Mikrobiyolojide Güncel Konular VII

Editör

Tuba DAL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-362-306-7

Kitap Adı
Mikrobiyolojide Güncel Konular VII

Editör
Tuba DAL
ORCID iD: 0000-0001-7045-1462

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED052000

DOI
10.37609/akya.4418

Kütüphane Kimlik Kartı
Mikrobiyolojide Güncel Konular VII / ed. Tuba Dal.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
103 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253623067

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 38 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 4000'i aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarıdır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **"Bilimsel Araştırmalar Kitabı"** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Güz ve Bahar aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1 Otoantikorlar ve Otoimmün Hastalık Tanısındaki Rolleri 1
Zeynep AYAYDIN

Bölüm 2 Yeni Nesil Antibiyotikler 15
Tuğba AYVALIK RÜZGARKESEN

Bölüm 3 Biyofilm ve Antimikrobiyal Dirençle İlişkisi 31
Sedef Zeliha ÖNER

Bölüm 4 Antibiyotik Direnci, Biyofilm ve Konak Fizyolojisi: Enfeksiyon Tedavisinde Yeni Savaş Alanı 39
Zeynep AYAYDIN
Seda UĞRAŞ

Bölüm 5 Karbapenem, Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktam ve Kolistin Dirençli Escherıchıa Colı ve Klebsıella Pneumonıa'ya Tek Sağlık Konseptinde Panoramik Bakış 55
Elçin GÜNAYDIN

Bölüm 6 Göz Enfeksiyonlarının Etkenleri ve Yönetimi: Eczacılık Perspektifi 73
Mentallah Mazen Saad ABBAS
Razan ELNABHAN
Pınar MURSALOĞLU KAYNAR

Bölüm 7 Gebelikte ve Konjenital Sitomegalovirüs Enfeksiyonu 87
Peri SOHRABİ-MOLLAYOUSEFİ

YAZARLAR

Eczacı Mentallah Mazen Saad ABBAS
Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep AYAYDIN
Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Eczacı Razan ELNABHAN
Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Elçin GÜNAYDIN
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Mikrobiyolojisi AD

Pınar MURSALOĞLU KAYNAR
Doç. Dr., Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD

Dr. Peri SOHRABİ-MOLLAYOUSEFİ
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü

Doç. Dr. Sedef Zeliha ÖNER
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AYVALIK RÜZGARKESEN
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Doç. Dr. Seda UĞRAŞ
Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji AD

Bölüm 1

OTOANTİKORLAR VE OTOİMMÜN HASTALIK TANISINDAKİ ROLLERİ

Zeynep AYAYDIN[1]

GİRİŞ

Otoimmünite, bağışıklık sisteminin kendi antijenlerini yanlışlıkla yabancı olarak algılaması ve buna karşı savunma yanıtı geliştirmesi ile ortaya çıkan bir durumdur (1). Normal koşullarda immün sistem "kendine ait" ile "yabancı" yapıları ayırt eder ve otoantijenlere karşı sessizlik gösterir (2). Ancak bağışıklık dengesini koruyan tolerans mekanizmalarının zayıflaması, genetik yatkınlık ya da çevresel etkenlerin devreye girmesi ile bu süreç bozulabilir (5). Böyle bir bozulma sonucunda B hücrelerinden otoantikorlar üretilir, T hücreleri de otoantijenlere karşı anormal düzeyde aktive olabilir (1,2). Bu immünolojik hatalar, bazı hastalıkların yalnızca belirli bir organı etkileyen şekillerde, bazılarında ise sistemik bir tabloyla ortaya çıkmasına yol açar (2).

