha iyi ancak halen dikkatli olunmasını gerektiren seviyelerde duyarlılık oranlarını göstermektedir. Bu veriler, antibiyotik direncinin lokal koşulların takibini zorunlu kıldığını ve ampirik tedavide ko-trimoksazol kullanımının sınırlı etkinliğini ortaya koymaktadır. Duyarlılık oranlarının çoğu bölgede düşük veya orta seviyelerde bulunması, klinik kullanımının ampirik tedavide sınırlı hale geldiğini göstermektedir.

Altı yıllık verilerimize göre *E. coli* izolatlarının üriner sistem enfeksiyonlarında nitrofurantoin duyarlılığı %94-97 aralığında yüksek saptanmıştır. İran’da yapılan 25 yıllık 90 çalışmanın dahil edildiği kapsamlı bir meta analiz çalışmasında, *E. coli* izolatlarının nitrofurantoin duyarlılığı %82 olarak rapor edilmiştir (119). İran’da başka bir meta-analizde ise 7 çalışmanın dahil edildiği 15 yıllık verilerde bu oran %94 gibi oldukça yüksek bir düzeyde bildirilmiştir (122). Nepal’deki çalışmada ise bu oran biraz daha düşük olmakla birlikte yine de orta düzeyde, %72 olarak tespit edilmiştir (120). Uganda’dan elde edilen verilerde de nitrofurantoin duyarlılığı %74 düzeyindedir (126). Hindistan’ın kuzeydoğu bölgesinden bildirilen bir araştırmada nitrofurantoin duyarlılığının %50 gibi daha düşük-orta düzeyde olduğu belirtilmiştir (124). VCUHS 2023 yılı verilerine göre ise nitrofurantoin duyarlılığı oldukça yüksek (%98) bulunmuştur. Nitrofurantoin, *E. coli* kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında genel olarak etkili görünmekle birlikte, bazı ülkelerde bildirilen düşük duyarlılık oranları nedeniyle ampirik tedavide dikkatle değerlendirilmelidir.

Altı yıllık verilerimize göre *E. coli* izolatlarının fosfomisine duyarlılığı genel olarak yüksek(%96-97) bulunmuştur. Endonezya’da COVID-19 pandemisi öncesinde yapılan çalışmada disk difüzyon yöntemiyle test edilen *E. coli* izolatlarının fosfomisine duyarlılığı %70 olarak rapor edilirken, pandemi sürecinde bu oranın %85’e yükseldiği bildirilmektedir (123). Bu artış pandeminin antibiyotik kullanım politikaları üzerindeki dolaylı etkileri veya antibiyotik kullanım alışkanlıklarındaki değişimlere bağlı olarak gelişmiş olabilir. VCUHS 2023 verilerine göre *E. coli* izolatlarının fosfomisine karşı duyarlılık oranı %98 gibi oldukça yüksek bir seviyede bulunduğu belirtilmektedir (114). Bu sonuçlar, fosfomisinin özellikle komplike

olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında etkin bir ampirik tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Yüksek duyarlılık oranlarına rağmen, fosfomisin kullanımı dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır. Fosfomisin *E. coli* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yüksek klinik etkinliğe sahip olduğu ve direnç gelişimini sınırlamak adına uygun kullanımı destekleyen antibiyotik politikalarının önem taşıdığı söylenebilir.

5.5. *Haemophilus influenza* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Bu çalışmada *H. influenza* suşlarının 2022-2024 yıllarını kapsayan verilerde BOS dışı örneklerde ampisilin duyarlılığı %20, ko-amoksilav duyarlılığı ise %45 olarak tespit edilmiş, 2019-2021 yıllarını kapsayan dönemde ise sırasıyla %57 ve %68 olarak tespit edilmiştir. Bu düşüş kümülatif antibiyogram raporlarının yıllık izlenimi açısından önemli bir veri sunmaktadır. Literatürde bildirilen çeşitli çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında belirgin farklılıklar göstermektedir. Japonya’da yapılan bir çalışmada 2019 yılı verilerinde çeşitli klinik örneklerde izole edilen *H. influenza* izolatlarının ampisiline duyarlılığı %36 bulunurken, ko-amoksilav duyarlılığı ise %92 gibi yüksek düzeyde belirlenmiştir (129). Su ve ark. Tayvan’da 2007-2018 yılları arasında gerçekleştirdiği çalışmada, %90’dan fazlası solunum yolu örnekleri olan çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *H. influenza* suşlarının ampisiline duyarlılığı %39 iken, ko-amoksilav duyarlılığı %74 olarak bulunmuştur (130). Etiyopya’da 2013- 16 Eylül 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmaları içeren sistematik derlemede çocuklarda çeşitli klinik örneklerde izole edilen *H. influenza* suşlarının ampisiline duyarlılığı %26 düzeyinde düşük bulunmuşken, ko-amoksilav duyarlılığı %44 düzeyinde nispeten yüksek bulunmuştur (131). McTaggart ve ark. Kanada’da 2014–2018 yılları arasına ait verileri inceledikleri retrospektif çalışmada, invaziv (steril bölgeden alınan) klinik örneklerin değerlendirildiği ve örneklerin %90’a yakınının kan kökenli olduğu bildirilen çalışmada, serolojik olarak tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşlarının ampisiline duyarlılığı %53 ile orta düzeyde bulunurken, ko-amoksiklav’a karşı duyarlılık oranı %100 olarak saptanmıştır (132). Kahramanmaraş’ta 2018-2022 yılları arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olan *H. influenza* suşlarının ampisiline duyarlılığı %25 gibi düşük düzeyde iken, ko-amoksilav duyarlılığı ise %50 olarak belirlenmiş olup çalışmamızın bulgularına yakın düzeydedir (133).

Çalışmamızda elde edilen ampisilin (%20) ve ko-amoksilav (%45) duyarlılık oranlarının, hem önceki döneme göre hem de Japonya, Tayvan ve Kanada gibi ülkelerde bildirilen daha yüksek duyarlılık oranlarına kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu; buna karşın Kahramanmaraş'ta yapılan çalışmayla benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir. Bu durum, *H. influenza* suşlarının antibiyotik duyarlılığında coğrafi farklılıkların önemli bir rol oynadığını ve bölgesel direnç verilerinin tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada BOS dışı örneklerde *H. influenza* suşlarının seftriakson duyarlılığı %63, sefotaksim duyarlılığı %61, sefepim duyarlılığı %50 olarak bulunmuştur. Bu oranlarımız önceki dönemle paralellik göstermektedir. Japonya'da yapılan çalışmada seftriakson ve sefotaksim duyarlılık oranları %100 olarak tespit edilmiştir (129). Tayvan çalışmasında sefotaksim duyarlılığı %99 olarak belirlenmiştir (130). Kanada'da yapılan çalışmada sefepim duyarlılığı %99,9, seftriakson duyarlılığı ise %100 gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir (132). Etiyopya'da gerçekleştirilen derlemede ise seftriakson duyarlılığı %53 olarak bulunmuştur (131). Kahramanmaraş çalışmasında seftriakson duyarlılığı %87 olarak rapor edilmiştir (133). Sonuç olarak, literatürde seftriakson ve sefepim gibi sefalosporinlere karşı genellikle yüksek duyarlılık oranları bildirilmekle birlikte, çalışmamızda sefalosporin grubu antibiyotiklere daha düşük oranlarda duyarlılık gözlenmiştir. Bu durumun hastanemizde veya bölgemizde üst solunum yolu enfeksiyonu kliniği olan kişilere ampirik tedavide gereksiz antibiyotik kullanımı gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Bulgularımızda *H. influenza* izolatlarının BOS dışı örneklerde imipeneme duyarlılık oranı %84, meropeneme duyarlılık oranı ise %97 olarak tespit edilmiştir. Önceki yıllara göre imipeneme duyarlılığı %4, meropeneme duyarlılığı ise %15 artış göstermiştir. Japonya'da yapılan çalışmada *H. influenza* izolatlarının meropeneme duyarlılığı %100 olarak belirlenmiştir (129). Kanada'da gerçekleştirilen araştırmada, meropeneme duyarlılığı %100 olarak saptanırken, imipeneme duyarlılığı %99,5 gibi çok yüksek bir oranda bildirilmiştir (132). Kahramanmaraş'ta gerçekleştirilen bir çalışmada meropeneme duyarlılık oranı %89, imipeneme duyarlılık oranı ise %88 olarak bildirilmiştir (133). Çalışmamız ve literatürdeki bulgular karşılaştırıldığında, *H. influenza* izolatlarının karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yüksek duyarlılık

gösterdiği görülmektedir. Genel olarak karbapenemlerin yüksek duyarlılık oranları nedeniyle, direnç sorunu yaşanan beta-laktam antibiyotiklerin yerine ciddi enfeksiyonlarda alternatif tedavi olarak önerilebileceği ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada BOS dışı örneklerde *H. influenza* suşlarının levofloksasine duyarlılık oranı, 2022-2024 yıllarını kapsayan dönemde %79 olarak saptanmış olup, önceki dönem olan 2019-2021 verilerinde tespit edilen %45'lik orana kıyasla belirgin bir artış göstermiştir. Bu artış, ilgili antibiyotiğe karşı direnç gelişiminin azalmış olabileceğini ya da kullanım politikalarındaki değişikliklerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Japonya'daki çalışmada levofloksasine duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (129). Tayvan'da gerçekleştirilen araştırmada levofloksasine duyarlılığı yaklaşık %90 olarak belirlenmiştir (130). Kanada çalışmasında florokinolon grubundan levofloksasin duyarlılığı %99,5 gibi yüksek oranda tespit edilmiştir (132). Kahramanmaraş'ta gerçekleştirilen çalışmada levofloksasin duyarlılığı %93 olarak raporlanmıştır (133). Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen %79 düzeyindeki levofloksasin duyarlılığı, literatürde bildirilen bazı çalışmalarda yer alan daha yüksek oranlarla karşılaştırıldığında görece düşük olmakla birlikte; önceki dönem verimizdeki %45'lik duyarlılık oranına kıyasla yüksek bir artış göstermesi bakımından olumlu bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Bu artış, florokinolon grubunun özellikle direnç gelişiminin gözlemlendiği diğer antibiyotiklere alternatif olarak düşünülebileceğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada *H. influenza* suşlarının ko-trimoksazole duyarlılık oranı, BOS dışı örneklerde %56 olarak bulunmuştur. Önceki dönemde ise %45 olarak tespit edilmiştir. Tayvan'da yapılan çalışmada *H. influenza* suşlarının ko-trimoksazol duyarlılığı yaklaşık %43 olarak belirlenmiştir (130). Bu bulgu, çalışmamızdaki güncel %56'lık duyarlılığa göre biraz daha düşük olmakla önceki dönemle paralellik göstermektedir. Kanada'daki çalışmada *H. influenza* suşlarının ko-trimoksazole duyarlılığı %72,6 olarak raporlanmıştır (132). Bu oran bizim verilerimizden daha yüksektir.. Etiyopya'da yapılan sistematik derlemede ise suşlarının ko-trimoksazol duyarlılığı %68 gibi orta düzeyde bulunmuştur (131). Bu oran, bizim sonuçlarımızdan yüksektir, bu durum coğrafi bölgelere göre direnç profillerinin değişkenlik gösterebildiğini göstermektedir. Kahramanmaraş'ta gerçekleştirilen çalışmada *H. influenza* suşlarının ko-trimoksazole duyarlılığı %40 gibi düşük bir düzeyde

bildirilmiştir (133). Bu oran, çalışmamızın güncel verilerine kıyasla daha düşük olmakla birlikte, önceki dönem verilerimizle karşılaştırıldığında nispeten düşük kalmaktadır. Ayrıca söz konusu çalışmanın 2018-2022 yıllarını kapsaması, ülkemizde hem zamana bağlı direnç gelişimini hem de bölgesel farklılıkların antibiyotik duyarlılığı üzerinde önemli etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen ko-trimoksazol duyarlılık oranı literatürdeki verilerine göre benzer veya daha düşük olmakla birlikte orta seviyelerde seyretmektedir. Bu durum, suşlarının ko-trimoksazol kullanımında dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

5.6. *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Bulgularımızda 2024 yılı üriner sistem örneklerinde *K. pneumoniae* izolatlarının amikisine, gentamisine ve tobramisine sırasıyla %90, %81 ve %62 oranında duyarlılık saptanmıştır. Üriner sistem dışı örneklerde ise amikisine %70, gentamisine %62 oranında duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu oranlar, 2019-2023 yıllarını kapsayan verilerin ortalama değerleri ile benzer düzeydedir. USHİESA 2023 verileriyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu söylenilebilir; çünkü bu rapora göre üriner sistem enfeksiyonlarında *K. pneumoniae* izolatlarının amikisine %42, gentamisine %47, tobramisin ise %16, pnömoni tanılı hastalarda sırasıyla %44, %43, %19 oranında duyarlılık bildirilirken, kan dolaşımı enfeksiyonu tanılı hastalarda ise sırasıyla %59, %52, %25 olarak bildirilmiştir (110). Bu oranlar aynı zamanda örnek türünün kümülatif antibiyogram profili üzerindeki etkisini de göstermektedir. ABD'ye ait UCLA 2023 verilerinde 21 yaş üstü yetişkin hastaların üriner sistem dışı örneklerinde *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin duyarlılığı %97, gentamisin duyarlılığı %89, tobramisin duyarlılığı %85; VCUHS 2023 verilerinde gentamisin duyarlılığı %92 olup, her iki merkezde de aminoglikozitlere karşı yüksek düzeyde duyarlılık oranları bildirilmiştir. (108,114). Avrupa'da EARS-Net 2023 verilerine göre invazif *K. pneumoniae* izolatlarının aminoglikozitlere (gentamisin/ netilmisin/ tobramisin) duyarlılığı ülkeler arasında büyük farklılık göstermekte ve %35 ile %100 arasında değişmektedir (125). Çin'de ISPED programı kapsamında 2016-2020 yılları arasında pediatrik hastalara ait verilerin incelendiği araştırmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* suşlarının amikisine duyarlılığı %99, gentamisine ise %94 olarak bildirilmiştir (134). Latin Amerika ülkelerinin 2016-2020 yılları arası ATLAS programı verilerinde solunum yolu ile deri

ve yumuşak doku enfeksiyonları etkeni olan *K. pneumoniae* suşlarının gentamisine karşı %62 oranında duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (135). Japonya’da bir şehirde bölgesel ana hastane olan bir tıp merkezinde Hatsuda ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 2018 yılında *K. pneumoniae* izolatlarının amikasinine %100 ve gentamisine %98 oranında duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (136). Fas’ta Nejari ve ark. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) Global Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’nin (GLASS) on bir yıllık (2011-2021) verilerinin incelendiği kapsamlı derlemesinde *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin duyarlılığı %95, gentamisin duyarlılığı %50 olarak belirlenmiştir (137). Nepal’de Pandey ve ark. yaptığı bir çalışmada, başkentte bir hastanede çeşitli klinik örneklerden elde edilen *K. pneumoniae* izolatlarının amikasinine karşı %75, gentamisine karşı %68 ve tobramisinine karşı %64 oranında duyarlılık gösterdiği rapor edilmiştir (104). Bu bulgular, Afrika ve Güney Asya ülkelerinde aminoglikozit direncinin daha değişken olabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda elde edilen nispeten yüksek amikasin ve gentamisin duyarlılık oranları, USHİESA ortalamalarının üzerinde olup, bazı uluslararası bölgelerde bildirilen değerlerle de paralellik göstermektedir. Bu sonuçlar, aminoglikozitlerin özellikle amikasin olmak üzere seçilmiş vakalarda etkili tedavi seçeneği olabileceğini ve kurumumuzda bu antibiyotik grubunun kontrollü kullanımının direnç gelişimini sınırlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki 2024 verilerinde *K. pneumoniae* izolatlarının beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri kombinasyonlarına karşı duyarlılıkları, üriner sistem örneklerinde ko-amoksilava %41, piperasilin-tazobaktama %55 olarak saptanmıştır. Ampisilin-sulbaktam ise sadece üriner sistem dışı örneklerde değerlendirilmiş olup, bu örneklerde duyarlılık oranı %12 olarak bulunmuştur. Üriner sistem dışı örneklerde ko-amoksilav ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığı sırasıyla %11 ve %21 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, önceki beş yıla ait kümülatif ortalama değerlerle büyük ölçüde benzer saptanmıştır. USHİESA 2023 verileri, üriner sistem ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında izolatların ko-amoksilav duyarlılığını sırasıyla %16 ve %13, piperasilin-tazobaktam duyarlılığını ise %15 ve %17 olarak belirtmiştir. (110). UCLA 2023 verilerinde 21 yaş üstü yetişkin hastaların üriner sistem dışı izolatlarına ko-amoksilav için %80, piperasilin-tazobaktam için %85 oranlarında duyarlılık oranları bildirilmiştir (108). VCUHS 2023 verilerinde ampisilin-sulbaktam için %79,

piperasilin-tazobaktam için %94 oranlarında duyarlılık oranları bildirilmiştir (114). Çin’de ISPED çalışmasında izolatlar ampisilin-sulbaktama %52, piperasilin-tazobaktama ise %95 oranında duyarlılık göstermiştir (134). ATLAS programında piperasilin-tazobaktam için %62 oranında duyarlılık raporlanmıştır (135). Japonya’daki çalışmada ampisilin-sulbaktam için %84, piperasilin-tazobaktam için duyarlılık oranı %98 olarak bulunmuştur (136). Fas’ta yapılan bir çalışmada ko-amoksilav için %37 oranında duyarlılık saptanmıştır (137). Nepal’de yapılan çalışmada ko-amoksilav %59, piperasilin-tazobaktam ise %79 oranında duyarlılık bildirilmiştir (104). Bu veriler, ABD, Çin ve Japonya gibi ülkelerde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin halen etkili bir seçenek olduğunu gösterirken; Türkiye, bazı Avrupa ülkeleri ve Afrika bölgelerinde bu ajanlara karşı direnç gelişiminin ciddi boyutlara vardığını göstermektedir. Ampisilin-sulbaktam ve ko-amoksilav için gözlenen düşük duyarlılık oranları, bu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve ESBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarının varlığı ile ilişkili olabilir. Piperasilin-tazobaktamın da ESBL ve karbapenemaz üreten suşlara karşı etkinliğinin azalmış olması, bu ajanların özellikle hastane enfeksiyonlarında kombinasyon tedavileri ile değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Bulgularımızda 2024 yılına ait *K. pneumoniae* izolatlarının sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, örnek tipine göre değişiklik göstermektedir. Üriner sistem örneklerinde izolatların seftriaksona %36, sefiksim %35 oranında duyarlılık saptanırken; üriner sistem dışı örneklerde seftriakson ve sefepime %14, seftazidime %12 oranında duyarlılık saptanmıştır. Bu oranlarda önceki grup antibiyotikler gibi önceki dönemlerle benzer düzeydedir. USHİESA 2023 verilerine göre üriner sistem ve kan dolaşım enfeksiyonutani hastalarda *K. pneumoniae* izolatlarının seftriakson duyarlılığı %11–13, seftazidim %8–12, sefepim ise %11–13, seviyelerindedir (110). Bu oranlar, üriner sistem dışı izolatlarla benzer ama üriner sistem izolatların duyarlılık oranlarına göre düşüktür. ABD kaynaklı UCLA ve VCUHS 2023 verilerine göre seftriakson duyarlılığı %76–88, seftazidim %78, sefepim ise %77–93 olarak raporlanmıştır (108,114). Avrupa’da EARS-Net 2023 raporu 3.kuşak sefalosporinlere (sefotaksim/seftriakson/seftazidim) karşı duyarlılık oranlarının ülkelere %29–95 arasında değiştiğini göstermektedir (125). Çin’den bildirilen ISPED çalışmasında, *K. pneumoniae* suşlarının sefepime %77, seftazidime %73 oranında duyarlılık gösterdiği

bildirilmiştir (134). ATLAS verilerine göre ise bu oranlar sırasıyla seftriakson için %54, seftazidim için %53'tür (135). Japonya çalışmasında sefalosporin (seftazidim, sefepim, seftriakson) duyarlılığı %96–97 arasında bildirilmiştir (136). Fas'ta yapılan çalışmada seftriakson için %41, seftazidim için %38 oranında duyarlılık saptanmıştır (137). Nepal'de yapılan çalışmada seftriakson duyarlılık oranı %66, seftazidim %64 ve sefepim %68 düzeyindedir (104). Bu veriler, sefalosporin duyarlılığının ülkeden ülkeye ciddi değişiklikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda özellikle üriner sistem dışı örneklerde seftriakson, seftazidim ve sefepim duyarlılıklarının düşük olması, ESBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarının yaygınlığını düşündürmektedir. Sefiksim ve seftriakson gibi ajanlar, üriner sistem enfeksiyonlarında daha yüksek duyarlılık oranlarıyla dikkat çekse de, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda bu antibiyotiklerin monoterapi olarak kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu gruptaki antibiyotiklerin, tedavi öncesi duyarlılık testleri ile desteklenmesi ve mümkünse kombinasyon tedavileriyle kullanılması önerilmektedir.

Bulgularımızda 2024 yılı *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenem grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları üriner sistem örneklerinde ertapenem için %67, imipenem için %76, meropenem için %79 olarak saptanmıştır. Üriner sistem dışı örneklerde ise bu oranlar ertapenem için %29, imipenem için %33 ve meropenem için %36'dır. İlgili duyarlılık oranları, 2019–2023 aralığındaki ortalama verilerle büyük ölçüde tutarlıdır. Ancak yıl bazında veriler incelendiğinde üriner sistem dışı örneklerde karbapenemlere karşı duyarlılık oranının giderek azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. USHIESA 2023 verilerine göre imipenem duyarlılığı üriner sistem enfeksiyonlarında %29, kan dolaşımı enfeksiyonlarında %36; meropenem için %27 ve %33 olarak bildirilmiştir (110). İzmir'de bir hastanede 2021 yılında yapılan çalışmada, kan kültürü örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarının ertapenem duyarlılığı %18, meropenem duyarlılığı %26 olarak tespit edilmiştir (138). Bu oranlar, ülke genelindeki ortalamaların da altında olup, karbapenem direncinin ciddi düzeyde olduğunu düşündürmektedir. ABD'de 2023 yılı UCLA verilerine göre imipenem ve meropenem duyarlılığı %97; VCUHS verilerine göre meropenem duyarlılığı %98 düzeyindedir (108,114). ATLAS programında meropenem için %89 oranında duyarlılık bildirilmiştir (135). Japonya'da yapılan çalışmada imipenem %99,7, meropenem ise %100 oranında duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (136). EARS-Net 2023

verilerine göre bu antibiyotiklerin duyarlılık oranları %30 ile %100 arasında değişmektedir (125). Fas'ta yapılan bir çalışmada hem imipenem hem de meropenem için %88 oranında duyarlılık saptanmıştır (137). Nepal'de yapılan çalışmada imipenem için %76, meropenem için %83 ve ertapenem için %71 oranında duyarlılık rapor edilmiştir (104). Benin'de Mart 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında yapılan çeşitli hastanelerden toplanılan idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan izolatların imipenem duyarlılığı %78 olarak belirlenmiştir (128). Bu geniş veri seti, karbapenemlere karşı duyarlılığın ülkeden ülkeye hatta kurumdan kuruma ciddi değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle Türkiye'de ve Afrika ülkelerinde bildirilen düşük duyarlılık oranları, karbapenemlerin ampirik tedavide sıkça tercih edilmesinin yanısıra KPC suşlarının yaygınlığına işaret etmektedir. Bu nedenle, imipenem, meropenem ve ertapenem gibi ajanların ampirik kullanımında dikkatli olunmalı; mümkünse kombinasyon tedavileri ile desteklenmeli ve duyarlılık testleri esas alınarak örnek kaynağı gibi kriterler göz önüne alınarak tedavi yaklaşımları ona göre tercih edilmelidir.

Bulgularımızda 2024 yılına ait *K. pneumoniae* izolatlarının kinolon grubu antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları üriner sistem örneklerinde siprofloksasin için %43, levofloksasin için %45; üriner sistem dışı örneklerde ise sırasıyla %19 ve %22 olarak saptanmıştır. Bu veriler önceki beş yılın ortalama değerleriyle paralellik göstermektedir. USHIESA 2023 verilerinde kinolonlara duyarlılık oranları oldukça düşüktür; siprofloksasin için üriner sistem enfeksiyonlarında %15, kan dolaşımı enfeksiyonlarında %19, pnömoni tanılı hastalarda ise %11 iken, levofloksasin için ise sırasıyla %13, %18 ve %11 duyarlılık oranları bildirilmiştir (110). İzmir'de bir hastanede yapılan çalışmada ise siprofloksasin duyarlılığı yalnızca %10 olarak tespit edilmiştir (138). ABD kaynaklı UCLA ve VCUHS 2023 verilerine göre siprofloksasin duyarlılığı %75 ve %84, levofloksasin duyarlılığı ise %85 ve %90 olarak rapor edilmiştir (108,114). Çin'de ISPED çalışmasında siprofloksasin için %75, levofloksasin için %92 oranında duyarlılık bildirilmiştir (134). ATLAS verilerinde levofloksasin ise %65 oranında duyarlık bildirilmiştir (135). Japonya'da yapılan çalışmada levofloksasin duyarlılığı ise %97 olarak saptanmıştır (136). EARS-Net 2023 verilerine göre bu antibiyotiklere karşı duyarlılık %33 ile %93 arasında değişmektedir (125). Fas'ta yapılan bir çalışmada siprofloksasin ve levofloksasin

duyarlılığı %57 olarak bildirilmiştir (137). Nepal’de yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %68, levofloksasin duyarlılığı ise %69 olarak saptanmıştır (104). Benin’de yapılan çalışmada ise levofloksasin duyarlılığı %50 olarak bulunmuş; siprofloksasine ise duyarlılık saptanmamıştır (128). Çalışmamızda gözlemlenen siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılık oranları, Türkiye ortalamalarının üzerinde olmakla birlikte, birçok ülkeye kıyasla daha düşük seyretmektedir. Özellikle üriner sistem dışı örneklerde bu antibiyotiklere karşı ciddi direnç oranları dikkat çekmektedir. Bu durum, florokinolonların geniş ve kontrolsüz kullanımına bağlı direnç gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, kinolonların ampirik tedavi yerine duyarlılık testi ile desteklenmiş seçici kullanımı daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

Bulgularımızda 2024 yılına ait verilerde *K. pneumoniae* izolatlarının ko-trimoksazole karşı duyarlılık oranı üriner sistem örneklerinde %54, üriner sistem dışı örneklerde ise %42 olarak saptanmıştır. Bu oranlarımızda önceki dönem ortalamaları ile benzer düzeyde saptanmıştır. İzmir’de bir hastanede yapılan çalışmada ise kan kültüründen izole edilen suşlarda ko-trimoksazol duyarlılığı %21 olarak belirlenmiştir (138). ABD’de VCUHS ve UCLA 2023 verilerine göre ko-trimoksazol duyarlılığı sırasıyla %80 ve %73 olarak bildirilmiştir (108,114). Çin’de ISPED çalışmasında %66, Japonya’da yapılan çalışmada ise %91 oranında duyarlılık rapor edilmiştir (134,136). Fas’ta yapılan çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %49; Nepal’de yapılan çalışmada ise %35 olarak bildirilmiştir (137,104). Bu veriler, bazı ülkelerde ko-trimoksazolün hâlâ etkili bir ajan olarak kullanılabildiğini, ancak özellikle Türkiye’de direnç oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda gözlemlenen ko-trimoksazol duyarlılık oranları, Türkiye ortalamalarının üzerinde olsa da, üriner sistem dışı örneklerde %38’e kadar düşmektedir. Bu sonuçlar, bu antibiyotığın yaygın ve kontrolsüz kullanımına bağlı direnç gelişimini desteklemektedir. ko-trimoksazolün ampirik tedavide dikkatli kullanılması ve mümkünse kombinasyon tedavileriyle desteklenmesi veya ADT sonuçlarına göre kullanılması önerilmektedir.

