



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN KAN
KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN KARBAPENEM DİRENÇLİ
ENTEROBACTERIACEA SUŞLARINDA FOSFOMİSİN
DUYARLILIĞI VE FOSFOMİSİN DİRENÇ GENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup GEZER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

MALATYA - 2021



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN KAN
KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN KARBAPENEM DİRENÇLİ
ENTEROBACTERIACEA SUŞLARINDA FOSFOMİSİN
DUYARLILIĞI VE FOSFOMİSİN DİRENÇ GENLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup GEZER

ORCID numarası: 0000-0002-1582-7313

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

ORCID numarası: 0000-0003-3930-774X

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Nakli.....	3
2.1.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi, Dünyada ve Türkiyede Önemi.....	3
2.1.2. Karaciğer Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	4
2.1.3. Karaciğer Nakli Sonrası Enfeksiyonların Zamanla İlişkisi.....	5
2.1.4. Karaciğer Nakli Sonrası Sık Görülen Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	7
2.1.5. Karaciğer Nakli Hastalarında Sepsis.....	9
2.2. <i>Enterobacterales</i>	13
2.2.1. Genel Özellikleri.....	13
2.2.2. Sınıflandırma.....	14
2.2.3. Virülans Faktörleri.....	16
2.2.4. Antimikrobiyal Direnç.....	17
2.3. Fosfomisin.....	21
2.3.1. Fosfomisin Etki Mekanizması.....	21
2.3.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri.....	23
2.3.3. Klinikte Kullanımı.....	24
2.3.4. Fosfomisin Direnç Mekanizmaları.....	25
2.3.5. Fosfomisin Pozolojisi.....	27
2.3.6. Fosfomisin <i>in vitro</i> Duyarlılık Testleri.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İzolatların Hazırlanması.....	28
3.2. Fosfomisin Çözelti Solüsyonu ve Fosfomisin İçeren Mueller-Hinton Agarların Hazırlanması.....	29

3.3. Fosfomisin İçeren MHA Plaklarının Değerlendirilmesi.....	30
3.4. Diğer Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Tespiti.....	31
3.5. İzolatların DNA Ekstraksiyonu ve <i>fosA</i> , <i>fosA3</i> ve <i>fosC2</i> Genlerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Tespiti.....	31
3.6. DNA Agaroz Jel Elektroforezi	33
3.7. Etik Kurul Onayı.....	37
3.8. Verilerin Analizi ve İstatistiği.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Çalışma Planı ve Hastaların Demografik Özellikleri	38
4.2. İzolatlarda Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları	40
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR.....	52

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm, mesleki deneyimi, bilgi ve tecrübesiyle her zaman örnek olup yol gösteren başta değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR'a ve kıymetli Prof. Dr. Yasemin ERSOY, Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN, Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU, Doç. Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU ve Dr. Öğr. Üyesi Adem KÖSE hocalarıma;

Tez çalışmamın Moleküler Mikrobiyolojik ve Bakteriolojik testler aşamasının gerçekleşmesini sağlayan, yoğun çalışma hayatına rağmen akademik destekler veren Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Barış OTLU'ya ve Tıbbi Mikrobiyoloji Arş. Gör. Dr. Elif Seren TANRIVERDİ'ye;

Asistanlığım süresince birlikte çalışma imkânı bulduğum ve her konuda yardımlaştığım değerli çalışma arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni destekleyen ve bu günlere gelmemde katkıları olan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime;

Beni yalnız bırakmayan, zor zamanlarda desteğini esirgemeyen canım eşim Şule'ye;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup GEZER

Ağustos 2021 / Malatya

ÖZET

Karaciğer Nakli Yapılan Hastaların Kan Kültüründe Üreyen Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* Suşlarında Fosfomisin Duyarlılığı ve Fosfomisin Direnç Genlerinin Araştırılması

Amaç: Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastalığı veya akut karaciğer yetmezliğinde etkin ve güncel olan tek tedavi yöntemidir. Bu hasta grubunda immünsüpresif ajanların kullanılması nedeniyle enfeksiyon riski daha fazla olup, özellikle bakteriyemi ve sepsisin mortalitesi yüksek komplikasyonlardan biri olduğu bilinmektedir. Önceleri oral tedavi olarak kullanılan eski bir antibiyotik olan fosfomisinin, son yıllarda intravenöz formülasyonunun kullanıma girmesiyle birlikte dirençli enfeksiyonlarda kullanılması gündeme gelmiştir. Ülkemizde fosfomisin duyarlılığı ve direnç genleri üzerine oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda kan kültürlerinde üremiş olan KDE suşlarında fosfomisin duyarlılığının agar dilüsyon yöntemiyle saptanması ve fosfomisin enzimatik dirence neden olan *fosA*, *fosA3*, *fosC2* direnç genlerinin PZR yöntemiyle saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hastanesinde yatarak tedavi edilen ve karaciğer nakli yapılan, yaşları 18 ve üzerinde olan yetişkin hastalardan 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında kan kültüründe en az bir KDE üyesi bakteri üremesi olan hastalar değerlendirmeye alındı. Antibiyotik duyarlılık profilleri fosfomisin için agar dilüsyon yöntemi, diğer antibiyotikler için disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* genleri PZR ile araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 24 (%72,7)'ü erkek, 9 (%26,5)'u kadın olup; medyan yaş 55 (Min:30, Maks:70) idi. Çalışmaya alınan 34 izolat incelendiğinde 14 (%41,2)'ü *Escherichia coli*, 20 (%58,8)'si *Klebsiella pneumoniae* idi. Tüm izolatlar ertapenem dirençli saptanmış olup, meropenem direnci *E. coli*'de %14,3; *K. pneumoniae*'da ise %75'ti. İmipenem direnci *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da sırasıyla %14,3 ve %45 idi. *Escherichia coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı %64,3 olarak saptanırken, *K. pneumoniae* izolatlarında duyarlı izolat tespit edilmedi. Toplam 34 izolatla ise, fosfomisin direnç oranı %73,5 iken, %5,9 oranında *fosA* geni saptandı. *fosA* geni sadece iki *K. pneumoniae* izolatında mevcuttu. Hiçbir izolatla *fosA3* ve *fosC2* geni tespit edilmedi.

Sonuçlar: Bu çalışma hastanemizin Karaciğer Nakil Enstitüsünde KDE izolatlarında fosfomisin direnç profilinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmadır. Ülkemizde karaciğer

nakli gibi özellikli hasta grubunda, kan kültürü izolatlarında fosfomisin direnç genlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın verileri KDE’da karbapenem direnç oranlarının yüksek olduğunu, alternatif veya kurtarma tedavisinde düşünülmesi gereken fosfomisinin ise, çalışma grubunda her ne kadar sadece iki direnç gen pozitifliği saptanmış olsa bile, başka direnç mekanizmalarına bağlı olarak direnç sorununun büyüklüğünü ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, *Enterobacteriaceae*, *fosA*, *fosA3*, *fosC2*, fosfomisin direnci, karaciğer nakli



ABSTRACT

Investigation of Fosfomycin Sensitivity and Fosfomycin Resistance Genes in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Strains in The Blood Culture of Liver Transplant Patients

Objective: Liver transplantation is the only effective and current treatment option in end-stage liver disease or acute liver failure. In this patient group, the risk of infection is higher due to the use of immunosuppressive agents, and it is known that especially bacteremia and sepsis are complications with high mortality. Fosfomycin, an old antibiotic previously used as an oral treatment, has come to the fore in recent years to be used in resistant infections with the introduction of its intravenous formulation. There are very few studies on fosfomycin susceptibility and resistance genes in our country. In our study, it was aimed to determine the susceptibility of fosfomycin in CRE strains yielded in blood cultures by agar dilution method and to detect *fosA*, *fosA3*, *fosC2* resistance genes, which cause enzymatic resistance to fosfomycin, by PCR method.

Materials and Methods: Adult liver transplant patients aged 18 years and over, who were hospitalized at İnönü University Liver Transplant Institute Hospital and, between January 1, 2017 and December 31, 2019, with bacterial growth of at least one CRE in their blood culture were evaluated. Antibiotic susceptibility profiles were determined by agar dilution method for fosfomycin and by disk diffusion method for other antibiotics. *fosA*, *fosA3* and *fosC2* genes were investigated by PCR.

Results: Twenty-four (72.7%) of the patients were male and nine (26.5%) were female; median age was 55 (Min:30, Max:70). When the 34 isolates included in the study were evaluated, 14 (41.2%) were *Escherichia coli* and 20 (58.8%) were *Klebsiella pneumoniae*. All isolates were ertapenem resistant, and meropenem resistance was 14.3% in *E. coli*, 75% in *K. pneumoniae*. Imipenem resistance was 14.3% and 45% in *E. coli* and *K. pneumoniae*, respectively. While fosfomycin susceptibility was detected as 64.3% in *Escherichia coli* isolates, no susceptible isolates were detected in *K. pneumoniae* isolates. In a total of 34 isolates, the fosfomycin resistance rate was 73.5%, and the *fosA* gene was found at a rate of 5.9%. The *fosA* gene was present in only two *K. pneumoniae* isolates. *fosA3* and *fosC2* genes were not detected in any of the isolates.

Conclusions: This is a cross-sectional study evaluating the fosfomicin resistance profile of CRE isolates at the Liver Transplant Institute of our hospital. This is the first study in our country to investigate fosfomicin resistance genes in blood culture isolates in a group of patients with special characteristics such as liver transplantation. The data of our study reveal that the rates of carbapenem resistance are high in CRE, and that fosfomicin, which should be considered in alternative or rescue therapy, is the size of the resistance problem due to other resistance mechanisms, even though only two resistance genes were detected in the study group.

Keywords: Bacteremia, *Enterobacteriaceae*, *fosA*, *fosA3*, *fosC2*, fosfomicin resistance, liver transplantation



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µg	: Mikrogram
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EAEC	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EHEC	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği (<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>)
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (<i>The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>)
G-6-F	: Glukoz-6-fosfat
GSBL (ESBL)	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (<i>Extended-spectrum beta-lactamase</i>)
IDSA	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
KDE (CRE)	: Karbapenem dirençli <i>Enterobacterales</i> (<i>Carbapenem Resistant Enterobacterales</i>)
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemase
MHA	: Mueller-Hinton agar
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PEP	: Fosfoenol-pirüvat

PZR (PCR)	: Polimeraz zincir reaksiyonu (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
qSOFA	: Hızlı SOFA (<i>Quick SOFA</i>)
SCCM	: Yoğun Bakım Derneği (<i>Society of Critical Care Medicine</i>)
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
TİD	: Tüm ilaçlara dirençli
TMP-SMZ	: Trimetoprim/sulfametoksazol
VRE	: Vankomisin dirençli enterokok
YİD	: Yaygın ilaç dirençli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yıllara göre Türkiye ve İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde toplam karaciğer nakli sayıları (30.06.2021 tarihi itibari ile)	4
Şekil 2.2. Fosfomisin trometamol, kalsiyum ve disodyum formülasyonlarının kimyasal yapısı.....	22
Şekil 3.1. Kanlı agara ekim sonrası üremiş olan bakterilerin plaktaki görüntüsü	28
Şekil 3.2. Fosfomisin ve G-6-F içeren MHA çözeltisinin plakalara dökülmesi.....	29
Şekil 3.3. Fosfomisin plaklarındaki üremeler.....	30
Şekil 3.4. Plaklardaki üreme sonuçları ve kontrol grubu	30
Şekil 3.5. Elektroforez cihazı	34
Şekil 4.1. <i>fosA</i> geni yönünden izolatların PZR jel elektroforez görüntüsü	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Nakil sonrası enfeksiyonların zaman çizelgesi ve sık görülen enfeksiyonlar	6
Tablo 2. 2. SOFA Skorlama Sistemi	11
Tablo 2. 3. Başlıca <i>Enterobacteriaceae</i> türlerinin hızlı tanısında kullanılan özellikler.	14
Tablo 2. 4. <i>Enterobacterales</i> üyelerinin sınıflandırılması	15
Tablo 2.5. Karbapenem Dirençli <i>Enterobacterales</i> için Önerilen Antibiyotik Tedavi Seçenekleri.....	20
Tablo 2. 6. Fosfomisin direnç mekanizmaları.....	26
Tablo 3.1. Kullanılan <i>fosA</i> , <i>fosA3</i> ve <i>fosC2</i> primerleri	32
Tablo 3.2. <i>fosA</i> , <i>fosA3</i> ve <i>fosC2</i> genleri için hazırlanan PZR reaksiyon karışımının içeriği	32
Tablo 3.3. Amplifikasyon programı.....	33
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	38
Tablo 4.2. Hastalarda mortalite oranları	39
Tablo 4.3. Enfeksiyon odakları ve etken mikroorganizmalar	39
Tablo 4.4. İzolatların antibiyotiklere <i>in vitro</i> duyarlılığı	40
Tablo 4.5. <i>Escherichia coli</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i> izolatlarının fosfomisin agar dilisyonla tespit edilen MİK değerlerine göre dağılımı	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli; son dönem kronik karaciğer yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kanserde güncel ve etkin olan tedavi yöntemidir (1).

Starzl 1963'te insanda dünyada ilk kez karaciğer nakli operasyonunu yapmış, ilk başarılı karaciğer naklini ise, 1967'de gerçekleştirmiştir (2, 3). Tıp tarihine önemli bir miras bırakan Dr. Thomas Starzl 04 Mart 2017'de 90 yaşında vefat etmiştir (4).

Enfeksiyonlar karaciğer nakil hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi olmaya devam etmektedir. İmmünsüpresif tedaviler alan bu hasta grubunda özellikle bakteriyemi ve sepsis, mortalitesi yüksek komplikasyonlardır. Bakteriyemiler operasyondan sonra herhangi bir zamanda gelişebilmekte olup, sıklıkla odak gastrointestinal sistemdir. Üşüme, titreme, ateş, beyaz küre yüksekliği eşlik edebilir. Etkin mikroorganizma enterokoklar, gram negatif basiller ve daha az sıklıkta diğer bakteriler ve kandida türleridir. Tedavi genellikle empirik başlanmakta, kültürde üreyen tür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre uygun antibiyotik seçimi yapılmaktadır. Tedavi başarısını etkileyen önemli bir faktör de enfeksiyon odağının ortadan kaldırılması veya cerrahi kontroldür (5). Çoklu ilaca dirençli (ÇİD), yaygın ilaç dirençli (YİD) veya tam ilaca dirençli (TİD) gram negatif suşların artmasıyla birlikte tedavide güçlükler ortaya çıkmaktadır. ÇİD en az üç antibiyotik grubunun her birinde en az birer ilaca dirençli, YİD bir-iki grup dışında diğer antibiyotik gruplarında en az birer ilaca dirençli, TİD ise tüm antibiyotiklere dirençli olanları tanımlamak için kullanılır (6). *Enterobacteriaceae* ailesinde antibiyotiklere direnç; duyarlı olan bakterinin diğer bakterilerden direnç genlerinin alınmasıyla, mutasyonla veya seçilim ile olmaktadır (7).

Fosfomisin fosfoenol-pirüvat (PEP) analogu olup, hücre duvarının temel bileşeni olan peptidoglikan sentezinin ilk basamağını engelleyerek hücre lizisi ve bakterinin ölümüne neden olmaktadır. Önceleri komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları için oral tedavi seçeneği olarak kullanılan eski bir antibiyotik olan fosfomisin, son yıllarda intravenöz formülasyonunun kullanıma girmesiyle birlikte vankomisin dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve ÇİD gram negatif bakterilere karşı kullanılması gündeme gelmiştir (8). Fosfomisin trometamol ve fosfomisin kalsiyum olmak üzere iki oral formülasyonu ile fosfomisin disodyum olarak da intravenöz formülasyonu bulunmaktadır (9). Çalışmamızda İnönü Üniversitesi

Karaciğer Nakil Enstitüsü'nde karaciğer nakli yapılan hastaların, kan kültürlerinde üremiş olan karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) suşlarında fosfomisin duyarlılığının saptanması ve *fos* direnç genlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Ülkemizde fosfomisin duyarlılığı ve direnç genleri üzerine oldukça az sayıda araştırma bulunmaktadır. Fosfomisin duyarlılığının altın standart yöntem olan agar dilüsyon yöntemiyle araştırılarak aynı zamanda fosfomisin direnç mekanizmalarından olan *fosA*, *fosA3*, *fosC2* direnç genlerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle saptayarak çalışmaya alınan suşların özelliklerinin belirlenmesi ile literatüre katkı sunulması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Nakli

2.1.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi, Dünyada ve Türkiyede Önemi

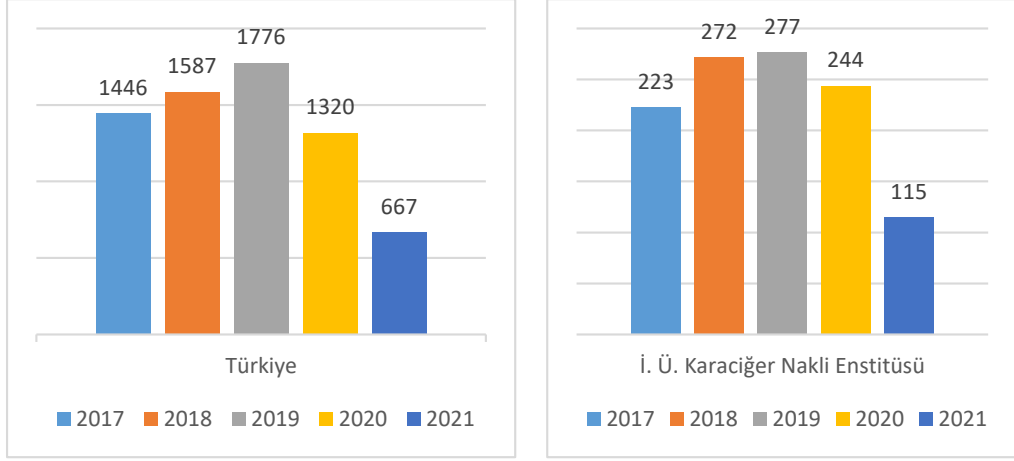
Welch 1955 yılında bir tedavi yöntemi olarak karaciğer naklini ilk kez bilimsel şekilde tanımlayan ve öneren bilim insanıdır. Francis Moore tarafından 1958 yılında köpekler üzerinde ortotopik karaciğer nakli tekniği tanımlanmıştır. Nihayet, 1963'te Starzl ve ark. dünyada ilk karaciğer naklini biliyer atrezili bir çocukta gerçekleştirmiştir. Ancak, hasta operasyondan sonra kanama nedeniyle kaybedilmiştir. İlk başarılı karaciğer nakli operasyonu ise, 1967'de Dr. Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir (2, 3).