Otoantikorlar, immünoglobulin yapısındaki moleküllerin vücudun kendi protein, nükleik asit veya hücre bileşenlerine bağlanması sonucu ortaya çıkar (2,3). Bazı otoantikorlar düşük yoğunlukta ve geniş spektrumlu reaktiviteye sahip iken, bazıları belirli bir otoantijene yüksek özgüllükle bağlanır (3). Bu antikorlar hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde rol oynayabilir. Düşük düzeydeki doğal otoantikorlar hücresel artıkların uzaklaştırılmasına katkı sağlarken, patolojik otoantikorlar bağışıklık kompleksleri oluşturup kompleman aktivasyonunu tetikleyerek ya da hücre yüzeyine bağlanarak doku hasarına neden olabilir (3,4).

Doğal otoantikorlar genellikle sağlıklı bireylerde düşük titrelerde bulunur, çoğunlukla IgM tipindedir ve polireaktif özellik taşır (3). Bu moleküller, ölü hücre kalıntılarının temizlenmesi, inflamatuar süreçlerin dengelenmesi ve yeni oluşan antijenlerin örtülmesi gibi koruyucu işlevler görür (4,7). Bu antikorların yetersiz olduğu durumlarda inflamatuar hastalıkların daha şiddetli seyredebildiği

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, zeynepayaydin@artuklu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4701-1212

DOI: 10.37609/akya.4418.c21048

gösterilmiştir (4). Buna karşın patolojik otoantikorlar yüksek özgüllükte olup, belirli otoantijenlere bağlanarak klinik tablolarla doğrudan ilişkili hale gelir (2,3). Bu nedenle otoantikorların tanı, prognoz ve izlemde değerlendirilmesi büyük önem taşır (2).

Otoantikorların oluşumunda B lenfositlerinin yanlış aktivasyonu temel rol oynar (2,5). Normalde kemik iliğinde veya timusta oto-reaktif B hücreleri elimine edilir; ancak bu mekanizma bozulduğunda otoantikor üretimi başlar (5). Antijen sunumu, kostimülatuvar sinyaller (örneğin CD40–CD40L etkileşimi) ve sitokin ortamı bu süreci etkiler (2). Ayrıca B1 hücreleri daha çok doğal otoantikor üretirken, B2 hücreleri adaptif yanıt kapsamında daha spesifik otoantikorlar ortaya çıkarır (3,7).

Merkezi tolerans, kemik iliğinde oto-reaktif B hücrelerinin baskılanması veya elimine edilmesi ile sağlanır (5). Bu mekanizma yetersiz kaldığında oto-reaktif hücreler dolaşıma çıkabilir (2). Periferde ise düzenleyici T hücreleri, immün kontrol noktaları ve immün mikroçevre aracılığıyla oto-reaktif hücrelerin aktivasyonu baskılanır (5). Ancak bu sistemlerde meydana gelen bozulmalar, genetik değişiklikler, epigenetik faktörler veya enfeksiyon sonrası gelişen yeni epitopların sunulmasıyla otoantikor oluşumuna zemin hazırlar (1,6).

Otoimmün hastalıkların gelişiminde kalıtsal faktörler belirleyici bir rol oynar (6). Özellikle bazı HLA sınıf II alelleri ile çeşitli otoimmün hastalıklar arasında güçlü bağlantılar saptanmıştır (1,6). Bunun yanısıra CTLA4, PTPN22, STAT4 gibi genlerdeki varyantlar bağışıklık sisteminin regülasyonunu doğrudan etkiler (5,6). Ancak yalnızca genetik yatkınlık genellikle hastalık için yeterli değildir; çevresel uyaranlar bu süreci tetikler (1). Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, mikrobiota değişiklikleri, toksinler, ilaçlar ve hormonal dengesizlikler otoantijen sunumunu artırarak inflamasyonu güçlendirebilir (5). Genetik miras ile çevresel faktörlerin birleşmesi, epigenetik mekanizmalar üzerinden bağışıklık dengesini bozarak otoimmüniteyi başlatabilir (6).