Bulgularımızda 2024 yılı *K. pneumoniae* izolatlarının üriner sistem örneklerinde fosfomisine karşı duyarlılık oranı %84 olarak belirlenmiştir. Referans rehberlerden EUCAST, *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı için otomatize test sistemlerinin kullanılmasını önermemektedir. Fosfomisin, özellikle *E. coli*’nin etken olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında etkili bir tedavi

seçeneği olarak değerlendirildiğinden, antibiyotik duyarlılık test yönteminin doğru ve özenle seçilmesi büyük önem taşımaktadır. Türkiye'de, Semerci ve ark. İstanbul'da Mayıs 2018 ile Mayıs 2019 Tarihleri arasında gerçekleştirdiği çalışmada, agar dilüsyon, gradient test ve disk difüzyon yöntemleriyle test edilen fosfomisin etkinliği idrar örneklerinden izole edilen tüm ESBL-pozitif *K. pneumoniae* suşlarında %88, hem ESBL hem de karbapenemaz pozitif olan izolatlarda ise bu oran %85 olarak tespit edilmiştir (139). Bixby ve arkadaşları tarafından 2013–2016 ile 2022–2023 yılları arasında ABD'nin beş farklı bölgesinden toplanılan 262 adet *K. pneumoniae* izolatlarının fosfomisin duyarlılığı değerlendirilmiş; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ile EUCAST tarafından yalnızca *E. coli* için tanımlanmış kırılma noktaları, *K. pneumoniae* türüne uyarlanarak yorumlanmıştır. Agar dilüsyon (AD) yöntemi ile yapılan testlerde izolatların %77.5'i CLSI kriterlerine göre fosfomisine duyarlı olarak değerlendirilirken, aynı izolatlarda bu oran sıvı mikrodilüsyon (SMD) ile %50.8 olarak saptanmıştır. EUCAST kriterlerine göre ise her iki yöntemde fosfomisin duyarlılığı sırasıyla %8.4 (AD) ve %3.8 (SMD) olarak bulunmuştur (140). Aynı ülkede, Teksas eyaletinde Dombach ve arkadaşları tarafından bir askeri hastanenin Aralık 2016 ile Temmuz 2017 tarihleri arasındaki verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada, AD yöntemi ile test edilen fosfomisin etkinliği idrar örneklerinden izole edilen ESBL-negatif *K. pneumoniae* suşlarında %38; ESBL-pozitif suşlarında ise %36 olarak saptanmıştır (141). Buna karşın Japonya çalışmasında izolatların fosfomisin duyarlılığı yalnızca %25 olarak bildirilmiştir (136). Fosfomisinin, ESBL ve karbapenemaz üreten suşlarda etkinliğinin değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda saptanan %84'lük güncel fosfomisin duyarlılık oranı, bu ajanın lokal kullanımda geçerli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Ancak, antibiyotik duyarlılık test yöntemleri arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, fosfomisin kullanımında dikkatli olunması ve sonuçların yorumlanmasında test yöntemi spesifik değerlendirme yapılması gerekmektedir.

5.7. *Morganella morganii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2019–2024 yıllarını kapsayan altı yıllık verilerimize göre, üriner sistem dışı *M. morganii* izolatlarının amikasin duyarlılığı %100, gentamisin duyarlılığı ise %79 olarak saptanmıştır. 2022–2024 yıllarını kapsayan üç yıllık verilerimize göre üriner sistem kaynaklı izolatların duyarlılık oranı ise amikasına karşı %98, gentamisine %81

ve tobramisine %69 olarak bulunmuştur. 2019-2021 yıllarını kapsayan önceki üç yıllık izolatların duyarlılık oranları ise sırasıyla %100 ve %66 olarak saptanmıştır. Gentamisine karşı duyarlılıkta gözlemlenen %15 oranındaki artış dikkat çekmektedir. Literatürle karşılaştırıldığında; Jing ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 2013-2019 yılları arasında Çin'in farklı bölgelerinden topladıkları *Morganella spp.* izolatlarının amikasinine karşı duyarlılığı yaklaşık %90, gentamisine %55 ve tobramisine %57 olarak bildirilmiştir (142). Xiang ve ark. Çin'de Haziran 2014-2020 yılları arasında üç adet üçüncü basamak hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen *M. morganii* suşlarının gentamisine karşı %82 oranında duyarlılık bildirilmiştir (143). Alsaadi ve ark. tarafından Suudi Arabistan'da 2015-2022 yılları arasında gerçekleştirilen çok merkezli retrospektif çalışmasında hastanede yatan ileri yaş hastaların kan örneklerinde üreyen *M. morganii* izolatlarının amikasinine %92, gentamisine %90 oranında duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (19). Jiménez-Guerra ve ark. tarafından İspanya'da üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen çalışmada, 2006-2016 yılları arasında üriner sistem örneklerinde üreyen *M. morganii* izolatlarının gentamisine %90, tobramisine %78 oranında duyarlılık bildirilmiştir (144). Carvalho Silva ve ark. tarafından Brezilya'da bir üniversite hastanesinde gerçekleştirdikleri çalışmada, 2016-2020 yılları arasında idrar örneklerinde üreyen *M. morganii*'nin toplum kökenli izolatlarının amikasin duyarlılığı %100, gentamisin duyarlılığı %74; hastane kökenli izolatlarında ise sırasıyla %94 ve %83 olarak bildirilmiştir (145). VCUHS 2023 verilerine göre *M. morganii* izolatlarının amikasinine karşı %92, gentamisine %89; UCLA 2023 verilerine göre ise amikasinine %92, gentamisine %83 ve tobramisine %93 oranında duyarlı olduğu raporlanmıştır (114, 108). Çalışmamızda elde edilen aminoglikozid duyarlılık oranları genel olarak literatürde bildirilen bulgularla uyumlu olup, özellikle amikasin yüksek etkinliğiyle öne çıkmaktadır; gentamisin ve tobramisin duyarlılık oranları ise bildirilen diğer çalışmalarla benzer veya düşük olduğu görülmektedir.

Altı yıllık dönem boyunca elde edilen verilerimize göre, üriner sistem dışı *M. morganii* izolatlarında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %100, üç yıllık verilerimize göre üriner sistem izolatlarında ise %88 olarak tespit edilmiştir. Önceki üç yıllık dönemde ise %97 oranında duyarlılık saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında, İspanya'da yapılan bir çalışmada piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %100 olarak

bildirilmiştir (144). Brezilya’da gerçekleştirilen bir çalışmada üriner sistem örneklerinin toplum kökenli *M. morganii* izolatlarında piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %95, hastane kökenli izolatlarda ise %100 olarak bulunmuştur (145). UCLA 2023 yılı verilerine göre ise piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %100 olarak raporlanmıştır (108). Çalışmamızdaki piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranları literatür ile uyumludur ve özellikle yüksek duyarlılık oranları dikkat çekmektedir. Bu bulgular, piperasilin-tazobaktamın *M. morganii* tedavisinde etkili bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Altı yıllık verilerimize göre, üriner sistem dışı *M. morganii* izolatlarında sefepim duyarlılığı %98, seftazidim duyarlılığı %85 ve seftriakson duyarlılığı %90 olarak tespit edilmiştir. 2022–2024 yıllarını kapsayan üç yıllık verilerimize göre ise, üriner sistem izolatlarında sefiksim duyarlılığı %36, seftriakson duyarlılığı %81 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, önceki üç yıllık döneme ait verilerle karşılaştırıldığında sefiksimde benzer düzeyde kalırken, seftriakson duyarlılığında %9’luk bir artış gözlenmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında; Çin’de yapılan bir çalışmada *Morganella spp.* izolatlarının sefepim duyarlılığı yaklaşık %80, seftazidim %70 ve seftriakson %56 olarak bildirilmiştir (142). Suudi Arabistan’da çok merkezli bir çalışmada izolatlar sefepime %85 (6/7), seftazidime %80 (8/10) ve seftriaksona %94 (33/35) oranında duyarlılık göstermiştir (19). İspanya’da yürütülen bir çalışmada sefepim duyarlılığı %90 olarak raporlanmıştır (144). Brezilya’da yapılan bir çalışmada ise toplum kökenli izolatlarda sefepim %92, seftazidim %100, seftriakson %79; hastane kökenli izolatlarda ise sırasıyla %91, %91 ve %86 olarak bildirilmiştir (145). VCUHS 2023 verilerinde sefepim duyarlılığı %100, seftriakson %90; UCLA verilerinde ise sefepim %98, seftriakson %90 olarak belirtilmiştir (114, 108). Bu veriler ışığında, çalışmamızda tespit edilen sefepim duyarlılık oranı genel olarak literatürde bildirilen oranlarla uyumludur. Seftazidim duyarlılığı ise çalışmamızda bazı kaynaklarla benzerlik gösterse de, Brezilya gibi bazı çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Seftriakson duyarlılığı ise çalışmamızda bazı çalışmalara göre daha yüksek, bazılarına göre ise daha düşük bulunmuş; özellikle üriner sistem izolatlarında değişkenlik göstermiştir. Bu nedenle seftriaksonun ampirik tedavide kullanımında dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda altı yıllık izolatları kapsayan verilerde üriner sistem dışı *M. morganii* izolatlarının meropenem ve ertapenem duyarlılığı %96 olarak tespit edilmiştir. 2022-2024 yıllarını kapsayan verilerimizde üriner sistem izolatlarının meropenem duyarlılığı %98, ertapenem duyarlılığı ise %90 olarak bulunmuştur. Önceki üç yıllık dönemde ise sırasıyla %90 ve %80 olarak saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırıldığında, Çin’de yapılan bir çalışmada meropenem duyarlılığı yaklaşık %85 olarak bildirilmiştir (142). Brezilya’da yapılan çalışmada toplum ve hastane kökenli izolatların meropenem ve ertapeneme duyarlılığı %100 olarak bulunmuştur (145). Suudi Arabistan merkezli çalışmada meropenem duyarlılığı %88 olarak tespit edilmiştir (19). VCUHS 2023 yılı verilerine göre meropenem duyarlılığı %100 olarak belirtilmiş (114). UCLA verilerine göre meropenem duyarlılığı %100, ertapenem duyarlılığı %99 olarak rapor edilmiştir (108). Çalışmamızda tespit edilen meropenem ve ertapenem duyarlılık oranları genel olarak literatür ile uyumludur ve yüksek düzeydedir. Bu bulgular, karbapenem grubunun *M. morganii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda üriner sistem dışı *M. morganii* izolatlarında siprofloksasin duyarlılığı %54, levofloksasin duyarlılığı ise %51 olarak tespit edilmiştir. Üriner sistem izolatlarında siprofloksasin duyarlılığı %54, levofloksasin duyarlılığı %56 olarak bulunmuştur. Önceki üç yıllık değerlerimize göre %4 ve %7 düşüş görülmüştür. Literatür ile karşılaştırıldığında, Çin’de yapılan bir çalışmada *Morganella spp.* izolatlarının siprofloksasin duyarlılığı yaklaşık %37, levofloksasin duyarlılığı %35 olarak bulunmuştur (142). Çalışmamızda bulunan duyarlılık oranları bu çalışmadaki bulgulardan yüksek olsa da, düşük duyarlılık seviyeleri açısından benzer eğilim göstermektedir. Suudi Arabistan’da yapılan çok merkezli bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %78 olarak tespit edilmiştir (19). İspanya’da yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %84 olarak belirlenmiştir (144). Brezilya’da yapılan araştırmada toplum kökenli izolatlarda siprofloksasin duyarlılığı %52, hastane kökenli izolatlarda ise %72 olarak bildirilmiştir (145). VCUHS 2023 yılı verilerine göre siprofloksasin duyarlılığı %79 ve levofloksasin duyarlılığı %82 olarak belirtilmiştir (114). UCLA verilerine göre ise siprofloksasin duyarlılığı %79, levofloksasin duyarlılığı %71 olarak raporlanmıştır (108). Çalışmamızda tespit edilen siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılık oranları genel olarak literatürde bildirilen oranlardan

düşüktür. Bu durum, kurumumuzda *M. morganii* enfeksiyonlarında florokinolonlara karşı gelişen direncin yakından izlenmesi ve bu antibiyotiklerin klinik kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, *M. morganii* izolatlarında ko-trimoksazol duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %71 olarak saptanmıştır. 2022-2024 yıllarını kapsayan dönemde üriner sistem izolatlarının ko-trimoksazole duyarlılığı %59 olarak bulunmuştur. Önceki üç yıllık veride ise %56 oranında tespit edilmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında, Çin’de yapılan bir çalışmada *Morganella spp.* izolatlarının ko-trimoksazole duyarlılığı yaklaşık %38 olarak bildirilmiştir (142). Suudi Arabistan’daki çok merkezli bir çalışmada %66, İspanya’da yürütülen bir çalışmada ise %86 oranında duyarlılık saptanmıştır (19,144). Brezilya’da toplum kökenli izolatlarda %51, hastane kökenli izolatlarda %67 duyarlılık bildirilmiş olup, bu oranlar çalışmamızdaki bulgularla kısmen örtüşmektedir (145). Amerika Birleşik Devletleri’ne ait verilerde, VCUHS 2023 verilerinde ko-trimoksazol duyarlılığı %82, UCLA 2023 yılı verilerinde ise %73 olarak raporlanmıştır (114,108). Bulgularımız genel olarak benzer veya düşük olduğundan, kurumumuzda ko-trimoksazol kullanımında dikkatli olunması ve direnç oranlarının yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

5.8. *Proteus mirabilis* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerimize göre *P. mirabilis* izolatlarının amikasin duyarlılığı, üriner sistem dışı örneklerde %51 olarak saptanmıştır. Bu oran, 2019–2021 yıllarında %72, 2022–2023 döneminde ise %60 olarak belirlenen oranlara kıyasla düşüş göstermektedir. Üriner sistem örneklerinde ise 2019–2022 yılları arasında %73–90 arasında değişen duyarlılık oranı, 2023 yılında %45’e kadar gerilemiş, 2024 yılında ise yeniden %73’e yükselmiştir. Bu değişken seyir, özellikle 2023 yılında gözlenen belirgin düşüş dikkate alındığında, amikasin direncinin dikkatle izlenmesi gerektiğini ve antibiyotik kullanım politikalarının düzenli olarak gözden geçirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu oranlar, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda duyarlılık verileri ile karşılaştırıldığında önemli farklılıklar göstermektedir. Çin’de 2018-2021 yılları arasında yapılan çalışmada üriner sistem örneklerinde *P. mirabilis* izolatlarının amikaseine karşı duyarlılığı %99 olarak bulunmuştur (146). Suudi Arabistan’da üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada, 2019-2021 yıllarında çeşitli klinik örneklerinde üreyen *P. mirabilis*

izolatlarının amikasinine karşı duyarlılığı %90 olarak raporlanmıştır (147). Kamerun’da 2022–2023 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan gastrointestinal sistem yakınması bulunan hastalardan alınan dışkı örneklerinde üreyen ve etken kabul edilen *P. mirabilis* izolatlarının amikasin duyarlılığı %62 olarak belirlenmiştir (148). ABD’den elde edilen veriler, genellikle daha yüksek duyarlılık göstermektedir. VCUHS 2023 verilerinde amikasin duyarlılığı %96 olarak raporlanmıştır (114). UCLA 2023 verilerinde ise amikasin duyarlılığı %90 olarak bildirilmiştir (108). Türkiye’de İstanbul’da bir özel hastanede 2017-2021 yılları arası verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada idrar yolu enfeksiyon etkeni olan *P. mirabilis* izolatlarının amikasin duyarlılığı %69 olarak bulunmuştur (149). Sonuç olarak, 2024 verilerimize göre *P. mirabilis*’in amikasin duyarlılığı, Çin, ABD ve Suudi Arabistan gibi ülkelerden daha düşüktür. Kamerun ile kısmen benzerlik göstermektedir. 2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *P. mirabilis*’in gentamisin duyarlılığı, üriner sistem dışı örneklerde %13, üriner sistem örneklerinde ise %24 olarak belirlenmiştir. 2019-2023 yılları arası oranlarla benzer düzeydedir. Literatürde daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Suudi Arabistan’da ise bu oran %65 olarak tespit edilmiştir (147). Kamerun’da yapılan bir çalışmada ise gentamisin duyarlılığı %78 olarak bildirilmiştir (148). Türkiye’den İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise bu oran %38 olarak bulunmuştur (149). ABD verileri gentamisin duyarlılığının %88-96 arasında değiştiğini göstermektedir (108,114). Sonuç olarak, gentamisin duyarlılık oranlarımız, literatürde bildirilen verilerle karşılaştırıldığında düşük oranlar arasında yer almaktadır.

Üriner sistem örneklerinde *P. mirabilis* izolatlarının 2024 yılı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin duyarlılık oranları ile 2019–2023 yıllarını kapsayan ortalama değerlerle benzerlik göstermektedir. 2024 yılı verilerimize göre *P. mirabilis*’in ko-amoksilav duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %34, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %78 olarak saptanmıştır. Üriner sistem dışı örneklerde, 2019–2021 ve 2022–2023 yıllarında sırasıyla %58 ve %60 olarak belirlenen duyarlılık oranlarına kıyasla 2024 yılında gözlenen %34’lük oran, belirgin bir düşüş göstermektedir. Literatürde farklı ülkelerde yapılan çalışmalar daha yüksek veya benzer oranlar bildirmektedir. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada ko-amoksilav duyarlılığı %79 olarak bulunmuştur (147). Kamerun’daki bir çalışmada ise bu oran %42 olarak

tespit edilmiştir (148). Türkiye’den İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise bu oran %55 olarak bulunmuştur (149). ABD’de UCLA 2023 yılı verilerinde ise duyarlılık %88 olarak bildirilmiştir (108). Sonuç olarak, 2024 verilerimizde ko-amoksilav duyarlılığı üriner sistem enfeksiyonlarında nispeten yüksek olsa da, üriner sistem dışı enfeksiyonlarda belirgin bir direnç söz konusudur. ABD ve Suudi Arabistan verileriyle kıyaslandığında, kurumumuzdaki *P. mirabilis* suşlarının ko-amoksilava karşı daha dirençli olduğu söylenebilir. 2024 verilerimizde *P. mirabilis*’in piperasilin-tazobaktam duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %64, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %89 olarak belirlenmiştir. Önceki yıllara göre üriner sistem dışı örneklerde ko-amoksilav duyarlılık oranı gibi bu ajanda da %10’dan fazla düşüş görülmüştür. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle benzer veya daha yüksektir. Çin’de yapılan bir çalışmada ise piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur (146). Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada duyarlılık %97 olarak tespit edilmiştir (147). Türkiye’den İstanbul’da yapılan bir çalışmada ise bu oran %79 olarak bulunmuştur (149). VCUHS 2023 verilerine göre duyarlılık %100 olarak belirlenmiştir (114). Sonuç olarak, 2024 verilerimizde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı üriner sistem izolatlarında yüksek olmakla birlikte, üriner sistem dışı izolatlarda düşüş gözlenmektedir. Suudi Arabistan ve ABD verileriyle kıyaslandığında, verilerimizdeki *P. mirabilis* suşlarının piperasilin-tazobaktama karşı daha dirençli olduğu görülmektedir.

2024 verilerimizde *P. mirabilis*’in sefepim duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %43 olarak belirlenmiştir. 2019-2021 yıllarında %50, 2022-2023 yıllarında ise %68 duyarlılık saptanmıştır. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle daha yüksektir. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada sefepim duyarlılığı %85 olarak tespit edilmiştir (147). Çin’de yapılan bir çalışmada ise duyarlılık %84 olarak bulunmuştur (146). Kamerun’da yapılan bir araştırmada sefepim duyarlılığı %42 olarak belirlenmiş olup, bu oran üriner sistem dışı duyarlılık oranımızla benzerdir (148). UCLA verilerine göre duyarlılık %99 olarak rapor edilmiştir (108). Sonuç olarak, 2024 verilerimizde sefepime karşı belirgin bir direnç gözlenmekte olup, önceki yıllara göre karışık seyir izlemesi verilerin düzenli takip edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. ABD ve Suudi Arabistan verileriyle kıyaslandığında, kurumumuzda *P. mirabilis* suşlarının sefepime karşı daha dirençli olduğu söylenebilir. 2024 yılı

verilerimizde *P. mirabilis*'in seftazidim duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %58, önceki yıllarda ise %53 ve %80 olarak bulunmuştu. Literatürde farklı çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada seftazidim duyarlılığı %85 olarak tespit edilmiştir (147). Çin'de yapılan bir çalışmada duyarlılık %87 olarak bulunmuştur (146). UCLA verilerine göre duyarlılık %97 olarak bildirilmiştir (108). 2024 verilerimizde *P. mirabilis*'in seftriakson duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %38, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %67 olarak belirlenmiştir. Bu oranlarımız diğer iki ajan gibi önceki yıllarla benzer seyir izlemiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle daha yüksektir. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada seftriakson duyarlılığı %79 olarak tespit edilmiştir (147). Çin'de yapılan bir çalışmada duyarlılık %62 olarak bulunmuştur (146). Kamerun'da yapılan bir araştırmada seftriakson duyarlılığı %65 olarak belirlenmiştir (148). UCLA verilerine göre duyarlılık %84 olarak rapor edilmiştir (108). VCUHS 2023 verilerine göre ise seftriakson duyarlılığı %97 olarak bildirilmiştir (114). Sonuç olarak, 2024 verilerimizde seftriakson duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda düşük, ancak üriner sistem kaynaklı izolatlarda orta düzeydedir. ABD (VCUHS, UCLA) ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde duyarlılık oranları daha yüksekken, kurumumuzda özellikle üriner sistem dışı izolatlarda belirgin bir direnç söz konusudur. Bu durum, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten suşların yaygınlığı ile ilişkili olabilir ve seftriaksonun ampirik tedaviden ziyade ADT sonuçlarına göre kullanılması gerektirmektedir.

2024 verilerimizde *P. mirabilis*'in ertapenem duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %59, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %83 olarak belirlenmiştir. Önceki yıllara göre üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık %15 oranında azalmış, üriner sistem örneklerinde ise benzer seyretmiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle daha yüksektir. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ertapenem duyarlılığı %95 olarak tespit edilmiştir (147). UCLA verilerine göre ertapenem duyarlılığı %100 olarak rapor edilmiştir (108). 2024 verilerimizde *P. mirabilis*'in meropenem duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %70, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %91 olarak belirlenmiştir. Önceki yıllara kıyasla üriner sistem dışı örneklerde 2019-2021 yıllarıyla benzer seyretmiş, 2022-2023 yıllarında göre duyarlılık oranı %11 artmış ama üriner sistem örneklerinde ise duyarlılık oranı benzer

seyretmiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle daha yüksektir. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada meropenem duyarlılığı %95 olarak tespit edilmiştir (147). Çin’de yapılan bir çalışmada duyarlılık %98 olarak bulunmuştur (146). UCLA verilerine göre meropenem duyarlılığı %100 olarak rapor edilmiştir (108). 2024 yılı verileri, *P. mirabilis* izolatlarında karbapenem grubu antibiyotiklere karşı özellikle üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık oranlarının önceki yıllara kıyasla azaldığını göstermektedir. Üriner sistem izolatlarında ise genel olarak önceki yıllarla benzerlik gözlenmiştir. Ancak literatürde bildirilen daha yüksek duyarlılık oranları ile karşılaştırıldığında, kurumumuzda gözlenen bu düşüş, karbapenem kullanımının dikkatle izlenmesi ve bu gruba yönelik ampirik tedavi yaklaşımlarının yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

2024 verilerimizle önceki yılların verileri karşılaştırıldığında *P. mirabilis*’in florokinolonlara karşı duyarlılık oranları paralellik göstermektedir. 2024 yılında siprofloksasin duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %40, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %49 olarak belirlenmiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları farklılık göstermektedir. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %60 olarak tespit edilmiştir (147). UCLA verilerine göre siprofloksasin duyarlılığı %69 olarak rapor edilmiştir (108). Sonuç olarak, 2024 verilerimizde siprofloksasin duyarlılığı üriner sistem dışı izolatlarda daha düşük (%40), ancak üriner sistem kaynaklı izolatlarda bir miktar daha yüksek seviyededir (%49). 2024 verilerimizde *P. mirabilis*’in levofloksasin duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %38, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %47 olarak belirlenmiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle daha yüksektir. Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada levofloksasin duyarlılığı %65 olarak tespit edilmiştir (147). Çin’de yapılan bir çalışmada duyarlılık %58 olarak bulunmuştur (146). UCLA verilerine göre levofloksasin duyarlılığı %86 olarak rapor edilmiştir (108). Sonuç olarak, verilerimizde levofloksasin duyarlılığı üriner sistem dışı izolatlarda daha düşük (%38), ancak üriner sistem kaynaklı izolatlarda bir miktar daha yüksektir (%47). ABD ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde duyarlılığın daha yüksek olması, bu ülkelerde florokinolon kullanımının daha kontrollü olduğuna işaret edebilir. Kurumumuzda ise florokinolon direncinin daha yüksek olması, bu gruptaki antimikrobiyallerin dikkatli ve kontrollü kullanımını gerektirmektedir.

2024 verilerimizde *P. mirabilis*'in ko-trimoksazol duyarlılığı, üriner sistem dışı izolatlarda %30, üriner sistem kaynaklı izolatlarda ise %35 olarak belirlenmiştir. Önceki altı yıllık verilerde üriner sistem örneklerinde ortalama değerle benzer düzeyde, üriner sistem dışı örneklerde 2019-2021 yıllarında %34, 2022-2023 yıllarında ise %48 oranında tespit edilmiştir. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları genellikle benzer düzeydedir. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %50 olarak tespit edilmiştir (147). UCLA verilerine göre ko-trimoksazol duyarlılığı %67 olarak rapor edilmiştir (108). Ko-trimoksazol duyarlılığı, çalışmamızda hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem kaynaklı *P. mirabilis* izolatlarda düşük düzeylerde seyretmiş ve özellikle üriner sistem dışı örneklerde önceki yıllara göre düşüş göstermiştir. Literatürde bildirilen oranlarla genel olarak benzer veya düşük duyarlılık oranı göstermekle birlikte, bu antibiyotikğin ampirik tedavide kullanımında dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır.