Roy Calne, 1979'da ilk kez siklosporini karaciğer nakli yapılan hastalarda kullanarak, immünsüpresif tedavide yenilik getirmiştir. Yine, 1990'da Starzl ve ark. karaciğer nakli yapılan ve geleneksel immünsüpresif tedavi görmelerine rağmen, organ reddi olanlarda başarılı bir şekilde takrolimus kullanıldığını bildirmişlerdir (3, 10, 11).

Makuuchi ve ark. tarafından 1993'te dünyada ilk kez canlıdan canlıya erişkin karaciğer nakli, primer biliyer sirozlu bir anneye oğlundan karaciğer sol lobu nakledilerek gerçekleştirilmiştir (12).

Dünyada organ nakli büyük bir hızla ilerlerken, Türkiye'de organ nakli yasasının 1979 ve 1982 yıllarında kabulüyle ülkemizde de 1988 tarihinde ilk kadaverik karaciğer nakli, 1990 tarihinde de, ilk canlı vericili karaciğer nakli yapılmaya başlanmıştır (13, 14).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının verilerine göre ülkemizde her yıl karaciğer nakli sayısı giderek artmakta olup, 2020 yılından itibaren nakil sayılarında azalma dikkat çekmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi pandeminin ilk aylarından itibaren merkezlerde aciller dışında nakil operasyonlarına ara verilmiş olmasının sayıların azalmasına neden olduğu düşünülmektedir. **Şekil 2.1**'de Türkiye ve merkezimizdeki karaciğer nakli sayıları yıllara göre verilmiştir (15).



Şekil 2.1. Yıllara göre Türkiye ve İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde toplam karaciğer nakli sayıları (30.06.2021 tarihi itibari ile)

2.1.2. Karaciğer Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Karaciğer nakli son dönem organ yetmezliği için tek tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (16). Karaciğer naklinin başlıca endikasyon ve kontrendikasyonları aşağıda verilmiştir (17, 18).

Karaciğer nakli endikasyonları:

- Akut karaciğer yetmezliği (ilaç, viral, toksin kaynaklı)
- Kronik karaciğer yetmezliğine bağlı siroz (Hepatit B, hepatit C, alkolik, otoimmün, kriptojenik nedenler vb.)
- Kolestatik karaciğer hastalıkları (Primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz vb.)
- Metabolik hastalıklar (Glikojen depo hastalığı, Wilson Hastalığı vb.)
- Maligniteler (hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom, vb.)
- Vasküler hastalıklar (Budd-Chiari Sendromu, veno-oklüzif hastalık, vb.)

Karaciğer nakli mutlak kontrendikasyonları:

- Ekstrahepatik malignite varlığı
- Beyin ölümü
- Aktif enfeksiyon, kontrol edilemeyen sepsis varlığı
- Devam etmekte olan alkol ve madde bağımlılığı
- Şiddetli kardiyopulmoner hastalık

- Psikososyal destek eksikliği, psikiyatrik hastalıklar
- Nakil cerrahisini engelleyen anatomik anormallikler

Karaciğer nakli göreceli kontrendikasyonları:

- İleri yaş
- Kolanjiokarsinom
- AIDS
- Diffuz portal ven trombozu

2.1.3. Karaciğer Nakli Sonrası Enfeksiyonların Zamanla İlişkisi

Son yıllarda solid organ nakli hastalarında morbidite ve mortalite, yeni immünsüpresif ilaçlar, yeni cerrahi teknikler, uygun antimikrobiyal profilaksiyle azalmış ve sağ kalım oranları artmıştır. Tüm gelişmelere rağmen günümüzde hala nakil sonrası enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (19, 20).

Enfeksiyonun belirtileri, immünsüpresyon varlığında silik seyredebilir ve enfeksiyonun teşhis edilmesi daha zor olabilir. Ateş enfeksiyon dışı sebeplere bağlı ortaya çıkabilir. Olası patojen çeşitliliği fazla olup, nakil zamanına göre etkenler değişebilir. Enfeksiyon tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar immünsüpresif ilaçlarla etkileşebilir. Enfeksiyonun klinik seyri, immünkompetan hastalara göre oldukça ilerleyici ve kötü seyirli olabilir. Tüm bunlar göze alınarak hastalar dikkatlice değerlendirilmeli, erken tanı konulmalı, erken ve etkili tedavi uygulanmalı, gerekli durumlarda güncel önerilere göre profilaksi uygulamaları yapılmalıdır (21, 22).

Enfeksiyonlar nakilden sonraki meydana geldiği zamana göre;

- Erken dönem (ilk bir ay)
- Ara dönem (1-6 ay arası)
- Geç dönem (6 aydan sonrası) olarak sınıflandırılır. **Tablo 2.1**'de enfeksiyonların sık görüldüğü dönemler ayrıntılı olarak belirtilmiştir (22).

2.1.4. Karaciğer Nakli Sonrası Sık Görülen Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar karaciğer naklinden sonra enfeksiyonların önde gelen nedenidir ve çoğunlukla nakilden sonraki ilk ay içinde ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlar genellikle karaciğer nakline özel enfeksiyonlar başta olmak üzere cerrahi alanı ilgilendiren, ya da kan dolaşımı, solunum yolu veya idrar yolu enfeksiyonları olarak sayılabilir (5). En yaygın görülen bakteriyel patojenler arasında *Enterococcus species*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri bulunur. Çoklu ilaca dirençli bakterilerle enfeksiyonlar, daha önce ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, tekrarlayan ve uzun süreli hastanede yatış, uzun süre yoğun bakımda kalma, invaziv alet kullanımı ve mekanik ventilasyon olan hastalarda daha sık görülmektedir (23, 24).

2.1.4.1. İntraabdominal Enfeksiyonlar:

İntraabdominal enfeksiyonlar, karaciğer naklinden sonra erken bakteriyel enfeksiyonların %27-47'sini oluşturmaktadır. İntraabdominal abseler, peritonit ve kolanjit, karaciğer naklinden sonraki ilk birkaç hafta boyunca ateş, lökositoz ve karın ağrısı bulgularının önemli nedenleri olarak sayılabilir. Çoğunlukla karaciğer enzimleri yüksek seyretmekte iken, enzimlerin normal olabileceği de bildirilmektedir. Bu enfeksiyonlarda etkenler genellikle polimikrobiyal olup, Gram boyama ve kültür için örnekler ya cerrahi sırasında ya da invaziv girişimler sayesinde alınabilmektedir. İntraabdominal enfeksiyonlara neden olan önemli bakterilerden bazıları VRE dahil enterokoklar, MRSA dahil stafilokoklar, *Candida* türleri, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. başta olmak üzere Gram negatif bakterilerdir. Klinik olarak şüphelenildiğinde, sıvı koleksiyonlarının varlığını tespit etmek için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Enfekte koleksiyonların tedavisi, perkütan veya açık cerrahi drenaj ile apsenin boşaltılması, cerrahi alanın kontrolü ve işlem sonrası Gram boyama ve kültür için alınan örneklerin tetkik sonuçlarına göre ya antibiyotik tedavisi başlanmakta veya devam-revizyon kararı verilebilmektedir (5, 25). İntraabdominal enfeksiyonlarda, ampirik antibiyotikler, yerel epidemiyolojik verilerdeki GSBL oranına (%10 veya daha yüksek) veya GSBL risk faktörlerine göre hastane bazında seçilmelidir. Kanıtlanmış enfeksiyonun antimikrobiyal tedavisi, yeterli kaynak kontrolü sağlandığı takdirde dört ila yedi gün ile sınırlandırılmalıdır. Daha uzun tedavi süresi daha fazla iyileşme ile ilişkilendirilmemiştir. Kaynak kontrolü tedavi süresini belirleyen en önemli adımdır. Dört ila yedi günlük

antimikrobiyal tedaviden sonra tedaviye yanıt alınamamış veya tekrarlayan enfeksiyon atağı oluyorsa, diğer enfeksiyon odaklarının (idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu vb.) araştırılması önerilmektedir (26).

2.1.4.2. Cerrahi Alan Enfeksiyonları:

Cerrahi alan enfeksiyonları karaciğer naklinden sonra erken ortaya çıkan bakteriyel enfeksiyonlardan biri olup %10-37 arasında görülmektedir. Cerrahi alanda eritem, şişlik, hassasiyet ve akıntı şeklinde kendini gösterir, ateş ve lökositoz görülebilir.

Konağa ait risk faktörleri; uzun süre hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalış, önceden hepatobiliyer cerrahi işlem veya nakil öyküsü, üç dört ay önceki antibiyotik kullanımı öyküsü, nakil öncesi yüksek MELD skoru, asit varlığı, obezite ve DM sayılabilir. Cerrahi faktörler; uzamış cerrahi süre, anastomoz kaçağı, kan transfüzyonu ve post-operatif renal replasman tedavisi olup donör enfeksiyonu, akut rejeksiyon ve immünsüpresyon da başlıca risk faktörleri arasında sayılmaktadır. *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi gram-negatif patojenler, *S. aureus* ve enterokok gibi gram pozitif bakteriler ile *Candida* spp. gibi fungal patojenler etken olabilir. Optimal tedavinin uygulanabilmesi için kültür örneklerinin alınması önemlidir. Tedavi süresinin hastaya göre belirlenmekle beraber, cerrahi kontrol sağlanabilen hastalarda 4-7 gün arasında olması önerilmektedir (27, 28).

2.1.4.3. Solunum Yolu Enfeksiyonları:

Karaciğer nakli sonrası solunum yolu enfeksiyonları, sepsis ve mortalitenin başlıca sebeplerinden biridir. Ameliyat süresinin uzunluğu ve cerrahi operasyonun zorluğu, masif kan ürünü transfüzyonu ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca, immünsüpresif tedaviler ve hastanede kalış süresinin uzaması hastane kaynaklı pnömoni riskini artırmaktadır (23).

2.1.4.4. Kan Dolaşımı Enfeksiyonları:

Kan dolaşımı enfeksiyonları, karaciğer nakillerinden sonra genellikle ilk ayda ortaya çıkmakla birlikte herhangi bir zamanda da olabilir. Çoğunlukla ateş, titreme, lökositoz ve enfeksiyonun lokalizasyonuna spesifik bulgular görülmektedir. Kateter ilişkili enfeksiyonda katater etrafında hiperemi ve akıntı olabilir. Risk faktörleri arasında vasküler santral kataterlerin uzun süreli kullanımı, re-operasyon gerektiren batın içi enfeksiyonlar ve akut allogreft rejeksiyonu sayılabilir (29, 30).

Gastrointestinal sistem karaciğer nakil alıcılarında bakteriyeminin genellikle en sık kaynağı olup, bu nedenle etkenler genellikle enterokoklar, viridans streptokoklar, Gram negatif basiller olmakla beraber çoğunlukla polimikrobiyaldir. Daha az sıklıkla ürosepsis, pnömoni ve kateter enfeksiyonuna bağlı bakteriyemi görülebilmektedir. Karaciğer nakli alıcılarında diğer solid organ nakli alıcılarına göre Gram negatif bakteriyemide daha yüksek mortalite oranları mevcuttur. *Escherichia coli* bakteriyemiye neden olan en sık gram negatif basildir. Bu sıra *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* şeklinde devam etmektedir. Gram negatif patojenler arasında artan direnç oranları endişe uyandırmaktadır (30, 31). Yapılan bir çalışmada nakil sonrası ilk bir yılda hastaların bakteriyemi oranı tek bir epizodu dikkate alındığında %29,1 iken, bir yıl içindeki tüm bakteriyemi epizodları dikkate alındığında %36,8 olarak gözlenmiştir. Bakteriyemilerin %41'ini *Enterobacteriaceae* ailesi, %8,8'ini *Pseudomonas aeruginosa*, %19,8'ini *Staphylococcus aureus*, %13,1'ini enterokoklar oluşturmuştur (30). Yapılan iki ayrı çalışmada bakteriyemi sonrası mortalite oranları %16,2 ve %28 olarak bildirilmiştir (30, 32).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde, antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları dikkate alınarak empirik başlanan antimikrobiyal tedaviye yön verilmeli ve predispozan faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Persistan bakteriyemilerde endokardit açısından değerlendirme yapılmalı gerekirse transözofageal ekokardiyogram uygulanmalı, kalıcı vasküler kateter ve idrar sondaları çıkarılmalı, batın içi abseler boşaltılmalı ve mümkünse diğer potansiyel enfeksiyon odakları ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (5).

2.1.5. Karaciğer Nakli Hastalarında Sepsis

Enfeksiyonun neden olduğu bir sendromu olan sepsis için; 1991 yılından itibaren sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri kullanılmış, 2001 yılında bazı düzenleme ve eklemeler yapılarak terminolojik olarak standardizasyon sağlanmaya çalışılmıştır. En son 2016 yılında ise *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) (Avrupa Yoğun Bakım Derneği) ve *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) (Yoğun Bakım Derneği) olmak üzere Yoğun Bakım Tıp Dernekleri tarafından yeniden tanımlanarak Sepsis III uzlaşısı raporunda *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (Ardışık Organ Yetmezlik Değerlendirme Skoru) skorlama sistemi oluşturulmuştur (33).

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen kontrolsüz konak yanıtı nedeniyle yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Organ disfonksiyonu, enfeksiyona bağlı olarak toplam SOFA skorunda ≥ 2 puanlık akut bir değişiklik olarak belirtilmiştir. SOFA skoru ≥ 2 , enfeksiyon şüphesi olan hastanede yatan hastalarda yaklaşık %10'luk bir genel mortalite riskini göstermektedir. SOFA skora sistemi **Tablo 2.2**'de belirtilmiştir.

Hastaların yatak başında hızlı değerlendirilmesi için ise, qSOFA (hızlı SOFA) skorlama sistemi hazırlanmıştır. Bu sistemde;

- Bilinç değişikliği,
- Sistolik kan basıncının ≤ 100 mm Hg ve
- Solunum hızının ≥ 22 /dk olması kullanılmaktadır.

Her bir parametre bir puan üzerinden değerlendirildiğinde, iki ve üzeri puanlar sepsis açısından değerlendirme sürecinin başlatılmasına yardımcı olmaktadır.

Septik şok ise, altta yatan dolaşım, metabolik ve hücresel anormalliklerin olduğu, mortalitenin %40'ın üzerine çıktığı sepsis tablosudur. Yeterli sıvı desteği verilmesine rağmen ortalama arteriyel basıncın ≥ 65 mmHg olarak kalabilmesi için vazopresör kullanımının gerektiği ve serum laktat düzeyinin >2 mmol/L (18mg/dL) olarak ölçüldüğü hastalar olarak tanımlanmıştır (33).

Tablo 2. 2. SOFA Skorlama Sistemi

Sistem	Puan				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	<300	<200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Koagülasyon Trombosit sayısı (×10 ³ /μL)	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mmHg	OAB <70 mmHg	Dopamin ≤5 veya dobutamin*	Dopamin 5,1-15 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin ≤0,1*	Dopamin >15 veya epinefrin >0,1 veya norepinefrin >0,1*
Karaciğer Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Santral Sinir Sistemi GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Kreatinin (mg/dL) İdrar çıkışı (mL/gün)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 İdrar çıkışı <500	>5 İdrar çıkışı <200

OAB: Ortalama arteriyel basınç, FiO₂: Fraksiyone oksijen miktarı, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, GKS: Glaskow Koma Skalası. *Katekolaminler en az 1 saat μg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı

Sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde “*hour-1 bundle*” olarak kullanılması önerilen ilk bir saatlik sepsis demetinde; laktat seviyesi ölçülmesi, >2 mmol/L ise tekrar ölçülmesi, kan kültürünün antibiyotik başlanılmadan alınması, geniş spektrumlu ampirik antibiyotiklerin başlanması, laktat seviyesi ≥4mmol/L ise veya hipotansiyon varsa 30 ml/kg kristaloidin hızlı bir şekilde başlanması, sıvı resüsitasyonundan sonra hasta hipotansif ise ortalama arter basıncını ≥65mmHg seviyesinde tutabilmek için vazopressör verilmesini içermektedir. Sıvı desteği 30 ml/kg şeklinde hesaplanarak üç saat içinde verilmelidir (34).