OTOANTİKORLARIN BİYOLOJİK TEMELİ

B Hücrelerinin Rolü

Otoantikorların üretimi, adaptif bağışıklık sisteminin ana bileşenlerinden olan B hücrelerinin yanlış yönlendirilmiş aktivasyonuna dayanır. Normalde B hücreleri, kemik iliğinde gelişim sırasında oto-reaktif klonların büyük kısmını elimine ederek merkeze tolerans sağlar. Ancak bu aşama eksik işlediğinde oto-reaktif hücreler dolaşıma çıkabilir ve antijen sunumuyla aktive olarak otoantikor

üretebilir (8). B hücrelerinin bu aktivasyon süreci, T hücrelerinden gelen yardım ve sitokin ortamıyla da şekillenir. Özellikle IL-6 ve BAFF (B-cell activating factor) gibi sitokinler B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda kritik rol oynar (9).

T Hücre Yardımı ve Kostimülasyon

Otoantikor üretimi yalnızca B hücrelerine bağlı değildir; CD4+ T yardımcı hücreleri de bu süreçte anahtar işlev görür. T hücreleri, B hücrelerine antijen sunumu ve kostimülatuvar sinyaller üzerinden destek verir. Bu sinyallerin aşırı veya uygunsuz şekilde gerçekleşmesi, normalde susturulması gereken oto-reaktif B hücrelerinin hayatta kalmasına yol açar (10). T-folliküler yardımcı hücrelerinin (Tfh) sayıca artması da otoimmün hastalıklarla doğrudan ilişkilendirilmiştir (11).

Sitokinlerin Etkisi

Sitokinler otoantikor üretiminde aracılık eden önemli moleküllerdir. IL-21, IL-6 ve TNF-α başta olmak üzere birçok sitokin, B hücrelerinin plazma hücresine dönüşmesini ve otoantikor sentezini teşvik eder (9,11). Ayrıca tip I interferonlar özellikle sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda plazmasitoid dendritik hücrelerden salgılanarak otoantikor üretimini artırır (12). Sitokin ortamının değişmesi yalnızca antikor üretimini değil, aynı zamanda otoantikorların izotip dağılımını da etkileyerek hastalık şiddetine yön verebilir (9).

Antijen Sunumu ve Neo-epitoplar

Otoantikor oluşumunu tetikleyen bir diğer mekanizma da otoantijen sunumunun artmasıdır. Hücresel stres, apoptoz ya da enfeksiyon sonrası oluşan değişiklikler, immün sistemin daha önce görmediği "neo-epitopların" ortaya çıkmasına neden olabilir (8,12). Bu epitoplar, otoantijenleri bağışıklık sistemi için görünür hale getirerek toleransın kırılmasına katkı sağlar. Ayrıca post-translasyonel değişiklikler (sitrülinasyon, fosforilasyon vb.) yeni otoantijenlerin oluşumunda önemli rol oynar (11).

Doğal Antikorlar ve Patolojik Otoantikorların Ayrımı

Sağlıklı bireylerde bulunan düşük düzeyli doğal otoantikorlar genellikle IgM yapısında olup organizmanın homeostazını destekler (13). Bunlar apoptoz ürünlerini temizleyerek inflamasyonun kontrol altında tutulmasına yardımcı olur. Buna karşın patolojik otoantikorlar genellikle IgG izotipindedir ve daha yüksek afinite ile bağlanarak dokuda inflamasyon ve hasara yol açar (8,13).

Otoantikor üretiminde rol alan bağışıklık mekanizmaları özet şeklinde Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Otoantikor Üretiminde Rol Alan Bağışıklık Mekanizmaları		
Mekanizma	**Açıklama**	**İlgili Faktörler**
B hücre aktivasyonu	Oto-reaktif B hücrelerinin merkezi/periferik toleranstan kaçması	BAFF, IL-6, CD40 sinyali
T hücre yardımı	CD4+ T hücreleri aracılığıyla B hücrelerinin aşırı desteklenmesi	Tfh hücreleri
Sitokin etkisi	İnflamatuar sitokinlerin otoantikor üretimini artırması	IL-21, TNF-α, tip I IFN
Neo-epitop oluşumu	Apoptoz, enfeksiyon veya modifikasyonlarla yeni epitopların ortaya çıkması	Sitrülinasyon, fosforilasyon
Antikor izotip farkı	Doğal IgM'ler koruyucu, IgG otoantikorları patojeniktir	IgM, IgG