5.9. *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

Çalışmamızda 2019-2023 yıllarında üriner sistem örneklerinin *P. aeruginosa* suşlarında aminoglikozidlere yüksek düzeyde duyarlılık gözlenmiştir ve 2024 yılı verileri önceki yılların ortalama değeri ile benzer düzeyde saptanmıştır. Üriner sistem dışı örneklerde de 2019 hariç yüksek düzeyde seyretmiştir. 2024 yılında üriner sistem dışı örneklerde amikasin duyarlılığı %90, üriner sistem örneklerinde ise %92 olarak bulunmuştur. 2019 yılında Tayland'ın Bangkok şehrindeki üçüncü basamak hastanelerde, hastane kökenli pnömoni tanısıyla izlenen, ileri yaşta ve komorbiditesi bulunan hastalardan alınan solunum yolu ve kan örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının amikaseine duyarlılığı %94 olarak bildirilmiştir (150). Zambiya'da Mukomena ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada Nisan 2020-2021 tarihleri arasında iki üniversite hastanesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının amikaseine duyarlılığı %87 olarak bildirilmiştir (151). Suudi Arabistan'da Thabit ve ark. tarafından Kasım 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında yedi farklı bölgenin en büyük üçüncü basamak hastanelerinden çeşitli klinik örneklerden toplanılan ve uygun besiyerlerinde yeniden çoğaltılan *P. aeruginosa* suşlarının amikaseine duyarlılığı %77 olarak saptanmıştır (152). Polonya'da yapılan çalışmada ise kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının amikaseine duyarlılığı %65 olarak bulunmuştur (153). İstanbul'da bir üniversite

hastanesinde 2016-2023 yılları arasında yoğun bakımda yatan hastaların kan kültür örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının amikasin duyarlılığı %71 olarak belirtilmiştir (154). Bu sonuçlar, çalışmamızda saptanan yüksek amikasin duyarlılık oranlarının Tayland verileri ile oldukça benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızın sonuçları, Zambiya, Suudi Arabistan, Polonya ve İstanbul bölgelerindeki sonuçlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, elde ettiğimiz yüksek amikasin duyarlılık oranları göz önüne alındığında, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde amikasin halen etkili ve güvenilir bir seçenek olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda 2024 yılı için *P. aeruginosa* izolatlarının tobramisine duyarlılığı üriner sistem enfeksiyonlarında %81 olarak bulunmuştur. Sader ve ark. tarafından 2020-2021 yıllarında ABD'deki 71 adet tıbbi merkezinden toplanılan *P. aeruginosa* izolatlarının tobramisine duyarlılığı %96 olarak bildirilmiştir (155). UCLA 2023 verilerinde tobramisine duyarlılığı ise %93 olarak bildirilmiştir (108). Suudi Arabistan'da yürütülen ulusal bir sürveyans çalışmasında tobramisine duyarlılığı %58 olarak bulunmuştur (152). Polonya'da gerçekleştirilen araştırmada ise tobramisine duyarlılığı %75 olarak saptanmıştır (153). Çalışmamızdaki tobramisine duyarlılığı, Amerika Birleşik Devletleri ve UCLA verilerinde bildirilen oranlara göre nispeten daha düşüktür, ancak Suudi Arabistan ve Polonya'daki verilere göre yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, kurumumuzda *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde tobramisin alternatif bir tedavi seçeneği olarak etkinliğini korumaktadır.

Çalışmamızda 2024 yılında *P. aeruginosa* izolatlarında meropenem duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %77, üriner sistem örneklerinde ise %84 olarak bulunmuştur. 2019 yılında %50 olan duyarlılık oranı 2020 hariç yıl yıl artarak 2024'te %77'ye yükseldiği gözlenmiştir. EUCAST, 2021 yılında yayımladığı versiyonda *Pseudomonas* cinsine yönelik meropenem için menenjit ve menenjit dışı enfeksiyon kaynaklarına göre yeni MİK ve zon çapı kırılım noktaları belirlemiş; 2022 versiyonunda ise bu kırılım noktalarının değerlerini değiştirmiştir (98). Bu değişiklik, meropenem duyarlılık oranlarının yüksek saptanmasına neden olmuştur. Bu oranlar, UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde rapor edilen %87 ve %94 duyarlılık oranlarından düşük, Sader ve ark. çalışmasında bildirilen %82'lik meropenem duyarlılık oranıyla üriner sistem örneklerinde benzer, üriner sistem dışı örneklerinde ise düşük saptanmıştır (108,114,155). Diğer taraftan, Polonya'da yapılan bir araştırmada

meropenem duyarlılığı %41 oranında düşük saptanmıştır ama artmış maruziyette duyarlılık oranı %22,5 olarak rapor edilmiştir (153). Suudi Arabistan çalışmasında ise meropenem duyarlılığı %52 olarak belirtilmiştir (152). Ayrıca, İstanbul'da yoğun bakım hastalarında meropenem duyarlılığı %49 oranında bulunmuştur (154). Bu veriler, çalışmamızda elde edilen meropenem duyarlılık oranlarının, özellikle Amerika Birleşik Devletleri verileriyle uyumlu, ancak Polonya, Suudi Arabistan ve İstanbul verileri ile kıyaslandığında oldukça yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, elde edilen bulgular, bölgemizde *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde meropenemin etkili ve güvenilir bir seçenek olmaya devam ettiğini desteklemektedir.

Referans rehberimiz olan EUCAST'ın 2024 yılında yayımladığı versiyonda *P. aeruginosa* için piperasilin-tazobaktam, imipenem, sefepim, seftazidim, siprofloksasin ve levofloksasinde standart dozda duyarlı (S) kategorisine yer vermeyip sadece artmış maruziyette duyarlı (I) kategorisine yer vermesinden dolayı S kategorisinin verileri bizim bulgularımızda yer almamaktadır (99).

Çalışmamızda 2024 yılı *P. aeruginosa* izolatlarının piperasilin-tazobaktama artmış maruziyette duyarlılık oranları, üriner sistem dışı örneklerde %79, üriner sistem örneklerinde ise %77 olarak bulunmuştur. 2020-2023 yılları ortalamasına göre artmış olmakla birlikte yakın seyretmiştir. Uluslararası literatürde, artmış maruziyette duyarlılık oranları farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Polonya'da Bogiel ve ark. yürüttüğü çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının piperasilin-tazobaktama artmış maruziyette duyarlılık oranı %48 olarak bildirilmiştir (153). Zambiya'da yapılan bir çalışmada ise bu oran %13 olarak bulunmuştur (151). ABD'deki çalışmada piperasilin-tazobaktam için artmış maruziyette duyarlılık oranı %9 olarak rapor edilmiştir (155). Buna karşılık, VCUHS 2023 yılı verilerinde piperasilin-tazobaktam için doza bağımlı (artmış maruziyette) duyarlılık oranı oldukça yüksek olup %91 seviyesindedir (114). Ayrıca, standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranları incelendiğinde; Tayland'da piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %88, Zambiya'da %56, Suudi Arabistan'da %47, ABD'de %81, UCLA 2023 verilerinde %83 ve İstanbul (yoğun bakım) verilerinde %24 olarak bildirilmiştir (150-152,155,108,154). Çalışmamızda elde edilen artmış maruziyette duyarlılık oranları Polonya, Zambiya ve ABD merkezli Sader HS. ve ark.'nın çalışması verilerine

kıyasla daha yüksektir. Ancak, UCLA ve VCUHS verileriyle karşılaştırıldığında daha düşük oranlar gözlenmektedir (108,114). Farklı oranlar, bölgesel antibiyotik kullanım politikaları, direnç mekanizmalarındaki farklılıklar ve yorumlama rehberlerindeki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Sonuç olarak, çalışmamızda piperasilin-tazobaktam için gözlenen artmış maruziyette duyarlılık oranları, piperasilin-tazobaktamın *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini, ancak doz optimizasyonu ve antibiyotik yönetim politikalarının dikkatle uygulanmasının gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda 2024 yılı için *P. aeruginosa* izolatlarının sefepime artmış maruziyette duyarlılık (I) oranları, üriner sistem dışı örneklerde %76 olarak bulunmuştur. 2020-2023 yılları ortalama değere göre aynı seviyelerde saptanmıştır. Uluslararası literatürde sefepime ait artmış maruziyette duyarlılık oranları farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Polonya'da Bogiel ve ark. yaptıkları çalışmada sefepime artmış maruziyette duyarlılık oranı %62 olarak bulunmuştur (153). Zambiya'da yapılan çalışmada bu oran %27 olarak rapor edilmiştir (151). ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada ise sefepime artmış maruziyette duyarlılık oranı %9 olarak bildirilmiştir (155). UCLA sağlık sisteminde ise artmış maruziyette duyarlılık oranı %88, VCUHS verilerinde %92 olarak verilmiştir (108,114). Standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranları incelendiğinde, Tayland'da sefepim duyarlılığı %45, Zambiya'da %4, Suudi Arabistan'da %40, ABD'de %87 ve İstanbul'da yoğun bakım ünitesi kan kültürlerinden izole edilenlerden ise %37 olarak rapor edilmiştir (150-152,155,154). Çalışmamızda elde edilen sefepime ait artmış maruziyette duyarlılık oranları, Polonya, Zambiya ve ABD merkezli bir çalışmadaki verileri ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. UCLA verileriyle benzerlik göstermektedir. Standart doz rejimindeki duyarlılık oranları baz alınan referans rehberlerin yorumlanması ile ilgili farklılıklardan dolayı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda 2024 yılı *P. aeruginosa* izolatlarının seftazidime artmış maruziyette duyarlılık (I) oranları üriner sistem dışı örneklerde %75, üriner sistem örneklerinde ise %72 olarak bulunmuştur. 2020-2023 yılları ortalama değere göre aynı seviyelerde saptanmıştır. Literatürde seftazidime ait artmış maruziyette duyarlılık oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir. Polonya'da yapılan bir çalışmada seftazidime ait artmış maruziyette duyarlılık oranı %56 olarak rapor edilmiştir (153). Zambiya'daki araştırmada ise bu

oran %10 olarak belirtilmiştir (151). ABD’de gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise seftazidim artmış maruziyette duyarlılık oranı %3,5 olarak verilmiştir (155). Standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranları incelendiğinde ise UCLA verilerinde seftazidim duyarlılığı %86, Tayland'da %88, Zambiya'da %55, Suudi Arabistan'da %42, ABD'de %85, ve İstanbul'da (yoğun bakım) %39 olarak saptanmıştır (108,150-152,155,154). Çalışmamızdaki seftazidime ait artmış maruziyette duyarlılık oranları, Polonya, Zambiya ve ABD verileriyle kıyaslandığında daha yüksektir.

Çalışmamızda 2024 yılı verilerinde *P. aeruginosa* izolatlarının imipeneme artmış maruziyette duyarlılık oranları, üriner sistem dışı örneklerde %69, üriner sistem örneklerinde ise %80 olarak bulunmuştur. 2020-2023 yılları ortalama değerine göre düşüş görülmüştür. Uluslararası literatürde, imipenem için artmış maruziyette duyarlılık (I) oranları farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Polonya’da çalışmasında imipeneme artmış maruziyette duyarlılık oranı %42 olarak bulunmuştur (153). Zambiya çalışmasında bu oran %35 olarak rapor edilmiştir (151). ABD’de ise imipenem için artmış maruziyette duyarlılık oranı %4 gibi düşük bir oranda bildirilmiştir (155). Standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranlarına bakıldığında ise UCLA 2023 verilerinde imipenem duyarlılığı %83, Zambiya'da %58, Suudi Arabistan'da %49, ABD'de %81, İstanbul'da (yoğun bakım) %32 olarak rapor edilmiştir (108,151,155,154). Çalışmamızda bulunan imipeneme ait artmış maruziyette duyarlılık oranları, Polonya ve Zambiya’daki oranlara göre daha yüksektir.

2024 yılı bulgularımızda *P. aeruginosa* izolatlarının siprofloksasine artmış maruziyette duyarlılık (I) oranları üriner sistem dışı örneklerde %65 ve üriner sistem örneklerinde %53 olup, standart doz rejiminde duyarlılık (S) verileri bulunmamaktadır. Önceki yıllara göre üriner sistem izolatlarında %14 düşüş görülmüş ama üriner sistem dışı örneklerde benzer düzeyde saptanmıştır. Uluslararası literatürde siprofloksasin artmış maruziyette duyarlılık oranları farklı bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Polonya'da yapılan çalışmada siprofloksasin artmış maruziyette duyarlılık oranı %54 olarak bulunmuştur (153). Zambiya'da yapılan çalışmada bu oran %5 olarak rapor edilmiştir (151). ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada ise siprofloksasin artmış maruziyette duyarlılık oranı %6 olarak belirtilmiştir (155). Standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranlarına bakıldığında, UCLA verilerinde

siprofloksasin duyarlılığı %79, Tayland'da %84, Zambiya'da %71, Suudi Arabistan'da %37, İstanbul'da (yoğun bakım) %54 ve ABD'de %80 olarak bildirilmiştir (108,150-152,154,155). Çalışmamızdaki siprofloksasine ait artmış maruziyette duyarlılık oranları, Zambiya ve ABD verileriyle kıyaslandığında daha yüksek, Polonya verilerine ise yakın bulunmuştur. Çalışmamızda 2024 yılı için *P. aeruginosa* izolatlarının levofloksasine artmış maruziyette duyarlılık (I) oranları, üriner sistem dışı örneklerde %66, üriner sistem örneklerinde ise %56 olarak bulunmuştur. Önceki dört yılın ortalama değerine göre üriner sistem dışı izolatların duyarlılık oranı benzerlik gösteriyor ama üriner sistem izolatlarında ise %10'dan fazla düşüş görülmüştür. Uluslararası literatürde levofloksasin artmış maruziyette duyarlılık oranları bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Polonya'da yapılan bir araştırmada levofloksasin artmış maruziyette duyarlılık oranı %52 olarak rapor edilmiştir (153). ABD'de yapılan bir başka çalışmada ise bu oran %9 olarak belirtilmiştir (155). Standart doz rejiminde duyarlılık (S) oranları değerlendirildiğinde, UCLA verilerinde levofloksasin duyarlılığı %74, Tayland'da yapılan çalışmada levofloksasin duyarlılığı %27, Suudi Arabistan'da %40,5, ABD'de %72 ve İstanbul'daki yoğun bakım hastalarında %65 olarak bulunmuştur (108,150,152,155,154). Çalışmamızda elde edilen artmış maruziyette duyarlılık oranları, Polonya'daki verilere yakın olup ABD verilerinden yüksektir. Standart doz rejimindeki duyarlılık oranları göz önüne alındığında, çalışmamızdaki artmış maruziyette duyarlılık oranlarının uluslararası standart doz duyarlılık oranlarıyla kıyaslanabilir olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, bölgemizde florokinolon artmış maruziyet durumlarında *P. aeruginosa* enfeksiyonları için sınırlı etkinliğe sahip bir seçenek olabileceği, ancak direnç gelişimini engellemek adına kullanımının dikkatli şekilde yönetilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

5.10. *Serratia marcescens* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2019–2024 yıllarını kapsayan verilerimize göre, üriner sistem kaynaklı örneklerde *S. marcescens* suşlarının amikasin duyarlılığı %89, gentamisine duyarlılığı ise %84 olarak bulunmuştur. 2022-2024 yıllarını kapsayan verilerin üriner sistem dışı örneklerinde ise bu oranlar sırasıyla %88 ve %83, 2019-2021 yıllarını kapsayan üç yıllık veride ise %84 ve %81 olarak saptanmıştır. Genel olarak her iki antibiyotiğe karşı da yüksek duyarlılık oranları gözlemlenmiş olmakla birlikte, amikasin oranları gentamisine göre daha yüksek saptanmıştır. İstanbul'da bir şehir

hastanesinin 2016–2022 yılları arasındaki verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. marcescens* suşlarının amikasinine duyarlılığı %98, gentamisine duyarlılığı ise %96 olarak gözlenmiştir (156). İtalya’da yapılan bir çalışmada bir üniversite hastanesinde 2022 yılında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. marcescens* suşlarının amikasinine karşı %94, gentamisine ise %91 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir (157). Endonezya’da 2018 yılında üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada kan, idrar, akıntılı yara ve balgam örneklerinde üreyen *S. marcescens* izolatlarının amikasinine duyarlılığı %97, gentamisine duyarlılığı ise %55 olarak bildirilmiştir (158). Benin’de Mart 2021 ile Mart 2022 tarihleri arasında yapılan çeşitli hastanelerden toplanılan idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *S. marcescens* suşlarının gentamisine duyarlılığı %33 olarak saptanmıştır (128). UCLA 2023 yılı verilerine göre, üriner sistem dışı örneklerdeki *S. marcescens* suşlarının amikasinine duyarlılığı %98, gentamisine duyarlılığı ise %99’dur (108). VCUHS verilerinde ise gentamisine duyarlılığı %98 olarak raporlanmıştır. Bu bulgular, gelişmiş sağlık sistemlerinde antibiyotik yönetiminin etkinliğini göstermektedir (114). Sonuç olarak, verilerimizde aminoglikozit grubundaki antibiyotiklerden amikasin ve gentamisin hâlâ yüksek oranda etkili ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Ancak, diğer ülkelere kıyasla özellikle gentamisin için duyarlılığın daha düşük seyretmesi, bu ajana karşı gelişen direnç eğiliminin dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

2019-2024 yıllarını kapsayan verilerimize göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem örneklerde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %76; 2022-2024 yıllarını kapsayan verilerimizde *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %65, önceki üç yıllık verilerde ise %67 oranında saptanmıştır. İstanbul’da yapılan çalışmada piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %94, UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde ise sırasıyla %91 ve %97 oranında saptanmış olup verilerimizden oldukça yüksek görülmüştür (156,108,114). İtalya’da yapılan çalışmada piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %80, Endonezya’da yapılan çalışmada ise %77 olup bizim oranlarımıza göre yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (157,158). Çalışmamızda saptanan duyarlılık oranlarının literatürde bildirilen verilerden düşük olması, kurumumuzda özellikle üriner sistem dışı *S. marcescens* enfeksiyonlarında

piperasilin-tazobaktama karşı duyarlılığın azaldığını göstermekte olup, bu durumun antimikrobiyal tedavi seçiminde dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

2022-2024 yılları verilerimize göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde sefepim duyarlılığı %79 oranında saptanmıştır. Önceki üç yıllık verilere göre benzer seyretmiştir. Bu oran, İstanbul’da yapılan bir çalışmada bildirilen %94’lük değer ve İtalya’da 2022’de raporlanan %92’lik değerın altında kalmaktadır (156,157). Endonezya verilerinde sefepim duyarlılığı %42 gibi düşük bir seviyede bulunmuştur (158). Bulgularımızda seftazidim duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %77 olarak saptanmıştır. Üriner sistem dışı izolatlarda önceli yıllara göre paralel seyrettiği görülmüştür. İstanbul’da yapılan bir çalışmada seftazidim duyarlılığı %88 olarak, İtalya’da ise %79 olarak bildirilmiştir (156,157). Her iki oran da bizim üriner sistem dışı verimize daha yakın olup, özellikle üriner sistem kaynaklı direnç oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Endonezya’da bildirilen %42’lik seftazidim duyarlılığı ise bazı bölgelerde bu antibiyotiğin etkinliğinin ciddi ölçüde azaldığını göstermektedir (158). Verilerimizde *S. marcescens* suşlarının seftriakson duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %78, üriner sistem örneklerinde ise %70’tir. Üriner sistem dışı örneklerde önceki üç yıllık duyarlılık oranı ile paralellik göstermiştir. Bu oranlar, seftriaksonun sınırlı etkinliğe sahip olduğunu ve ampirik tedavi planlamasında dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. İstanbul’da bildirilen %85’lik oran ve UCLA 2023 verilerindeki %84’lük oran, bizim verilerimizden daha yüksektir (156,108). Öte yandan, Endonezya’da seftriakson duyarlılığı %41, Benin’de ise %25 gibi oldukça düşük seviyelerde bulunmuştur; bu durum, seftriaksona karşı dünya genelinde gelişen ciddi direnç düzeylerini ortaya koymaktadır (158,128). Sonuç olarak, sefepim, seftazidim ve seftriakson gibi 3. ve 4. kuşak sefalosporinler *S. marcescens* tedavisinde hâlen etkili seçenekler arasında yer alsa da, duyarlılık oranları örnek tipine ve coğrafi bölgeye göre önemli farklılıklar göstermektedir. Özellikle seftazidim ve seftriakson için düşük duyarlılık oranları, bu ajanların ampirik tedavi seçiminde dikkatli ve seçici kullanılmasını zorunlu kılmaktadır.

Çalışmamıza göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde ertapenem duyarlılığı %64, üriner sistem örneklerinde ise %72’dir. Üriner sistem dışı örneklerin duyarlılık oranı önceki üç yıllık oran ile benzer düzeyde olduğu görülmüştür. Bu oranlar, karbapenem grubunda ertapenemin etkinliğinin meropeneme

kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. İstanbul'da bir hastanede yapılan çalışmada ertapenem duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir (156). Bu yüksek oran, bizim güncel verilerimizdeki düşüklükle belirgin bir zıtlık oluşturmakta ve bölgesel direnç farklılıklarını düşündürmektedir. UCLA 2023 yılı verilerinde ertapenem duyarlılığı %99 olarak bildirilmiştir (108). Bu oldukça yüksek oran, güçlü antibiyotik yönetim politikalarının etkisini göstermektedir. Sonuç olarak, verilerimizde ertapenem duyarlılığı, uluslararası çalışmalara göre belirgin şekilde düşüktür. Bu durum, ertapenemin *S. marcescens* tedavisinde dikkatli ve seçici kullanılmasını gerektirmektedir. Verilerimize göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde imipenem duyarlılığı %68, üriner sistem örneklerinde ise %67 olarak tespit edilmiştir. Üriner sistem dışı örneklerde önceki üç yıllık değerle yakın düzeydedir. Bu oranlar, karbapenem grubu antibiyotiklerden biri olan imipenemin etkinliğinin azalmış olabileceğini göstermektedir. Endonezya'da 2018 yılında yapılan çalışmada, imipenem duyarlılığı %64 olarak bildirilmiştir (158). Bu oran bizim verilerimize oldukça yakın olup, imipeneme karşı benzer direnç eğilimlerinin farklı coğrafyalarda da gözlemlendiğini göstermektedir. UCLA 2023 yılı verilerinde, imipenem duyarlılığı %95 olarak raporlanmıştır (108). Bu, verilerimizle kıyasla oldukça yüksek olup, antibiyotik yönetiminde coğrafi farklılıkların önemini vurgular. Benin'de yapılan çalışmada ise imipenem duyarlılığı %75 olarak raporlanmıştır (128). Bu da özellikle Afrika'da imipenemin göreceli olarak etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, 2024 yılına ait düşük imipenem duyarlılık oranları, bu ajana karşı gelişen direnç eğiliminin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Karbapenemlerin dikkatli ve direnç oranlarına göre seçilerek kullanılması büyük önem taşımaktadır. 2019-2024 yıllana ait verilerimize göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem örneklerinde meropenem duyarlılığı %84, 2022-2024 yıllarına ait üriner sistem dışı örneklerde ise %83 olarak belirlenmiştir. Önceki üç yıllık döneme göre üriner sistem dışı izolatların duyarlılığı %5 oranında yükseliş göstermiştir. Bu oranlar, karbapenem grubu içinde meropenemin hâlâ oldukça etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Ancak, farklı coğrafyalardan gelen çalışmalarla karşılaştırıldığında, bu oranların görece daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. İstanbul'da bir hastanede 2016–2022 yılları arasında yapılan çalışmada meropenem duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir (156). Bu, yaklaşık %15'lik bir düşüş anlamına gelir ve ülkemizde bu ajana karşı son

yıllarda direnç gelişiminin ivme kazanmış olabileceğini düşündürmektedir. İtalya’da yapılan 2022 tarihli bir çalışmada, meropenem duyarlılığı %92 olarak saptanmıştır (157). Bu oran da mevcut verilerimizden yüksektir ve Avrupa ülkelerinde karbapenem direncinin daha düşük seyrettiğini göstermektedir. Endonezya’da 2018 yılında yürütülen bir çalışmada, meropenem duyarlılığı %68 olarak bildirilmiştir (158). Bu oran, verilerimize göre daha düşüktür ve özellikle Güneydoğu Asya gibi bölgelerde karbapenem direncinin daha ciddi bir problem haline geldiğini göstermektedir. Benin’de yapılan bir çalışmada, meropenem duyarlılığı %68 olarak bulunmuştur (128). Bu, düşük-orta gelirli ülkelerde direnç kontrolü konusunda yaşanan zorlukların altını çizmektedir. VCUHS 2023 yılı verilerinde, meropenem duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir (114). Bu da Amerika’da direnç yönetiminin etkili olduğunu göstermektedir. UCLA 2023 yılı verilerinde ise meropenem duyarlılığı %99 gibi çok yüksek bir oranda raporlanmıştır (108). Bu bulgu, gelişmiş ülkelerde meropenemin hâlâ oldukça güvenilir bir ajan olarak kullanıldığını teyit etmektedir. Meropenem, verilerimize göre *S. marcescens* üzerinde halen yüksek etkinliğe sahiptir ancak gelişmiş ülkelerdeki oranlara kıyasla bir düşüş gözlenmektedir. Bu durum, antibiyotik seçiminde meropenem gibi güçlü ajanların ampirik tedavide dikkatle kullanılmasının önemini vurgulamaktadır. Aksi takdirde, bu hayati antibiyotiğe karşı da direnç gelişimi kaçınılmaz olacaktır.

Bulgularımızda *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde siprofloksasin duyarlılığı %95, üriner sistem örneklerinde ise %76 olarak bildirilmiştir. Üriner sistem dışı izolatlar önceki üç yıllık veriye göre %11 oranında düşüş görülmüştür. Bu oranlar örnek kaynağına bağlı olarak duyarlılık düzeylerinin değişebileceğini göstermektedir. İstanbul’da bir hastanede yapılan çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %85 olarak raporlanmıştır (156). Bu oran, özellikle üriner sistem dışı örneklerle kıyaslandığında verimizden daha düşüktür. İtalya’daki 2022 yılı verilerinde ise siprofloksasin duyarlılığı %79 olarak bildirilmiştir (157). Bu oran, bizim üriner sistem verimize daha yakın olup, antibiyotik kullanımının örnek tipi ve ülkeye göre farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Endonezya verilerine göre siprofloksasin duyarlılığı %77 olarak rapor edilmiştir, bu oran da üriner sistem kaynaklı verilerimize oldukça benzerdir (158). Benin’de yapılan çalışmada ise siprofloksasin duyarlılığı yalnızca %33’tür (128). Bu, bazı bölgelerde etkinliğin

belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. UCLA 2023 verilerine göre siprofloksasin duyarlılığı %83'tür (108), bu da genel olarak halen etkili bir ajan olduğunu ancak örnek türüne ve bölgeye göre farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. VCUHS 2023 verilerinde siprofloksasin duyarlılığı %92'dir (114). Bu oran da global anlamda yüksek duyarlılık eğilimini desteklemektedir. Sonuç olarak, verilerimizde siprofloksasinin özellikle üriner sistem dışı izolatlarda hâlâ yüksek duyarlılığa sahip olduğunu; ancak üriner sistem örneklerinde belirgin bir azalma eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Klinik kullanımda bu farklılık mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Verilerimize göre *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde levofloksasin duyarlılığı %95, üriner sistem örneklerinde ise %81 olarak bildirilmiştir. Üriner sistem dışı izolatlarda önceki yıllara göre yakın seviyelerdedir. Bu sonuçlar, levofloksasinin genel olarak yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ve etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır. Endonezya'da 2018 yılında yapılan çalışmada levofloksasin duyarlılığı %97 olarak saptanmıştır (158). Bu oran bizim verimizden daha yüksek olmakla birlikte, genel duyarlılık eğilimiyle uyumludur. Benin'deki çalışmada levofloksasin duyarlılığı yalnızca %8 olarak bildirilmiştir (128). Bu oldukça düşük oran, bazı bölgelerde duyarlılığın ciddi biçimde azaldığını göstermektedir. UCLA 2023 yılı verilerine göre levofloksasin duyarlılığı %89'dur (108). Bu oran, bizim üriner sistem verimize oldukça yakındır. VCUHS 2023 verilerinde ise levofloksasin duyarlılığı %97 olarak belirtilmiştir (114). Bu yüksek oran, levofloksasinin halen pek çok bölgede etkinliğini koruduğuna işaret etmektedir. Genel olarak, levofloksasin verilerimize göre hem üriner sistem hem de sistemik izolatlarda yüksek düzeyde duyarlılık göstermektedir. Ancak bölgesel farklar, özellikle düşük gelirli ülkelerde belirgin duyarlılık azalması ile kendini göstermektedir.