Karaciğer nakli hastalarında bakteriyemi ve sepsis immünkompetan hasta gruplarına göre daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Organ nakli tipine

göre oluşan bakteriyel enfeksiyon oranları değişmekte olup, karaciğer naklinde bu oran %33-68 arasındadır (35).

Karaciğer nakli hastalarında bakteriyeminin nedenleri arasında Gram negatif bakteriler ağırlıklı olarak görülmekte iken, son yıllarda Gram pozitif bakterilerin saptanma sıklığının Gram negatiflere yaklaştığı dikkat çekmektedir (36). Gram negatif bakterilerde artmakta olan çoklu ilaç direnci, diğer kritik hastalarda olduğu gibi organ nakli hastalarında da benzer oranda artmaya devam etmektedir. Birçok çalışma ÇİD, KDE, TİD ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli mikroorganizmalarla enfekte hastaların sağ kalımının azaldığını göstermektedir (37).

Tedavide GSBL üreten *Enterobacteriaceae* için karbapenemler ilk sırada önerilmekte olup, piperasilin-tazobaktam ve sefepim gibi antibiyotikler alternatif olarak kullanılabilir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'da ise, ikili ya da üçlü kombine tedaviler önerilmektedir. Yüksek doz uzun süreli meropenem infüzyonu yanında kolistin, tigesiklin ve aminoglikozidler kombine edilebilir (37). Amerikan Nakil Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu Uygulama Rehberinde KDE enfeksiyonlarında öncelikle seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ya da seftazidim-avibaktam+aztreonam tedavi seçenekleri önerilmekte olup, alternatif tedavide uzun süreli yüksek doz karbapenem infüzyonuyla birlikte kolistin veya tigesiklin antibiyotiklerinin ikili ya da üçlü kombiasyonu önerilmektedir. Ayrıca, alternatif tedavi seçenekleri arasında ikili karbapenem (meropenem ve ertapenem) de yer almaktadır (38).

İntravenöz fosfomisin, bakterisidal antimikrobiyal etkinliği, minimum ilaç-ilaç etkileşimi, iyi doku penetrasyonu ve mükemmel güvenlik profiline sahip olup, immün sistemi baskılanmış konakçılarda YİD *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisinde çoklu ilaç rejiminin bir parçası olarak umut verici bir ajandır.

2.2. *Enterobacterales*

2.2.1. Genel Özellikleri

Enterobacteriaceae ailesi; taksonomik olarak *Gammaproteobacteria* sınıfı, *Enterobacterales* takımında yer almakta olup, Gram negatif basiller içerisinde birçok tür ve cinsi kapsayan büyük bir topluluğu oluşturmaktadır (39).

Enterobacteriaceae'lar fakültatif anaerop, katalaz pozitif, glukozu fermente eden, oksidaz negatif, nitratı nitrite indirgeyen ve yüzey uzantıları bulunan (flagella ve pili gibi) sporsuz basillerdir. Tek bir dairesel kromozomdan oluşan ve çeşitli boyutlarda çok sayıda plazmid içerebilen genom, sitoplazma içinde dağılır. Gram negatif bakteriler olarak enterobakteriler, periplazmik bir alanı çevreleyen, iç ve dış fosfolipid membranlara sahiptir (39).

Enterobacteriaceae üyeleri bitki, su ve topraklarda yaygın olarak bulunmakta ve hayvan ile insan bağırsak mikroflorasında yer almaktadır. İnsanlarda gastrointestinal sistemde en çok bulunan fakültatif anaerop bakteri *Escherichia coli*'dir (39, 40).

Sık bilinen türler arasından *Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis* ve *Salmonella* cinsine ait bazı serovarlar hareketsiz; diğerleri hareketlidirler. *Yersinia enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* oda ısısında üretildiğinde hareketli iken, 37°C'de üretildiğinde hareketsizdir. *Proteus* cinsindeki bakteriler de hareketli olup, katı besi yerinin yüzeyine tamamen yayılabilirler (41).

Optimum üreme sıcaklıkları 35-37°C olup, *Serratia* ve *Yersinia* türleri +1°C'de *Escherichia coli* +44°C'de yavaş olarak üreyebilmektedirler. Zenginleştirici besi yerine ihtiyaç duymadan rahatlıkla üreyebilirler (40, 42).

Enterobacteriaceae'ların hızlı tanısında kullanılan bazı yöntemler **Tablo 2.3**'te verilmiştir (43).

Tablo 2. 3. Başlıca *Enterobacteriaceae* türlerinin hızlı tanısında kullanılan özellikler

Laktozu hızlı fermentasyon yapanlar	<i>Escherichia coli</i>	Hareketli
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hareketsiz, Mukoid üreme
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Hareketli
Laktozu yavaş fermentasyon yapanlar	<i>Providencia</i>	
	<i>Serratia</i>	
	<i>Citrobacter</i>	
	<i>Edwardsiella</i>	
Laktozu fermente etmeyenler	<i>Shigella</i>	Hareketsiz, Dekstrozdaki gaz oluşturmaz
	<i>Salmonella</i>	Hareketli, Dekstrozdaki asit ve gaz oluşturur
	<i>Proteus</i>	Agarda buğu şeklinde yayılır Üreyi hidroliz ederek amonyak kokusu oluşturur

2.2.2. Sınıflandırma

Enterobacterales, *Proteobacteria* şubesi, *Gammaproteobacteria* sınıfının içinde yer alan yedi adet aileden oluşan bakteri takımındır. Taksonomik olarak sık bilinen bu bakterilerin sınıflandırılması **Tablo 2.4**'te verilmiştir (44, 45).

Tablo 2. 4. *Enterobacterales* üyelerinin sınıflandırılması

Familya	Cins
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>
<i>Yersiniaceae</i>	<i>Yersinia</i> <i>Serratia</i>
<i>Morganellaceae</i>	<i>Morganella</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i>
<i>Hafniaceae</i>	<i>Hafnia</i> <i>Edwardsiella</i>
<i>Pectobacteriaceae</i>	
<i>Erwiniaceae</i>	
<i>Budviciaceae</i>	

2.2.2.1. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella, cins ismini 18-19.yy. arasında yaşamış olan Alman Mikrobiyolog Edwin Klebs'den almaktadır. Carl Friedlander'in bu basili tanımlamış olmasıyla yıllarca "Friedlander basili" olarak da anılmıştır (40).

Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella granulomatis* ve *Klebsiella oxytoca* insanlarda hastalıkla ilişkili olan üç türdür. Bazı istisnalar dışında bu cins içindeki suşlar laktozu fermente eder, bol polisakkarit kapsül üretimi nedeniyle plakalar üzerinde oldukça mukoid koloniler üretir ve hepsi hareketsizdir. *Klebsiella pneumoniae* üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, karaciğer absesi ve peritonit, menenjit, biliyer sistem enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu gibi çeşitli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilir. Gram negatif bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonundan kaynaklanan bakteriyeminin *E. coli*'den sonra ikinci en sık nedenidir (39).

2.2.2.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli, cins ismi yeni doğanların fekal mikrobiyotaları üzerinde öncü çalışmalar yapan ve organizmayı 1885'te tanımlayan Theodore Escherich'den

gelmektedir (46). *Escherichia coli*, insan gastrointestinal sisteminde bulunan en yaygın fakültatif anaerob patojendir. Çoğu suşun triptofandan indol üretme ve laktoz gibi diğer şekerleri de fermente etme yeteneğiyle genellikle ailenin diğer üyelerinden ayrılır. Çoğu *E. coli* suşu, kolonda zararsız bir şekilde bulunsa da, hem normal konakçılarda hem de savunması bozulmuş olanlarda spesifik hastalık türlerine neden olabilir (39). Dış şartlara oldukça dirençli bakteriler olup, oda ısısında uzun süre hayatta kalabilirler. Bir bakteriden diğer bakteriye geçebilen direnç plazmidleri taşıdıklarından hastanelerde antibiyotiklere kolay bir şekilde direnç geliştirebilirler (40, 42). Gastrointestinal sistemde enterotoksinleriyle çeşitli gastroenterit tablolarına yol açmaktadırlar, intestinal sistem dışında üriner sistem enfeksiyonu, nozokomiyal pnömoni, biliyer sistem enfeksiyonu, yeni doğan menenjit, peritonit, osteomyelit, yara yeri enfeksiyonu ve sepsis gibi diğer sistem ve organlarda enfeksiyona neden olabilirler.

Escherichia coli O, H ve K antijenlerine sahip olup; H ve K antijenlerine göre serovarlara, O antijenlerine göre gruplara ayrılmaktadır. Bunlar;

- O Antijeni: Lipopolisakkarit yapıda, somatik antijen, ısıya dayanıklı, formole dayanıksız, alkol ve kaynatmaya dirençlidir.
- K Antijeni: Polisakkarit yapıda, kapsül antijeni, ısıya dayanıklıdır.
- H Antijeni: Protein yapıda, kirpik antijeni, alkole dayanıksızdır (40).

2.2.3. Virülans Faktörleri

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin çeşitli virülans faktörleri vardır. Bunlar başlıca kapsül, adhezin, endotoksin, ekzotoksin, enterotoksin, şigatoksin ve hemolizindir (40).

Gram negatif bakterilerde bulunan hücre duvarındaki lipopolisakkarit tabakanın lipit A kısmının endotoksin aktivitesi vardır. Endotoksinler normalde hücreden dışarı salınmazlar, hücre duvarı yıkımı sonucu bakterinin ölümüyle serbestleşirler. Endotoksin güçlü pirojenik etkilidir ve çeşitli sitokinlerin salınmasına destek olur. Endotoksinler bakterinin kaynağından bağımsız fizyolojik olarak benzer etkide olup; ateş, lökositoz, hipoglisemi, hipotansiyon ve şok gibi tablolara neden olurlar (40–42).

Ekzotoksinler protein yapıdadır ve hücre dışına salınıp özgül fizyolojik etkiler gösteren moleküllerdir. *Escherichia coli*'nin gastroenterit ile ilişkili olan enterotoksinleri ekzotoksindir. Bunlar; enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC), enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) ve enteropatojenik *E. coli* (EPEC)'dir (40, 41).

Mikroorganizmaların hücre yüzeylerine tutunmasında fimbria ve dış membran proteini olan adhezinler rol oynar. *Enterobacteriaceae* ailesinde tip 1 fimbrialar yaygın olarak bulunmaktadır. Kapsül ise, bakterileri fagositozdan önleyerek virülansına katkıda bulunmaktadır. *Escherichia coli* K1 serotipi yeni doğanlarda menenjit ve sepsise neden olmaktadır (40).

2.2.4. Antimikrobiyal Direnç

Gram negatif bakteriyeminin tedavisi, çoklu ilaca dirençli Gram negatif basil suşlarının artmasıyla giderek daha karmaşık hale gelmektedir. Duyarlı *Enterobacteriaceae*'lar, diğer bakterilerden direnç genleri edinerek veya mutasyon ve seçim yoluyla antimikrobiyal ajanlara dirençli hale gelir. ABD'de 2015-2017 yılları arasında ulusal sağlık güvenlik ağına bildirilen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda yaygın patojenler ve antimikrobiyal direnç verilerine göre; en sık üç patojen *E. coli*, *S. aureus* ve *Klebsiella* spp. olarak tespit edilmiştir. *Escherichia coli*'de 3. veya 4. kuşak sefolosporinlere direnç %20,5 ve karbapenemlere direnç %0,7 olarak bildirilmiş olup; *K. pneumoniae* için 3. veya 4. kuşak sefolosporinlere direnç %21,1 ve karbapenemlere direnç %6,9 oranında bildirilmiştir (7). En son 2019 yılı Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (İng: *Centers for Disease Control and Prevention*) (CDC) verilerine göre *E. coli*'de sefolosporin direnci %22, karbapenem direnci %0,6 oranında bildirilirken, *K. pneumoniae*'de sefolosporin direnci %22,9, karbapenem direnci %4,7 oranında rapor edilmiştir (47).

Enterobacteriaceae ailesinde intrensek ve kazanılmış olmak üzere iki tip antibiyotik direnci vardır. Kazanılmış direnç plazmid ya da kromozomal olarak kodlanır. Bakteriler arasında bu direnç genleri aktarılabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve düzensiz kullanımı nedeniyle zaman içerisinde direnç kolaylıkla gelişebilmektedir (40).

Günümüzde dirençli mikroorganizmalar için çeşitli terimler oluşturulmuştur.

Bunlar;

- Çok ilaca dirençli (ÇİD, *Multi Drug Resistant*),
- Yaygın ilaç dirençli (YİD, *Extensively Drug Resistant*),
- Tüm ilaçlara dirençli (TİD, *Pan-drug Resistant*).

Çok ilaca dirençli terimi en az üç antibiyotik grubunun her birinde en az birer ilaca dirençli, YİD 1-2 grup dışında diğer antibiyotik gruplarında en az birer ilaca dirençli, TİD ise tüm antibiyotiklere dirençli olanları tanımlamak için kullanılır (6).

Gram negatif bakterilerde başlıca beta laktam direnci, aminoglikozid direnci ve kinolon direnci olmak üzere üç antibiyotik grubuna direnç oluşmaktadır. Gram negatif bakterilerde beta laktamlara karşı antibiyotik direnci üç ana yolla olur:

- Penisilin bağlayan proteinde oluşturulan değişimle hedefe bağlanmanın engellenmesi,
- Dış membran proteinlerin ifadesinde azalmayla porinlerin kaybı ve atım pompaları vasıtasıyla hücre içindeki antibiyotik miktarının azaltılması,
- Beta-laktamaz üretimi (6).

Beta-laktamaz üretimi, *Enterobacteriaceae* ailesinde beta-laktam direncinin ana mekanizmasıdır. Beta laktamaz enzimleri Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros tarafından sınıflandırılmıştır.

Ambler sınıflaması amino asit ve nükleotid sekans analizine göre moleküler sınıflamaya dayanmaktadır (48).

- **Sınıf A:** Aktif bölgelerinde serin amino asiti taşırlar ve temel substratları penisilinlerdir. Örnek; Penisilinaz (TEM, SHV), ESBL (TEM, SHV, CTX-M), *Klebsiella pneumoniae* karbapenamaz (KPC).
- **Sınıf B:** Aktif bölgesi çinko bağımlıdır bu nedenle Metallo-beta-laktamazlar denilir. Örnek; karbapenamaz (VIM, IMP, NDM).
- **Sınıf C:** Aktif bölgelerinde serin amino asiti taşır. Amp C kromozomal gen tarafından kodlandığından Amp C enzimler olarak adlandırılır. Başlıca sefalosporinaz enzimlerinden oluşurlar.

- **Sınıf D:** Oksasilini hidrolize edebilen serin beta-laktamazlardır. Örnek; ESBL-OXA) ve karbapenemaz (OXA-48).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri 2019 yılındaki raporunda ciddi tehdit olarak belirlemiş olduğu üç Gram negatif bakteri grubu; geniş spektrumlu β -laktamaz üreten *Enterobacterales* (ESBL-E), karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) ve tedavisi zor dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, KDE'yi, en az bir karbapenem antibiyotiğe dirençli veya bir karbapenemaz enzimi üreten *Enterobacterales* üyeleri olarak tanımlamıştır (49). Yine, 2021 yılında yayınlanan Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nın kılavuzunda KDE enfeksiyonlarının tedavisi **Tablo 2.5**'te verilmiştir (50).



Tablo 2.5. Karbapenem Dirençli *Enterobacterales* için Önerilen Antibiyotik Tedavi Seçenekleri

Enfeksiyon kaynağı	Tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
Sistit	Siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin, tek doz aminoglikozid *Meropenem (standart infüzyon)	Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol Kolistin (alternatifler olmadığında)
Piyelonefrit, Komplike üriner sistem enfeksiyonu	Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol *Meropenem (uzamış infüzyon)	Günde bir kez aminoglikozitler
Üriner sistem dışındaki enfeksiyonlar (ertapenem dirençli ve meropenem duyarlı)	*Meropenem (uzamış infüzyon)	Seftazidim-avibaktam
Üriner sistem dışındaki enfeksiyonlar (ertapenem ve meropenem dirençli)	Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-rebaktam	Sefiderokol **Tigesiklin veya eravasiklin
Klebsiella pneumoniae karbapenemaz varlığı (karbapenemaz tipi bilinmiyor)	Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-rebaktam	Sefiderokol **Tigesiklin veya eravasiklin
Metallo-β-laktamaz varlığı (NDM, VIM, IMP gibi)	Seftazidim-avibaktam + aztreonam, sefiderokol	**Tigesiklin veya eravasiklin
OXA-48 benzeri karbapenemaz varlığı	Seftazidim-avibaktam	Sefiderokol **Tigesiklin veya eravasiklin

* Ertapenem dirençli, meropenem duyarlıysa ve karbapenemaz test sonuçları mevcut değilse veya negatifse

**Genellikle batın içi enfeksiyonlarla sınırlı

2.3. Fosfomisin

Fosfomisin, *Streptomyces* spp. türlerinin kültürlerinden izole edilen düşük molekül ağırlıklı (138 Da) bir fosfonik asid türevidir. İspanya’da 1969 yılında orijinal ismiyle “fosfonomisin” olarak keşfedilmiştir (51, 52)

Fosfomisinin moleküler yapısı, ilaç formülasyonlarına göre farklılık göstermektedir. Fosfomisin trometamol ve fosfomisin kalsiyum olmak üzere iki oral formülasyonda; fosfomisin disodyum olarak da intravenöz formülasyonda bulunur (**Şekil 2.1**) (9).