OTOANTİKORLARIN SINIFLANDIRILMASI

Genel Yaklaşım

Otoantikorlar, hedef aldıkları antijenin yapısına ve dağılımına göre farklı gruplara ayrılır. Bu sınıflandırma, klinik uygulamalarda hem tanısal süreçte hem de hastalıkların patogenezini anlamada büyük önem taşır (14). En temel ayrım, organ-spesifik otoantikorlar ile organ-nonspesifik (sistemik) otoantikorlar arasında yapılır. Bunun yanı sıra laboratuvar tanısında kullanılan tanısal belirteç otoantikorlar da ayrı bir kategori olarak değerlendirilir (15).

Organ-Spesifik Otoantikorlar

Organ-spesifik otoantikorlar yalnızca belirli bir organ ya da dokuya karşı gelişir. Örneğin tiroid dokusuna karşı oluşan anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikorları Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı ile yakından ilişkilidir (16). Benzer şekilde, pankreas β-hücrelerine karşı gelişen anti-GAD ve anti-insülin antikorları tip 1 diyabetin erken tanısında kritik rol oynar (17). Bu antikorların varlığı, genellikle ilgili organın hedef alındığını gösterir ve klinik seyir ile doğrudan bağlantılıdır.

Organ-Nonspesifik (Sistemik) Otoantikorlar

Sistemik otoimmün hastalıklarda ise otoantikorlar belirli bir organa değil, birçok hücresel yapıya karşı gelişir. Antinükleer antikorlar (ANA), anti-dsDNA ve anti-Sm antikorları sistemik lupus eritematozus (SLE) için tipik örneklerdir (15). Anti-sentromer ve anti-Scl-70 otoantikorları sistemik skleroderma, anti-SSA ve anti-SSB antikorları ise Sjögren sendromunda görülür (18). Bu otoantikorlar, sistemik bağ dokusu hastalıklarının hem tanısında hem de sınıflandırılmasında kullanılır.

Tanısal ve Prognostik Öneme Sahip Otoantikorlar

Bazı otoantikorlar, klinik tabloların tanısında yüksek özgüllükleri sayesinde "biyobelirteç" olarak kabul edilir. Örneğin anti-CCP antikorları, romatoid artrit için hem özgüllüğü hem de prognostik değeri en yüksek otoantikorlardan biridir (19). ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar) ise granülomatoz poliangiit ve mikroskopik poliangiit gibi vaskülitlerin ayırıcı tanısında kullanılır (20). Bu otoantikorların düzeyleri hastalık aktivitesi ile de paralellik gösterebilir.

Hedef Antijenlere Göre Sınıflama

Otoantikorlar ayrıca hedef aldıkları antijenin niteliğine göre de sınıflandırılabilir. Bazıları nükleik asitler veya nükleer proteinlere karşı gelişirken (anti-dsDNA, anti-histon), bazıları membran veya hücre yüzey antijenlerini hedef alır (anti-AChR (anti-Asetil Kolin Reseptörü), anti-TSHR (anti-Tiroid Stimulan Hormon Reseptörü)). Daha nadir grupta ise hücre içi enzimlere ya da sitoplazmik yapıya karşı gelişen antikorlar bulunur (anti-mitokondriyal antikorlar gibi) (14,18).