Çalışmamızda *S. marcescens* suşlarının üriner sistem dışı örneklerde ko-trimoksazole duyarlılığı %94, üriner sistem örneklerinde ise %84 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar, ilacın hâlâ yüksek düzeyde etkili olduğunu, ancak örnek kaynağına göre duyarlılığın değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. İstanbul'da bir hastanede yapılan çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %96 olarak rapor edilmiştir (156). Bu oran, bizim 2024 verilerimize oldukça yakındır. İtalya'da yapılan 2022 tarihli çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %94 olarak belirlenmiştir (157). Bu da global ölçekte benzer bir duyarlılık düzeyinin sürdüğünü göstermektedir. Endonezya'da

yapılan çalışmada duyarlılık oranı %74 olarak verilmiştir (158). Bu oran, ülkemiz verilerinden düşük olsa da genel olarak orta-yüksek düzeyde kabul edilebilir. Benin'de yapılan çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı sadece %25 olarak bulunmuştur (128). Bu düşük oran, bazı bölgelerde ajanın etkinliğinin ciddi şekilde azalmış olduğunu göstermektedir. UCLA 2023 verilerine göre duyarlılık %98 olarak rapor edilmiştir (108). Bu da ajanın hâlen birçok gelişmiş sağlık sisteminde güçlü bir tedavi seçeneği olduğunu teyit etmektedir. VCUHS 2023 verilerinde de %92 gibi yüksek bir duyarlılık oranı bildirilmiştir (114). Sonuç olarak, ko-trimoksazol 2024 yılı verilerine göre *S. marcescens* üzerinde hâlâ güçlü bir etkinlik göstermektedir. Ancak bazı ülkelerde bildirilen düşük duyarlılık oranları, ajanın yerel direnç profiline göre dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir.

5.11. *Enterococcus faecalis* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

E. faecalis izolatlarında yüksek düzey aminoglikozit duyarlılığı, 2019-2023 yıllarının ortalama değeri ile 2024 yılı düzeyi paralellik göstermektedir. 2024 yılı verilerine göre *E. faecalis* izolatlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %61, üriner sistem örneklerinde ise %67 olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürde bildirilen bazı duyarlılık oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Afyonkarahisar'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada 2014-2018 yılları arasında üriner sistem örneklerinden izole edilen *E. faecalis* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı %85 olarak belirlenmiştir (159). Konya'da üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen çalışmada, 2013-2015 yılları arasında yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E. faecalis* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılık oranı %58 olarak raporlanmıştır (160). İtalya'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada 2015-2019 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı %41 gibi oldukça düşük bir düzeyde bildirilmiştir (161). Suudi Arabistan'da bir üniversite hastanesinde 2014-2015 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı yaklaşık %50 olarak bulunmuştur (162). Shiadeh ve ark. tarafından Ocak 2000 ile Mayıs 2018 tarihleri arasındaki literatür taranarak, kan örneklerinden izole edilen *Enterococcus* suşlarında antibiyotik direnci prevalansı ile ilgili tüm orijinal yayınların dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analiz gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya göre dünya genelinde *E. faecalis* suşlarının yüksek

düzey gentamisin duyarlılığı %64, Türkiye'nin dahil edildiği Doğu Akdeniz bölgesinde ise bu oran %68 olarak rapor edilmiştir (163). Bu oranlar verilerimizle paralellik göstermektedir. 2024 yılı *E. faecalis* antibiyogram verilerine göre, üriner sistem dışı örneklerde yüksek düzey streptomisin duyarlılığı %58, üriner sistem örneklerinde ise %66 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, Türkiye'deki geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilen değerlerle kıyaslandığında farklılık göstermektedir. Afyonkarahisar'da yürütülen çalışmada yüksek düzey streptomisin duyarlılığı oldukça yüksek olup %94 olarak belirtilmiştir (159). Konya'da yapılan çalışmada ise yüksek düzey streptomisin duyarlılığı %46 olarak raporlanmıştır (160). İtalya çalışmasında yüksek düzey streptomisin duyarlılığı %56 olarak verilmiştir (161). Bu oran, 2024 verilerimizle büyük ölçüde uyumludur. Suudi Arabistan çalışmasında ise yaklaşık %60 düzeyinde duyarlılık bildirilmiştir (162). Bu veri de yine 2024 tablolarındaki verilerimizle paralellik göstermektedir. Küresel düzeyde yapılan meta-analiz çalışmasında, ortalama streptomisin duyarlılığı %65 olarak bildirilmiştir (163). Bu oranlar da 2024 yılı verilerimizle örtüşmektedir. Yüksek düzey aminoglikozit duyarlılık oranlarımız genel olarak hem geçmiş yıllarla hem de literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

2019-2024 yıllı kümülatif antibiyogram verilerimize göre *E. faecalis* izolatlarının penisilin grubu antimikrobiyallere duyarlılık oranlarımız oldukça yüksek olup, %95 üzerinde saptanmıştır. 2024 yılında bu gruptaki antibiyotiklerden ampisilin duyarlılığı, üriner sistem dışı örneklerde %95, üriner sistem örneklerinde ise %98 olarak bulunmuştur. Bu izolatların ko-amoksilava karşı duyarlılık oranları ise sırasıyla %98 ve %97 olarak saptanmıştır. Ulusal düzeyde bakıldığında, Afyonkarahisar'da yapılan çalışmada izolatların ampisiline duyarlılığı %89, Konya'da yapılan çalışmada ise %61 olarak bildirilmiştir (159,160). Bu ciddi fark, coğrafi olarak çok yakın bölgesel direnç farklılıklarını ortaya koymaktadır. Uluslararası düzeyde ise İtalya'da gerçekleştirilen çalışmada *E. faecalis*'in ampisiline duyarlılığı %98 olarak verilmiştir ve bu oran verilerimizle neredeyse tamamen uyumludur (161). Benzer şekilde, Suudi Arabistan'daki çalışmada da yaklaşık %94'lük bir duyarlılık oranı bildirilmiştir (162). Hindistan'da üçüncü basamak bir hastanede 2018-2019 yıllarında vankomisin ve linezolid dirençli *Enterococcus* izolatları verilerinin dahil edildiği bir çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* suşlarının ampisiline duyarlılığı %30 olarak

bulunmuştur; bu da bazı bölgelerde veya çok ilaca dirençli suşlarda direnç gelişiminin daha ciddi boyutlarda olduğunu göstermektedir (164). Daha geniş kapsamlı bir bakış için, sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında kan izolatlarında *E. faecalis* suşlarının genel ampisilin duyarlılığı %96 olarak bildirilmiştir. Türkiye'nin de dahil olduğu Doğu Akdeniz bölgesi için ise bu oran %88 olarak tespit edilmiştir (163). Bu bulgular, 2024 yılı verilerimizin hem küresel hem de bölgesel düzeydeki duyarlılık oranları benzer veya daha yüksek olduğunu göstermektedir.

2024 bulgularımızda florokinolon grubu antibiyotikler sadece üriner sistem örneklerinde çalışılmış olup, siprofloksasin duyarlılığı %66 olarak tespit edilmiştir. Bu verimiz 2019-2023 yıllarının ortalama değerinden %6 oranında daha yüksektir. Afyonkarahisar'da yapılan çalışmada *E. faecalis* izolatlarının siprofloksasin duyarlılığı %62 olarak bulunmuştur (159). Konya çalışmasında bu oran %50 olup, siprofloksasine karşı direnç oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir (160). Hindistan'da yapılan çalışmada ise duyarlılık oranı yalnızca %27 olarak saptanmıştır (164). Bu oldukça düşük değer, antibiyotik yönetiminin zayıf olduğu bölgelerde direnç gelişiminin belirginleştiğini göstermektedir. Buna karşılık, Suudi Arabistan'daki çalışmada siprofloksasin duyarlılığı yaklaşık %65 olarak verilmiş ve bu oran 2024 bulgularımızla büyük ölçüde uyumludur (162). Shiadeh ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise küresel düzeyde kan örneklerinde *E. faecalis* izolatlarının siprofloksasin duyarlılığı %56,5 olarak belirtilmiştir (163). Bu, bizim verilerimizin küresel ortalamaların üzerinde olduğunu göstermektedir. 2024 yılı verilerimizde, levofloksasin duyarlılığı %65 olarak tespit edilmiştir. Önceki beş yılın ortalama değerinden ise %5 oranında daha yüksek saptanmıştır. Literatürde bu ajana karşı düşük ya da değişken düzeyde duyarlılık oranları bildirilmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmada levofloksasine duyarlılık yalnızca %29 olarak bildirilmiş; bu da bu ajana karşı bölgesel direnç farklarını bir kez daha ortaya koymuştur (164). Suudi Arabistan'daki çalışmada duyarlılık oranı yaklaşık %56 olarak belirtilmiştir (162). Bu oran da 2024 bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Polonya'da üçüncü basamak bir hastanede 2017-2022 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* suşlarının 2017-2021 yıllarında florokinolonlara karşı %70'in altında gözlenen duyarlılık oranı, 2022 yılında %78 olarak bulunmuştur (165). Son olarak, küresel düzeyde kan örneklerinde *E. faecalis* suşlarının levofloksasin duyarlılığı

%72,5 olarak verilmiştir (163). Bu oran, 2024 bulgumuz olan %65'in biraz üzerindedir ve kurumumuzun küresel ortalamasının hafif altında kaldığını göstermektedir. Özetle, 2024 yılında saptanan %65'lik levofloksasin duyarlılığı, küresel ve ulusal verilere göre sınırlı bir etkinlik profiline sahiptir. Bu nedenle, ampirik tedaviden ziyade ADT sonuçlarına göre dikkatli ve seçici kullanımı önerilmektedir.

2019-2023 yıllarındaki *E. faecalis* izolatlarının nitrofurantoin duyarlılığı oldukça yüksek olup, ortalama değer %99 olarak saptanmıştır. 2024 yılında ise üriner sistem örneklerinde %97 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, bu ajanın üriner sistem enfeksiyonlarında *E. faecalis*'e karşı halen son derece etkili olduğunu göstermektedir. Literatürde yer alan çalışmalarda da benzer şekilde nitrofurantoin'e karşı yüksek duyarlılık oranları bildirilmiştir. İtalya'daki çalışmada 2019 yılı verilerinde *E. faecalis* izolatlarının nitrofurantoin duyarlılığı %99,5 olarak rapor edilmiştir (161). Bu durum, antibiyotiğin uluslararası düzeyde de hâlâ etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Suudi Arabistan'daki çalışmada nitrofurantoin duyarlılığı yaklaşık %90 seviyelerinde bildirilmiştir (162). Bu oran da oldukça yüksek olup 2024 bulgularımıza yakındır. Polonya'daki çalışmada ise 2022 yılında nitrofurantoin duyarlılığı %98 olarak bulunmuştur (165). Avrupa merkezli bu veriler de nitrofurantoinin etkinliğini sürdürdüğünü desteklemektedir. Meta analiz çalışmasında ise küresel nitrofurantoin duyarlılığı %98 olarak belirtilmiştir (163). Bu oran, 2024 verimizle neredeyse aynıdır ve küresel düzeyde tutarlılık göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, nitrofurantoin hem ülkemizde hem de uluslararası düzeyde *E. faecalis*'e karşı etkili ajanlardan biri olmaya devam etmektedir. Ancak bazı çalışmalarda bildirilen daha düşük duyarlılık oranları, bu ajana karşı direnç gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

2019-2024 yılları verilerimizde *E. faecalis* izolatlarının vankomisin ve teikoplanin antibiyotiklerine karşı duyarlılık oranlarının yüksek düzeyde olup, %97 üzerinde saptanmıştır. 2024 yılı üriner sistem örneklerinde vankomisin duyarlılığı %98, üriner sistem dışı örneklerde ise %97 olarak bulunmuştur. Teikoplanin için ise bu oranlar sırasıyla %98 ve %95 düzeyindedir. Bu sonuçlar, her iki Glikopeptit ajanının da *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisinde halen etkili olduğunu göstermektedir. Türkiye'den bildirilen literatür verileri de bu bulguları desteklemektedir. Afyonkarahisar'da yapılan bir çalışmada her iki antibiyotiğe karşı

da duyarlılık oranı %98 olarak belirlenmiştir (159). Uluslararası düzeyde Hindistan’da yapılan çalışmada *Enterococcus spp.*’nin vankomisin duyarlılığı %94, teikoplanin duyarlılığı ise %95 olarak saptanmış (164); Suudi Arabistan’da ise *E. faecalis*’in vankomisin duyarlılığı %84 olarak bildirilmiştir (162). Avrupa’dan elde edilen veriler de yüksek duyarlılık oranlarını desteklemektedir. İtalya’da vankomisin için %98,3 teikoplanin için %98,6 duyarlılık oranı tespit edilmiş; Polonya’da ise 2022 yılında vankomisin duyarlılığı %93, teikoplanin duyarlılığı %99 olarak rapor edilmiştir (161,165). Küresel düzeyde yapılan bir analizde *E. faecalis* suşlarının vankomisin duyarlılığı %98,4, teikoplanin duyarlılığı ise %98 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, Türkiye’nin de içinde yer aldığı Doğu Akdeniz bölgesinde bu oranlar sırasıyla %95 ve %95,8 olarak belirlenmiştir (163). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, vankomisin ve teikoplanin, hem ulusal hem de uluslararası düzeyde *E. faecalis* enfeksiyonlarına karşı yüksek etkinliğini koruyan antibiyotikler olmaya devam etmektedir. Ancak bazı bölgelerde gözlenen kısmi duyarlılık düşüşleri, özellikle vankomisin için direnç gelişiminin dikkatle izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu nedenle, bu ajanların rasyonel kullanımı ve bölgesel direnç paternlerinin sürekli izlenmesi büyük önem arz etmektedir.

2019-2024 yıllarındaki verilerimize göre *E. faecalis* izolatlarının linezolid duyarlılığı hem üriner sistem hem de üriner sistem dışı örneklerde %98 üzerinde saptanmıştır. Bu yüksek oran, linezolidin *E. faecalis* enfeksiyonlarına karşı en etkili antibiyotiklerden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Türkiye’den bildirilen önceki çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir. Afyonkarahisar’da yapılan bir çalışmada linezolid duyarlılığı %97 olarak bildirilmiş (159). Uluslararası düzeyde elde edilen veriler de benzer şekilde yüksektir. Hindistan’da *Enterococcus spp.*’nin linezolid duyarlılığı %99, Suudi Arabistan’da ise *E. faecalis*’in linezolid duyarlılığı yaklaşık %96 oranında saptanmıştır (164,162). Avrupa bölgesinde yapılan çalışmalarda İtalya’da %99,3, Polonya’da ise 6 yıllık periyotta %100 gibi dikkat çekici bir oran rapor edilmiştir (161,165). Küresel bir analizde linezolid duyarlılığı %99,4 olarak bildirilmiş; Türkiye’nin de dahil olduğu Doğu Akdeniz bölgesinde bu oran %98,5 düzeyindedir (163). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, linezolid hem ulusal hem de uluslararası düzeyde *E. faecalis* enfeksiyonlarının tedavisinde en güvenilir ajanlardan biri olarak ön plana çıkmaktadır. Ancak bu yüksek duyarlılık düzeylerinin

sürdürülebilirliği, ilacın akılcı ve sınırlı kullanım stratejileri ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, direnç gelişimini önlemek amacıyla linezolidin dikkatli ve kontrollü kullanımı büyük önem arz etmektedir.

5.12. *Enterococcus faecium* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2019-2024 yıllarına ait kurumumuzun kümülatif antibiyogram verilerine göre *E. faecium* suşlarının yüksek düzey aminoglikozit duyarlılığı benzer düzeyde seyretmiştir. 2024 yılında gentamisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %42, üriner sistem örneklerinde ise %37 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, *E. faecium* için yüksek düzey gentamisin direncinin yaygın olduğunu ve aminoglikozidlerin sinerjik etkisinden sınırlı şekilde faydalanılabileceğini göstermektedir. Literatürde bildirilen verilerle karşılaştırıldığında, çalışmamızda saptanan gentamisin duyarlılığı bazı bölgesel çalışmalara kıyasla daha düşük düzeyde kalmaktadır. Çin’de Sichuan Bakteriyel Direnç İzleme Ağı 2019-2023 yılları arasındaki verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada, 2023 yılı verilerine göre idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *E. faecium* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı %64 olarak bildirilmiştir (166). Kore Global Antibiyotik Direnç Gözetim Sistemi verilerinde 2017-2022 yılları arasında kan dolaşım enfeksiyonu etkeni olan vankomisin duyarlı *E. faecium* izolatlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı %82, vankomisin dirençli suşlarının ise %58 oranında duyarlılık saptanmıştır (167). Güneydoğu Romanya hastanelerinin 2019-2021 yılları arası verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecium* suşlarının yüksek düzey gentamisine karşı duyarlılığı %59 oranında saptanmıştır (168). Ankara’da bir üniversite hastanesinde 2010-2023 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecium* suşlarının yüksek düzey gentamisine karşı duyarlılığı %67 olarak saptanmıştır (169). Samsun’da 2018 yılında bir eğitim ve araştırma hastanesinde idrar örneklerinden izole edilen *E. faecium* suşlarının yüksek düzey gentamisine karşı duyarlılığı %40 bulunmuştur (170). UCLA 2023 verilerinde ise %92 gibi oldukça yüksek bir oran kaydedilmiştir (108). Shiadeh ve ark. tarafından Ocak 2000 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında kan örneklerinden izole edilen *Enterococcus* suşlarında antibiyotik direnci prevalansı ile ilgili tüm orijinal yayınların dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında *E. faecium* suşlarının yüksek düzey gentamisin duyarlılığı ortalama %52,5, Türkiye’nin de içinde yer aldığı Doğu Akdeniz bölgesinde

ise %61 olarak bildirilmiştir (163). Bu bağlamda, hastanemize ait veriler gentamisin açısından hem küresel hem de bazı bölgesel oranların altında seyretmekte olup, bu aminoglikozidin *E. faecium* tedavisinde etkisinin sınırlı kaldığını göstermektedir. Benzer şekilde, 2024 yılına ait verilerde *E. faecium* suşlarının yüksek düzey streptomisin duyarlılığı hem üriner sistem hem de üriner sistem dışı örneklerde %20 olarak belirlenmiştir. Bu oran, hastanemiz örnekleminde *E. faecium* suşlarının streptomisine karşı anlamlı düzeyde dirençli olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürle karşılaştırıldığında, Çin’de yapılan bir çalışmada yüksek düzey streptomisin duyarlılığı %76, Güney Kore’de vankomisin duyarlı suşlarda %94, dirençli suşlarda ise %98 olarak bildirilmiştir (166,167). Romanya’da %56, Samsun’da ise %40 oranında duyarlılık tespit edilmiştir (168,170). Bu veriler ışığında değerlendirildiğinde, çalışmamızda bildirilen düşük streptomisin duyarlılığı, bu ajanın *E. faecium* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir seçenek olma özelliğini önemli ölçüde yitirdiğini göstermektedir. Genel olarak, çalışmamızda saptanan düşük yüksek düzey aminoglikozid duyarlılığı oranları, *E. faecium* enfeksiyonlarında bu ajanlara dayalı sinerjik tedavi yaklaşımlarının etkisinin sınırlı kaldığını ortaya koymakta ve tedavi planlamasında alternatif antimikrobiyal ajanlara yönelmenin gerekliliğini vurgulamaktadır.

2019-2024 yıllarındaki kümülatif antibiyogram verilerimize göre *E. faecium* suşlarının penisilin grubu antibiyotiklerin duyarlılığı %10 civarında olup, direnç oranının ciddi düzeyde olduğunu göstermektedir. 2024 yılında ampisilin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %10, üriner sistem örneklerinde ise %6 olarak saptanmıştır. Literatürde de benzer şekilde düşük ampisilin duyarlılık oranları bildirilmiştir. Çin’de yapılan bir çalışmada *E. faecium* suşlarının ampisilin duyarlılığı %4 olarak bildirilmiş, Güney Kore’de vankomisin duyarlı suşlarda %17, dirençli suşlarda ise yalnızca %1 olarak kaydedilmiştir (166,167). Fiji’de 2019-2022 yılları arası üçüncü basamak bir bölge hastanesi ve birincil sağlık tesisleri verilerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecium* suşlarının ampisiline karşı duyarlılık oranı %12, Romanya’da %19, 2023 UCLA verilerinde ise %15 olarak belirlenmiştir (171,168,108). Türkiye’deki iki farklı çalışmada ise Samsun’da yapılan araştırmada ampisilin duyarlılığı %5, Ankara’daki merkezde ise %9 olarak raporlanmıştır (170,169). Uluslararası ölçekte yapılan

sistematik bir derlemede genel ampisilin duyarlılığı ortalaması %22 olarak belirtilmiş, Türkiye'nin de dahil olduğu Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ise bu oran %35 olarak saptanmıştır (163). Bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda saptanan ampisilin duyarlılığı hem ulusal hem de uluslararası ortalamaların altında olup *E. faecium* için ampisilin etkili bir tedavi seçeneği olmadığını bir kez daha ortaya koymaktadır. Ampisiline karşı direncin, bu türde tür içi bir özellik olarak kalıcı hale geldiği ve tedavi yaklaşımında alternatif ajanlara yönelmenin zorunluluk taşıdığı görülmektedir.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *E. faecium* suşlarının siprofloksasin duyarlılığı üriner sistem örneklerinde ise %20 olarak saptanmıştır. Bu oran 2019-2023 yılları ortalama değer ile aynı seviyededir. Bu bulgular, siprofloksasine karşı yüksek düzeyde dirençli bir profilin söz konusu olduğunu ve klinik kullanımda etkinliğinin son derece sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır. Literatür verileri de bu durumu desteklemektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada *E. faecium* suşlarının siprofloksasin duyarlılığı %3 olarak bildirilmiş, Güney Kore'de vankomisin duyarlı suşlarda %12, dirençli suşlarda ise hiç duyarlı suş saptanmamıştır (166,167). Fiji'de yapılan bir çalışmada bu oran %8 olarak belirtilmiş, Romanya'da ise %58 gibi daha yüksek bir değer saptanmıştır (171,168). Türkiye'den bildirilen iki çalışmada Samsun ilinde siprofloksasin duyarlılığı %6, Ankara'da ise %24 olarak bulunmuştur (170,169). UCLA verilerine göre ise bu oran %10'dur (108). Uluslararası bir meta-analizde genel siprofloksasin duyarlılığı %25 olarak belirtilmiştir (163). Bu veriler ışığında çalışmamızda saptanan siprofloksasin duyarlılığı, ulusal ve uluslararası verilere kıyasla oldukça düşük düzeyde kalmaktadır. 2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *E. faecium* suşlarının levofloksasin duyarlılığı üriner sistem örneklerinde ise %14 olup, 2019-2023 ortalama değerden %6 daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular, siprofloksasine benzer şekilde levofloksasine karşı da belirgin bir direnç geliştiğini ve bu ajanın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığını göstermektedir. Literatürde bildirilen veriler de bu sonucu destekler niteliktedir. Çin'de yapılan bir çalışmada *E. faecium* suşlarının levofloksasin duyarlılığı %5 olarak bildirilmiştir (166). Ankara'da yapılan bir diğer çalışmada ise %20 olarak belirtilmiştir (169). Uluslararası meta-analiz çalışmasında levofloksasin duyarlılığı genel olarak %21 düzeyinde rapor edilmiştir (163). Çalışmamızda elde edilen levofloksasin duyarlılık oranları hem uluslararası genel ortalamaların hem de Türkiye verilerinin belirgin

şekilde altında kalmaktadır. *E. faecium*'un florokinolonlara karşı artan direnç eğilimi, bu antibiyotik grubunun tedavi kılavuzlarında yer alma olasılığını giderek azaltmakta ve alternatif ajanlara yönelimi zorunlu kılmaktadır.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *E. faecium* suşlarının vankomisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %66, üriner sistem örneklerinde ise %72 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, 2019-2023 ortalama değerlerle paralellik göstermektedir. Bu oranlarımız, hastanemiz örnekleminde vankomisin direncinin belirgin düzeyde olduğunu ve *E. faecium* enfeksiyonlarında Glikopeptitlere karşı dikkatli kullanım gerektirdiğini göstermektedir. Literatürde bildirilen verilerle karşılaştırıldığında, Çin'de yapılan bir çalışmada *E. faecium* suşlarının vankomisin duyarlılığı %99 olarak belirtilmiştir (166). Fiji'de yapılan çalışmada bu oran %83, Romanya'da %85, UCLA 2023 verilerinde ise yalnızca %34 olarak saptanmıştır (171,168,108). Türkiye verileri değerlendirildiğinde, Samsun'da yapılan çalışmada vankomisin duyarlılığı %81, Ankara'da ise %80 olarak bildirilmiştir (170,169). Uluslararası meta-analizde genel vankomisin duyarlılığı %90 olarak saptanmış, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz Bölgesi için ise bu oran %77 olarak belirtilmiştir (163). Çalışmamızda elde edilen vankomisin duyarlılığı hem ulusal hem de uluslararası ortalamaların alt sınırında yer almakta olup, bu durum *E. faecium*'da glikopeptit direncinin artış eğilimine işaret etmektedir. Vankomisin, özellikle tedaviye dirençli vakalarda halen tercih edilen ajanlardan biri olmakla birlikte, artan direnç oranları bu antibiyotiğin etkinliğini tehdit etmekte ve dirençli suşların tespiti durumunda alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. 2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerimize göre *E. faecium* suşlarının teikoplanin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %67, üriner sistem örneklerinde ise %72 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, Glikopeptit grubundaki bir diğer ajan olan teikoplaninin vankomisine benzer bir direnç profiline sahip olduğunu ve *E. faecium* enfeksiyonlarının tedavisinde dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Literatürde bildirilen teikoplanin duyarlılık oranları çalışmamızla genel olarak benzerlik göstermekle birlikte bazı bölgelerde daha düşük ya da yüksek düzeylerde bulunmuştur. Çin'de yapılan bir çalışmada *E. faecium* suşlarının teikoplanin duyarlılığı %98 olarak belirtilmiş, Güney Kore'de vankomisin dirençli suşlarda bu oran %33 gibi oldukça düşük bir düzeyde kalmıştır (166,167). Samsun ilinde yapılan bir çalışmada

duyarlılık oranı %81, Ankara’da ise %80 olarak bildirilmiştir (170,169). Uluslararası düzeyde yapılan sistematik bir meta-analizde genel ortalama %85, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ise %80 olarak saptanmıştır (163). Bu karşılaştırmalar doğrultusunda çalışmamızda elde edilen teikoplanin duyarlılığı, Türkiye ve bölgesel ortalamalarla benzerlik gösterse de bazı uluslararası merkezlerin gerisinde kalmaktadır. *E. faecium*'da Glikopeptit grubuna karşı gelişen direnç eğiliminin izlenilmesi gerektiğini göstermektedir. Aynı zamanda bu ajanların ampirik kullanımını sınırlandırmaktadır.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *E. faecium* suşlarının linezolid duyarlılığı hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde %100 olarak saptanmıştır. Ama 2019-2023 yıllarındaki ortalama değer olan %99, artık bu ajana karşı da dirençli suşların ortaya çıktığını göstermektedir. Bu sonuçlar, linezolidin hastanemiz örnekleminde *E. faecium* enfeksiyonlarına karşı en etkili tedavi ajanlarından biri olduğunu göstermektedir. Literatürde bildirilen verilerle karşılaştırıldığında, oldukça benzer yüksek duyarlılık oranları göze çarpmaktadır. Çin’de yapılan bir çalışmada linezolid duyarlılığı %99 olarak bildirilmiş, Güney Kore’de hem vankomisin duyarlı hem de dirençli suşlarda %100 duyarlılık saptanmıştır (166,167). Romanya, Ankara ve Samsun’da yapılan çalışmalarda linezolid duyarlılığı sırasıyla %99, %100 ve %97 olarak bildirilmiştir (168–170). UCLA 2023 verilerinde de linezolid duyarlılığı %100’dür (108). Uluslararası bir meta-analizde genel ortalama %98, Türkiye'nin içinde yer aldığı Doğu Akdeniz Bölgesi’nde ise %97 olarak saptanmıştır (163). Bu veriler doğrultusunda çalışmamızdaki linezolid duyarlılığı, hem ulusal hem de uluslararası düzeyde bildirilen yüksek duyarlılık oranlarıyla tutarlıdır. *E. faecium* enfeksiyonlarında linezolid direnç gelişiminin nadiren de olsa bildirilmiş olması, duyarlılık takibinin ve akılcı antibiyotik kullanımının önemini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla bu ajanın son çare olarak düşünüldüğünde kurumlarda Antimikrobiyal Yönetim Programlarının gerekli olduğunu da net olarak vurgulamaktadır.