2.3.1. Fosfomisin Etki Mekanizması

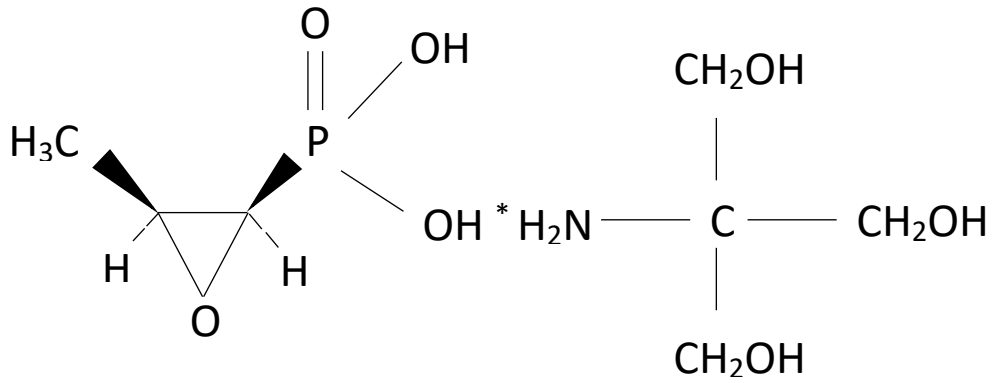
Fosfomisin, bakteriyi iki farklı membran taşıma sistemi yoluyla hedef almaktadır:

- L-alfa gliserol-3-fosfat → GlpT
- Glukoz-6-fosfat → UhpT9

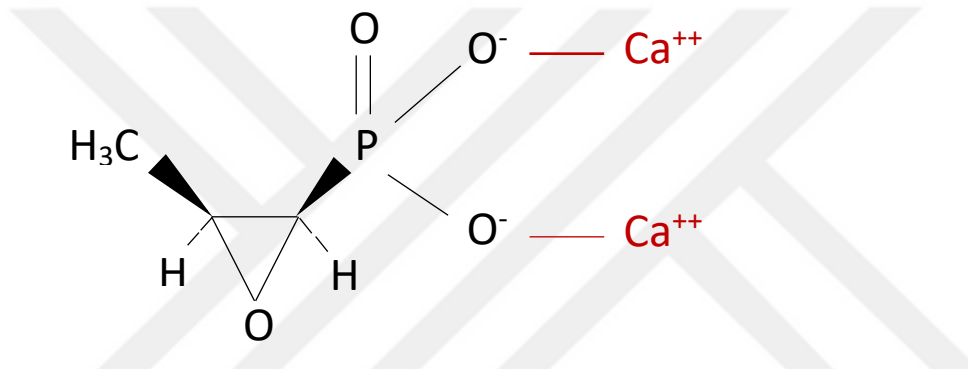
Fosfomisin fosfoenolpirüvat (PEP) analogu olarak hareket ederek hücre duvarının temel bileşeni olan peptidoglikan sentezinin ilk basamağını inhibe ederek bakterisidal etkinlik gösterir. PEP’in enolpiruvil kısmının UDP-N-asetilglukozamin (UNAG)'in 3'-hidroksil grubuna taşınmasında rol alan, UDP-N-asetilglukozamin enolpiruvil transferaz (veya *MurA*) enzimini inhibe eder. Bu enzim peptidoglikan sentezi için gereklidir. Sonuç olarak hücre lizisi ve ölümü meydana gelir (8, 53).

Doğrudan antimikrobiyal aktivitesinin yanı sıra, fosfomisin, TNF- α , interlökinler ve lökotrien seviyelerini değiştirerek ve nötrofillerin, T ve B lenfositlerinin işlevini modüle ederek immüno-modüle edici etki gösterir; ayrıca solunum ve idrar yollarının epiteline bakteriyel yapışmayı da azaltır (8, 54). Fosfomisin, diğer antimikrobiyallere kıyasla nötrofillerin bakterisidal kabiliyetinde artışa neden olmaktadır ve klinik önemi açığa kavuşturulması beklenmektedir (55).

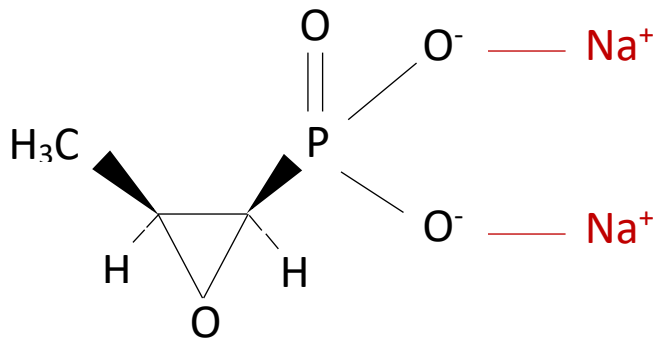
Fosfomisin, biyofilm tabakasına etki etme özelliğine sahiptir. Birkaç deneysel çalışmada, fosfomisinin tek başına ya da diğer antibiyotiklerle kombine olarak biyofilmleri azalttığını, yok ettiğini ve biyofilm yapısında değişikliklere yol açtığını göstermiştir (56, 57).



Fosfomisin trometamol ($C_3H_7O_4P \cdot C_4H_{11}NO_3$)



Fosfomisin kalsiyum ($C_3H_5CaO_4P$)



Fosfomisin disodyum ($C_3H_5Na_2O_4P$)

Şekil 2.2. Fosfomisin trometamol, kalsiyum ve disodyum formülasyonlarının kimyasal yapısı

2.3.2. Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Fosfomisin, oral alınmayla birlikte hızla emilir ve serbest asit olan fosfomisine dönüştürülür. Fosfomisin trometamolün oral biyoyararlanımı yaklaşık %40 (%34-58) olup, idrarla %30-60'ı değişmeden atılır. Fosfomisin kalsiyumda ise, oral biyoyararlanım yaklaşık %12 olup idrarda değişmeden %9-18 oranında atılmaktadır (58). Ortalama eliminasyon yarı ömrü 5,7 saat olarak tahmin edilmektedir. Emilim ince bağırsakta meydana gelir ve gıdayla birlikte uygulanmasının ilacın emilimini azaltabileceği tahmin edilmektedir. Fosfomisin metabolize edilmeden idrarla glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Üç gram tek doz fosfomisin trometamolün ardından, tepe idrar konsantrasyonlarına dört saat içinde ulaşılır, idrar ve mesane dokusunda 1-2 gün boyunca yüksek konsantrasyonda (128 mg/litre) kalır. Bu doz üropatojenlerin çoğunu ortadan kaldırmak için yeterlidir (59).

Fosfomisin disodyum hidrofilik bir madde olup, yarı ömrü 1,5-2 saattir. İntravenöz fosfomisinin (fosfomisin disodyum) renal olmayan eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir ve idrarda %93-99'u değişmeden atılır. Biyoaktif formları (%50-60) glomeruler filtrasyonla ilk dört saatte atılır (60, 61). Fosfomisin böbrek yetmezliğinde serum tepe konsantrasyonu ve yarı ömrü artar, idrarda atılımı ve konsantrasyonu azalır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmekte olup, kreatin klirensi <10 ml/dk olanlarda kullanılmamalıdır. Hemodiyaliz ile ilaç fazlalığı temizlenebilmektedir (61).

Fosfomisin molekülünün proteinlere bağlanma derecesi ihmal edilebilir düzeydedir. Ekstrasellüler sıvıya ve hücrelere dağılır. BOS, göz, akciğer, kas, kemik, safra kesesi, pürülan nekrotik doku ve lenf sistemine dağıldığı gösterilmiştir (61).

Fosfomisinin diğer ilaçlarla birlikte uygulanmasında herhangi bir mutlak kontrendikasyon yoktur. Fosfomisin, digoksinin düzeylerini veya etkisini artırabilir; birlikte uygulandığında yakından izlenmelidir. Metoklopramid, gastrointestinal motiliteyi artırdığından fosfomisinin daha düşük emilim ve daha düşük serum konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir. Fosfomisin, konjuge östrojenlerle birlikte uygulandığında, düşük kontrasepsiyon riski vardır. Fosfomisin trometamol, renal klirensi ve fosfomisinin atılımını azaltan probenesid ile birlikte kullanılmamalıdır (8, 62).

2.3.3. Klinikte Kullanımı

Fosfomisin, özellikle *E. coli* ve *Enterococcus faecalis*'in neden olduğu akut komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ve dirençli gram pozitif veya gram negatif bakterilere bağlı nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılır. ABD'de oral fosfomisin gebeler dahil sadece komplike olmayan sistit için onaylamıştır (60, 63–65).

Randomize kontrollü 27 çalışmayı değerlendiren bir meta analizde; ilaç direncinin yüksek olduğu alanlarda sistit tedavisinde, çocuk, yaşlı ve gebelik fark etmeksizin fosfomisinin önemli alternatif bir antibiyotik olduğu belirtilmiştir (66).

Fosfomisinin, GSBL üreten *E. coli* suşlarının etken olduğu sistit tedavisinde gün aşırı kullanılan üç kür (3 gr) fosfomisin trometamolün etkili, ucuz ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (67).

Son zamanlarda, intravenöz fosfomisin, MRSA, VRE ve ÇİD Gram negatif bakterilere bağlı sepsis veya nozokomiyal kaynaklı enfeksiyonu olan hastalarda, diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanılmaya başlanmıştır. Farklı etki mekanizmasının yanında aminoglikozidler veya kolistinin neden olduğu nefrotoksisiteden kaçınmak hedefler arasındadır (68–70).

Yoğun bakım ünitesi kaynaklı karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastalarda fosfomisinin etkinliğinin incelendiği bir çalışmada; fosfomisinin yetişkin hastalarda özellikle diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılmasının, karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların tedavisi için bir alternatif olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır (69).

Çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonları olan 1604 hastayı kapsayan bir çalışmada (pnömoni, osteomyelit, menenjit, kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları, cerrahi enfeksiyonlar, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar, artrit, septisemi, peritonit, servikal lenfadenit, göz enfeksiyonları, diyabetik ayak enfeksiyonları ve tifo) tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde fosfomisin tedavisi ile, hastaların % 81,1'inde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (71).

Sonuç olarak intravenöz fosfomisin, dirençli gram negatif ve pozitif bakterilere karşı geniş etkinliği olup, ayrıca beta-laktam, aminoglikozit ve glikopeptit gibi diğer antibiyotik gruplarıyla birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gösterebilmektedir (72).

2.3.4. Fosfomisin Direnç Mekanizmaları

Fosfomisin, genel olarak Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili olup; MRSA, VRE, GSBL ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* dahil olmak üzere ÇİD patojenlerine bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Fosfomisine bazı direnç mekanizmaları tanımlanmış olup, **Tablo 2.6**'da gösterilmiştir. Fosfomisin direnci, plazmid ya da kromozomal aracılı olarak gelişmektedir. Aktarılabılır direnç mekanizmaları giderek daha fazla rapor edilmekte ve hetero dirençli popülasyonlar da tanımlanmıştır (8, 51, 73).

Bakterilerde fosfomisin direnci başlıca dört tür mekanizmayı içermektedir. Birincisi; fosfomisinin kovalent olarak bağlanma bölgesini kodlayan *murA* genindeki mutasyon ve aşırı ekspresyonudur. İkincisi; fosfomisinin taşınmasında rol oynayan *glpT* ve *uhpT* genlerindeki mutasyonlar sonrasında geçirgenliğin azalmasıdır. Üçüncüsü; fosfomisin modifiye edici enzimler ve dördüncü olarak ise heterozistansdır (51, 74). Plazmidlerle kodlanarak taşınan *fos* genleri, fosfomisini inaktive edici enzimleri sentezleyerek fosfomisin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu *fos* genlerinin fosfomisin direncinin yayılmasına katkısı şu anda düşük-orta düzeyde görünmektedir. Ancak, taşınabilir plazmidlerdeki varlıkları, gelecekte fosfomisin direncinin yayılmasında en iyi araçlardan birisi olarak karşımıza gelebilir. Ayrıca diğer antibiyotik sınıflarına direnç kazandıran genlerle birlikte bulunmaları, ÇİD suşlarının ortaya çıkışını artırabilir (51). Modifiye edici enzimlerin ekspresyonunu sağlayan en az 10 çeşit *fos* geni tanımlanmış olup ilk olarak *fosA* geni 1980 yılında *Serratia marcescens* üzerinde bulunmuş (75), *fosA3* ve *fosC2* genleri 2010 yılında GSBL üreten *E. coli*'de (76), diğerleri ise çoğunlukla son 10 yılda tanımlanmıştır (77). İsviçre'de 2020 yılında ise ilk defa bir *E. coli* izolatında *fosL1* fosfomisin direnç geni bulunmuştur (78). İlk tanımlanan *fosA*, bir Mn⁺² ve K⁺ kofaktör olarak kullanan bir glutatyon transferaz olup, *fosB*, Mg⁺² bağımlı bir L-sistein tiyol transferaz, *fosX* ise Mn⁺² bağımlı bir epoksit hidrolaz enzimidir (51). *fosC2* geni *fosC* geninden farklı olarak, *fosA* genleri gibi glutatyon transfer eden metalloenzimlerden değildir. *Enterobacteriaceae* türlerinde fosfomisin direncinden başlıca sorumlu olan genler, glutatyon transferaz sentezleyen, *fosA(1-10)*, *fosL1-2* ve *fosC2* genleridir (79).

Tablo 2. 6. Fosfomisin direnç mekanizmaları*

Direnç Mekanizması	Bakteriler
Doğal Direnç	
<ul style="list-style-type: none"><i>MurA</i> aktif bölgesinde sisteinden aspartata değişim	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Vibrio fischeri</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>MurA</i>'nın katılmadığı peptidoglikan sentezinde geri dönüşüm yollarının varlığı	<i>Pseudomonas putida</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
Kazanılmış Direnç	
<ul style="list-style-type: none"><i>glpT</i> ve <i>uhpT</i> yapısında mutasyonlar<i>UhpA</i> genindeki modifikasyon → <i>uhpT</i> ekspresyonunun azalması<i>PtsI</i> & <i>cyaA</i> genlerindeki değişiklikler → cAMP'nin hücre içi seviyelerinde azalma<i>MurA</i>'da yeni amino asit ikameleri (Asp369Asn & Leu370Ile)<i>MurA</i>'nın aşırı ifadesi ve değişiklikler, enolpiruvil transferaz ve fosfomisin arasında düşük afiniteye yol açar	<i>Escherichia coli</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>fosA</i>, <i>fosA2</i>, <i>fosA3</i>, <i>fosA4</i>, <i>fosA5</i>, <i>fosA6</i> (Plazmid kaynaklı direnç)	<i>Enterobacteriaceae</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>fosB</i> (Plazmid kaynaklı direnç)	<i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Bacillus subtilis</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>fosX</i> (Plazmid kaynaklı direnç)	<i>Listeria monocytogenes</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>fosC</i> (Plazmid kaynaklı direnç)<i>fosC2</i> (Plazmid kaynaklı direnç)	<i>Pseudomonas syringae</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
<ul style="list-style-type: none"><i>fomA</i> & <i>fomB</i> (kinazlar)	<i>Streptomyces spp.</i>

(*) kaynak (51) den uyarlanmıştır.

2.3.5. Fosfomisin Pozolojisi

Komplike olmayan sistit için oral fosfomisin trometamol tedavisi için önerilen doz 3 gramlık tek dozdur (80, 81). Komplike sistit tedavisinde gün aşırı oral fosfomisin trometamol 3 gram kullanımı da bazı yazarlar tarafından önerilmektedir (60, 67).

Gebeler, yaşlılar ve böbrek / karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda oral 3 g fosfomisin trometamolün doz ayarlanmasının gerekli olmadığını göstermektedir (62).