Otoantikorların sınıflandırılması özet şeklinde Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Otoantikorların Sınıflandırılması

Sınıf	Örnek Otoantikorlar	İlişkili Hastalıklar
Organ-spesifik	Anti-TPO, Anti-Tg, Anti-GAD	Hashimoto tiroiditi, Graves, Tip 1 DM
Organ-nonspesifik	ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm	SLE, Sjögren sendromu, Sistemik skleroderma
Tanısal/prognostik	Anti-CCP, ANCA	Romatoid artrit, Vaskülitler
Hedef antijene göre	Anti-AChR, Anti-TSHR, AMA	Myastenia gravis, Graves, Primer bilier kolanjit

OTOANTİKORLARIN OTOİMMÜN HASTALIKLARDAKİ ROLLERİ

Patogenezdeki Etkileri

Otoantikorlar otoimmün hastalıkların patogenezinde farklı mekanizmalar aracılığıyla rol oynar. Bunlardan biri, kompleman sisteminin aktivasyonu ile immün komplekslerin dokularda birikmesi ve inflamatuar hasarın başlamasıdır (21). Bir diğer mekanizma, otoantikorların doğrudan hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak işlevlerini bozmasıdır. Örneğin, myastenia graviste asetilkolin reseptörüne karşı gelişen otoantikorlar sinaptik iletimi engeller (22). Ayrıca bazı otoantikorlar reseptörleri aşırı aktive ederek patolojik etkilere yol açabilir; Graves hastalığında TSHR antikorlarının tiroid hücrelerini sürekli uyararak hipertiroidizme sebep olması bu duruma örnektir (23).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE, otoantikorların en iyi tanımlandığı otoimmün hastalıkların başında gelir. Anti-dsDNA ve anti-Sm otoantikorları bu hastalık için oldukça özgüldür. Anti-dsDNA antikorlarının düzeyi genellikle hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir ve lupus nefriti riskini öngörmede kullanılır (24). Anti-histon antikorları ise özellikle ilaçla tetiklenen lupus tablolarında öne çıkar (25). ANA pozitifliği SLE için en sık rastlanan bulgu olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür, bu nedenle tanıda tek başına belirleyici değildir (24).

Romatoid Artrit (RA)

RA'da en karakteristik otoantikorlar romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülinlenmiş peptid (anti-CCP) antikorlarıdır. RF duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir testtir, anti-CCP ise hem tanısal özgüllüğü hem de prognostik değeriyle ön plana çıkar (26). Anti-CCP pozitifliği, eklem erozyonları ve hastalığın daha ağır seyretmesi ile ilişkilidir (26).

ANCA ile İlişkili Vaskülitler

ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar), granülomatoz poliangiit (eski adıyla Wegener granulomatozu) ve mikroskopik poliangiit gibi vaskülitlerde merkezi rol oynar. c-ANCA (anti-proteinaz 3) ve p-ANCA (anti-miyeloperoksidaz) alt tipleri farklı klinik tablolarla ilişkilidir (27). ANCA pozitifliği bu hastalıkların tanısında yüksek özgüllük sağlar ve genellikle hastalık aktivitesini de yansıtır (27).

Tiroid Otoimmüniteleri

Tiroid otoantikorları, özellikle anti-TPO ve anti-tiroglobulin (anti-Tg), Hashimoto tiroiditi tanısında kullanılmaktadır. Bu antikorlar, tiroid dokusundaki inflamasyon ve hipotiroidinin gelişimiyle doğrudan bağlantılıdır (28). Graves hastalığında ise TSHR antikorları reseptörleri sürekli aktive ederek tiroid hormonlarının aşırı üretimine yol açar (23,28).

Diğer Örnekler

- **Tip 1 diyabet**: Anti-GAD ve anti-insülin antikorları, klinik tanıdan önce yıllar öncesinde saptanabilir ve hastalık gelişim riskini öngörür (29).
- **Myastenia gravis**: Anti-AChR antikorları postsinaptik reseptörleri bloke ederek kas güçsüzlüğüne neden olur (22).
- **Pemfigus vulgaris**: Desmogleinlere karşı gelişen otoantikorlar epidermal hücreler arasındaki yapışmayı bozarak büllöz lezyonlara yol açar (30).