5.13. *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* izolatlarının aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılığı oldukça yüksektir. Amikasin için üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık oranı %98, üriner sistem örneklerinde ise %97

olarak tespit edilmiştir. Gentamisin içinse bu oranlar sırasıyla %98 ve %100'dür. 2019-2023 yılları ortalama değerlerle 2024 yılı verileri benzer düzeyde saptanmıştır. Bu bulgular, aminoglikozidlerin ampirik tedavide olması gereken ajanlar arasında olduğunu göstermektedir. Literatürde gentamisin duyarlılığı farklı bölgelerde yüksek oranlarda bildirilmektedir. Nepal'de 2020 yılında üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* izolatlarının gentamisine duyarlılığı %87 olarak bulunmuştur (172). Brezilya'da yürütülen 7 yıllık (2015-2022) kapsamlı bir çalışmada üçüncü basamak bir hastanede pediatrik hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının gentamisine karşı duyarlılığı %89 olarak belirlenmiştir (173). Mayıs 2022 öncesinde yayımlanmış 98 çalışmanın dahil edildiği ve Nijerya'nın altı jeopolitik bölgesindeki çeşitli hastanelerden elde edilen verileri içeren meta-analiz çalışmasında, farklı klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının gentamisine duyarlılığı %69 olarak saptanmıştır (174). Romanya'da bir üçüncü basamak hastanede 2017-2022 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının gentamisine karşı %94 gibi oldukça yüksek bir duyarlılık oranına sahip olduğu rapor edilmiştir. (175). İtalya'nın Milano kentindeki üçüncü basamak bir pediatri hastanesinde 2017-2021 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının gentamisine karşı duyarlılığı %84 olarak bulunmuştur (176). Türkiye'den Afyonkarahisar ili üniversite hastanesinin 2020 yılı yatan hasta kümülatif antibiyogram raporu verilerine göre *S. aureus* suşlarının gentamisine karşı duyarlılığı %93, Niğde ili üçüncü basamak bir hastaneden Mart 2018 ile Mart 2021 tarihleri arasında farklı klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarının gentamisine karşı duyarlılığı ise %96 olarak tespit edilmiştir (177,178). Amikasinin, gentamisin gibi aminoglikozid grubunda yer alması ve duyarlılığının benzer hatta zaman zaman daha yüksek seyretmesi, onun da etkili bir ajan olarak değerlendirilmesini desteklemektedir. Genel olarak hem amikasin hem de gentamisin için 2024 yılı verilerimiz, literatürde bildirilen yüksek duyarlılık oranlarıyla paralellik göstermektedir. Bu durum, aminoglikozidlerin *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili ajanlar olabileceğini desteklemektedir.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* suşlarının oksasilin (metisilin) duyarlılığı, üriner sistem dışı örneklerde %49, üriner sistem örneklerinde ise yalnızca %36 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, önceki yıllarla karşılaştırıldığında

belirgin bir düşüş göstermektedir. 2019-2023 dönemine ait ortalama değerlere bakıldığında, üriner sistem dışı örneklerde oksasilin duyarlılığı %84 olup; üriner sistem örneklerinde ise 2019-2021 yılları arasında %85, 2022-2023 yıllarında ise %73 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar, MRSA prevalansının kurumumuzda yükselme eğiliminde olduğunu göstermektedir. 2023 yılı USHİESA raporu da bu durumu desteklemektedir. Oksasilin direnci, sefoksitin duyarlılığı ile temsil edilmiştir: Kan dolaşımı enfeksiyonlarında sefoksitin duyarlılık oranı %43,5 olarak hesaplanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonlarında ise sefoksitin duyarlılığı %53,3'tür; bu da MRSA oranının yaklaşık %46,7 olduğunu göstermektedir (110). Bu veriler, Türkiye'de MRSA yaygınlığının özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ciddi bir sorun olmaya devam ettiğini kanıtlamaktadır. Dahası, USHİESA verileri 2024 antibiyogram bulgularımızla büyük oranda örtüşmektedir. Literatürde bildirilen oksasilin duyarlılığı oranları incelendiğinde; Nijerya'da yapılan bir meta-analizde oksasilin duyarlılığı %54 olarak bildirilmiştir (174). Brezilya'da %64, Romanya'da %61 ve İtalya'da ise %70 olarak saptanmıştır (173,175,176). ABD kaynaklı veriler de daha yüksek düzeydedir: UCLA 2023 verilerine göre %75, VCUHS verilerine göre ise %68 oranında duyarlılık raporlanmıştır (108,114). Niğde'de yapılan çalışmada oksasilin duyarlılığı %62 olarak raporlanmıştır (178). Bu oran, verilerimize göre daha yüksektir ve hastaneye özgü enfeksiyon kontrol uygulamalarının etkinliğiyle ilişkili olabilir. Hem 2024 yılı antibiyogramı verilerimiz hem de 2023 USHİESA verileri, Türkiye'de MRSA oranlarının Avrupa ortalamalarının oldukça üzerinde olduğunu göstermektedir. EARS-Net 2023 verilerine göre Avrupa'da MRSA oranı %15,8 düzeyindeyken, Türkiye'de bu oran yer yer %50'nin üzerine çıkmaktadır (125). Oksasilin gibi beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini koruyabilmesi için daha sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri, MRSA tarama stratejileri ve antibiyotik yönetimi programlarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

2024 yılı kümülatif antibiyogram sonuçlarına göre, *S. aureus* izolatlarında eritromisin duyarlılığı, üriner sistem dışı örneklerde %68, üriner sistem örneklerinde ise %67 olarak rapor edilmiştir. Bu oranlar, önceki yıllarla kıyaslandığında her iki örnek türünde de yaklaşık %15'lik bir düşüş göstermektedir. Bu sonuçlar, eritromisinin etkinliğinin orta düzeyde kaldığını, dolayısıyla tek başına ilk seçenek antibiyotik olarak tercih edilmesini sınırlayan direnç oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

USHİESA 2023 verilerine göre eritromisin duyarlılığı: Kan dolaşımı enfeksiyonlarında duyarlılık oranı %58,5, üriner sistem enfeksiyonlarında duyarlılık oranı ise %52,6 olarak bulunmuştur (110). Bu oranlar, eritromisine karşı ulusal düzeyde belirgin bir direnç oluştuğunu ortaya koymakta ve verilerimizle oldukça paralellik göstermektedir. Literatürdeki bulgular; Nepal'den bildirilen bir çalışmada *S. aureus*'un eritromisine duyarlılığı yalnızca %41 olarak saptanmıştır (172). Brezilya'da 7 yıllık kapsamlı bir çalışmada %50 duyarlılık oranı raporlanmıştır (173). Nijerya meta-analizine göre eritromisin duyarlılığı %53'tür (174). Romanya'da %50, İtalya'da ise %75 olarak bulunmuştur (175,176). UCLA verilerinde bu oran %55 düzeyindedir (108). Türkiye içi bölgesel çalışmalarda ise görece daha yüksek oranlar görülmektedir. Afyonkarahisar'da yapılan bir çalışmada eritromisin duyarlılığı %72 olarak bildirilmiştir (177), bu oran USHİESA verilerinden anlamlı şekilde yüksektir. Hem 2023 USHİESA verileri hem de 2024 kümülatif antibiyogram sonuçlarımız, eritromisinin *S. aureus* izolatlarında giderek azalan bir etki gösterdiğini, özellikle kan dolaşımı ve üriner sistem enfeksiyonlarında direncin ciddi düzeylere ulaştığını ortaya koymaktadır. Literatürdeki uluslararası verilerle kıyaslandığında Türkiye'deki direnç düzeyi bazı bölgelerde daha düşük görünse de, ulusal veriler eritromisinin güvenle kullanılabilmesi için lokal duyarlılık testlerinin ön planda tutulması gerektiğini vurgulamaktadır.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* suşlarının klindamisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %72, üriner sistem örneklerinde %69 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, önceki yıllarla kıyaslandığında her iki örnek türünde de yaklaşık %10'luk bir düşüş göstermektedir. Bu oranlar, klindamisinin halen etkili bir ajan olduğunu, ancak özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında direnç gelişiminin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. USHİESA 2023 verileri de bu tabloyu desteklemektedir: Kan dolaşımı enfeksiyonlarında ve üriner sistem enfeksiyonlarında klindamisin duyarlılığı %63 olarak bildirilmiştir (110). Literatür bulgularında ise klindamisin duyarlılığı geniş bir dağılım göstermektedir. Nepal'de yapılan çalışmada duyarlılık %60 olarak bildirilmektedir (172). Brezilya'da yürütülen 7 yıllık geniş kapsamlı bir çalışmada bu oran %65'tir (173). Nijerya'daki meta-analizde %65 oranında duyarlılık raporlanmıştır (174). Romanya'da klindamisine karşı duyarlılık oranı %96 gibi oldukça yüksek bir düzeyde tespit edilmişken, indüklenebilir

klindamisin duyarlılığı %64 ile belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır (175). İtalya’da klindamisin duyarlılığı %79’dur (176). ABD kaynaklı UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde klindamisin duyarlılığı %72 ve %69 gibi orta-yüksek düzeyde duyarlılık bildirilmiştir (108,114). Türkiye’deki bölgesel çalışmada da benzer şekilde saptanmıştır: Afyonkarahisar’da yapılan çalışmada %69 olarak bildirilmiştir (177). Tüm veriler bir arada değerlendirildiğinde, klindamisin direnç oranları dikkat çekici düzeydedir ve indüklenebilir direnç (D-testi) gibi mekanizmalar da göz önünde bulundurulmalıdır. Lokal duyarlılık verilerine dayalı seçim yapılması, klindamisinin ampirik tedavi rejimlerine dahil edilmesinde kritik önem taşımaktadır.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* izolatlarının tetrasiklin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %76, üriner sistem örneklerinde ise %81 olarak bildirilmiştir. Önceki yılların ortalama değerine göre üriner sistem dışı izolatlarda %90 olup, üriner sistem izolatlarında ise 2019-2021 yıllarını kapsayan verilerde %92, 2022-2023 yıllarında ise %82 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, tetrasiklinin *S. aureus*’a karşı hâlâ etkili bir ajan olduğunu, ancak duyarlılığın önceki yıllara kıyasla daha düşük düzeyde seyrettiğini göstermektedir. Literatürde tetrasiklin duyarlılığı farklı bölgelerde oldukça değişken oranlarla bildirilmiştir. Nijerya’da yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde tetrasiklin duyarlılığı yalnızca %35 olarak rapor edilmiştir (174). Romanya’da bu oran %55 olarak tespit edilmiştir (175). İtalya’da ise duyarlılık oranı %87 gibi yüksek bir seviyede bulunmuştur (176). VCUHS 2023 verilerinde tetrasiklin duyarlılığı %88 oranında bildirilmiştir (114). Türkiye’den bildirilen Afyonkarahisar çalışmasında tetrasiklin duyarlılığı %90 olarak saptanmıştır (177). Bu bölgesel farklılıklar, tetrasiklinin bazı bölgelerde yaygın kullanımı veya başka nedenlerle direnç gelişmiş olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bu antibiyotik kullanım kararı öncesinde mutlaka lokal duyarlılık verilerine başvurulması gerektiğini işaret etmektedir.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* izolatlarının fusidik asit duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %93, üriner sistem örneklerinde ise %97 olarak saptanmıştır. Bu oranlar önceki yıllara göre benzer düzeydedir. Aynı zamanda fusidik asitin halen oldukça etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. Literatürde de fusidik asite karşı oldukça yüksek duyarlılık oranları mevcuttur. İtalya’da çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada *S. aureus*’un fusidik asit duyarlılığı %82 olarak rapor

edilmiştir (176). Türkiye’den Gürbüz ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %95’tir (177). Bu oranlar 2024 verilerimizle ile tutarlılık göstermektedir. Bu yüksek oranlar, fusidik asitin hem ulusal hem bölgesel düzeyde halen etkili bir ajan olduğunu ve direnç gelişiminin sınırlı kaldığını göstermektedir. Çalışmamızdaki 2024 verileri ile USHİESA ve literatür sonuçları arasında dikkat çekici bir paralellik bulunmaktadır. Bu veriler, fusidik asitin klinik pratikte kullanılabilecek ajanlardan biri olmaya devam ettiğini desteklemektedir. Ancak ampirik tedavi öncesi lokal direnç paternlerinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

2019-2024 yılları antibiyogram verilerine göre, *S. aureus* izolatlarının florokinolon grubu antibiyotiklere karşı standart ve artmış maruziyette duyarlılık oranı %95 üzerinde saptanmıştır. Moksifloksasin için duyarlılık oranı hem üriner sistem dışı örneklerde hem de üriner sistem örneklerinde %97 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar, moksifloksasinin bu grup içinde standart dozda kullanılması açısından en etkili ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Levofloksasin ve siprofloksasin için duyarlılık verileri “I” yani “artmış maruziyette duyarlı ” kategorisinde belirtilmiştir. Bu durum özellikle ampirik tedavi planlamasında dikkatle ele alınmalıdır. 2023 USHİESA verilerinde florokinolonlara karşı direnç geliştiğini göstermektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında levofloksasin %22 duyarlılık, siprofloksasin %20,6 duyarlılık, üriner sistem enfeksiyonlarında levofloksasin %40,5 duyarlılık, siprofloksasin %18,7 duyarlılık oranları bildirilmiştir (110). Bu oranlar, özellikle levofloksasin ve siprofloksasin için klinik etkinliğin yalnızca özenle seçilmiş vakalarda ve doğru dozlarla sağlanabileceğini göstermektedir. Oysa moksifloksasin duyarlılık oranlarının bu denli yüksek olması, florokinolon grubu içinde daha avantajlı bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Romanya kökenli çalışmada moksifloksasin duyarlılık oranı %92 olarak bildirilmiştir (175). Florokinolon grubunda moksifloksasin yüksek duyarlılık oranlarıyla ön plana çıkarken, levofloksasin ve siprofloksasin, örnek türüne göre düşük duyarlılık oranları ve I kategorisiyle dikkat çekmektedir. Bu antibiyotiklerin *S. aureus* tedavisinde rutin kullanımının sınırlı olması gerektiği, özellikle ampirik tedavi seçimlerinde yerel direnç profilleri dikkate alınarak tercih yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *S. aureus* izolatlarının ko-trimoksazol duyarlılığı %97 olarak bildirilmiştir. Önceki yıllarda ise üriner sistem

izolatlarında %100, üriner sistem dışı izolatlarda %97 olarak saptanmıştır. Bu yüksek oranlar, ko-trimoksazole karşı halen güçlü bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Literatürde bildirilen duyarlılık oranları ise bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Nepal’de yapılan çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %61 olarak rapor edilmiştir (172). Brezilya’da %97 gibi çok yüksek bir oran bildirilmiştir (173). Nijerya’daki meta-analizde ise yalnızca %34 olarak belirlenmiştir (174). UCLA verilerinde %96, VCUHS verilerinde %98, Romanya’da %99, İtalya’da %87 olarak duyarlılık oranları bildirilmiştir (108,114,175,176). Türkiye’den bildirilen çalışmalarda da benzer şekilde yüksek oranlar mevcuttur. Afyonkarahisar’da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %96, Niğde’de ise %97 olarak tespit edilmiştir (177,178). Ko-trimoksazol hem verilerimizde hem de literatür bulgularına göre *S. aureus*’a karşı yüksek düzeyde etkili ajanlardan biridir. Ancak bazı bölgelerde bildirilen düşük duyarlılık oranları göz önünde bulundurularak ampirik tedavi öncesinde lokal direnç verilerinin dikkate alınması önemlidir.

2024 yılı verilerimizde *S. aureus*’un fosfomisin duyarlılığı üriner sistem izolatlarında %92, üriner sistem dışı izolatlarında %99 olarak saptanmıştır. 2022-2023 yıllarını kapsayan verilerimizde üriner sistem izolatlarında %88, 2019-2021 yıllarını kapsayan verilerimizde ise %97 olarak bulunmuştur. 2019-2023 yıllarını kapsayan verilerimizde üriner sistem dışı izolatların fosfomisin duyarlılığı %97 olarak saptanmıştır. Bu oranlar, kurumumuzda yüksek duyarlılık seviyelerinin korunduğunu ve *S. aureus*’un etken olduğu seçilmiş olgularda ampirik tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.. Literatürde, 2002 ve 2012 yıllarında Tayvan Antimikrobiyal Direnç Gözetim Programı (TSAR) verilerinin incelendiği bir çalışmada, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirilen *S. aureus* izolatlarında fosfomisin etkinliği %93 olarak saptanmış; bu oran, bizim verilerimize oldukça yakın bulunmuştur (179). Pakistan’da Haziran 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada çeşitli örneklerden izole edilen ve disk difüzyon yöntemiyle test edilen MRSA suşlarının fosfomisine duyarlılığı %97 oranında bizim bulgularımızla çok yakın seviyede tespit edilmiştir (180). İtalya’da çok merkezli bir tarama çalışması kapsamında 2016 yılının Ocak-Mayıs aylarında *S. aureus*’un etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni vakalarında agar dilüsyon yöntemiyle teste dilen fosfomisinin etkinliği MSSA suşlarında %100 ama MRSA

suşlarında ise %78 olarak bildirilmiştir (181). Verilerimiz ve literatür verileri incelendiğinde fosfomisin duyarlılık oranları, suş ve örnek tipi, nereden kaynaklandığı, bölge farklılığı gibi değişken faktörler göz önünde bulundurularak ampirik tedaviye karar verilmelidir.

2019–2024 yılları arasındaki kümülatif antibiyogram verilerimiz incelendiğinde, *S. aureus* izolatlarının daptomisine karşı duyarlılık oranının her yıl %95'in üzerinde seyrettiği saptanmıştır. Bu oranlar, daptomisinin *S. aureus*'a karşı güçlü bir etki gösterdiğini göstermektedir. USHİESA 2023 yılı verilerine göre , kan dolaşımı enfeksiyonlarında duyarlılık oranı %93,8, üriner sistem enfeksiyonlarında duyarlılık oranı %90,9 olarak raporlanmıştır (110). Bu oranlar, verilerimize kıyasla biraz daha düşük olsa da, klinik olarak yüksek düzeyde etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Literatürde daptomisin duyarlılığı yüksek oranlarla bildirilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada *S. aureus* izolatlarının daptomisin duyarlılığı %97 olarak belirtilmiştir (176). UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde daptomisin duyarlılığı sırasıyla %100 ve %99 olarak raporlanmıştır (108,114). Türkiye'de Afyonkarahisar'da yapılan çalışmada %90, Niğde'de ise %69 oranında duyarlılık tespit edilmiştir (177,178). Bu oranlardaki farklar, coğrafi farklılıklar, örnek tipi ve test yöntemlerinden kaynaklanabilir. Daptomisin, hem yerel antibiyogram verilerine hem de USHİESA 2023 raporuna göre, *S. aureus* enfeksiyonlarında yüksek etkinlik gösteren ajanlardan biridir. Bu antibiyotiğe karşı direnç gelişiminin düşük olması, onu ileri basamak tedavi seçenekleri içinde değerli kılmaktadır. Ancak bazı bölgesel çalışmalarda bildirilen daha düşük duyarlılık oranları, direnç gelişiminin yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

2024 yılı kümülatif antibiyogram verilerine göre *S. aureus* izolatlarının teikoplanin ve vankomisin duyarlılık oranları hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde %100 olarak bildirilmiştir. Önceki yıllarda %100'ün altında saptanan duyarlılık oranları, kurumumuzda Vankomisine Orta Düzeyde Duyarlı *S. aureus* (VISA) veya Vankomisine Dirençli *S. aureus* (VRSA) suşlarının bulunabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle, bu suşların varlığının kesin olarak belirlenebilmesi için ileri düzey tanı testleri ile araştırılması gerekmektedir. USHİESA 2023 verilerine göre, hem kan dolaşımı hem de üriner sistem enfeksiyonlarında *S. aureus* izolatlarının vankomisin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (110).

Literatürde bildirilen veriler de bu sonuçları destekler niteliktedir. Nepal’de yapılan çalışmada vankomisin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (172). Brezilya’da yapılan uzun dönemli çalışmada hem vankomisin hem teikoplanin için duyarlılık %100’dür (173). Romanya’da yapılan çalışmada vankomisin duyarlılığı %100, teikoplanin duyarlılığı ise %99 olarak tespit edilmiştir (175). İtalya’da vankomisin duyarlılığı %100 olarak raporlanmıştır (176). UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde vankomisin duyarlılığı %100 olarak raporlanmıştır (108,114). Türkiye'deki bölgesel çalışmalarda da benzer şekilde, Afyonkarahisar’da vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 ve %93, Niğde’de vankomisin %94 oranında tespit edilmiştir. (177,178). Bu veriler, Glikopeptit grubunun MRSA enfeksiyonlarında halen en güvenilir ajanlardan olduğunu ve klinik rehberlerde “standart tedavi” olarak yer almalarının nedenini desteklemektedir. Vankomisin ve teikoplanin, hem kümülatif antibiyogram verilerimizde hem de USHİESA 2023 verilerine göre *S. aureus* enfeksiyonlarında çok yüksek duyarlılık oranları ile öne çıkan ajanlardır. Literatür bulguları da bu durumu desteklemektedir.

Bulgularımıza göre, *S. aureus* izolatlarının linezolid duyarlılığı hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde %100 olarak bildirilmiştir. USHİESA 2023 verilerine göre, kan dolaşımı enfeksiyonlarında *S. aureus* izolatlarının linezolide karşı %96,2, üriner sistem enfeksiyonlarında ise %82,8 duyarlılık oranı saptanmıştır (110). Literatürde de linezolid duyarlılığı genellikle yüksek oranlarla rapor edilmiştir. Brezilya’da yapılan çalışmada duyarlılık %100, Romanya’da %99, İtalya’da %98 olarak bildirilmiştir (173,175,176). UCLA ve VCUHS 2023 verilerinde linezolid duyarlılığı %100 olarak raporlanmıştır (108,114). Türkiye’de Afyonkarahisar’da ve Niğde’de yapılan çalışmalarda da %100 ve %99 oranlarında duyarlılık saptanmıştır (177,178). Linezolid, tüm güncel verilerde *S. aureus*’a karşı yüksek etkinliğini koruyan güçlü bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

5.14. *Staphylococcus epidermidis* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

2024 yılına ait antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının oksasilin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %14, üriner sistem örneklerinde ise %32 olarak tespit edilmiştir. Geçmiş yıllara kıyasla oranlarda belirgin bir farklılık bulunmamaktadır. Bu oranlar, metisilin direncinin bölgemizde oldukça yaygın olduğunu ve *S. epidermidis*’in önemli bir kısmının metisilin dirençli suşlar (MRSE)

olduğunu göstermektedir. Literatürle karşılaştırıldığında benzer eğilimlerin varlığı dikkat çekmektedir. 2018 yılında Polonya'daki hastanelerden toplanılıp yapılan çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. epidermidis* suşlarının oksasilin duyarlılığı %14 olarak bildirilmiş ve bu oran üriner sistem dışı lokal verilerimizle birebir örtüşmektedir (182). UCLA 2023 yılı verilerinde bu oran %47 olarak raporlanmıştır ve bu değer lokal verilerimize kıyasla daha yüksek olsa da, metisilin direncinin halen önemli düzeyde olduğunu göstermektedir (110). Konya'da Haziran 2013 ile Mayıs 2014 yılları arası kan kültüründe üreyen *S. epidermidis* izolatlarının metisilin (oksasilin) duyarlılığı %14 olarak bulunmuştur (183). Oksasilin, metisilin direncinin fenotipik belirteci olarak kabul edildiğinden, oksasiline dirençli suşların büyük çoğunluğu aynı zamanda beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı da dirençlidir. Bu nedenle, birçok çalışma bu ajanlara ait duyarlılık oranlarını ayrıca bildirmez ve oksasilin duyarlılığını esas alır. Sonuç olarak, lokal verilerle uyumlu şekilde metisilin direncinin yüksek oranda saptanmış olması, ampirik tedavi seçiminde beta-laktam grubu antibiyotiklerin dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ve alternatif ajanlara (örneğin linezolid, vankomisin) öncelik verilmesinin uygun olabileceğini göstermektedir.