İntravenöz fosfomisin için doz rejimleri, hastalığa göre değişir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda (kreatinin klirensi ≥ 80 ml/dk) günlük intravenöz fosfomisin 12-16 gram, 2-4 bölünmüş dozlar halinde verilir. SSS enfeksiyonu ve diğer ciddi enfeksiyonları olan hastalarda daha yüksek günlük dozlar (24g'a kadar) kullanılabilir (60, 69, 82). Kreatinin klirensi 40, 30, 20 ve 10 ml/dk olan hastalar için, günlük önerilen dozun sırasıyla %70, %60, %40 ve %20'sine azaltılması önerilir. Aralıklı diyalize giren hastalarda (48 saatte bir), her seanstan sonra 2g önerilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması için veri bulunmamaktadır. Çocuklar ve yeni doğanlarla ilgili olarak, intravenöz fosfomisin dozu vücut ağırlığı ve yaşa göre prospektüsünde yazılı olan talimatlara göre ayarlanır (8).

2.3.6. Fosfomisin *in vitro* Duyarlılık Testleri

Gram pozitif ve Gram negatif patojenlerin fosfomisine karşı *in vitro* duyarlılığının belirlenmesi için kullanılan laboratuvar yöntemleri arasında agar dilüsyon, sıvı dilüsyon, disk difüzyon ve E-test testleri bulunmaktadır (60, 83, 84). Fosfomisin hücre içine girişi, çoğu bakteride glukoz-6-fosfat (G-6-F) tarafından indüklendiğinden, agar ya da sıvı dilüsyona G-6-F ilavesi fosfomisin aktivitesini artırır. Bu nedenle 25 mg/L G-6-F eklenmelidir (85). Ayrıca, 200 µg'lık fosfomisin disklerde ise 50 µg G-6-F bulunmalıdır. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (İng: *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (EUCAST) tarafından altın standart fosfomisin duyarlılık testi yöntemi olarak agar dilüsyon testini belirlemiştir. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri *Enterobacteriales*'de fosfomisin intravenöz formu için 32 mg/L; *E. Coli*'de oral fosfomisin için 8 mg/L'dir. Zon çapları sadece *E. coli* için belirtilmiş olup; intravenöz fosfomisin için 21 mm, oral fosfomisin için 24 mm'dir. Disk difüzyon testinde inhibisyon zonu içerisindeki izole koloniler değerlendirme sırasında göz ardı edilmelidir. *Enterobacteriales* dışındaki bakteriler için bir MİK değer belirlenmemiştir (86).

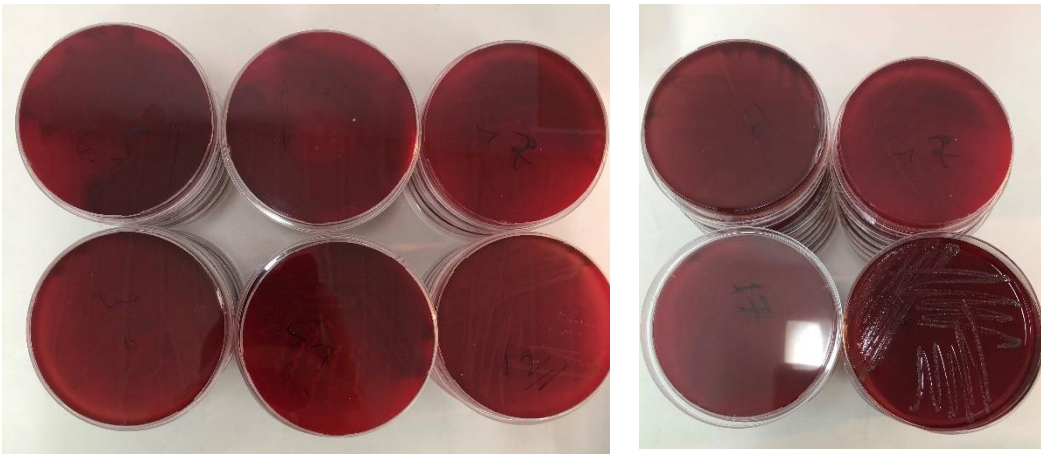
3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezinde ilk karaciğer nakli operasyonu 08.03.2002 yılında yapılmış olup, 30 Haziran 2021 tarihine kadar toplam 3.005 karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir.

01 Ocak 2017-31 Aralık 2019 yılları arasında Karaciğer Nakil Enstitüsünde yatarak tedavi edilen, toplam 3.608 hasta arasında karaciğer nakli yapılmış 18 yaş ve üzeri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinin önerileri ile kan kültürü alınanların örneklerinde en az bir karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* üremesi olan 33 hasta, 34 izolat çalışmaya alındı. Aynı atak sırasında üreyen aynı tür ve fenotipik direnç profiline sahip etkenlerden sadece biri çalışmaya dahil edilirken, farklı dönemdeki ataklarda üreyen farklı etkenler çalışmaya dahil edildi.

3.1. İzolatların Hazırlanması

Kan kültürlerinde izole edilmiş olan bakteriler -80°C'de çalışma dönemine kadar saklandı ve çalışma döneminde çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmesi beklendi. Sonrasında kanlı agara ekilerek 35°C'lik etüvde 18-24 saat inkübe edilerek canlandırılma işlemi yapıldı. **Şekil 3.1**'de ekim sonrası üremiş olan bakterilerin plaktaki görüntüsü gösterilmiştir. Üreyen suşlardan koloniler öze ile alınarak, uygun miktarda distile su ilavesiyle 0.5 McFarland bulanıklık seviyesi dansitometri cihazıyla hazırlandı.



Şekil 3.1. Kanlı agara ekim sonrası üremiş olan bakterilerin plaktaki görüntüsü

3.2. Fosfomisin Çözelti Solüsyonu ve Fosfomisin İçeren Mueller-Hinton Agarların Hazırlanması

Fosfomisin antibiyotik tozu (Sigma-Aldrich, ABD) ile aşağıdaki formül kullanılarak 1000 potensle 5120 µg/ml konsantrasyonda stok fosfomisin çözeltisi hazırlandı. Distile su ile sulandırılarak 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 mg/L konsantrasyonlarda çözelti elde edildi.

$$\text{Ağırlık (mg)} \times \text{Potens (}\mu\text{g/mg)} = \text{Hacim (ml)} \times \text{Konsantrasyon(}\mu\text{g/ml)}$$

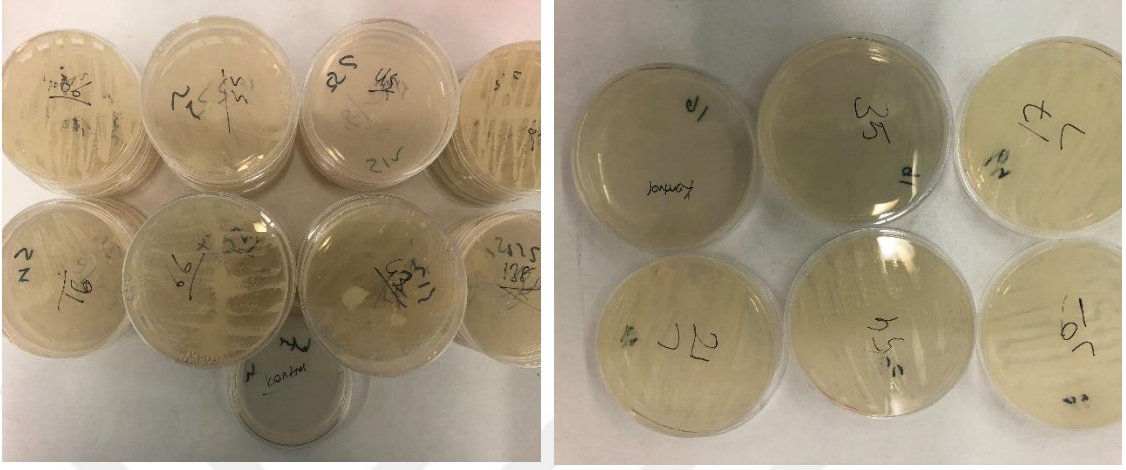
Katyonik Mueller Hinton Agar (MHA) şişe içinde otoklavda steril edilip, +45°C'ye soğutulduktan sonra içerisine 25 mg/L oranında G-6-F eklenerek karıştırıldı. Sonrasında her 95 ml MHA'a karşılık 5 ml fosfomisin antibiyotik çözeltisi olacak şekilde eklendi. Elde edilen çözelti, 4mm kalınlıkta olacak şekilde steril edilmiş 15 cm çapı olan plaklara dökülerek soğumaya bırakıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Fosfomisin ve G-6-F içeren MHA çözeltisinin plakalara dökülmesi

Bakterilerin fosfomisin duyarlılıkları altın standart yöntem olan agar dilüsyon yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla her bakterinin 0.5 McFarland hazırlanmış süspansiyonu 1/10 ile sulandırıldıktan sonra, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 mg/L

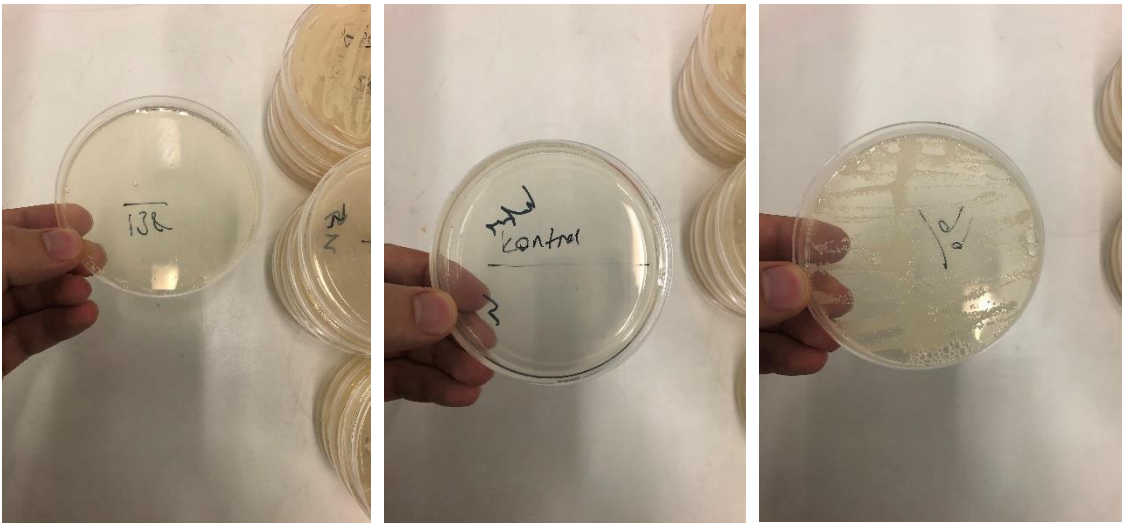
konsantrasyonlarında fosfomisin içeren Mueller-Hinton agar besiyerine ekildi. Plaklar, 18-24 saat +35 °C’de etüvde inkübe edildi ve üreme sonuçları değerlendirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Fosfomisin plaklarındaki üremeler

3.3. Fosfomisin İçeren MHA Plaklarının Değerlendirilmesi

Suşların MİK değeri hesaplanırken üremenin olmadığı ilk plak konsantrasyonu sonuç değeri olarak alındı. EUCAST’te belirtilen sınır MİK değeri 32 mg/L olup; $MİK \leq 32$ olarak bulunan suşlar duyarlı, $MİK > 32$ olan suşlar dirençli olarak kabul edildi. Şekil 3.4’te plaklardaki üreme sonuçları ve kontrol grubu verilmiştir.



Şekil 3.4. Plaklardaki üreme sonuçları ve kontrol grubu

3.4. Diğer Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Tespiti

Bakterilerin fosfomisin dışındaki antimikrobiyallere duyarlılığın belirlenmesi, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle EUCAST 2021 doğrultusunda MHA kullanılarak yapıldı. Steril 15cm çaplı plaklara 4mm kalınlığında besiyeri olacak şekilde MHA dökülerek, kullanılmaya kadar buzdolabında +4°C’de saklandı.

Kültür plaklarında saf koloni olarak üreyen bakteri kolonileri steril öze yardımıyla bir miktar alınarak 0,5 McFarland bulanıklık sağlanacak şekilde steril serum fizyolojik ile süspansiyon hazırlandı. Steril eküvyon yardımıyla süspansiyondan alınıp MHA besiyerine ekim yapıldı ve plak ortasına gelecek şekilde antibiyotik diskleri yerleştirildi. Plaklar +37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Sonra inhibisyon zon çapları ölçülerek sonuçlar EUCAST önerilerine göre yorumlandı.

3.5. İzolatların DNA Ekstraksiyonu ve *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* Genlerinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Tespiti

Stoktan çıkarılan izolatlar MHA besi yerine ekildi ve +37°C’de 18-24 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra, üreyen kolonilerden bir öze dolusu alındı. Sonrasında 500 mikrolitre steril serum fizyolojik içerisine eklenerek karıştırıldı. Vortekslendikten sonra örnekler 1800 mikrolitre AVE buffer eklendi. Örneklerden Deoksiribo nükleik asit (DNA) izolasyonu QIASymphony otomatize DNA ekstraksiyon cihazında (Qiagen, Almanya) QIAamp DNA midi kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak yapıldı.

Moleküler yöntemler kullanılarak *fosA3*, *fosA*, *fosC2* fosfomisin direnç genleri PZR yöntemiyle araştırıldı. Çalışmamızda kullandığımız primerler **Tablo 3.1**’de, hazırlanan PZR karışımın içeriği **Tablo 3.2**’de verilmiştir (87).

Tablo 3.1. Kullanılan *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* primerleri

Primerler	Primer dizileri
<i>fosA</i> (271bp)	F-5'-ATC TGT GGG TCT GCC TGT CGT-3' R-5'-ATG CCC GCA TAG GGC TTCT-3'
<i>fosA3</i> (350bp)	F- 5'-GGC ATT TTA TCA GCA GT-3' R-5'-AGA CCA TCC CCT TGT AG-3'
<i>fosC2</i> (196bp)	F- 5'-CGA GCC AAG ATT ACT GT-3, R-5'-AAC GAT TCC AAA CGA CT-3'

Tablo 3.2. *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* genleri için hazırlanan PZR reaksiyon karışımının içeriği

İçerik	Miktar (µl)
Su	17
Taq DNA polimeraz	0,5
MgCl ₂	1,5
dNTP	0,5
Primer F	0,5
Primer R	0,5
PZR tampon	2,5
Kalıp DNA	2
Toplam	25

PZR amplifikasyonunun yapılması:

DNA amplifikasyonu GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems) ısı döngü cihazı ile gerçekleştirildi. Amplifikasyon programı **Tablo 3.3**'te verilmiştir.

Tablo 3.3. Amplifikasyon programı

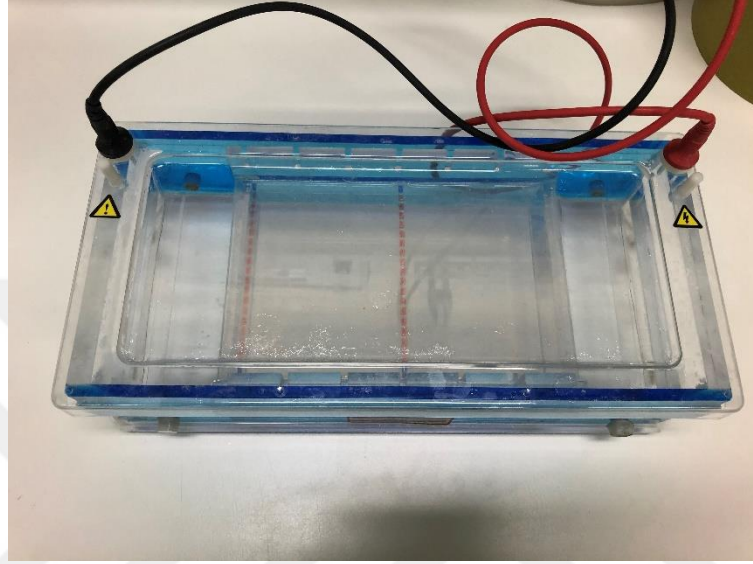
Aşamalar	<i>fosA</i>		<i>fosA3</i>		<i>fosC2</i>	
	Sıcaklık(°C)	Süre	Sıcaklık(°C)	Süre	Sıcaklık(°C)	Süre
1. İlk denatürasyon	94	5 dk	94	5 dk	94	5 dk
2. Denatürasyon	94	30sn	94	30sn	94	30sn
3. Primer birleşme	59,5	30sn	57,5	30sn	50,5	30sn
4. Primer uzama	72	1dk	72	1dk	72	1dk
5. Son uzama	72	10dk	72	10dk	72	10dk

İlk denatürasyon aşamasından sonra, denatürasyon, primer birleşme ve primer uzama basamakları 30 döngü olacak şekilde programlandı. Sonrasında son uzama işlemiyle reaksiyon tamamlandı.