Otoantikorların bazı örnek hastalıklardaki rolleri Tablo 3'te özet şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 3. Otoantikorların Örnek Hastalıklardaki Rolü

Hastalık	Başlıca Otoantikorlar	Klinik Önemi / Rolü
Sistemik lupus eritematozus	Anti-dsDNA,Anti-Sm, ANA	Hastalık aktivitesi ve nefrit ile ilişkili
Romatoid artrit	RF, Anti-CCP	Tanı, prognoz, eklem erozyonu riski
Vaskülitler	c-ANCA, p-ANCA	Tanı ve aktivite göstergesi
Hashimoto tiroiditi	Anti-TPO, Anti-Tg	Hipotiroidi gelişimiyle bağlantılı
Graves hastalığı	Anti-TSHR	Tiroid reseptör aktivasyonu→ hipertiroidi
Tip 1 diyabet	Anti-GAD, Anti-insülin	Erken belirteç, hastalık gelişimini öngörür
Myastenia gravis	Anti-AChR	Sinaptik iletim blokajı, kas güçsüzlüğü
Pemfigus vulgaris	Anti-desmoglein	Hücreler arası bağlantı kaybı, büllöz lezyonlar

OTOANTİKORLARIN KLİNİK KULLANIMLARI

Tanıda Kullanım

Otoantikorların en önemli klinik katkısı, birçok otoimmün hastalığın tanısında biyobelirteç olarak kullanılmalarıdır. Bazı otoantikorlar, özgüllükleri sayesinde ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir. Örneğin **anti-dsDNA** antikorları sistemik lupus eritematozus (SLE) için, anti-CCP antikorları ise romatoid artrit için oldukça değerlidir (31). ANCA alt tipleri (c-ANCA ve p-ANCA), küçük damar vaskülitlerinin tanısında kullanılır ve tanısal özgüllüğü yüksektir (32).

Hastalık Aktivitesi ve Prognoz

Bazı otoantikorların düzeyi yalnızca varlığı değil, hastalığın gidişatı hakkında da bilgi verir. Örneğin anti-dsDNA titreleri SLE'de nefrit atağı ve genel hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebilir (33). Anti-CCP pozitifliği romatoid artritte eklem erozyonlarının ve kötü prognozun habercisi olarak kabul edilir (34). Ayrıca ANCA düzeylerinin artışı vaskülitlerde alevlenme riskini gösterebilir (32).

Tedavi Takibi

Otoantikorlar, uygulanan tedavilerin etkinliğini izlemek için de kullanılabilir. Özellikle lupus nefritinde anti-dsDNA titresinin düşmesi, immünsüpresif tedaviye yanıtı gösterebilir (33). Benzer şekilde bazı vaskülitlerde ANCA düzeylerindeki değişiklikler klinik yanıtla paralellik gösterebilir, ancak bu her zaman mutlak değildir; bu nedenle klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekir (32,35).

Biyobelirteç Olarak Kullanım ve Yeni Yaklaşımlar

Otoantikorlar sadece tanı ve takipte değil, aynı zamanda **biyobelirteç** olarak yeni nesil tanı panellerine de girmektedir. Multiplex testler sayesinde aynı anda birçok otoantikor değerlendirilebilmekte, bu da özellikle overlape sendromların ayırıcı tanısında avantaj sağlamaktadır (36). Ayrıca kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarında otoantikor profilleri, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaya başlamıştır (37).

Otoantikorların bazı klinik kullanım örnekleri Tablo 4'te özet şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4. Otoantikorların Klinik Kullanım Alanları		
Klinik Alan	**Örnek Otoantikorlar**	**Açıklama / Önemi**
Tanı	Anti-dsDNA, Anti-CCP, ANCA	Hastalığa özgüllüğü yüksek biyobelirteçler
Hastalık aktivitesi	Anti-dsDNA, ANCA	Aktivite ve alevlenme riski ile korelasyon
Prognoz	Anti-CCP	Erozyon ve kötü seyir öngörüsü
Tedavi takibi	Anti-dsDNA, ANCA	Tedavi yanıtının izlenmesi
Yeni yaklaşımlar	Multiplex otoantikor panelleri	Overlape sendromlarda ayırıcı tanı, kişiselleştirilmiş tedavi

GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Yeni Otoantikorların Keşfi

Son yıllarda moleküler biyoloji ve immünoloji tekniklerindeki ilerlemeler, daha önce bilinmeyen otoantikorların keşfine olanak sağlamıştır. Örneğin **anti-MDA5** antikorları dermatomyozitli hastalarda prognoz belirlemede önemli bir biyobelirteç haline gelmiştir (38). Benzer şekilde **anti-PLA2R** antikorlarının primer membranöz nefropatide tanısal değer taşıdığı gösterilmiştir (39). Bu gelişmeler, otoantikorların sadece klasik otoimmün hastalıklarda değil, nadir sendromlarda da klinik karar süreçlerine entegre edilmesini mümkün kılmaktadır.

Multiplex ve Yüksek Duyarlılıklı Test Sistemleri

Geleneksel yöntemler çoğu zaman tek bir otoantikorun değerlendirilmesine odaklanırken, günümüzde **multiplex teknolojileri** sayesinde çok sayıda otoantikor aynı anda ölçülebilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle **overlap sendromları** ve benzer klinik tabloların ayrımında daha doğru sonuçlar sağlamaktadır (40). Yüksek duyarlılıklı ve spesifik testlerin kullanıma girmesi, yanlış negatif oranlarını azaltmakta ve erken tanıya katkı sunmaktadır (41).

Hedefe Yönelik İmmünoterapiler

Otoantikorların hastalık patogenezindeki merkezi rolünün anlaşılması, tedavilerde de yeni ufuklar açmıştır. B hücrelerini hedef alan rituksimab gibi monoklonal antikorlar, özellikle ANCA ile ilişkili vaskülitlerde ve refrakter lupus vakalarında etkili bulunmuştur (42). Bunun yanı sıra BAFF inhibitörleri (ör. belimumab)

lupus tedavisinde otoantikor üretimini azaltarak klinik düzelme sağlamaktadır (43). Gelecekte daha spesifik otoantikorları baskılamayı hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir.

Yapay Zekâ ve Biyoinformatik Yaklaşımlar

Son yıllarda yapay zekâ (YZ) ve biyoinformatik araçlar, otoantikor profillemesinde kullanılmaya başlanmıştır. Büyük veri analizleri, hastaların otoantikor paternlerine göre alt gruplara ayrılmasını ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır (44). Makine öğrenmesi algoritmaları ile klinik veriler ve otoantikor profilleri birleştirilerek hastalık progresyonu daha doğru tahmin edilebilmektedir (45).

Gelecek Perspektifi

Önümüzdeki yıllarda otoantikor araştırmalarının hem tanısal hem de terapötik açıdan daha da genişleyeceği öngörülmektedir. Yeni otoantikorların keşfi, daha hassas laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmesi ve yapay zekâ destekli analizlerin rutin kullanıma girmesi ile otoantikorların klinikteki değeri daha da artacaktır (38,44,45). Bu gelişmeler, otoimmün hastalıkların erken tanı, doğru sınıflandırma ve kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik yeni bir döneme geçişini desteklemektedir.

Otoantikor araştırmalarındaki güncel yaklaşımlar özet şeklinde Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Otoantikor Araştırmalarında Güncel Yaklaşımlar

Yaklaşım	Örnek / Uygulama	Klinik Önemi
Yeni otoantikorların keşfi	Anti-MDA5, Anti-PLA2R	Prognoz ve tanıda yeni biyobelirteçler
Multiplex testler	Çoklu otoantikor panelleri	Overlap sendromlarının daha doğru ayrımı
Hedefe yönelik tedaviler	Rituksimab, Belimumab	Otoantikor üretiminin azaltılması, klinik düzelme
Yapay zekâ ve biyoinformatik	Makine öğrenmesi tabanlı otoantikor analizi	Kişiselleştirilmiş tedavi ve erken öngörü

SONUÇ

Otoantikorlar, bağışıklık sisteminin kendi yapısına karşı geliştirdiği yanıtın ürünleri olarak, otoimmün hastalıkların hem patogenezinde hem de klinik yönetiminde temel bir konuma sahiptir. Günümüzde otoantikorlar yalnızca hastalık tanısında değil, aynı zamanda hastalık aktivitesinin belirlenmesi, prognozun öngörülmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde de değerli biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (46).