S. epidermidis izolatlarının aminoglikozitlere karşı duyarlılık oranları 2024 ile önceki yıllar arasında benzer seviyede bulunmuştur. 2024 yılı üriner sistem dışı örneklerde amikasin duyarlılığı %90, gentamisin duyarlılığı %73 olarak saptanmıştır. Üriner sistem örneklerinde ise amikasin %100, gentamisin %87 oranında duyarlı bulunmuştur. Bu veriler lokal suşların aminoglikozidlere karşı oldukça duyarlı olduğunu göstermektedir. Literatürle karşılaştırıldığında, bu yüksek oranların coğrafi olarak farklılık gösterdiği görülmektedir. UCLA 2023 yılı verilerinde *S. epidermidis* izolatlarının gentamisin duyarlılığı %63 olarak bildirilmiştir. Bu oran, lokal verilerden daha düşük olmakla birlikte birçok çalışmaya kıyasla orta düzeydedir (110). İran'da Ekim 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesinde yenidoğanların kan kültürlerinde üreyen *S. epidermidis* izolatlarının amikasin duyarlılığı %71 olarak saptanmıştır (184). Tayland'da yapılan çalışmada 20-22 yaşları arası sağlıklı kişilerin dış nazal kavite sürüntü örneklerinde üreyen *S. epidermidis* izolatlarının gentamisin duyarlılığı %100 olarak tespit edilmiştir (185). Irak'ta katarakt cerrahisi öncesinde hastaların konjonktival sürüntü örneklerinde

üreyen *S. epidermidis* izolatlarının gentamisin duyarlılığı %69 olarak bildirilmiştir (186). Polonya’da yapılan bir çalışmada gentamisin duyarlılığı %52 olarak bildirilmiştir (182). Konya’da yapılan çalışmada %61 olarak belirtmiştir (183). Manisa’da yapılan çalışmada, 2016-2017 yılları arasında üniversite hastanesinde yatan hastaların katater ilişkili enfeksiyon etkeni olan *S. epidermidis* izolatlarının gentamisin duyarlılığı %57 olarak bulunmuştur (187). UCLA verileri, ABD gibi gelişmiş bir ülkede dahi lokal antibiyotik direncinin %40’lara varabileceğini ve lokal antibiyogram verilerinin her kurum ve bölge için ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Kurumumuz sonuçları ile karşılaştırıldığında, lokal suşların aminoglikozidlere karşı daha avantajlı bir direnç profiline sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, aminoglikozidlerin etkinliğinin coğrafi ve klinik örnek türlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini, dolayısıyla tedavi planlamasında lokal antibiyogram verilerinin öncelikli olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

2024 yılına ait antibiyogram verilerimize göre, *S. epidermidis* izolatlarının eritromisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %28, 2019-2023 yılları ortalama duyarlılık değeri ise %34 olarak tespit edilmiştir. 2023-2024 yıllarında üriner sistem örneklerinde %37, 2019-2022 yıllarında ise %44 olarak tespit edilmiştir. Bu düşük oranlar, eritromisinin lokal *S. epidermidis* suşlarında sınırlı etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, literatürde bildirilen verilerle karşılaştırıldığında bölgesel farklılıkların belirginleştiği görülmektedir. Tayland’da yapılan bir çalışmada eritromisin duyarlılığı %53 olarak saptanmış olup bizim verilerimizden daha yüksektir (185). Polonya’da gerçekleştirilen bir çalışmada eritromisin duyarlılığı %40 olarak bildirilmiş olup, bu oran lokal verilere kıyasla biraz daha yüksek olsa da halen düşüktür (182). Manisa’dan bildirilen bir çalışmada bu oran %19 gibi oldukça düşük bir seviyededir (187). Konya’da yürütülen çalışmada ise eritromisin duyarlılığı %26 olarak saptanmıştır (183). Ayrıca UCLA 2023 verilerine göre eritromisin duyarlılığı %38 olarak raporlanmıştır (110). Bu veriler değerlendirildiğinde, eritromisine karşı gelişmiş direnç profili hem lokal hem de uluslararası düzeyde dikkat çekmekte ve *S. epidermidis* enfeksiyonlarının tedavisinde eritromisinin tek başına tercih edilebilecek bir ajan olmadığını göstermektedir.

2024 yılına ait antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının klindamisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %60, 2019-2023 yıllarının

ortalama değeri ise %54 olarak saptanmıştır. 2023-2024 yıllarında üriner sistem örneklerinde %74, 2019-2022 yıllarında ise %79 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, lokal suşların klindamisine karşı orta düzeyde duyarlı olduğunu göstermektedir. Literatürle karşılaştırıldığında, klindamisin duyarlılığı farklı bölgelerde önemli değişkenlik göstermektedir. İran'da yapılan çalışmada klindamisin duyarlılığı %7 oranında oldukça düşük seviyede tespit edilmiştir (184). Tayland'da yapılan bir çalışmada indüklenabilir klindamisin direnci %29 olarak raporlanmış, klindamisin duyarlılığı ise %37 seviyesinde bulunmuştur (185). Polonya'da yapılan çalışmada ise bu oran %57 olarak belirlenmiştir (182). Manisa'da gerçekleştirilen bir çalışmada klindamisin duyarlılığı %19 gibi oldukça düşük bir seviyede kaydedilmişken, Konya'daki bir çalışmada bu oran %61 olarak tespit edilmiştir (187,183). UCLA 2023 verilerine göre ise klindamisin duyarlılığı %63 olarak raporlanmıştır (110). Lokal verilerle karşılaştırıldığında, Tayland ve İstanbul gibi bölgelerde klindamisine karşı daha düşük duyarlılık bildirilmişken; Polonya, Konya ve UCLA verileriyle lokal oranların uyumlu olduğu görülmektedir. Bu bulgular, klindamisinin *S. epidermidis* enfeksiyonlarının tedavisinde bazı bölgelerde sınırlı etkinliğe sahip olabileceğini, ancak lokal duyarlılık oranlarımızın nispeten daha umut verici olduğunu göstermektedir. Ayrıca indüklenabilir direnç olasılığı nedeniyle, tedavi öncesi D-test gibi ek testlerin yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

2024 yılına ait antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının tetrasiklin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %54, üriner sistem örneklerinde ise %53 olarak tespit edilmiştir. Üriner sistem dışı örneklerde duyarlılık oranı önceki yıllarla yakın seviyede seyretmiştir. Üriner sistem örneklerinde ise %10'dan fazla yükselmiştir. Bu oranlar, tetrasiklinin kurumumuzda izole edilen suşlara karşı etkinliğinin sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürle karşılaştırıldığında, Tayland'da gerçekleştirilen bir çalışmada tetrasiklin duyarlılığı %50 olarak bildirilmiş ve bu oran verilerimizle büyük ölçüde örtüşmektedir(185). Polonya'da yapılan bir diğer çalışmada ise bu oran %65 olarak raporlanmış ve verilerimizden bir miktar yüksek bulunmuştur (182). Türkiye'den Manisa merkezli bir çalışmada *S. epidermidis* izolatlarının tetrasiklin duyarlılığı %75 olarak belirlenmişken, Konya'da yapılan bir çalışmada bu oran yalnızca %30 seviyesinde kalmıştır (187,183). Bu farklılıklar, tetrasiklin duyarlılığının bölgeden bölgeye ve hatta aynı ülke içinde hastaneden

hastaneye değişkenlik gösterebileceğini göstermektedir. Bulgularımızın Tayland verileriyle uyum içinde olduğu görölürken, İstanbul ve Polonya gibi bölgelerde daha yüksek oranlar elde edilmiştir. Öte yandan, Konya’da bildirilen düşük oran, tetrasiklinin etkinliğinin her zaman güvenilir olmayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle tetrasiklin tedavisine karar verilmeden önce mutlaka güncel lokal antibiyogram verileri dikkate alınmalıdır.

2024 yılı antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının fusidik asit duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %31, üriner sistem örneklerinde ise %32 olarak belirlenmiştir. Duyarlılık oranları önceki yıllarla benzer seviyelerde seyretmektedir. Bu oranlar oldukça düşüktür ve fusidik asitin lokal *S. epidermidis* suşlarında klinik olarak etkili bir ajan olmadığını göstermektedir. Polonya’da yapılan bir çalışmada bu oran %91 gibi yüksek bir seviyede raporlanmışken (182), Manisa merkezli bir çalışmada %63 olarak bildirilmiştir (187). Irak’ta yürütölen bir çalışmada fusidik asit duyarlılığı yalnızca %11 olarak bulunmuştur (186). Bu sonuçlar, fusidik asite karşı gelişen direnç düzeylerinin bölgeler arasında oldukça değişken olduğunu ve özellikle lokal örneklerde bu antibiyotiğe karşı belirgin direnç geliştiğini göstermektedir. Polonya ve İstanbul’daki göreceli olarak daha yüksek oranlar, lokal faktörlere bağlı farklı direnç gelişim dinamiklerini düşündürürken, Irak ve Türkiye genelindeki düşük oranlar fusidik asitin *S. epidermidis* tedavisinde güvenilir bir ajan olmadığını göstermektedir.

Kümülatif antibiyogram raporlarımıza göre, *S. epidermidis* izolatlarının florokinolon grubundaki antimikrobiyallere duyarlılık oranları, önceki yıllarla karşılaştırıldığında üriner sistem dışı örneklerde benzer düzeyde kalmış, ancak üriner sistem örneklerinde ise %10’un üzerinde bir artış göstermiştir. 2024 yılı antibiyogram verilerimize göre, *S. epidermidis* izolatları siprofloksasine ve levofloksasine yalnızca artmış maruziyette duyarlılık (I) kategorisinde girmiştir; standart dozda duyarlı (S) olarak sınıflandırılmamıştır. Üriner sistem dışı örneklerde siprofloksasine artmış maruziyette duyarlılığı %53, levofloksasin ise %56; üriner sistem örneklerinde ise sırasıyla %76 ve %74 oranında saptanmıştır. Literatürde ise oldukça değişken sonuçlar mevcuttur. Tayland’daki çalışmada siprofloksasin duyarlılığı %97 gibi oldukça yüksek bir oranda bildirilmiştir (185). İran çalışmasında ise sadece %29 düzeyinde bulunmuştur (184). Manisa’dan bildirilen bir çalışmada siprofloksasin duyarlılığı

%44, UCLA verilerine göre ise %63 olarak kaydedilmiştir (187,110). Irak'ta yapılan bir çalışmada bu oran %89 olarak tespit edilmiştir (186). Konya'da yapılan çalışmada levofloksasin duyarlılığı %67 oranında tespit edilmiştir (183). 2024 antibiyogram verileri göre, moksifloksasin lokal suşlarda hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde duyarlı olarak değerlendirilmiştir: sırasıyla %55 ve %76 oranında "S" kategorisinde yer almaktadır. Literatürde ise moksifloksasin duyarlılığı Irak'ta %67 oranında saptanmıştır (186). Konya'da yapılan çalışmada moksifloksasin duyarlılığı %69 oranında saptanmıştır (183). 2019-2024 yıllarına ait verilerimiz değerlendirildiğinde, moksifloksasin duyarlılığı %44–76 aralığında bulunmuş olup, bu oranlar literatürde bildirilen üriner sistem değerleriyle benzerlik göstermektedir. Üriner sistem dışı oranlarımız nispeten daha düşük seviyede saptanmıştır. Sipprofloksasin duyarlılığı lokal olarak yalnızca "I" kategorisinde raporlanmış ve literatürde bildirilen oranlar %29 ile %97 arasında geniş bir dağılım göstermiştir. Bu durum, sipprofloksasin duyarlılığının coğrafyaya bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koyarken, moksifloksasinin daha tutarlı bir profile sahip olduğunu düşündürmektedir.

2024 yılına ait antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının ko-trimoksazol duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %70, üriner sistem örneklerinde ise %89 olarak belirlenmiştir. Üriner sistem dışı örneklerde önceki yıllara göre benzer düzeyde ama üriner sistem örneklerinde ise %15 oranında artış gözlenmiştir. Bu oranlar, *S. epidermidis* suşlarının bu antibiyotiğe karşı orta- yüksek düzeyde duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Literatürde bildirilen veriler ise oldukça değişkenlik göstermektedir. Tayland'da yapılan bir çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %82 olarak bildirilmiştir, Polonya'da ise bu oran %66 olarak saptanmıştır (185,182). Konya'da bu oran %85 gibi oldukça yüksek bir seviyededir (183). UCLA verilerinde bu oran %67 olarak raporlanmıştır (110). Öte yandan İran'da yapılan çalışmada bu oran yalnızca %3 gibi oldukça düşük bir seviyede kalmış, bu durum dikkat çekici bir bölgesel fark olarak öne çıkmıştır (184). Bu farklılıklar, antibiyotik kullanım alışkanlıklarının ve bölgesel direnç gelişim dinamiklerinin bu ajana karşı duyarlılığı ciddi biçimde etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle İran gibi bazı bölgelerde bildirilen yüksek direnç oranları, bu ajanın rutin kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ancak lokal verilerimizin Tayland, Konya

ve Polonya gibi bölgelerle uyumlu ve yüksek duyarlılık düzeylerinde seyretmesi, ko-trimoksazolün *S. epidermidis* enfeksiyonlarında uygun ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

2024 yılında üriner sistem dışı örneklerde *S. epidermidis* izolatlarının fosfomisin duyarlılığı %81, 2019-2023 yıllarını kapsayan ortalama duyarlılık değeri ise %85 olarak tespit edilmiştir. 2023-2024 yıllarını kapsayan iki yıllık izolatlarda üriner sistem örneklerinde fosfomisin duyarlılığı %87, 2019-2022 yıllarını kapsayan veride ise %88 olarak bulunmuştur. Bu oranlarımız kurumumuzda fosfomisinin *S. epidermidis* suşlarında etkisini devam ettirdiğini ama %80'lere inen duyarlılık oranının ise dikkatli kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde ise Suudi Arabistan'da 2016–2017 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmada, üniversite öğrencilerinden alınan cilt sürüntü örnekleri ile bakteriyel enfeksiyon belirtisi olan hastaların farklı yedi hastaneden toplanılan çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *S. epidermidis* suşlarının fosfomisin duyarlılığı, otomatize antibiyotik duyarlılık test sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, sağlıklı bireylerden izole edilen suşlarda fosfomisin duyarlılığı %100 iken, bakteriyel enfeksiyon belirtisi gösteren bireylerden izole edilen suşlarda bu oran %97 olarak saptanmıştır (188). Portekiz'de, üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilen çalışmada, hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S. epidermidis* suşlarının otomatize antibiyotik duyarlılık test sistemi ile değerlendirilen fosfomisin duyarlılığı yaklaşık %95 olarak bildirilmiştir. (189). Duyarlılık oranlarımız yüksek olmakla birlikte, literatürde bildirilen oranlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle, kurumumuzda fosfomisin tedavisinin uygulanmasında dikkatli olunması gerekmektedir.

2024 yılına ait antibiyogram verilerimizde *S. epidermidis* izolatlarının daptomisin duyarlılığı üriner sistem dışı örneklerde %98, üriner sistem örneklerinde %100 olarak belirlenmiştir. 2019-2023 yılları arasında üriner sistem dışı örneklerde ortalama daptomisin duyarlılığı %96, 2019-2022 yılları verisinde üriner sistem izolatlarında %88 oranında saptanmıştır. Bu bulgular, daptomisinin *S. epidermidis* suşlarına karşı etkili olduğunu göstermektedir. Literatürde bildirilen veriler de bu yüksek duyarlılık düzeyini desteklemektedir. Polonya'da yapılan bir çalışmada metisilin dirençli *S. epidermidis* izolatlarının daptomisin duyarlılığı %100 olarak

bildirilmiştir (182). UCLA 2023 yılı verilerinde de daptomisin duyarlılığı %100 olarak raporlanmıştır (110). Konya’da yapılan çalışmada da tüm suşlar daptomisine duyarlı bulunmuştur (183). Bu sonuçlar, hem lokal hem de uluslararası düzeyde daptomisinin *S. epidermidis* enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ama önceki yıllarda daha düşük çıkması, dirençli suşların varlığına işaret etmektedir.

2024 yılı antibiyogram verilerimize göre *S. epidermidis* izolatlarının Glikopeptid grubu antibiyotiklere karşı duyarlılığı oldukça yüksektir. Hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır. Önceki yıllarda %100’ün altında saptanan suşlar vankomisin dirençli *S. epidermidis* açısından ileri düzeyde araştırılması gerekmektedir. Bu sonuçlar, Glikopeptitlerin lokal *S. epidermidis* suşlarına karşı en etkili ajanlar arasında olduğunu göstermektedir. Literatür bulguları da bu yüksek etkinliği desteklemektedir. Polonya’da yapılan bir çalışmada metisilin dirençli *S. epidermidis* izolatlarının vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %94 olarak bildirilmiştir (182). Irak’ta preoperatif katarakt hastalarının konjonktiva mikrobiyotasından izole edilen *S. epidermidis*’in vankomisin duyarlılığı %61 oranında oldukça düşük düzeyde tespit edilmiştir (186). UCLA 2023 yılı verilerinde vankomisin duyarlılığının %100 olduğu belirtilmiştir (110). Konya’da yürütülen bir çalışmada vankomisin ve teikoplanin duyarlılığı %100 oranında saptanmıştır (183). Manisa’dan bildirilen çalışmada da vankomisin duyarlılığı %100 olarak saptanmıştır (187). Bu veriler, lokal bulgularla birlikte değerlendirildiğinde Glikopeptitlerin *S. epidermidis* tedavisinde hala yüksek etkinliğe ve düşük direnç riskine sahip ajanlar olduğunu göstermektedir. Özellikle metisilin dirençli suşların prevalansının yüksek olduğu durumlarda, Glikopeptitlerin ilk tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri olması gerektiği bir kez daha teyit edilmiştir.

Kümülatif antibiyogram verilerimizde *S. epidermidis* izolatlarının linezolid duyarlılığı hem üriner sistem dışı hem de üriner sistem örneklerinde %100 olarak belirlenmiştir. Literatürde bildirilen bulgular da bu yüksek duyarlılık oranını desteklemektedir. Tayland’da yapılan çalışmada linezolid duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (185). Polonya’da gerçekleştirilen bir çalışmada da tüm izolatların linezolide tamamen duyarlı olduğu saptanmıştır (182). Manisa’dan bildirilen

çalışmada linezolid duyarlılığı %94, Konya’da ise %100 olarak belirlenmiştir (187,183). UCLA 2023 yılı verilerinde de linezolid duyarlılığı %100 olarak rapor edilmiştir (110). Tüm bu veriler, linezolide karşı gelişmiş bir direncin şu an için yaygın olmadığını, hem lokal hem de küresel düzeyde yüksek düzeyde duyarlılık korunduğunu göstermektedir.

5.15. *Streptococcus pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılığı

EUCAST Beta-Laktam Direnci akış şemasına göre oksasilin diski, beta-laktam direnci taraması amacıyla kullanılmıştır. Bu şemaya göre oksasilin zon çapı 20 mm ve üstünde olan tüm *S. pneumoniae* izolatları oksasiline duyarlıdır. 2019–2024 yıllarını kapsayan antibiyogram verilerimize göre, oksasilin zon çapının ≥ 20 mm olan *S. pneumoniae* izolatlarının oksasiline duyarlılık oranı %2 olarak saptanmıştır. Bu oran, diğer antibiyotiklere kıyasla oldukça düşük olup, ciddi bir direnç sorununun göstergesidir. Bu bulgu, Fas’ta 2020-2022 yılları arasında, yaşları 6 ile 60 ay arasında değişen sağlıklı çocuklardan alınan nazofarengeal örneklerde izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında bildirilen %43’lük oksasilin duyarlılık oranı ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda elde edilen değer dikkat çekici şekilde daha düşüktür (190). Etiyopya’da 2018-2019 yıllarında iki merkezli yapılan çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının oksasiline karşı %61 duyarlılık oranı bildirilmiştir (191). Japonya’da Eylül 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, yetişkinlerde menenjit dışı invaziv pnömokok enfeksiyonlarından izole edilen suşların parenteral penisilin duyarlılığı %98 olarak bulunmuştur (192). Her üç ülkedeki oranlar, verilerimizden belirgin şekilde yüksektir; bu da kurumumuzda oksasilin direncinin daha yaygın olduğunu göstermektedir. Öte yandan, bazı çalışmalarda doğrudan penisilin duyarlılığına yer verilmiş; bu oranlar da dolaylı olarak oksasilin direnci hakkında fikir verebilir. UCLA ve VCHUS 2023 verilerinde menenjit dışı izolatların penisilin duyarlılıkları sırasıyla %93 ve %94 olarak bildirilmiş olup, %2’lik oksasilin duyarlılığımız bu merkezlerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (108,114). SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında 2015-2016 yıllarında menenjit dışı pnömokokal enfeksiyonlarda paranteral penisilinin duyarlılık oranı hem Avrupa bölgesinde hem de tüm bölgelerde %96 olarak bulunmuştur (193). Türkiye’den Hasçelik ve ark. tarafından Ankara ilinde bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada, 2014–2018

yılları arasında yetişkin hastaların menenjit dışı invazif pnömokokal enfeksiyonlarında gradient metoduyla test edilen parenteral penisilin duyarlılığı %91 olarak saptanmıştır (194). Bu farklılıklar, hem coğrafi bölgelere hem de çalışmalarda kullanılan yöntemlere bağlı değişkenlik gösterebilir. Ancak 2019–2024 yıllarını kapsayan verilerimizde oksasilin duyarlılığının dramatik şekilde düşük olması, hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı *S. pneumoniae* enfeksiyonlarında beta-laktam antibiyotiklerin güvenilirliğinin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Verilerimizde *S. pneumoniae* izolatlarının eritromisin duyarlılığı %52 olarak tespit edilmiştir. Bu değer, gram pozitif organizmalar arasında kurumumuzda orta düzeyde bir duyarlılığa işaret etmektedir. Fas'ta yapılan bir çalışmada eritromisin duyarlılığı %82 olarak bildirilmiş ve bu oran verilerimize göre anlamlı şekilde daha yüksektir (190). Benzer şekilde, SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında Avrupa'daki *S. pneumoniae* izolatlarının eritromisin duyarlılığı %77 olarak rapor edilmiş, tüm bölgelerin ortalamasında ise bu oran %63 olarak bulunmuştur (193). Ancak daha düşük oranlara da rastlanmaktadır. Ürdün'de bir üniversite hastanesinin 2000–2018 yılları arası verilerinin retrospektif olarak incelendiği çalışmada *S. pneumoniae* izolatlarının eritromisin duyarlılığı %52 olarak bulunmuştur, bu oran verilerimizle birebir örtüşmektedir (195). UCLA 2023 verilerinde ise eritromisin duyarlılığı %62 olarak verilmiş olup, verilerimizden daha yüksektir (108). Türkiye'de Ankara ilinde yapılan çalışmada ise 2014–2018 yılları arasında eritromisin duyarlılığı %66 olarak belirtilmiştir (194). Bu değerlere göre Makrolid grubu antibiyotiklerin ampirik tedavi protokollerinde dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bölgesel direnç farklılıklarının varlığı, lokal antibiyogramların tedavi kararlarındaki önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bulgularımızda *S. pneumoniae* izolatlarında klindamisin duyarlılığı %59 olarak saptanmıştır. Bu oran, eritromisinle benzerlik göstermekte olup, Makrolid ve Linkozamid grubu antibiyotiklerdeki direnç olasılığına işaret etmektedir. Fas'ta yapılan bir çalışmada klindamisin duyarlılığı %85 gibi oldukça yüksek bir oranla bildirilmiştir (190). Etiyopya'daki veriler de benzer şekilde %81 oranında duyarlılık göstermektedir (191). Bu oranlar, verilerimizde oldukça yüksektir. Ürdün'den bildirilen daha eski ve uzun süreli bir çalışmada klindamisin duyarlılığı %68 olup, bu

değer verilerimize göre biraz yüksek olsa da, genel olarak benzer düzeydedir (195). UCLA 2023 verilerinde klindamisin duyarlılığı %80 olarak bildirilmiştir (108). SENTRY programında hem Avrupa bölgesini hem de tüm bölgelerin genel ortalamasını kapsayan klindamisin duyarlılığı %83 olarak tespit edilmiştir (193). Ankara’da bir üniversite hastanesinin 2014–2018 yılları arasındaki izolatların ise klindamisin duyarlılığı %73 olarak belirtilmiştir (194). Bu bulgular, %59’luk oranımızla karşılaştırıldığında belirgin düşüklüğü göstermektedir.

Bulgularımıza göre *S. pneumoniae* suşlarının levofloksasine artmış maruziyette duyarlılığı %91, moksifloksasine karşı duyarlılık oranı %94 olarak belirlenmiştir. Bu oran, diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir ve florokinolon grubunun *S. pneumoniae* tedavisindeki yerini koruduğunu göstermektedir. Japonya’dan bildirilen bir çalışmada, levofloksasin duyarlılığı %99 gibi çok yüksek bir oranda saptanmıştır (192). Benzer şekilde, UCLA bu oranı %98, VCUHS ise %95 olarak raporlamıştır (108). Ürdün’de 2000–2018 yılları arasında kapsayan geniş çaplı bir çalışmada ise bu oran %84 olarak bildirilmiş olup, verilerimizden daha düşük düzeyde kalmaktadır (195). SENTRY programında Avrupa bölgesinde bu oran %98, tüm bölgelerin genelinde ise %98,6 olarak belirtilmiştir (193). Çin’de toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonu etkenlerine yönelik yürütülen CARTIPS (Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance) Antimikrobiyal Sürveyans Programı kapsamında, 2013–2014 yılları arasında ülke genelindeki 19 hastaneden erişkin hastalardan izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının levofloksasin ve moksifloksasine karşı duyarlılık oranı %98 olarak belirlenmiştir (196). Tayvan’da 2017-2019 yılları arasında invaziv *S. pneumoniae* izolatlarında antimikrobiyal direnç oranlarının incelendiği ulusal sürveyans çalışmasında ülke genelinde 16 hastaneden toplanılan suşların levofloksasin duyarlılığı %93, moksifloksasin duyarlılığı %96 olarak bulunmuştur (197). Türkiye’den Ankara ilinde bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada 2014–2018 arası verilerde levofloksasin duyarlılığı %96 olarak verilmiştir (194). Sonuç olarak, %91’lik duyarlılık oranımız, hem küresel hem de önceki Türkiye verileriyle karşılaştırıldığında bir miktar düşüş göstermektedir. Ancak genel olarak levofloksasin ve moksifloksasin *S. pneumoniae* tedavisinde hâlâ etkili ajanlar olarak kabul edilebilecek düzeyde duyarlılığa sahiptirler. Bu durum, florokinolonlara karşı henüz ciddi bir direnç gelişimi olmadığını

göstermekle birlikte, dikkatli ve sınırlı kullanımı sürdürülmediği takdirde direnç artışının hızlanabileceğine işaret etmektedir.