3.6. DNA Agaroz Jel Elektroforezi

Gen bölgelerini göstermek için yapılan PZR sonrası elde edilen ampikonların incelenmesi için; konsantrasyonu %1,5 olacak şekilde 1X Tris Borik asit EDTA (TBE) tamponuyla jel hazırlandı. Mikrodalga fırında eritilen agaroz, yaklaşık +60°C'ye geldiğinde 20µl etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Uygun tarakların yerleştirildiği elektroforez jel kabına dökülerek soğuması için beklenildi. Agaroz jel kuyucuklarına 8µl amplifikasyon ürünü, 2µl 6X yükleme tamponuyla elde edilen karışım yerleştirildi. Örneklerin doğru değerlendirilebilmesi için büyüklüğü bilinen bir belirteç de ilk, orta ve son kuyucuklara eklendi ve 180 dakika boyunca 80V elektrik akımı ile moleküler

boyutlarına göre DNA bantları ayrıştırıldı. Oluşan bantların fotoğraflarının çekiminde Gel logic 2200 imaging system (1708X1280 pixel, Kodak Company, USA) cihazı kullanılarak değerlendirme yapıldı. Kullanılan elektroforez cihazı **Şekil 3.5**'te gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Elektroforez cihazı

3.7. Amplifikasyon Ürünlerinin Dizi Analizi ile Doğrulanması

Amplikonların saflaştırılması

Polimeraz zincir reaksiyon sonucunda hedef gene ait primerler ile elde edilen amplikonlar jelden nükleik asit saflaştırma kitiyle, özgün olmayan bağlanmalardan ve primer artıkları gibi artefaktlardan arındırılmıştır. Bu amaçla ticari bir saflaştırma kiti (Qiaquick PCR purification Kit, Qiagen, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanılmıştır. Saflaştırma sonunda elde edilen ürünlerin saflığı % 1,5'lük agaroz jelde yürütülerek kontrol edilmiş ve yeterli miktarda DNA içeren saflaştırılma ürünleri dizileme reaksiyonunda kullanılmak üzere -20°C'de saklanmıştır.

Dizi Analizi Tepkimesi

Dizi analizi için Applied Biosystems™ 310 Genetic Analyzer cihazı kullanılmıştır. Bu cihazla uyumlu BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing kiti

kullanılarak zincir sonlandırma (*cycle sequencing*) işlemi yapılmıştır. Tüm örnekler için DNA dizi analizi için sekans reaksiyonu çift yönlü olarak her iki primerle uygulanmıştır. Dizi analizi tepkimesi için reaksiyon şartları **Tablo 3.4**'te özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Dizi analizi tepkimesi

Komponent	Miktar (µl)
5x Cycle Sequencing Buffer (AB)	3
BigDye	2
Primer (10 pmol/µl)	0.32
H ₂ O	12.68
DNA	2
Toplam	20

Bu şekilde hazırlanan karışım ısı GeneAmp™ PCR System 9700 Thermal Cycler cihazına yüklendi ve amplifikasyon için şu şema takip edildi:

95°C 5 sn (denatürasyon)	}	60 siklus
50°C 20 sn (bağlanma)		
60°C 4 dk (primer uzaması)		

BigDye Prepisitasyon

Cycle Sequencing reaksiyonundan sonra BigDye prepisitasyon yapmak için **Tablo 3.5**'te belirtilen stok solüsyonları uygun miktarlarda kullanıldı.

Tablo 3.5. BigDye Prepisitasyon prtokolü için kullanılan kimyasallar

A	Sodyum asetat pH 4.6	3000 mM
	Na-EDTA	100 mM
	Glikojen	20 mg/ml
	Su	
B	Sekans karışımı	
C	Etanol (-20 °C)	%99

Tablo 3.5'te verilen tampon ve kimyasallar ile takip edilen prespitasyon basamakları aşıda özetlenmiştir.

1. B, buz üzerinde 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alındı.
2. B'nin üzerine 12.39 µl A'dan ilave edildi.
3. Daha sonra mikrosantrifüj tüpüne soğuk etanol eklenir eklenmez >18 k x g ivmesi ile 45 dakika santrifüj edildi, ardından süpernatant uzaklaştırıldı.
4. İki defa 200 µl %70 etanol (-20 °C) ile yıkama yapıldı, süpernatant uzaklaştırıldı.
5. Pellet kurutuldu.
6. Pellet 40 µl deiyonize formamid ile çözülür.
7. Çöktürülen ve kapiller jel elektroforezine hazır hale getirilen DNA, dizi analizi için cihaza yüklenmeden hemen önce 95 °C'de 5 dakika bekletilerek denatürasyon sağlandı.

Sonuçların Analizi

Örnekler ABI Prism 310 Genetic Analyzer'a (Applied Biosystems, ABD) yüklendi. Gerekli kalite skorlarına sahip electropherogramlar değerlendirmeye alındı. Elde edilen *fosA* gen dizileri Ugene yazılımı kullanılarak (<http://ugene.unipro.ru>), tüm diziler hizalanmıştır. Bunun yanında *fosA* alt tipi tespiti için National Centre for Biotechnology Information (NCBI) içinde yer alan GenBank ve Temel Yerel Hizalama Aracı (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast>) sunucuları kullanıldı

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/1103 karar sayısı ile onay alınarak retrospektif olarak yapıldı.

3.9. Verilerin Analizi ve İstatistiği

Çalışmadaki veriler IBM SPSS ver.26.0 paket programına kaydedildi. Nicel değişkenler için ortalama (\pm standart sapma) ve medyan değerler (Min-Maks); nitel değişkenler için sayı (yüzde) değerler verildi.



4. BULGULAR

4.1. Çalışma Planı ve Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 33 hastanın 24'ü erkek, 9'u kadın olup medyan yaş 55 (Min:30, Maks:70) idi. Hastaların demografi ve klinik özellikleri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (yıl)	Ort ± SS	50,58±11,38	
	Medyan (Min-Maks)	55 (30-70)	
Cinsiyet	Erkek	24	72,7
	Kadın	9	27,3
Karaciğer Nakil Türü	Canlı	31	93,9
	Kadaverik	2	6,1
Karaciğer Nakil Nedeni	Kriptojenik Yetmezlik	9	27,3
	HBV	6	18,2
	HCV	4	12,1
	Budd Chiari	3	9,1
	HBV+HCC	3	9,1
	Alkolik Siroz	2	6,1
	Primer Sklerozan Kolanjit	2	6,1
	HBV+HDV	1	3
	HBV+HDV+HCC	1	3
	Otoimmün Hepatit	1	3
	Toksik Fulminan Yetmezlik	1	3

HBV: Hepatit B virüs, HCC: Hepatosellüler kanser, HDV: Hepatit D virüs

Nakil tarihi ile KDE bakteriyemi tanısı arasında geçen gün, medyan değeri 64,5 (Min:1, Maks:3469) olarak hesaplandı. Karaciğer naklinden sonra ilk bir ay içerisinde KDE bakteriyemisi olan yedi hastadan yalnızca ikisi yaşamış olup beşi kaybedilmiştir. Karaciğer naklinden sonra KDE bakteriyemisi olan ve çalışmaya alınan hastalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %51,5 (17/33)'di. Bakteriyemi tanısı sonrası ilk 28 günlük

mortalite değerlendirildiğinde %24,2 (8/33) olduğu gözlendi. Hastalarda mortalite oranları **Tablo 4.2'** de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalarda mortalite oranları

Mortalite	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bakteriyemi Tanısı Sonrası 28 Günlük Mortalite	8/33	24,2
Karaciğer Naklinden İtibaren Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite Oranı	17/33	51,5
Bir aylık mortalite	5	15,1
Bir yıllık mortalite	10	30,3
Beř yıllık mortalite	14	42,4

Hastaların kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olan odaklar incelendiğinde, en sık intraabdominal enfeksiyon %85,3 (29/34) oranında bulundu. İnteraabdominal enfeksiyonlara biliyer sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve peritonit dahil edilmiştir. Enfeksiyon odakları ve etkenler **Tablo 4.3'** te bildirilmiştir.

Tablo 4.3. Enfeksiyon odakları ve etken mikroorganizmalar

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Enfeksiyon odaęı		
İAE	26	76,5
İAE+İYE	2	5,9
İAE+ Pnömoni	1	2,9
Pnömoni	1	2,9
İYE	1	2,9
Odak bulunamayan	3	8,9
Etken Mikroorganizma		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	58,8
<i>Escherichia coli</i>	14	41,2
Toplam	34	100

İAE: İnteraabdominal enfeksiyon, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

4.2. İzolatlarda Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Toplam 34 izolatın; %41,2'si *E. coli*, %58,8'i *K. pneumoniae* olup; tüm suşlar ertapenem dirençli olarak tespit edilmiştir. Meropenem direnci *E. coli*'de %14,3; *K. pneumoniae*'de ise %75'tir. İmipenem direnci *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da sırasıyla %14,3 ve %45'tir. **Tablo 4.4**'te diğer antibiyotiklerle birlikte *in vitro* duyarlılıklar verilmiştir.

Tablo 4.4. İzolatların antibiyotiklere *in vitro* duyarlılığı (n=34)

Antibiyotik		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		N	%	N	%
Ampisilin	Duyarlı	1	8,3	-	-
	Dirençli	11	91,7	20	100
Amoksisilin- Klavulanat	Duyarlı	1	7,7	-	-
	Dirençli	12	92,3	18	100
Amikasin	Duyarlı	12	92,3	9	52,9
	Dirençli	1	7,7	7	41,2
	Orta duyarlı	-	-	1	5,9
Gentamisin	Duyarlı	7	63,6	8	44,4
	Dirençli	4	36,4	9	50,0
	Orta duyarlı	-	-	1	5,6
Aztreonam	Duyarlı	4	30,8	2	10,5
	Dirençli	8	61,5	17	89,5
	Orta duyarlı	1	7,7	-	-
Seftazidim	Duyarlı	3	21,4	-	-
	Dirençli	10	71,4	18	100
	Orta duyarlı	1	7,1	-	-
Seftriakson	Duyarlı	2	18,2	-	-
	Dirençli	9	81,8	10	100
Sefotaksim	Duyarlı	4	28,6	-	-
	Dirençli	10	71,4	19	100
Sefoksitin	Duyarlı	5	41,7	2	12,5
	Dirençli	7	58,3	14	87,5
Sefepim	Duyarlı	4	28,6	1	5,3
	Dirençli	10	71,4	17	89,4
	Orta duyarlı	-	-	1	5,3
Piperasilin- Tazobaktam	Duyarlı	2	14,3	-	-
	Dirençli	11	78,6	20	100
	Orta duyarlı	1	7,1	-	-

Tablo 4.4'ün devamı

Ertapenem	Duyarlı	-	-	-	-
	Dirençli	14	100	20	100
Meropenem	Duyarlı	12	85,7	4	20
	Dirençli	2	14,3	15	75
	Orta duyarlı	-	-	1	5
İmipepenem	Duyarlı	12	85,7	7	35
	Dirençli	2	14,3	9	45
	Orta duyarlı	-	-	4	20
Fosfomisin	Duyarlı	9	64,3	-	-
	Dirençli	5	35,7	20	100
Colistin	Duyarlı	4	100	17	94,4
	Dirençli	-	-	1	5,6
Levofloksasin	Duyarlı	7	70	2	12,5
	Dirençli	3	30	14	87,5
Siprofloksasin	Duyarlı	9	64,3	3	15,8
	Dirençli	4	28,6	15	78,9
	Orta duyarlı	1	7,1	1	5,3
TMP-SMZ	Duyarlı	1	7,1	2	10,5
	Dirençli	13	92,9	17	89,5
Tigesiklin	Duyarlı	3	100	10	71,4
	Dirençli	-	-	4	28,6

TMP-SMZ: Trimetoprim-sülfametoksazol

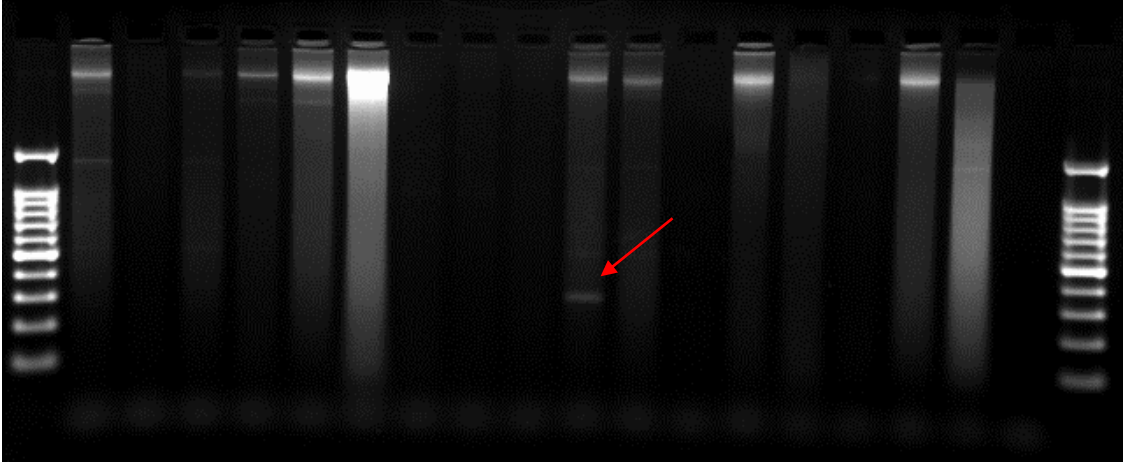
Çalışılan toplam izolatlar üzerinden değerlendirildiğinde %11,8 oranında MİK=8; %14,7 oranında MİK=32 tespit edildi. %73,5 oranında ise izolatlar fosfomisine dirençli tespit edilmiştir. *Escherichia coli* izolatlarında fosfomisin duyarlılığı %64,3 saptanırken, *K. pneumoniae* izolatlarında duyarlı izolat tespit edilmemiştir. **Tablo 4.5'**te tespit edilen MİK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.5. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının fosfomisin agar dilisyonla tespit edilen MİK değerlerine göre dağılımı

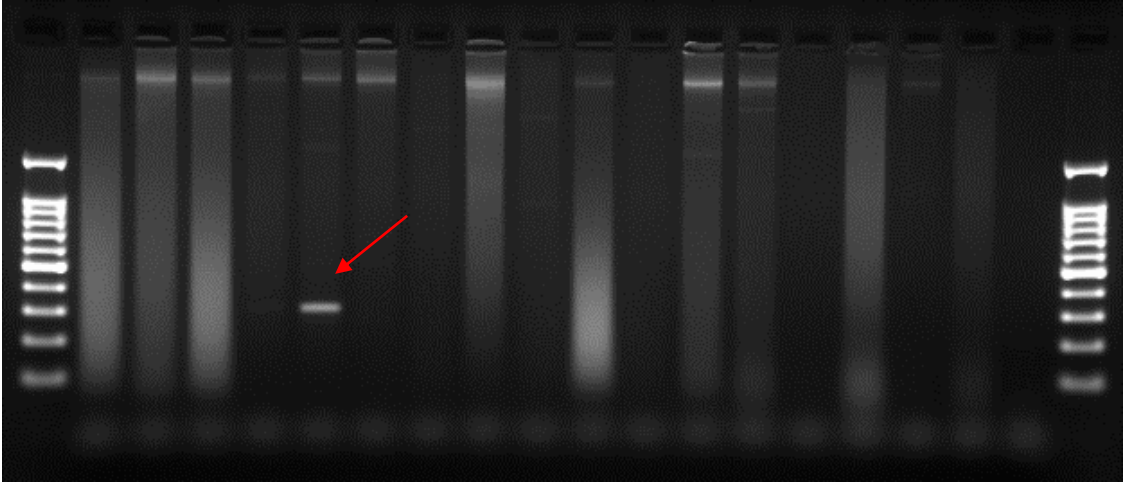
MİK (mg/L)	<i>Escherichia coli</i> (n)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n)	Toplam (n)(%)
8	4	-	4(%11,8)
16	-	-	
32	5	-	5(%14,7)
64	-	1	1(%2,9)
128	1	2	3(%8,8)
256	1	1	2(%5,9)
512	1	8	9(%26,5)
>512	2	8	10(%29,4)
			34(%100)

Fosfomisin genotipik direnç varlığını tespit etmek için PZR ve elektroforez işlemleri kullanılmıştır. İki *K. pneumoniae* suşunda *fosA* geni tespit edilmiştir. Bu izolatların MİK değerleri ise birisi 512, diğeri >512 idi. *fosC2* ve *fosA3* ait direnç geni tespit edilmedi. *fosA* pozitif tespit edilen suşların PZR jel elektroforez görüntüsü **Şekil 4.1**'de verilmiştir.

Genom sekans analizi ile 34 izolatta iki *fosA* direnç geni varlığı tespit edilerek doğrulandı.



Şekil 4.1a



Şekil 4.1b

Şekil 4.1. *fosA* geni yönünden izolatların PZR jel elektroforez görüntüsü

5. TARTIŞMA

Bakteriyemi solid organ nakli alıcılarında morbidite ve mortaliteye neden olan önemli komplikasyonlardan biridir. Gram pozitif etkenlerin yanı sıra sıklıkla *Enterobacteriaceae* üyeleri de bakteriyemi etkenleri arasında yer almaktadır. Karaciğer naklinden sonraki ilk bir yıl içerisinde bakteriyemi oranı %10-23 arasındadır. Nakilden sonraki birinci ayda gram negatiflere bağlı bakteriyemi oranı gram pozitiflere göre daha yüksek olup, ilerleyen aylarda bu oran azalma eğilimi göstermektedir (25). Park ve ark.'nın yaptığı retrospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında canlı vericili karaciğer nakli hastalarında nakil operasyondan sonraki bir ay içerisinde bakteriyemi insidansı %9,7 olarak saptanmıştır. Bakteriyemi tespit edilenler arasında etkenlere bakıldığında sıklık sırasına göre *Enterococcus faecium* (%31,6), *Acinetobacter baumannii* (%10,5), *Klebsiella pneumoniae* (%10,5), *Pseudomonas aeruginosa* (%8,8), VRE (%8,8), *Staphylococcus haemolyticus/epidermidis* (%5,3), MRSA (%3,5) ve *Escherichia coli* (%3,5) saptanmıştır (88). Karaciğer nakli alıcılarında yapılan diğer bir çalışmada hastalarda bakteriyemi oranı %23,4 tespit edilmiş, etkenlere bakıldığında en sık %24,4 ile enterokoklar saptanmış, bunu takiben koagülaz negatif stafilokoklar (%16,7), *Klebsiella spp.* (%14,7), *Acinetobacter spp.* (%13,9), *Escherichia coli* (%8,9) bulunmuştur (89). Kalpoe ve ark. tarafından karaciğer nakli hastalarında bir yıl süresince bakteriyel enfeksiyonların araştırıldığı bir çalışmada, enfekte hasta oranı %35 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon atakları içerisinde değerlendirildiğinde kan dolaşımı enfeksiyonu %67 olup; en sık izole edilen etkenler *Enterococcus spp.* (%43) ve *Klebsiella spp.* (%37)'dir. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* oranı ise %19'dur (90). Benzer şekilde Hamandi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da karaciğer nakli sonrası enfeksiyöz nedenlerle hastaneye yatış verilen hastalarda %13,7 kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edilmiştir (91). Ülkemiz ve dünyada karaciğer nakli hastaları dahil kritik hastalarda bakteriyemi etkenleri arasında KDE'nin artışı dikkat çekmektedir.

Çok ilaca dirençli bakteriler ile kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranları artmaktadır. Bodro ve ark.'nın yaptığı solid organ nakil alıcılarındaki bakteriyemi ataklarını inceleyen prospektif bir çalışmada %19,6 oranında rESKAPE (vankomisin dirençli *Enterococcus faecium*, MRSA, GSBL+ *K. pneumoniae*, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli *Pseudomonas*

aeruginosa ve GSBL + *Enterobacter spp*) saptanmış olup, 30 günlük mortalite oranı rESKAPE bakteriyemisi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (92).

Atlas ve ark.'nın karaciğer nakli hastaları üzerine yaptığı bir çalışmada, bir yıllık sağkalımı %71,4; Massicotte ve ark.'nın yaptığı çalışmada %81,9 olarak rapor edilmiştir (93, 94). Hastanemiz Karaciğer Nakil Enstitüsünde 2015 yılından günümüze kadar, 18 yaş ve üzeri toplam 1.206 karaciğer nakli yapılmış hastalarda sağ kalım oranları değerlendirildiğinde, bir aylık sağ kalım %90, bir yıllık sağ kalım %79,4 olarak hesaplandı. Bizim çalışmaya aldığımız KDE bakteriyemisi tanısı alan hastalardaki bir aylık sağ kalım oranı %84,9; bir yıllık sağ kalım oranı %69,7 idi. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* bakteriyemisi gibi dirençli bakteriler ile meydana gelen kan dolaşımı enfeksiyonlarının mortalite oranlarını artırdığı net bir şekilde dikkat çekmektedir. Ancak, bu hastaların ek problemleri, çözülemeyen cerrahi komplikasyonları, uzun süre hastane veya yoğun bakımda kalmaları ve uzun süre antibiyotik tedavi almaları gibi birçok risk faktörünün de etkili olabileceği düşünülebilir. Bu yüzden çok merkezli ileri çalışmaların birçok konuya açıklık getireceği kanaatindeyiz.

Enterobacteriaceae'lar arasında karbapenem direnci son yıllarda artmaya devam etmekte ve çoğu sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu direnç antimikrobiyal tedavideki zorlukları ve beraberinde yüksek mortaliteyi getirmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 2019 yılındaki raporunda antimikrobiyal dirençli patojenlerin ABD'de yılda 2,8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olduğu belirtilmiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin ciddi tehdit olarak belirlemiş olduğu bu üç Gram negatif bakteri grubu; geniş spektrumlu β -laktamaz üreten *Enterobacterales* (GSBL-E), KDE ve dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Karbapenem dirençli *Enterobacterales*, CDC tarafından en az bir karbapenem antibiyotiğe dirençli veya bir karbapenemaz enzimi üreten *Enterobacterales* üyeleri olarak tanımlanmıştır. Sağlık bakım tesislerinde KDE'nin neden olduğu enfeksiyonlar önemli bir sorun olup; ABD'de sürveyans ağına bağlı hastanelerde yılda 13 binden fazla nozokomiyal enfeksiyona ve binden fazla ölüme neden olmuştur (49). Karbapenem dirençli *Enterobacterales* üremesi olan vakaların değerlendirildiği çok merkezli kohort çalışmasında vakaların %13'ünde bakteriyemi görülmüş olup; izolatların %57'sinde *K. pneumoniae* ve %12'sinde *E. coli* olduğu saptanmıştır (95). Karaciğer nakli olmuş KDE üremesi olan kan dolaşımı enfeksiyonlarının incelendiği bizim çalışmamızdaki etken izolatlar ise %58,8 *K. pneumoniae* ve %41,2 *E. coli* idi.

Jafarpourark ve ark. karaciğer nakli hastalarında bakteriyel enfeksiyonları incelemişler, idrar yolu enfeksiyonları (%22), intraabdominal ve cerrahi alan enfeksiyonları (%20,6), pnömoni (%20,6), sepsis (%19,1), primer kan dolaşımı enfeksiyonu (%2,2) ve diğer (%3) oranlarında rapor etmişlerdir (96). Karaciğer nakli hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, karbapenemaz enzimi üreten *Enterobacterales* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar incelenmiş, %10,2 pnömoni, %69,4 intraabdominal ve biliyer sistem enfeksiyonu ve %20,4 idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda kan dolaşımı enfeksiyonlarının odakları irdelendiğinde, %85,4 oranı ile en sık intraabdominal enfeksiyonlar bulundu.

Mouloudi ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada karaciğer nakli sonrası hastaların kan kültürlerinde üreyen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* üreyen izolatlarda antibiyotik direnç oranları; meropenem %100, imipenem %100, amikasin %53, gentamisin %35,3, kolistin %17,7 ve tigesiklin %5,9 olarak saptanmıştır (98). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında antimikrobiyal dirençlerin araştırıldığı diğer bir çalışmada da ampisilin (%100), seftazidim (%97,8), aztreonam (%93), siprofloksasin (%89,9), sefepim (%83,6), TMP-SMZ (%82,7), imipenem (%75,7), meropenem (%64,2), gentamisin (%51,1), fosfomisin (%36,4) ve amikasin (%27,9) antibiyotiklerine değişik oranlarda direnç saptanmıştır (99). Çin'de KDE enfeksiyonlarının incelendiği bir çalışmada ise, vakaların çoğunu %73,9 ile *K. pneumoniae* oluştururken, *E. coli* %16,6 ile ikinci sırada yer almıştır. *Escherichia coli*'de antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında sıklık sırasına göre, seftriakson (%100), seftazidim (%97,8), imipenem (%97,2), sefepim (%97,2), ertapenem (%95,8), piperasilin-tazobaktam (%95,3), siprofloksasin (%95), meropenem (%90,8), aztreonam (%87,6), gentamisin (%77,5), TMP-SMZ (%73,6) ve amikasin (%24,1)'e parantez içindeki oranlarda direnç olduğu bildirilmiştir. *Klebsiella pneumoniae*'de direnç oranları ise ertapenem (%100), imipenem (%99,4), seftriakson (%99), seftazidim (%98,8), sefepim (%98,4), piperasilin-tazobaktam (%96,9), meropenem (%95,3), siprofloksasin (%92,2), gentamisin (%84,8), aztreonam (%77,7), TMP-SMZ (%67,4) ve amikasin (%41,8) şeklinde saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranları ampisilin (%100), seftazidim (%100), fosfomisin (%100), seftriakson (%100), piperasilin-tazobaktam (%100), ertapenem (%100), aztreonam (%89,5), TMP-SMZ (%89,5), sefepim (%89,4), siprofloksasin (%78,9), meropenem (%75), gentamisin (%50), imipenem (%45), amikasin (%41,2), tigesiklin (%28,6) ve kolistin (%5,6)

şeklinde saptandı. *Escherichia coli* izolatlarında ise direnç oranları ertapenem (%100), TMP-SMZ (%92,9), ampisilin (%91,7), seftriakson (%81,8), piperasilin-tazobaktam (%78,6), sefepim (%71,4), seftazidim (%71,4), aztreonam (%61,5), gentamisin (%36,4), fosfomisin (%35,7), siprofloksasin (%28,6), meropenem (%14,3), imipenem (%14,3), amikasin (%7,7), kolistin (%0) ve tigesiklin (%0) şeklinde saptandı.

Solid organ nakli hastaları dahil kritik hastalarda dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir antbiyotik seçeneği giderek kısıtlı hale gelmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* enfeksiyonlarında Amerikan Nakil Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu Uygulama Rehberinde yeni tedavi alternatifleri öncelikle önerilmekte olup, bunlar seftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam ya da seftazidim/avibaktam + aztreonam kombinasyonudur. Alternatif diğer tedavi seçenekleri ise, uzun süreli yüksek doz meropenem infüzyonuyla birlikte veya diğer karbapenemlerle birlikte kolistin ve/veya tigesiklin antbiyotiklerinin ikili ya da üçlü kombinasyonu önerilmekte, ayrıca alternatif tedavi seçenekleri arasında ikili karbapenem (meropenem ve ertapenem) yer almaktadır (38). Fosfomisin, dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda tekrar gündeme gelmiştir. İntravenöz fosfomisin, dirençli Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı geniş antibakteriyel etkinliği olup, ayrıca beta-laktam, aminoglikozit ve glikopeptit gibi diğer antbiyotik gruplarıyla birlikte kullanıldığında sinerjistik etki gösterebilmektedir (72). Karbapenem ve kolistin dirençli *K. pneumoniae*'nin neden olduğu bakteriyemilerin incelendiği bir çalışmada; tigesiklin, gentamisin ve fosfomisin kombinasyonunun, bu antbiyotiklerin monoterapilerine göre mortalitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Özellikle septik şoklu hastalarda kombinasyon rejiminin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (101). TİD ve YİD karbapenamaz üreten Gram negatif basillerin (*K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*) neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde fosfomisin etkisini değerlendirmek için yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada ise, fosfomisin, diğer antbiyotiklerle (kolistin, gentamisin, tigesiklin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam) ikili ya da üçlü şekilde kombine edilmiş ve 14. günde klinik yanıt %54,2 olarak gözlenmiş, 28. günde tüm nedenlere bağlı mortalitenin %37,5 olduğu saptanmıştır. Vakaların %56,3'ünde bakteri eradikasyonu gösterilmiş ve %6,3 oranında fosfomisin direnci gözlenmiştir (102). Karaciğer nakli olmuş karbapenem dirençli *K. pneumoniae* 'nin neden olduğu bakteriyemi ve septik şoku olan bir olguda, IV fosfomisin çoklu antbiyotik rejimlerine eklenerek mikrobiyolojik yanıt alınmıştır (103). Diğer bir karaciğer nakli olgusunda da, kan

kültüründe karbapenem ve kolistin dirençli *K. pneumoniae* ürettiği ve kombine antibiyotik rejimlerine yanıt alınmadığı, ancak tedaviye IV fosfomisin eklenerek klinik ve mikrobiyolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Mevcut literatür bilgilerine göre, şimdilik fosfomisinin immün sistemi baskılanmış konakçılarda YİD *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kombine ilaç rejimlerinin bir parçası olabileceği kanaati yaygındır (104).

İsviçre’de Mueller ve ark. (105) GSBL üreten *E. coli* izolatlarında fosfomisin direncini %1,4; Japonya’da Wachino ve ark. (76) ise %3,6 oranında bildirmişlerdir. İdrarda izole edilen GSBL üreten *E. coli* suşları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada fosfomisin direnci %12,3 bulunmuştur (106). Jiang ve ark.’nın *K. pneumoniae* izolatlarında agar dilüsyon yöntemiyle fosfomisin direncini araştırmışlar, KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %60,8 oranında direnç gözlerken, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin direncini %12,5 olarak bildirmişlerdir (107). Bir başka çalışmada KPC üreten *K. pneumoniae* izolatları arasında fosfomisin direnci %58,8 oranında bulunurken, Tseng ve ark.’nın yaptıkları çalışmada %36,4 oranında direnç tespit edilmiştir (99, 108). Elliott ve ark.’nın KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarında yaptıkları bir çalışmada, agar dilüsyon yöntemiyle değerlendirilen fosfomisin direnç oranını %96 olarak saptanmışlardır (109). Tüm bu çalışmalar KDE arasında *Klebsiella* suşlarındaki fosfomisin direnç oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da agar dilüsyon yöntemiyle fosfomisin direnci izolatlar ayrı olarak değerlendirildiğinde; *E. coli*’de %35,7 oranında, *K. pneumoniae*’de %100 oranında, birlikte değerlendirildiğinde %73,5 oranında fosfomisin direnci saptanmıştır.

Önemli alternatif tedavi olarak değerlendirilen fosfomisine direnç giderek artış göstermektedir. Fosfomisin direncinin ortaya çıkması ve yayılmasında, plazmidlerle kodlanıp taşınan *fos* genlerinin, fosfomisini inaktive edici enzimler sentezlemesiyle katkısı şu anda düşük-orta düzeyde görünmektedir, ancak taşınabilir plazmidlerdeki varlıkları, gelecekte fosfomisin direncinin yayılmasında en iyi araçlardan birisi olarak karşımıza gelebilir. Ayrıca diğer antibiyotik sınıflarına direnç kazandıran genlerle birlikte bulunmaları, YİD suşlarının ortaya çıkışını artırabilir (51). Şimdiye kadar ondan fazla *fos* geni tespit edilmiş olup, çoğunluğu son on yılda tanımlanmıştır (77). İlk olarak *fosA* geni 1980 yılında *Serratia marcescens* üzerinde tanımlanmıştır (75). Yu ve ark.’nın yedi karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatında yapmış olduğu tüm genom sekans analizi sonuçlarına göre izolatların tamamında *fosA* direnç geni saptanmıştır (110). Elliott ve

ark.'nın yaptığı bir çalışmada KPC üreten *Gammaproteobacteria* izolatlarında tüm genom sekans analizi ile %80 izolatta *fosA* direnç geni saptanmış, *fosC* direnç geni ise tespit edilmemiştir (109). Tseng ve ark.'nın karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarında fosfomisin dirençli izolatlar üzerindeki *fos* genlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise *fosA* ve *fosC2* geni tespit edilmemiş, %15 *fosA3* geni saptanmıştır (99). Xiang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarında fosfomisin dirençli izolatlarda *fosA3* geni (%77,2) ve *fosA* geni (%1,8) bulunmuş *fosC2* geni ise saptanmamıştır (111). Yapılan diğer bir çalışmada GSBL *E. coli* idrar izolatlarında fosfomisin dirençli izolatlar arasında *fosA3* geni %89,5 ve *fosA* geni %1,8 oranında saptanmış, *fosC2* geni ise saptanmamıştır (106). İran'da GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* direnç genleri araştırılmış, ancak hiçbir izolatta tespit edilmediği rapor edilmiştir (112). Jiang ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada KPC ve GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin direnci araştırılarak, genomik sekanslama yöntemiyle *fosA3* geni KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %33,8; GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %8,8 saptanmış olmasına rağmen, hiçbir izolatta *fosA* ve *fosC2* genleri tespit edilmemiştir (107). Japonya'da yapılan bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* izolatları üzerinde fosfomisin dirençli suşlarda *fosA3* ve *fosC2* genleri araştırılmış sırasıyla %20 ve %10 olarak saptanmıştır (76). İsviçre'de GSBL üreten *E. coli* izolatlarında fosfomisin dirençli bulunan izolatlarda sekanslama yöntemiyle *fosA3* geni %23,5 oranında saptanmıştır (105). İspanya'da fosfomisin dirençli *E. coli* üriner izolatlarında *fosA3* geni %5,1 oranında bulunmuş ve İspanyaya'da *E. coli* izolatlarındaki ilk *fosA3* geninin saptandığı rapor edilmiştir (113). Doğu Asya ülkelerinde özellikle *fosA3* geni daha fazla tespit edilmiş olup, bu sonucun o bölgedeki hayvanlarda bulunan bakterilerin bu direnç genini taşıması ve yaymasından kaynaklandığı kanaatine varılmıştır (77).