Verilerimize göre *S. pneumoniae* izolatlarının ko-trimoksazol duyarlılığı %65 olarak tespit edilmiştir. Bu oran, orta düzeyde bir duyarlılığa işaret etmekte olup, ko-trimoksazolün artık ampirik tedavi için tek başına tercih edilecek bir ajan olmadığını göstermektedir. Fas'ta yapılan çalışmada ko-trimoksazol duyarlılığı %96 gibi oldukça yüksek bir oranda bildirilmiştir ve bu oran verilerimize göre çok yüksektir (190). Etiyopya'da ise bu oran %75 olarak saptanmıştır (191). Her iki ülke de verilerimizden daha iyi sonuçlara sahiptir. UCLA 2023 verilerinde ko-trimoksazol duyarlılığı %69 olarak belirtilmiştir, bu oran oldukça yakındır (108). SENTRY programında hem Avrupa bölgesinde hem de tüm bölgelerin ortalamasında ko-trimoksazol duyarlılığı %72 olarak verilmiştir (193). Ankara'da bir üniversite hastanesinde Hasçelik ve ark.'nın 2014–2018 dönemini kapsayan çalışmasında ko-trimoksazol duyarlılığı %60 olarak belirtilmiştir (194). Bulgularımızdaki %65'lik oran, bu geçmiş veriyle uyumlu olup, uzun süredir ko-trimoksazole karşı direnç sorununun sürdüğünü göstermektedir. Bu veriler ışığında ko-trimoksazol, *S. pneumoniae* tedavisinde ancak kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre seçilmesi gereken, sınırlı etkinliğe sahip bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

Verilerimize göre *S. pneumoniae* izolatlarında vankomisin duyarlılığı %92 olarak belirlenmiştir. Bu oran, yüksek düzeyde duyarlılığı ifade etse de, vankomisin için ideal olarak beklenen %100 duyarlılığın altındadır ve dikkat çekicidir. UCLA 2023, VCUHS 2023, Fas, Japonya, SENTRY programı, Türkiye ve Ürdün verileri dahil olmak üzere vankomisin duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir (108,114,190,192-195). Bu tutarlı %100 duyarlılık oranları, vankomisinin halen *S. pneumoniae*'ya karşı en güvenilir antibiyotiklerden biri olduğunu göstermektedir. Bulgularımızdaki %92'lik oran, her ne kadar hâlâ yüksek olsa da, bu antimikrobiyal için olağandışı bir direnç sinyali olarak değerlendirilebilir. Bu veriyle kıyaslandığında, 2019-2024 yıllarını kapsayan verimizde görülen %8'lik bir azalma, laboratuvar test farklılıklarına, örneklem çeşitliliğine ya da gerçek bir direnç artışına işaret ediyor olabilir. Sonuç olarak, vankomisin halen çok yüksek düzeyde etkili olsa da, saptadığımız kısmi azalma dikkatle izlenmelidir. Vankomisin, özellikle beta-laktam dirençli ve ciddi invaziv enfeksiyonlarda tercih edilen bir ajan olduğu için, duyarlılık

oranlarındaki bu tür değişiklikler ulusal düzeyde antibiyotik direnç politikalarını etkileyebilir (37).

Verilerimize göre *S. pneumoniae* izolatlarında linezolid duyarlılığı %100 olarak bildirilmiştir. Bu oran, linezolidin gram pozitif bakterilere karşı hâlâ tam etkinliğini koruduğunu göstermektedir. Uluslararası çalışmalarda da benzer şekilde %100 linezolid duyarlılığı rapor edilmiştir, SENTRY programında Avrupa ve dünya genelinde *S. pneumoniae* izolatlarının tamamı linezolide %100 duyarlı bulunmuştur (193). Linezolid, hem intravenöz hem de oral formülasyonlarda mevcut olan, *S. pneumoniae* dahil olmak üzere çok sayıda gram pozitif bakteri üzerinde geniş spektrumlu etki gösteren bir ajan olarak tanımlanmaktadır (58). Bu yüksek ve evrensel düzeydeki duyarlılık oranı, linezolidin hâlen en güçlü alternatiflerden biri olduğunu ve özellikle dirençli vakalarda dikkatle seçilerek kullanılmasının önemini ortaya koymaktadır. Ancak etkinliğinin korunması adına, ampirik tedavilerde değil, kültür ve antibiyograma dayalı kullanımı tercih edilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

A. baumannii için en yüksek duyarlılık oranına sahip antimikrobiyal ajan ko-trimoksazoldur ancak duyarlılık oranı %80'nin altında kaldığı için ampirik tedavide antibiyotiklerin kombine edilmesi önerilir. *C. freundii* izolatlarında aminoglikozit ve karbapenemlerin duyarlılık oranları %80'in üzerinde olup, ampirik tedavide tercih edilebilir. Üriner sistem kaynaklı *E. cloacae* izolatlarında amikasin, gentamisin, imipenem ve meropenem duyarlılık oranları %80'in üzerinde tespit edilmiştir ve ampirik tedavi için uygundur; ancak üriner sistem dışı kaynaklı örneklerde yalnızca amikasin duyarlılığı %80 üzerindedir, karbapenemlerin duyarlılığı yüksek fakat %80'in altındadır, dolayısıyla bu durumda ampirik tedavide kombinasyon tedavisi önerilir. *E. coli* suşlarında aminoglikozit ve karbapenemler ampirik tedavide kullanılabilir; üriner sistem dışı enfeksiyonlarda ertapenem kullanılacaksa hasta yakından takip edilmelidir. *H. influenzae* suşlarında karbapenemlerin ampirik tedavide kullanımı uygundur; levofloksasinin duyarlılığı sınırda olduğundan, tercih edilirse hastanın yakından izlenmesi gerekir. Üriner sistem kaynaklı *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin ve gentamisinin duyarlılık oranları %80 üzerindedir, meropenem ise %79 ile sınırda kalmıştır. Üriner sistem dışı kaynaklı *K. pneumoniae* izolatlarında ise test edilen tüm antibakteriyellerin duyarlılığı %80'in altında olduğundan ampirik tedavi seçenekleri belirlenirken kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. *M. morganii* izolatlarında aminoglikozit ve karbapenemlerle birlikte piperasilin-tazobaktamın duyarlılığı da %80 üzerindedir; ampirik tedavide bu ajanlar kullanılabilir. Üriner sistem kaynaklı *P. mirabilis* suşlarında karbapenem ve piperasilin-tazobaktam duyarlılık oranları %80'in üzerindedir, ancak üriner sistem dışı kaynaklı suşlarda %80 üzeri duyarlılığa sahip bir antibakteriyel bulunmadığından ampirik tedavi bu duruma göre şekillenmelidir. *S. marcescens* izolatlarında ise tobramisin ve sefiksime dışındaki antibiyotiklerin duyarlılıkları %70 üzerindedir; sefalosporinlerin duyarlılıkları %80'e yakın olduğundan, uygun hastalarda yakın takip şartıyla ampirik tedavide denenebilir. *E. faecalis* suşlarında penisilinlerin ampirik tedavide kullanımı uygundur. *E. faecium* izolatlarında yalnızca linezolidin duyarlılığı %80 üzerindedir; ampirik tedavide kombinasyon önerilir. Üriner sistem izolatlarında linezolid duyarlılığı %97 saptandığından direnç gelişimine karşı dikkat edilmelidir.

Üriner sistemden izole edilen *S. aureus* suşlarında ampirik tedavide tetrasiklin, moksifloksasin ve ko-trimoksazol kullanılabilir; üriner sistem dışı enfeksiyonlarda ise ko-trimoksazol önerilir. *S. epidermidis* için ko-trimoksazol uygundur. BOS dışı kaynaklardan izole edilen *S. pneumoniae* için moksifloksasin ampirik tedavide tercih edilebilir.

Literatürde, ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce belirli durumların dikkate alınması ve tedavi rejiminin bu durumlara göre belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu durumlar; enfeksiyonun kaynağı ve şiddeti, hastanın klinik durumu, hastanede yatış süresi, son üç ay içindeki antibiyotik kullanım öyküsü, son 12 ay içinde hastadan izole edilen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık sonuçları ile özellikle lokal antibiyotik duyarlılık paternleri gibi kriterler göz önünde bulundurularak tedaviye karar verilmelidir (198-202). Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğin minimum kabul edilebilir duyarlılık oranının eşik değeri; daha çok enfeksiyon etkeninin türü, enfeksiyonun şiddeti, mortalite veya morbidite riski yüksek enfeksiyonlara göre değişmektedir. Minimum kabul edilebilir duyarlılık (MAS) oranı uluslararası kılavuzlarda kabul görmüş eşik değerleri; hafif enfeksiyonlar için %80, ağır enfeksiyonlar için %90'dır. Eğer duyarlılık oranı %80'in üzerinde herhangi bir antibiyotik bulunmuyorsa, mevcut antibiyotikler arasında en yüksek duyarlılığa sahip olan veya kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir (199,200). Bu bağlamda, 2024 yılına ait antibiyogram sonuçlarımızın literatürde belirtilen kriterlerle birlikte değerlendirilerek ampirik tedavi uygulamalarında kullanılması klinik pratiklik açısından faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Lonare PR, Kapile CR, Chandak SS, Sonawane SD. Global impact of antibiotic resistance. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology*. 2024;12(XII):379-383. DOI:10.22214/ijraset.2024.6576
2. Agyeman WY, Bisth A, Gopinath A, Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, et al. A systematic review of antibiotic resistance trends and treatment options for hospital-acquired multidrug-resistant infections. *Cureus*. 2022; (10): e29956. DOI 10.7759/cureus.29956)
3. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. ISBN: 978-605-84108-8-6, KLİMUD Kaynak No: 15; Ankara, 2019.
4. Yürüyen C, Daldaban Dinçer Ş, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kümülatif Antibiyogram ile Antibiyotik Direncinin İzlenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2018;52(4):329–339. doi: 10.5578/mb.67408
5. Law T, Chibabhai V, Nana T. Analysis and comparison of cumulative antibiograms for the Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital adult intensive care and high-care units, 2013 and 2017. *South African Medical Journal*. 2020;110(1):55–64. DOI: 10.7196/samj.2020.v110i1.13841
6. Pezzani MD, Mazzaferri F, Compri M, *et al.* Linking antimicrobial resistance surveillance to antibiotic policy in healthcare settings: the COMBACTE-Magnet EPI-Net COACH project. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(Suppl_2):ii2–ii19. doi:10.1093/jac/dkaa42
7. Chang CM, Hsieh MS, Yang CJ, *et al.* Effects of empiric antibiotic treatment based on hospital cumulative antibiograms in sepsis patients with bacteremia: A retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2023;29: 765-771. doi:10.1016/j.cmi.2023.01.004
8. Khatri D, Freeman CR, Falconer N, *et al.* Clinical impact of antibiograms as an intervention to optimise antimicrobial prescribing and patient outcomes: A systematic review. *American Journal of Infection Control*, 2024; 52:107–122. doi:10.1016/j.ajic.2023.08.013

9. Morales A, Campos M, Juarez J, *et al.* A decision support system for antibiotic prescription based on local cumulative antibiograms. J Biomed Inform. 2018;84:114–122. doi:10.1016/j.jbi.2018.07.003
10. Sundareshan V, Khardori N. Diagnostic microbiology from the beginning to the future: Regional antibiograms as public health tools to slow down antibiotic resistance. Indian J Pediatr. 2019;87:48–50. doi:10.1007/s12098-019-03124-x.
11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Bakterilerin Sınıflandırılması, Yapısı ve Çoğalması. Çeviri: Kılıç A. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 109-121, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.
12. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Pseudomonas* ve İlişkili Bakteriler. Çeviri: Eser Ö. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 288-295, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016
13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. Çeviri: Zarakolu IP. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 258-271, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.
14. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Haemophilus* ve İlişkili Bakteriler. Çeviri: Mamal Torun M. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 296-303, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.
15. Jasim ST, Farhan AS. Klebsiella pneumonia: Epidemiology, Virulence Factors and Treatment. J Univ Anbar Pure Sci. 2020;14(2):5–10. doi:10.37652/juaps.2022.172338
16. Luo Y, Hu W, Wu L, Duan S, Zhong X. *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome with liver, lung, and brain abscesses complicated with pulmonary fungal infection: a case report and review of the literature. Int J Emerg Med. 2023;16:92. doi:10.1186/s1299-023-00574-1
17. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Enterobacteriaceae ailesi. Çev; Çelikbilek N, Çöplü N, Apan TZ, Karakullukçu A, Vilken T, Kaya S. ve ark. Çev. Ed.: Başustaoğlu A, Us D. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. ss. 213-302. 7. Baskı. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2017
18. Behera DU, Dixit S, Gaur M, Mishra R, Sahoo RK, Sahoo M, *et al.* Sequencing and characterization of *Morganella morganii* strain UM869: A

comprehensive comparative genomic analysis of virulence, antibiotic resistance, and functional pathways. *Genes*. 2023;14(6):1279. doi:10.3390/genes14061279

19. Al Saadi A, Alghamdi AA, Akkielah L, Alanazi M, Alghamdi S, Abanamy H, et al. Epidemiology and clinical characteristics of *Morganella morganii* infections: A multicenter retrospective study. *J Infect Public Health*. 2024;17(5):430–434. doi: 10.1016/j.jiph.2023.12.013

20. Gameiro I, Botelho T, Martins AI, Henriques R, Lapa P. *Morganella morganii*: a rare cause of early-onset neonatal sepsis. *Cureus*. 2023;15(9): e45600. doi:10.7759/cureus.45600

21. Chakkour M, Hammoud Z, Farhat S, El Roz A, Ezzeddine Z, Ghssein G. Overview of *Proteus mirabilis* pathogenicity and virulence. Insights into the role of metals. *Front Microbiol*. 2024;15:1383618. doi:10.3389/fmicb.2024.1383618

22. Tavares-Carreón F, De Anda-Mora K, Rojas-Barrera IC, Andrade A. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. *PeerJ*. 2023;11:e14299.

23. Ferreira RL, Rezende GS, Damas MSF, Oliveira-Silva M, Pitondo-Silva A, Brito MCA, et al. Characterization of KPC-producing *Serratia marcescens* in an intensive care unit of a Brazilian tertiary hospital. *Front Microbiol*. 2020;11:956. doi:10.3389/fmicb.2020.00956

24. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Enterococcus* ve Diğer Gram-Pozitif Koklar. Çeviri: Çiragil P. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 205-208, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.

25. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Staphylococcus* ve İlişkili Gram-Pozitif Koklar. Çeviri: Sultan N. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 174-187, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.

26. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Streptococcus*. Çeviri: Eren Topkaya A. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoğlu A. Tıbbi Mikrobiyoloji. ss. 188-204, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.

27. Halawa EM, Fadel M, Al-Rabia MW, Behairy A, Nouh NA, Abdo M, et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front Pharmacol*. 2024;14:1305294. doi:10.3389/fphar.2023.1305294.

28. Haddad MF, Abdullah BA, AlObeidi HAA, Saadi AM, Haddad MF. Antibiotic classification, mechanisms, and indications: A review. *Int J Med All Body Health Res.* 2024;5(3):39-46. doi:10.54660/IJMBHR.2024.5.3.39-46.
29. Wang X, Liu D, Li Y, Zhang D. Comparative analysis of antibiotics: Inhibition of protein synthesis versus DNA synthesis. *Proc 2nd Int Conf Mod Med Glob Health.* 2024;44:57-64. doi:10.54254/2753-8818/44/20240493.
30. Santos JA, Lamers MH. Novel antibiotics targeting bacterial replicative DNA polymerases. *Antibiotics.* 2020;9(11):776. doi:10.3390/antibiotics9110776.
31. Espinoza JL, Dupont CL, O'Rourke A, Beyhan S, Morales P, Spoering A, et al. Predicting antimicrobial mechanism-of-action from transcriptomes: A generalizable explainable artificial intelligence approach. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):e1008857. doi:10.1371/journal.pcbi.1008857.
32. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Antibakteriyel İlaçlar. Çeviri: Aydın D. Çev. Ed.: Us AD, Başustaoglu A. *Tıbbi Mikrobiyoloji.* ss. 165-173, 7. Baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2016.
33. İmre A. Penisilinlerin Etki Spektrumu ve Kullanım Alanları. Ed.: Ödemiş İ. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. ss. 1-12, 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.
34. Gölbol A. Sefalosporinlerin Etki Spektrumu ve Kullanım Alanları. Ed.: Ödemiş İ. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. ss. 23-32, 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.
35. Altan H. Karbapenemlerin ve Monobaktamların Etki Spektrumu ve Kullanım Alanları. Ed.: Ödemiş İ. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. ss. 49-58, 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.
36. Chmielewska SJ, Leszczyńska K. Carbapenemase of intestinal rods – the beginning of post-antibiotic era? *Postepy Mikrobiol.* 2019;58(3):271–289.
37. Wu ZC, Boger DL. Maxamycins: durable antibiotics derived by rational redesign of vancomycin. *Acc Chem Res.* 2020;53(11):2587-2599.
38. Huang V, Clayton NA, Welker KH. Glycopeptide hypersensitivity and adverse reactions. *Pharmacy (Basel).* 2020;8(2):70.
39. Yamaguchi R, Yamamoto T, Okamoto K, Harada S, Echizenya M, Tsutsumi T, Takada T. Teicoplanin and vancomycin as treatment for glycopeptide-susceptible

Enterococcus faecium bacteraemia: a propensity score-adjusted non-inferior comparative study. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1231-1240.

40. Boole L, Yang Z, Bergin SP, Tighe RM, Randolph E, Hauser B, et al. Evaluation of the safety profile and intrapulmonary pharmacokinetics of intravenous fosfomycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(2):e01395-24.

41. Fajfr M, Balik M, Cermakova E, Bostik P. Effective treatment for uncomplicated urinary tract infections with oral fosfomycin, single center four-year retrospective study. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(8):511.

42. van Duijkeren E, Schwarz C, Bouchard D, Catry B, Pomba C, Baptiste K, et al. The use of aminoglycosides in animals within the EU: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health: a review. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2480–2496 doi:10.1093/jac/dkz161

43. Roger C, Louart B, Elotmani L, Barton G, Escobar L, Koulenti D, et al. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care.* 2021;11:49. Doi:10.1186/s13613-021-00834-4

44. Wu YH, Wu YY, Wang HH, Lin IF. Aminoglycoside utilization in elderly inpatients: implications for renal health and adverse outcomes. *Arch Gerontol Geriatr Plus.* 2024;100033.

45. Ademikanra AF, Oyewole OM, Olayiwola AO, Areo SO. Tetracycline resistance on protein synthesis: a brief review. *Biomed Chem Sci.* 2023;2(2):95–101.

46. Rusu A, Buta EL. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. *Pharmaceutics.* 2021;13:2085.

47. Kim YS, Kim HS. Tetracyclines revisited: tetracyclines in the field of dermatology. *Dermatology.* 2024;240:844–858.

48. Silva Filho LVRF, Pinto LA, Stein RT. Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(6 Suppl 1):S52–S60.

49. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. *Trends Microbiol.* 2018;26(9):732–744.

50. Nor Amdan NA, Shahrulzamri NA, Hashim R, Mohamad Jamil N. Understanding the evolution of macrolides resistance: a mini review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024;38:368–375.

51. Sheeja Rekha AG, Prasobh GR, Nishad VM, Athira AS, Visal CS. Macrolide antibiotics: a review. *Indo Am J Pharm Sci.* 2020;7(07):1788–1794.
52. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173–1180.
53. Wu Y, Bi WT, Qu LP, Fan J, Kong XJ, Ji CC, et al. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1117254.
54. Minegishi G, Kazuki Y, Nitta SI, Miyajima A, Akita H, Kobayashi K. In vivo evaluation of intestinal human CYP3A inhibition by macrolide antibiotics in CYP3A-humanised mice. *Xenobiotica.* 2021;51(7):764–770.
55. Silvestre KJ. Design, synthesis, and study of lincosamide antibiotics containing a bicyclic amino acid moiety. In: Myers AG, ed. *Dissertation, Department of Chemistry and Chemical Biology.* Harvard University, Cambridge, MA; 2018.
56. Romero-Sánchez L, Méndez-Brea P. Fixed drug eruption due to clindamycin with tolerance to lincomycin. *Contact Dermatitis.* 2022;87(4):369-370. doi:10.1111/cod.14164.
57. Mori T, Abe I. Lincosamide antibiotics: Structure, activity, and biosynthesis. *ChemBioChem.* 2024;25(6). doi:10.1002/cbic.202300840.
58. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759–1767. doi:10.2147/DDDT.S164515
59. Zahedi Bialvaei A, Rahbar M, Yousefi M, Asgharzadeh M, Samadi Kafil H. Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives. *J Antimicrob Chemother.* 2016;72(12):354–364.
60. Thirot H, Briquet C, Fripiat F, Jacobs F, Holemans X, Henrard S, et al. Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers. *Antibiotics.* 2021;10(5):530.
61. Greenfield A, Deja E, Lee K, Sastry S, Rittmann B. Linezolid and tedizolid adverse effects: a review on serotonin syndrome, myelosuppression, neuropathies, and lactic acidosis. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2025;5:e20.

62. Tu B, Cao N, Zhang B, Zheng W, Li J, Tang X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel fusidic acid derivatives as two-in-one agent with potent antibacterial and anti-inflammatory activity. *Antibiotics*. 2022;11(1026):1-30.
63. Wood GE, Lee JW, Peramuna T, Wendt KL, Kim CM, Aguila LKT, et al. The fungal natural product fusidic acid demonstrates potent activity against *Mycoplasma genitalium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(10):e01006-24.
64. He ZF, Chen L, Zhang JP, Wang QQ. Hepatotoxicity and hematologic complications induced by fusidic acid in a patient with hepatitis B cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17852.
65. Sönmez Atalay U, Benk Uğur IG. Florokinolonların Etki Spektrumu ve Kullanım Alanları, Florokinolonlara Direnç Mekanizmaları. Ed.: Ödemiş İ. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. ss. 107-127, 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.
66. Sabet M, Daef E, Ghaith D, Agban M, Aly SA. How does quinolones antibiotic resistance develop? *Bull Pharm Sci Assiut Univ*. 2020;43(1):95-104.
67. Spencer AC, Panda SS. DNA gyrase as a target for quinolones. *Biomedicines*. 2023;11(2):371. doi:10.3390/biomedicines11020371.
68. Jin Q, Xie X, Zhai Y, Zhang H. Mechanisms of folate metabolism-related substances affecting *Staphylococcus aureus* infection. *Int J Med Microbiol*. 2023;313:151577. doi:10.1016/j.ijmm.2023.151577.
69. Li A, Mao D, Yoshimura A, Rosen PC, Martin WL, Gallant É, et al. Multi-omic analyses provide links between low-dose antibiotic treatment and induction of secondary metabolism in *Burkholderia thailandensis*. *mBio*. 2020;11(1):e03210-19.
70. Huang Y, Liao M, Hu X, Hu H, Gong H. Advances in the clinical treatment of multidrug-resistant pathogens using polymyxins. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(12):3210–3229. doi:10.1093/jac/dkac344.
71. Lin YW, Aye SM, Rao G, Zhou QT, Chan HK, Li J. Treatment of infections caused by Gram-negative pathogens: current status on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of parenteral and inhaled polymyxins in patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106199.

72. Fu L, Li X, Zhang S, Dong Y, Fang W, Gao L. Polymyxins induce lipid scrambling and disrupt the homeostasis of Gram-negative bacteria membrane. *Biophys J*. 2022;121(18):3486–3498. doi:10.1016/j.bpj.2022.08.007.
73. Jiang X, Yang K, Yuan B, Han M, Zhu Y, Roberts KD, et al. Molecular dynamics simulations informed by membrane lipidomics reveal the structure–interaction relationship of polymyxins with the lipid A-based outer membrane of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3534–3543.
74. Patel YI, Natarajan S, Ramakrishna S, Ochieng P. Daptomycin-induced pulmonary toxicity: a case series. *Cureus*. 2023;15(5):e39613.
75. Chow HY, Po KHL, Jin K, Qiao G, Sun Z, Ma W, et al. Establishing the structure–activity relationship of daptomycin. *ACS Med Chem Lett*. 2020;11(8):1442–1449.
76. Errabelli P, Lathiya M, Roy S. Daptomycin-induced hyperkalemia: a case report and brief description of mechanism. *Clin Case Rep*. 2023;11(6):e8188.
77. Akbulut İ. Tetrasiklinlerin ve Sülfanomidlerin Etki Spektrumu ve Kullanım Alanları. Ed.: Ödemiş İ. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. ss. 185-199, 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023.
78. Li YJ, Phillips E, Dellinger A, Nicoletti P, Schutte R, Li D, et al. HLA-B14:01 and HLA-B35:01 are associated with trimethoprim-sulfamethoxazole induced liver injury. *Hepatology*. 2020;73(6):1-26. doi:10.1002/hep.31258
79. Kothapalli SR, Kesireddy M. A case of severe thrombocytopenia, aseptic meningitis, and hepatitis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole: a triple threat. *Cureus*. 2024;16(1):e65945. doi:10.7759/cureus.65945
80. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1148603.
81. Maladkar M, Awate S, Ranade T. From Past to Present: The Enduring Role of Nitrofurantoin in UTI Management. *Indian Pract*. 2024;77(2):25-31
82. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946.

83. Naghavi M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022;399(10325):629-655.
84. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. *Water*. 2020;12(12):3313.
85. Pérez JG, Goes ICS, Gontijo MTP. Les misérables: a parallel between antimicrobial resistance and COVID-19 in underdeveloped and developing countries. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24(6):175–186.
86. Ödemiş İ, editör. Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023
87. Antony GK, Manjaly JP, Mukhtar L, Alva JP. Assessment of empirical antibiotic therapy in a tertiary-care hospital: An observational descriptive study. *IOSR J Dent Med Sci*. 2016;15(9):118-124.
88. Chaudhuri S. Empirical antibiotics in the intensive care unit. *Indian J Respir Care*. 2015;4(2):651-656
89. Wang Y, Zhang X, Wang X, Lai X. Appropriateness of empirical fluoroquinolones therapy in patients infected with *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Pseudomonas aeruginosa*: the importance of the CLSI breakpoints revision. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3541-3552.
90. Moja L, Zanichelli V, Mertz D, Gandra S, Cappello B, Cooke GS, et al. WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(Suppl 1):1-51.
91. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Deri, Deri Ekleri, Yumuşak Doku Örnekleri ve Göz Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. KLİMUD-DYD.REH.06/24.Ver02, 2. Baskı. ISBN: 978-605-84108-0-0, KLİMUD, Kaynak No: 8; Ankara, 2024.
92. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi: Gastrointestinal Sistem Örnekleri. ISBN: 978-605-84108-6-2, KLİMUD, Kaynak No: 12; Ankara, 2017.
93. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi: Genital Sistem Örnekleri. ISBN: : 978-605-84108-1-7, KLİMUD Kaynak No:6 ; Ankara, 2015.

94. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Kan Dolaşımı Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi KLİMUD-KAN.REH.04/22.Ver02, 2. Baskı. ISBN: 978-605-84108-7-9, KLİMUD Kaynak No:13 ; Ankara, 2022.
95. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi KLİMUD-SOL.REH.10/22.Ver02, 2. Baskı. ISBN: 978-605-84108-5-5, KLİMUD Kaynak No:10 ; Ankara, 2022.
96. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Steril Vücut Sıvıları Laboratuvar İnceleme Rehberi. KLİMUD-SVS.REH.10/20. Ver02, 2. Baskı. ISBN: 978-605-84108-3-1 9, KLİMUD Kaynak No:5 ; Ankara, 2020.
97. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar Tanısı Rehberi KLİMUD-ÜRİ.REH.09/20.Ver02.1. ISBN: 978-605-84108-2-4, KLİMUD Kaynak No:7; Ankara, 2020.
98. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Archive of EUCAST tables and documents, Breakpoint tables, Clinical breakpoints - bacteria (v9.0–v13.1) Erişim linki:
https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents
99. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance, Clinical breakpoints (v 14.0) [İnternet]. Erişim tarihi: 13 Kasım 2024. Erişim linki:
https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
100. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2016;(Ek Sayı):46.
101. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. EUCAST: TMC ADTS Kısıtlı Bildirim Tabloları 2022. Erişim Linki: [https://www.tmc-online.org/userfiles/file/TMC-ADTS%20K%C4%B1s%C4%B1tl%C4%B1%20Bildirim%20Tablolar%C4%B1%202022%20\(pdf%20dosyas%C4%B1-\).pdf](https://www.tmc-online.org/userfiles/file/TMC-ADTS%20K%C4%B1s%C4%B1tl%C4%B1%20Bildirim%20Tablolar%C4%B1%202022%20(pdf%20dosyas%C4%B1-).pdf)
102. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. EUCAST: TMC ADTS Kısıtlı Bildirim Tabloları 30_09_2024 [İnternet]. Erişim Tarihi: 25 Ocak 2025. Erişim Linki:
<https://www.tmc-online.org/index.php?func=Content&ID=8>
103. Chen LK, Kuo SC, Chang KC, Cheng CC, Yu PY, Chang CH, Tseng CC. Clinical antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* strains with higher susceptibility to environmental phages than antibiotic-sensitive strains. Sci Rep. 2017;7:6319. doi:10.1038/s41598-017-06688-w
104. Pandey R, Mishra SK, Shrestha A. Characterisation of ESKAPE pathogens with special reference to multidrug resistance and biofilm production in a

Nepalese hospital. Infect Drug Resist. 2021;14:2201–2212. doi:10.2147/IDR.S306688.

105. Itani R, Khojah HMJ, Karout S, Rahme D, Hammoud L, Awad R, et al. *Acinetobacter baumannii*: assessing susceptibility patterns, management practices, and mortality predictors in a tertiary teaching hospital in Lebanon. Antimicrob Resist Infect Control. 2023;12:136. doi:10.1186/s13756-023-01343-8

106. Ababneh Q, Aldaken N, Jaradat Z, Al-Rousan E, Inaya Z, Alsaleh D, et al. Predominance of extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-23 in Jordanian patients admitted to the intensive care units. PLoS ONE. 2025;20(2):e0317798. doi:10.1371/journal.pone.0317798

107. Fida M, Cunningham SA, Beisken S, Posch AE, Chia N, Jeraldo PR, et al. *Acinetobacter baumannii* genomic sequence-based core genome multilocus sequence typing using Ridom SeqSphere+ and antimicrobial susceptibility prediction in ARESdb. J Clin Microbiol. 2022;60(8):e00533-22. doi:10.1128/jcm.00533-22

108. UCLA Health System. Antimicrobial Susceptibility Summary 2024. Los Angeles: Clinical Microbiology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, UCLA; 2024. Erişim adresi: <https://asp.mednet.ucla.edu/pages/>

109. şenol FF, Akkaya Y, şenol A, Bahçeci İ, Öner P, Aytaç Ö, et al. Yara örneklerinde üreyen etkenler ve antibakteriyel duyarlılık. Phnx Med J. 2023;5(3):177–182. doi:10.38175/phnx.1295490

110. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA): Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2023. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2024. Erişim Linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHIESA_OZET_RAPOR_2023_03.07.2024.pdf

111. Kotyanev T, Xavier BB, García-Castillo M, Lammens C, Bravo-Ferrer Acosta J, Rodríguez-Baño J, et al. Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected within the EURECA study. Int J Antimicrob Agents. 2021;57(5):106345. doi:10.1016/j.ijantimicag.2021.106345

112. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. 2015-2017 yılları arasında izole edilen *Citrobacter* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2017;31(3):79–84. doi:10.5222/ankem.2017.079.
113. Zhang M, Yin Z, Chen B, Yu Z, Liang J, Tian X, et al. Investigation of *Citrobacter freundii* clinical isolates in a Chinese hospital during 2020–2022 revealed genomic characterization of an extremely drug-resistant *C. freundii* ST257 clinical strain GMU8049 co-carrying blaNDM-1 and a novel blaCMY variant. *Microbiol Spectr.* 2024;12(11):e04254-23. doi:10.1128/spectrum.04254-23.
114. Virginia Commonwealth University Health System (VCUHS). Antibiotic Susceptibility Tables: January–December 2023. Richmond (VA): Clinical Microbiology Laboratory, Department of Pathology and Immunology; 2024. Available from: <https://www.vcuhealth.org>
115. Plambeck L, Fuchs F, Sattler J, Hamprecht A. In vitro activity of mecillinam, temocillin and nitroxoline against MDR Enterobacterales. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(3):dlac059. doi:10.1093/jacamr/dlac059.
116. Yan S, Sun Z, Yang Y, Zhu D, Chen Z; China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. Changing antimicrobial resistance profile of *Enterobacter* spp. isolates in hospitals across China: a seven-year analysis from the CHINET antimicrobial resistance surveillance program (2015–2021). *One Health Adv.* 2024;2:11. doi:10.1186/s44280-024-00044-0.
117. Ibaideya MAT, Abu Taha A, Qadi M. Phenotypic and molecular characterization of multidrug-resistant Enterobacterales isolated from clinical samples in Palestine: a focus on extended-spectrum β -lactamase and carbapenemase-producing isolates. *BMC Infect Dis.* 2024;24:812. doi:10.1186/s12879-024-09726-x.
118. Alemayehu T, Abera W, Ali MM, Jimma B, Ayalew H, Habte L, et al. Phenotypic identification of Metallo- β -lactamase resistance Gram negative bacteria from a clinical specimen in Sidama, Ethiopia. *PLoS One.* 2025;20(1):e0313431. doi:10.1371/journal.pone.0313431.
119. Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Pakzad I. Pattern of antibacterial resistance in urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2019;10:169. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_419_17.

120. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiol.* 2019;19:204. doi: 10.1186/s12866-019-1587-3.
121. Wu D, Ding Y, Yao K, Gao W, Wang Y. Antimicrobial Resistance Analysis of Clinical *Escherichia coli* Isolates in Neonatal Ward. *Front Pediatr.* 2021;9:670470. doi: 10.3389/fped.2021.670470.
122. Zhao F, Yang H, Bi D, Khaledi A, Qiao M. A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic *E. coli* isolated from urinary tract infections. *Microb Pathog.* 2020;144:104196. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104196.
123. Wardoyo EH, Suardana IW, Yasa IWPS, Sukrama IDM. Antibiotics susceptibility of *Escherichia coli* isolates from clinical specimens before and during COVID-19 pandemic. *Iran J Microbiol.* 2021;13:156–160
124. Bhargava K, Nath G, Bhargava A, Kumari R, Aseri GK, Jain N. Bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern of uropathogens causing urinary tract infection in the eastern part of Northern India. *Front Microbiol.* 2022;13:965053. doi: 10.3389/fmicb.2022.965053.
125. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024. Erişim Linki: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report-EARS-Net-2023.pdf>
126. Katongole P, Nalubega F, Florence NC, Asiimwe B, Andia I. Biofilm formation, antimicrobial susceptibility and virulence genes of Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from clinical isolates in Uganda. *BMC Infect Dis.* 2020;20:453. doi: 10.1186/s12879-020-05186-1.
127. Decker BS, Molitoris BA. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. In: McQueen CA, editor. *Comprehensive Toxicology*. 3rd ed. Vol. 14. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 256–273. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.95646-0.
128. Assouma FF, Sina H, Adjobimey T, Noumavo ADP, Socohou A, Boya B, et al. Susceptibility and Virulence of Enterobacteriaceae Isolated from Urinary Tract

Infections in Benin. *Microorganisms*. 2023;11:213. doi:10.3390/microorganisms11010213.

129. Wajima T, Hara N, Tanaka E, Shirai A, Uchiyama K. Longitudinal trend in antimicrobial susceptibility among *Haemophilus influenzae*: A single-centre study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2025;48(1):60-64. doi:10.1248/bpb.b24-00715.

130. Su PY, Huang AH, Lai CH, Lin HF, Lin TM, Ho CH. Extensively drug-resistant *Haemophilus influenzae* – emergence, epidemiology, risk factors, and regimen. *BMC Microbiol*. 2020;20:102. doi:10.1186/s12866-020-01785-9.

131. Kebede B, Yihunie W, Abebe D, Tegegne BA, Belayneh A. Gram-negative bacteria isolates and their antibiotic-resistance patterns among pediatrics patients in Ethiopia: A systematic review. *SAGE Open Med*. 2022;10:1-9. doi:10.1177/20503121221094191.266.

132. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, Wilson S, Patel SN, Kus JV. Increased incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease driven by non-type B isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. *Microbiol Spectr*. 2021;9(2):e00803-21. doi:10.1128/Spectrum.00803-21.

133. Orhan Z, Küçük B, Doğaner A, Kayış A, Aral M. Beş yıllık süreçte elde edilen alt solunum yolu patojenleri ve antimikrobiyal direnç durumları. *Dicle Med J*. 2024;51(4):573-582. doi:10.5798/dicletip.1608179.

134. Fu P, Xu H, Jing C, Deng J, Wang H, Hua C, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in children reported by the ISPED program in China, 2016 to 2020. *Microbiol Spectr*. 2021;9(3):e00283-21. doi:10.1128/Spectrum.00283-21

135. Mohamed N, Valdez RR, Fandiño C, Baudrit M, Falci DR, Murillo JDC, et al. In vitro activity of ceftaroline against bacterial isolates causing skin and soft tissue and respiratory tract infections collected in Latin American countries, ATLAS program 2016–2020. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024;36:4–12. doi:10.1016/j.jgar.2023.11.006

136. Hatsuda Y, Ishizaka T, Koizumi N, Yasui Y, Saito T, Maki S, et al. Influence of analysis conditions for antimicrobial susceptibility test data on susceptibility rates. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235059. doi:10.1371/journal.pone.0235059

137. Nejari C, El Achhab Y, Benaouda A, Abdelfattah C. Antimicrobial resistance among GLASS pathogens in Morocco: an epidemiological scoping review. *BMC Infect Dis.* 2022;22:438. doi:10.1186/s12879-022-07412-4
138. Şamlıoğlu P, Yılmaz N. Kan kültüründen izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus* bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verilerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Med J.* 2024;25:277–280.
139. Semerci Z, Akıllı FM, İlki A. Evaluation of fosfomycin susceptibility testing methods: A focus on multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* using ECOFF values. *J Infect Chemother.* 2025;31:102643. doi:10.1016/j.jiac.2025.102643
140. Bixby ML, Collins LB, Daley EC, Salay JM, Oliver S, Bryson AL, et al. Heteroresistance associated with the production of fosfomycin-resistant inner colonies during disk diffusion testing among a geographically diverse collection of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *JAC Antimicrob Resist.* 2025;5(1):dlaf013. doi:10.1093/jacamr/dlaf013
141. Dombach JL, Smith NC, Kottiri T, Schiller AM, Kamau E. Antimicrobial susceptibilities of clinical bacterial isolates from urinary tract infections to fosfomycin and comparator antibiotics. *Microbiol Spectr.* 2025;13(3):e01860-24. doi:10.1128/spectrum.01860-24
142. Jing Y, Yin Z, Wang P, Guan J, Chen F, Wang L, et al. A genomic and bioinformatics view of the classification and evolution of *Morganella* species and their chromosomal accessory genetic elements harboring antimicrobial resistance genes. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):e02650-21. doi:10.1128/spectrum.02650-21
143. Xiang G, Lan K, Cai Y, Liao K, Zhao M, Tao J, et al. Clinical molecular and genomic epidemiology of *Morganella morganii* in China. *Front Microbiol.* 2021;12:744291. doi:10.3389/fmicb.2021.744291
144. Jiménez-Guerra G, Borrego-Jiménez J, Gutiérrez-Soto B, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolución de la sensibilidad a los antibióticos de *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii*: un estudio de vigilancia epidemiológica de 11 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38(4):166-169.
145. Carvalho Silva L, Sanches MS, Guidone GHM, Montini VH, Oliva BHD, do Nascimento AB, et al. Clonal relationship, virulence genes, and antimicrobial

resistance of *Morganella morganii* isolated from community-acquired infections and hospitalized patients: a neglected opportunistic pathogen. *Int Microbiol.* 2024;27:411–422. doi:10.1007/s10123-023-00400-x

146. Mo L, Wang J, Qian J, Peng M. Antibiotic sensitivity of *Proteus mirabilis* urinary tract infection in patients with urinary calculi. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:7273627. doi:10.1155/2022/7273627.

147. Hafiz TA, Alghamdi GS, Alkudmani ZS, Alyami AS, AlMazyed A, Alhumaidan OS, et al. Multidrug-resistant *Proteus mirabilis* infections and clinical outcome at tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Infect Drug Resist.* 2024;17:571–581. doi:10.2147/IDR.S448335.

148. Dadjo BST, Kengne MF, Tsobeng OD, Mbaveng AT, Kuete V. Prevalence and resistance profile of enteric bacteria isolated in chronic kidney disease patients at Laquintinie Hospital of Douala: a cross-sectional study. *Microbiol J.* 2025;15(1):1–31. doi:10.3923/mj.2025.1.31

149. Değirmenci H, Vural S, Yalçın S. İstanbul’da bir özel hastanede idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *IGUSABDER.* 2022;17:426–439. doi:10.38079/igusabder.1123454.

150. Rongrungruang Y, Plongla R, Pleumkanitkul S, Hantrakun V, Khawcharoenporn T. Etiology of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in tertiary-care hospitals in Thailand: a multicenter, retrospective cohort study. *Infect Drug Resist.* 2025;18:351–361. doi:10.2147/IDR.S492299

151. Mukomena PN, Simuunza M, Munsaka S, Kwenda G, Bumbangi F, Yamba K, et al. Antimicrobial resistance profiles of and associated risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection among patients at two tertiary healthcare facilities in Lusaka and Copperbelt Provinces, Zambia. *JAC Antimicrob Resist.* 2024;6(5):dlae139.

152. Thabit AK, Alghamdi AM, Miaji MY, Alharbi FS, Jawah AF, Alturki F, et al. Antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in Saudi Arabia: a national antimicrobial resistance surveillance study. *Front Public Health.* 2024;12:1426648. doi:10.3389/fpubh.2024.1426648

153. Bogiel T, Depka D, Rzepka M, Mikucka A. Decoding genetic features and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from bloodstream infections. *Int J Mol Sci.* 2022;23:9208. doi:10.3390/ijms23169208
154. Adaleti R, Arıcı N, Kansak N, Balık R, Aksaray S. Yoğun bakım kliniğimizde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen Gram negatif çomakların duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi: Sekiz yıllık veri. *ANKEM Derg.* 2024;38(3):122–131. doi:10.54962/ankemderg.1532670
155. Sader HS, Mendes RE, Arends SJR, Carvalhaes CG, Shortridge D, Castanheira M. Comparative activity of newer β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from US medical centres (2020–2021). *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61:106744. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106744
156. Özekinci T, Aydoğan Cihan Z, Özdoğan FM, Tekin E, Bayat S, Özdemir T, ve ark. Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi’nde 2016–2022 yılları arasında izole edilen *Serratia marcescens* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2024;38(3):90–95. doi:10.54962/ankemderg.1525788
157. Cosimato I, Santella B, Rufolo S, Sabatini P, Galdiero M, Capunzo M, et al. Current epidemiological status and antibiotic resistance profile of *Serratia marcescens*. *Antibiotics.* 2024;13(4):323. doi:10.3390/antibiotics13040323
158. Setiawan A, Widodo ADW. Antibiotic susceptibility pattern of *Serratia marcescens* isolated from blood, urine, pus and sputum specimens in General Hospital Dr. Soetomo Surabaya. Poster presented at: International Conference on Infectious Diseases, Biothreats, and Military Medicine (INSBIOMM); 2019 Aug; Surabaya, Indonesia
159. Şimşek M. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok suşlarının tür dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları. *Kocatepe Tıp Derg.* 2019;20:177-182.
160. Gök ŞM, Türk Dağı H, Kara F, Arslan U, Fındık D. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* izolatlarının antibiyotik direnci ve virülans faktörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(1):26-39. doi:10.5578/mb.68810
161. Boccella M, Santella B, Pagliano P, De Filippis A, Casolaro V, Galdiero M, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a

retrospective cohort study in Italy. *Antibiotics*. 2021;10(12):1552. doi:10.3390/antibiotics10121552

162. Farman M, Yasir M, Al-Hindi RR, Farraj SA, Jiman-Fatani AA, Alawi M, et al. Genomic analysis of multidrug-resistant clinical *Enterococcus faecalis* isolates for antimicrobial resistance genes and virulence factors from the western region of Saudi Arabia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:55. doi:10.1186/s13756-019-0508-4

163. Shiadeh SMJ, Pormohammad A, Hashemi A, Lak P. Global prevalence of antibiotic resistance in blood-isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2713-2725. doi:10.2147/IDR.S206084

164. Sengupta M, Sarkar R, Sarkar S, Sengupta M, Ghosh S, Banerjee P. Vancomycin and Linezolid-Resistant *Enterococcus* Isolates from a Tertiary Care Center in India. *Diagnostics*. 2023;13(5):945. doi:10.3390/diagnostics13050945.

165. Jama-Kmiecik A, Maczynska B, Frej-Madrzak M, Choroszy-Krol I, Dudek-Wicher R, Piatek D, et al. The changes in the antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the clinical isolates of a multiprofile hospital over 6 years (2017–2022). *J Clin Med*. 2025;14(2):332. doi:10.3390/jcm14020332

166. Zhong M, Huang X, Liu X, Yu H, Long S. Analysis of the distribution characteristics and changes of drug resistance of pathogens in patients with urinary tract infection across Southwest China from 2019 to 2023. *Infect Drug Resist*. 2025;18:1491–1502. doi:10.2147/IDR.S512409

167. Lee SY, Nam JH, Kim JW, Kim SH, Yoo JS. Prevalence of vancomycin-variable enterococci from the bloodstream in the Korea Global Antibiotic Resistance Surveillance System, 2017–2022. *Antibiotics*. 2024;13(12):1210. doi:10.3390/antibiotics13121210

168. Iancu AV, Arbune M, Zaharia EA, Tutunaru D, Maftai NM, Peptine LD, et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp.: a retrospective study in hospitals of Southeast Romania. *Appl Sci*. 2023;13(6):3866. doi:10.3390/app13063866

169. Altun B, Hazirolan G, Gür D. Enterococcus faecium ve Enterococcus faecalis izolatlarında antibiyotik direnci (2010–2023). *Klinik Derg.* 2025;38(1):13–18. doi:10.36519/kd.2025.5110
170. Bilgin M, Görgün S, İşler H, Başbulut E. İdrar kültürlerinden izole edilen enterokok türlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2021;78(3):265–272. doi:10.5505/TurkHijyen.2021.54938
171. Getahun Strobel A, Prasad P, Prasad V, Naidu R, Young-Sharma T, Suka A, et al. The epidemiology of enterococci in a tertiary hospital and primary healthcare facilities in Fiji (2019–2022). *J Glob Antimicrob Resist.* 2024;37:102–107. doi:10.1016/j.jgar.2024.03.008
172. Adhikari P, Basyal D, Rai JR, Bharati L, Budthapa A, Gharti KP, et al. Prevalence, antimicrobial susceptibility pattern and multidrug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples at a tertiary care teaching hospital: an observational, cross-sectional study from the Himalayan country, Nepal. *BMJ Open.* 2023;13:e067384. doi:10.1136/bmjopen-2022-067384
173. Lessa de Menezes I, Pone SM, Pone MVdS. Clinical, demographic characteristics and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated in clinical samples from pediatric patients in a tertiary hospital in Rio de Janeiro: 7-year longitudinal study. *BMC Infect Dis.* 2024;24:1081. doi:10.1186/s12879-024-09986-7
174. Ezech CK, Eze CN, Dibua MEU, Emencheta SC. A meta-analysis on the prevalence of resistance of *Staphylococcus aureus* to different antibiotics in Nigeria. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023;12:40. doi:10.1186/s13756-023-01243-x
175. Tălăpan D, Sandu AM, Rafila A. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated between 2017 and 2022 from infections at a tertiary care hospital in Romania. *Antibiotics.* 2023;12:974. doi:10.3390/antibiotics12060974
176. La Vecchia A, Ippolito G, Taccani V, Gatti E, Bono P, Bettocchi S, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017–2021. *Ital J Pediatr.* 2022;48:67. doi:10.1186/s13052-022-01262-1
177. Gürbüz M, Türkekul Şen E, Demir C, Esen B. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi yatan hasta kümülatif

antibiyotik duyarlılık raporu (2020). Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):382–92. doi:10.5222/TMCD.2021.68442

178. Bozok T, Öztürk A. Niğde ilinde üçüncü basamak bir hastaneden izole edilen bakterilerin tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları: üç yıllık değerlendirme. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 2023;16(1):22–39. doi:10.26559/mersinsbd.1174351

179. Lee YC, Chen PY, Wang JT, Chang SC. Prevalence of fosfomycin resistance and gene mutations in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(135):1-7. doi:10.1186/s13756-020-00790-x

180. Sattar M, Mubashir F, Ibrahim UM, Buksh AR, Siddiqui F, Hafiz S. Fosfomycin an alternative for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). SAJRM. 2019;3(4):1-7. Article no.SAJRM.49989

181. Aiezza N, Antonelli A, Coppi M, di Pilato V, Giani T, Rossolini G. Up-regulation of resident chromosomal *fosB* gene expression: a novel mechanism of acquired fosfomycin resistance in MRSA. J Antimicrob Chemother. 2023;78:1599-1605. DOI:10.1093/jac/dkad126

182. Szemraj M, Glajzner P, Sienkiewicz M. Decreased susceptibility to vancomycin and other mechanisms of resistance to antibiotics in *Staphylococcus epidermidis* as a therapeutic problem in hospital treatment. Sci Rep. 2023;13:13629. doi:10.1038/s41598-023-40866-3

183 Çiftçi N, Türk Dağı H, Demircan A, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tür tayini ve antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Derg. 2016;30(1):7–11. doi:10.5222/ankem.2016.007

184. Malakian A, Dehghan S, Abbasi Montazeri E, Aramesh MR, Dehdashtian M, Aletayeb SMH. 16S rRNA-based molecular identification of coagulase-negative *Staphylococcus* species in neonates with sepsis and their antibiotic resistance patterns in Ahvaz, Iran. BMC Microbiol. 2025;25:114. doi:10.1186/s12866-025-03809-8

185. Chopjitt P, Tangthong P, Kongkaem J, Wonkyai P, Charoenwattanamaneechai A, Khankhum S, et al. Molecular characterization and genotype of multi-drug resistant *Staphylococcus epidermidis* in nasal carriage of young population, Mahasarakham, Thailand. Biomolecules and Biomedicine. 2025;25(2):461–71. doi:10.17305/bb.2024.11116

186. Fenjan MA, Hamied FM, Al Sakini AS, Khorsheed H, Al-aish ST. Preoperative conjunctival flora and antibiotic susceptibility in cataract surgery patients at Ibn Al-Haitham Teaching Eye Hospital in Baghdad, Iraq. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2025;15:15. doi:10.1186/s12348-025-00471-z
187. Bostan NG, Eraç B. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin antibiyotik direnç profili ve virülans genleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2022;79(3):419–32. doi:10.5505/TurkHijyen.2022.65391
188. Eladli MG, Alharbi NS, Khaled JM, Kadaikunnan S, Alobaidi AS, Alyahya SA. Antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients and healthy students comparing with antibiotic-resistant bacteria isolated from pasteurized milk. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(6):1285–1290.
189. Lopes N, Freitas AI, Ramos H, Vasconcelos C. *S. epidermidis* isolates from a tertiary care Portuguese hospital show very high antibiotic non-susceptible rates and significant ability to form biofilms. *Appl Microbiol*. 2021;1(1):150–161.
190. Amari S, Warda K, Bouraddane M, Katfy M, Elkamouni Y, Arsalane L, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx of healthy children less than five years old after the generalization of pneumococcal vaccination in Marrakesh, Morocco. *Antibiotics*. 2023;12(3):442. doi:10.3390/antibiotics12030442
191. Sharew B, Moges F, Yismaw G, Abebe W, Fentaw S, Vestrheim D, et al. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021;20:26. doi:10.1186/s12941-021-00432-z
192. Yanagihara K, Kosai K, Mikamo H, Mukae H, Takesue Y, Abe M, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* associated with invasive pneumococcal disease among adults in Japan. *Int J Infect Dis*. 2021;102:260–8. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.017
193. Sader HS, Mendes RE, Le J, Denys G, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: results from 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(S1):S14–22. doi:10.1093/ofid/ofy263

194. Hasçelik G, Sancak B, Kasıkcı M. A twenty years' results of the antimicrobial resistance profile and multidrug resistance trend of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from adult patients in Turkey: a literature review. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40(3):342–6. doi:10.1016/j.ijmmb.2022.06.004
195. Sallam M, Abbadi J, Natsheh A, Ababneh NA, Mahafzah A, Şahin GÖ. Trends in antimicrobial drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates at Jordan University Hospital (2000–2018). *Antibiotics.* 2019;8(2):41. doi:10.3390/antibiotics8020041
196. Zhang Y, Zhang F, Wang H, Zhao C, Wang Z, Cao B, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CARTIPS Antimicrobial Surveillance Program. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2016;5:36–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.03.002>
197. Tsai YT, Lee YL, Lu MC, Shao PL, Lu PL, Cheng SH, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance in invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan from 2017 to 2019. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2022;55:215–224. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.05.008>
198. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2023. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> Accessed: 29 April 2025.
199. Simner PJ, Hindler JA, Bhowmick T, Das S, Johnson JK, Lubers BV, et al. What's New in Antibiograms? Updating CLSI M39 Guidance with Current Trends. *J Clin Microbiol.* 2022;60(10):e02210–21. doi: 10.1128/jcm.02210–21
200. Cressman AM, MacFadden DR, Verma AA, Razak F, Daneman N. Empiric Antibiotic Treatment Thresholds for Serious Bacterial Infections: A Scenario-based Survey Study. *Clin Infect Dis.* 2019;69(6):930–937. doi:10.1093/cid/ciy1031.
201. Wangchinda W, Aitken SL, Klatt ME, Lephart PR, Smith AB, Pogue JM. A Comparison of Different Strategies for Optimizing the Selection of Empiric Antibiotic Therapy for Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria in Intensive

Care Units: Unit-Specific Combination Antibigrams Versus Patient-Specific Risk Factors. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(11):ofae643. doi:10.1093/ofid/ofae643.

202. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and Outcome of Inappropriate In-Hospital Empiric Antibiotics for Severe Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care.* 2015;19:63. doi:10.1186/s13054-015-0795-



8. EKLER

Ahmet Kazar

Dr. Ahmet KAZAR Tıpta Uzmanlık Tezi.docx

 Dicle Üniversitesi

Document Details

Submission ID trn:oid::3117-497357053	127 Pages
Submission Date Sep 12, 2025, 3:06 PM GMT+3	35,442 Words
Download Date Sep 12, 2025, 3:20 PM GMT+3	258,866 Characters
File Name Dr. Ahmet KAZAR Tıpta Uzmanlık Tezi.docx	
File Size 304.5 KB	

 Page 1 of 138 - Cover Page

Submission ID trn:oid::3117-497357053

 Page 2 of 138 - Integrity Overview

Submission ID trn:oid::3117-497357053

13% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

11%	 Internet sources
8%	 Publications
0%	 Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.