Ülkemizde fosfomisin direnç genlerinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır. Hacıeminoğlu ve ark.'nın disk difüzyon yöntemiyle fosfomisin dirençli saptanan Enterobacteriaceae üriner izolatlarda fosfomisin direnç genleri *fosA3* ve *fosC2* araştırılmış, %1,1 (n=2) oranında *fosA3* geni saptanmış olup, *fosC2* geni ise tespit edilmemiştir (114). Yine Nigiz ve ark.'nın üriner izolatlarda agar dilüsyon yöntemiyle fosfomisin direnci ve fosfomisin direnç genlerini araştırdıkları çalışmada, fosfomisin direnci %6,6 olarak bildirilmiştir. Fosfomisin direnci saptanan 20 izolatta *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* araştırılmış, bir *K. pneumoniae* izolatında *fosA* geni, bir *K. pneumoniae* izolatında

da *fosA* ve *fosA3* geni birlikte saptanmış olup, *fosC2* geni ise hiçbir izolatta saptanmamıştır (115). Demirci ve ark. ise, üriner *E. coli* izolatlarında fosfomisin direncini %2,7 oranında bildirmişler ve *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* genlerinden hiçbirini saptamadıklarını rapor etmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında %10 (n=2) *fosA* geni saptandı, ancak *E. coli* izolatlarında *fosA* geni tespit edilmedi. *fosA3* ve *fosC2* geni ise hiçbir izolatta bulunamadı. *fosA* geni tespit edilen izolatlar fenotipik olarak da fosfomisin dirençli olup, fosfomisin MİK değeri oldukça yüksek saptandı.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 yılları arasında Karaciğer Nakil Enstitüsünde yatan karaciğer nakli olmuş hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden en az bir karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* üremesi olan 33 hasta, 34 izolat çalışmaya alındı.
- Çalışmaya alınan bakteriyemi olan karaciğer nakli hastalarında bir yıllık yaşam süresi %69,7 iken, hastanemiz Karaciğer Nakli Enstitüsü 2015-2021 yılları arasındaki nakil yapılan hastalarda bir yıllık yaşam süresi %79,4 olarak hesaplandı. Enstitümüz hastalarındaki genel mortalite oranlarına bakıldığında KDE'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaşam süresini azalttığı görüldü.
- *Enterobacteriaceae* izolatları içinde %58,8 *K. pneumoniae* ve %41,2 *E. coli* saptandı.
- İzolatların fosfomisin için antibiyotik duyarlılığı EUCAST'e göre altın standart yöntem olarak belirtilen agar dilüsyon yöntemi kullanılarak saptandı. İzolatlarda fosfomisin direnci %73,5 tespit edildi.
- Çalışmaya alınan tüm izolatlarda PZR yöntemiyle fosfomisin direnç genlerinden olan *fosA*, *fosA3* ve *fosC2* araştırıldı. %5,8 (n=2) izolatta *fosA* geni saptanırken *fosA3* ve *fosC2* genleri hiçbir izolatta tespit edilmedi. Saptanan izolatların ikisinde *K. pneumoniae* idi.
- Bu çalışma hastanemizin Karaciğer Nakil Enstitüsünde KDE izolatlarda fosfomisin direnç profilinin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmadır.
- Ükemizde karaciğer nakli gibi özellikli hasta grubunda ve kan kültürü izolatlarında fosfomisin direnç genlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.
- Karbapenem dirençli *Enterobacterales* ile enfekte olan hastalarda fosfomisin duyarlılığının araştırılarak tedavide kombinasyon rejimlerinde kullanılabileceğine öneren, yol gösterici olan bir çalışmadır.
- Karbapenem dirençli *Enterobacterales* ile enfekte hastalarda kombinasyon tedavilerinde fosfomisini içeren tedavi rejimlerinin verilip tedavi yanıtı ve mortalite oranlarının araştırılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Fox AN, Brown RS. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):435–48.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Transplantation.* 1969;7(5):433.
3. Meirelles Júnior RF erreir., Salvalaggio P, Rezende MB run. de, Evangelista AS, Guardia BD ell., Matielo CE duard. L, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149–52.
4. Bodzin AS, Baker TB. Liver transplantation today: Where we are now and where we are going. *Liver Transplant.* 2018;24(10):1470–5.
5. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 2011;3(4):83–92.
6. Gür D. Bakterilerde Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Direnç. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 226–37.
7. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(1):1–18.
8. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakasa KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321–47.
9. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(2):1–11.
10. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S. Cyclosporin a initially as the only immunospressant in 34 recipients of cadaveric organs. *Lancet.* 1979;314(8151):1033–1036.

11. Fung JJ, Todo S, Jain A et al. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transpl Proc.* 1990;22.
12. Ichida T, Matsunami H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S, et al. Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1995;122(4):275–6.
13. Haberal M, Moray G, Soy EHA, Arslan G. Transplantation and legislation history in turkey. *Exp Clin Transplant.* 2020;18:6–15.
14. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: Historical review and future perspectives. *Transplantation Rev.* 2015;29(3):161-7
15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Organ KDS. https://organkds.saglik.gov.tr/dss/PUBLIC/Transplant_Liver.aspx#. 1 Temmuz 2021.
16. Sola AF, Bittencourt ARC, Guerra CM, Godoy HL, Medeiros EAS. Health care-related infections in solid organ transplants. *Brazilian J Infect Dis.* 2007;11(6):567–70.
17. Ahmed A, Keeffe EB. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2007;11(2):227–47.
18. Hrusovský S, Danninger F, Kupcová V, Becker MC, Mantion G, Miguet JP. Indications and contraindications for liver transplantation. *Bratisl Lek Listy.* 1996;97(1):12–8.
19. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK CM. Evolution of causes and risk factors for mortality post liver transplant: results of the NIDDK long term follow-up study. *Am J Transpl.* 2010;10:1420–7.
20. Akdur A, Sevmiş Ş, Karakayali H. Erişkin karaciğer naklinde postoperatif bakım. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2010;9(2):85–97.
21. Clark NM, Cotler SJ. Infectious complications in liver transplantation. <https://www.uptodate.com/contents/infectious-complications-in-liver-transplantation?search=Infectious%20complications%20in%20liver%20transplan>

tation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. 11 Temmuz 2021.

22. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(s7):4–9.
23. Idossa DW, Simonetto DA. Infectious complications and malignancies arising after liver transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(3):381–93.
24. Garzoni C. Multiply resistant gram-positive bacteria methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant staphylococcus aureus (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(SUPPL. 4).
25. Singh N, Haidar G, Limaye AP. Infections in solid-organ transplant recipients. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Canada, Elsevier, 2020: 3672–97.
26. Avkan-Oğuz V, Baykam N, Sökmen S, Güner R, Agalar F, Alp E, et al. Recommendations for intra-abdominal infections consensus report. *Turkish J Surg.* 2016;32(4):306–21.
27. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–64.
28. Abbo LM, Antonio P, Community ID. Surgical site infections : Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13589.
29. Shi SH, Kong HS, Xu J, Zhang WJ, Jia CK, Wang WL, et al. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(5):405–12.
30. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: An analysis of 259 episodes. *Liver Transplant.* 2010 Mar;16(3):393–

401.

31. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):835–43.
32. Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2000 Jan;6(1):54–61.
33. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
34. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–8.
35. Patel R, Paya C. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(1):86–124.
36. Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence*. 2016;7(3):329–40.
37. Van Duin D, Van Delden C. Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL.4):31–41.
38. Pouch SM, Patel G. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9).
39. Nelson GE, Greene MH. *Enterobacteriaceae*. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed. Canada, Elsevier, 2020: 2669–85.
40. Özinel MA. *Enterobacteriaceae*. İçinde: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 1853–96.

41. Murray PR. *Temel Tıbbi Mikrobiyoloji*. Us AD, Başustaoğlu A (çeviri editörleri). Güneş Tıp Kitabevleri; 2018.
42. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. 10. baskı. İzmir: Şafak Matbaacılık; 2006.
43. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Jawets, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*. Yemen ŞO (çeviri editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
44. NCBI taxonomy. <http://lifemap-ncbi.univ-lyon1.fr>. 20 Temmuz 2021.
45. NCBI taxonomy browser. *Enterobacterales*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=91347&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock> 20 Temmuz 2021
46. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1025–9.
47. CDC. Antibiotic Resistance. <https://arpsp.cdc.gov/profile/antibiotic-resistance?tab=antibiotic-resistance>. 01 Ağustos 2021.
48. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1).
49. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html 25 Temmuz 2021
50. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing *Enterobacterales* (ESBL-E), Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aerug). *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):e169–83.
51. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(1):22–8.

52. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. *Science* 1969 Oct 3;166(3901): 122-3
53. Bensen DC, Rodriguez S, Nix J, Cunningham ML, Tari LW. Structure of MurA (UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase) from *Vibrio fischeri* in complex with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomycin. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 2012 Apr 1;68(Pt 4):382-5.
54. Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM, Savoia D. Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol.* 1987;13 Suppl 1:86-91.
55. Krause R, Patruta S, Daxböck F, Fladerer P, Wenisch C. The effect of fostomycin on neutrophil function. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(2):141–6.
56. Mihailescu R, Tabin UF, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of fosfomycin and rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2547–53.
57. Cai Y, Fan Y, Wang R, An MM, Liang BB. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):563–6.
58. Grayson ML. *Kucers' the use of antibiotics*. 6th ed. Melbourne, Australia: Hodder Arnold; 2010.
59. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomycin tromethamine. *Phase III Profiles.* 1993;3(6):1–8.
60. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis.* 2011;15(11):e732–9.
61. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: An old, new friend? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2010(29); 127–42.
62. MONUROL (fosfomycin tromethamine) Product Monograph.

Temmuz 2021.

63. Monden K, Ando E, Iida M, Kumon H. Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *J Infect Chemother*. 2002;8(3):218–26.
64. Reeves D. Fosfomycin trometamol. *J Antimicrob Chemother*. 1994;34(3):853–8.
65. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: A first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016:2082693.
66. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1862–77.
67. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):62–5.
68. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, et al. An outbreak of infection due to β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek university hospital: Molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):364–73.
69. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):184–6.
70. Yamaguchi Y, Hanaki H, Yanagisawa C, Ikeda-Dantsuji Y, Hashimoto T, Yazaki H, et al. Characterization of β -lactam antibiotic-induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) in a patient with septicemia during long-term vancomycin administration. *J Infect Chemother*. 2009;15(5):274–8.

71. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: Use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069–77.
72. Barber GR. Unique Antibacterial Agents. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. 2020:449–60.
73. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016(47);269–85.
74. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):8-18.
75. Mendoza C, Garcia JM, Llana J, Mendez FJ, Hardisson C, Ortiz JM. Plasmid-determined resistance to fosfomycin in *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980;18(2):215–9.
76. Wachino JI, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(7):3061–4.
77. Yang TY, Lu PL, Tseng SP. Update on fosfomycin-modified genes in *Enterobacteriaceae*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(1):9–21.
78. Kieffer N, Poirel L, Descombes M-C, Nordmann P. Characterization of FosL1, a Plasmid-Encoded Fosfomycin Resistance Protein Identified in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Mar 24;64(4).
79. Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, Stephan R. Mobile fosfomycin resistance genes in *Enterobacteriaceae*—An increasing threat. *Microbiologyopen*. 2020;9(12):1–13.
80. Keating GM. Fosfomycin trometamol: A review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951–66.
81. Lobel B. Short term therapy for uncomplicated urinary tract infection today.

- Clinical outcome upholds the theories. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(suppl. 2):85–7.
82. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Use of high-dose 4-hour infusion of doripenem, in combination with fosfomycin, for treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010 Dec 1;51(11):1352-4.
 83. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Enterobacteriaceae* isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):240–3.
 84. Samonis G, Maraki S, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Kastoris AC, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative nonurinary bacteria to fosfomycin and other antimicrobials. *Future Microbiol*. 2010 Jun;5(6):961–70.
 85. Barry AL, Fuchs PC. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomycin tromethamine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(6):1235–8.
 86. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf 1 Temmuz 2021
 87. Sato N, Kawamura K, Nakane K, Wachino JI, Arakawa Y. First detection of fosfomycin resistance gene fosA3 in CTX-M-producing *Escherichia coli* isolates from healthy individuals in Japan. *Microb Drug Resist*. 2013;19(6):477–82.
 88. Park J, Kim BW, Choi HJ, Hong SH, Park CS, Choi JH, et al. Risk stratification for early bacteremia after living donor liver transplantation: A retrospective observational cohort study. *BMC Surg*. 2020;20(1):1–12.
 89. Kim YJ, Kim SI, Lee YD, Choi HJ, Choi JY, Yoon SK, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(4):1132–5.
 90. Kalpoe JS, Sonnenberg E, Factor SH, del Rio Martin J, Schiano T, Patel G, et al. Mortality associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections

- in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2012 Apr;18(4):468–74.
91. Hamandi B, Husain S, Grootendorst P, Papadimitropoulos EA. Clinical and microbiological epidemiology of early and late infectious complications among solid-organ transplant recipients requiring hospitalization. *Transpl Int.* 2016;29(9):1029–38.
 92. Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96(9):843–9.
 93. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anesth.* 2005;52(2):148–55.
 94. Atlas A, Tatlı F, Büyükfırat E, Karahan MaA. Retrospective Analysis of Factors Affecting Postoperative Mortality and Morbidity in Liver Transplantation Surgery. *J Anesthesiol Reanim Spec Soc.* 2021;29(1):18–24.
 95. van Duin D, Arias CA, Komarow L, Chen L, Hanson BM, Weston G, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):731–41.
 96. Jafarpour Z, Pouladfar G, Malek Hosseini SA, Firoozifar M, Jafari P. Bacterial infections in the early period after liver transplantation in adults: A prospective single-center cohort study. *Microbiol Immunol.* 2020;64(6):407–15.
 97. Cinar G, Kalkan İA, Azap A, Kirimker OE, Balci D, Keskin O, et al. Carbapenemase-Producing Bacterial Infections in Patients With Liver Transplant. *Transplant Proc.* 2019;51(7):2461–5.
 98. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3216–8.

99. Tseng SP, Wang SF, Ma L, Wang TY, Yang TY, Siu LK, et al. The plasmid-mediated fosfomycin resistance determinants and synergy of fosfomycin and meropenem in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017 Oct 1;50(5):653–61.
100. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):1–11.
101. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano Á, Guzmán-Puche J, et al. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 30;61(8):1–11.
102. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Jan;43(1):52–9.
103. Simkins J, Fan J, Camargo JF, Aragon L, Frederick C. Intravenous fosfomycin treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. *Ann Pharmacother.* 2015;49(10):1177–8.
104. Mills JP, Wilck MB, Weikert BC, Porrett PM, Timko D, Alby K, et al. Successful treatment of a disseminated infection with extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant recipient with a fosfomycin-based multidrug regimen. *Transpl Infect Dis.* 2016 Oct;18(5):777–81.
105. Mueller L, Cimen C, Poirel L, Descombes MC, Nordmann P. Prevalence of fosfomycin resistance among ESBL-producing *Escherichia coli* isolates in the community, Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;6–10.
106. Cao XL, Shen H, Xu YY, Xu XJ, Zhang ZF, Cheng L, et al. High prevalence of fosfomycin resistance gene fosA3 in blaCTX-M-harboring *Escherichia coli* from urine in a Chinese tertiary hospital during 2010-2014. *Epidemiol Infect.* 2017;145(4):818–24.

107. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(1):66–70.
108. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):1–20.
109. Elliott ZS, Barry KE, Cox HL, Stoesser N, Carroll J, Vegesana K, et al. The role of fosA in challenges with fosfomicin susceptibility testing of multispecies *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2019 Jul;57(10):1–8.
110. Yu X, Zhang W, Zhao Z, Ye C, Zhou S, Wu S, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates with focus on antimicrobial resistance. *BMC Genomics*. 2019;20(1):1–10.
111. Xiang D, Li J, Sheng Z, Yu H, Deng M, Bi S, et al. Complete sequence of a novel IncR-F33:A–:B– plasmid, pKP1034, harboring fosA3, blaKPC-2 , blaCTX-M-65 , blaSHV-12 , and rmtB from an epidemic *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 strain in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1343–8.
112. Ghanavati R, Ohadi E, Kazemian H, Yazdani F, Torki A, Kalani BS, et al. Evaluation of fosfomicin activity against extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* isolated from three centers of Tehran, Iran. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2018;13(2):180–6.
113. Loras C, Mendes AC, Peixe L, Novais Â, Alós J-I. *Escherichia coli* resistant to fosfomicin from urinary tract infections: Detection of the fosA3 gene in Spain. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Jun;21:414–6.
114. Hacıeminoğlu K. Fosfomisin Dirençli *Enterobacteriaceae* İzolatlarında Fosfomisin Direncinin Genotipik Olarak Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2018.
115. Nigiz Ş. Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının

Antibiyotik Duyarlılıklarının *in vitro* Yöntemlerle Saptanması ve Fosfomisine Direnç Mekanizmalarının Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi,2020.

116. Demirci-Duarte S, Unalan-Altıntop T, Koseoglu Eser O, Cakar A, Altun B, Sancak B, et al. Prevalence of O25b-ST131 clone and fosfomycin resistance in urinary *Escherichia coli* isolates and their relation to CTX-M determinant. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1).