Farklı organ ve sistemleri etkileyen otoimmün hastalıklar, spesifik otoantikor profilleri ile birbirinden ayrılabilir. Bu özellik, klinisyenlerin daha erken ve doğru tanı koymasını, ayrıca hastaları daha uygun tedavi protokollerine yönlendirmesini sağlar (47). Bunun yanında, bazı otoantikorların varlığı hastalık şiddeti ve uzun dönem komplikasyonlar hakkında da bilgi verir.

Son yıllarda yeni otoantikorların tanımlanması, gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanıma girmesi ve biyoinformatik yaklaşımların rutin pratiğe entegrasyonu, otoimmün hastalıkların yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamaktadır (48,49). Özellikle multiplex testler, hedefe yönelik biyolojik tedaviler ve yapay zekâ destekli analizler, otoantikor araştırmalarının gelecekte daha kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına katkıda bulunacağını göstermektedir (50).

Sonuç olarak otoantikorlar, hem bilimsel araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda giderek artan bir öneme sahiptir. Otoantikor temelli bilgi birikiminin daha da gelişmesi, otoimmün hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açacak ve bireyselleştirilmiş sağlık hizmetlerine olanak tanıyacaktır (46,50).

KAYNAKLAR

1. Kumar M, Li L, Collier K. Autoimmune disease: genetic susceptibility, environmental triggers, and immune dysregulation. *Nat Rev Immunol*. 2025.
2. Song Y, Zhao Y, Qiu Y, et al. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):315.
3. Avrameas S. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology. *J Autoimmun*. 2013;41:1-10.
4. Lobo PI, Akhter E, Clayton BK, et al. Role of natural autoantibodies and natural IgM anti-neo-epitopes in health and disease. *Front Immunol*. 2016;7:198.
5. Yasmeen F, Mir F, Siddiqui Z, et al. Mechanisms, predisposing factors, and cytokine therapies in autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7666.
6. Harroud A, Brum DG, Cochet-Fainère L, et al. Common genetic factors among autoimmune diseases. *Science*. 2023;379(6630):adg2992.
7. Reyneveld GIJ, Beyer C, Wigley FM, et al. Current understanding of natural antibodies and exploring their clinical potential. *Front Immunol*. 2020;11:2139.

8. Burbelo PD, Iadarola MJ. Autoantibodies as biomarkers for autoimmune diseases and cancer. *Clin Exp Immunol*. 2023;212(2):134-146.
9. Karnell JL, Karnell FG, Stephens GL. The role of cytokines in autoimmune disease and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(5):321-336.
10. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D. Follicular helper T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):612-625.
11. Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(1):13-25.
12. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon–mediated autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(3):175-189.
13. Elkon K, Casali P. Nature and functions of autoantibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2008;4(9):491-498.
14. Tan EM, Smolen JS. Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(6):363-372.
15. Mahler M, Radice A, Yang W, et al. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: diagnostic utility and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):145-160.
16. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-397.
17. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
18. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579.
19. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372.
20. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody–mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-473.
21. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614.
22. Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-2581.
23. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565.
24. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies—quintessential biomarkers of SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(2):102-110.
25. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):361-378.
26. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
27. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
28. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, et al. Autoimmune thyroid diseases. *Endocr Rev*. 2021;42(6):753-792.
29. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974.
30. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882-894.
31. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(3):307-319.
32. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis and diagnosis of ANCA-associated vasculitides. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):463-473.
33. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481-490.
34. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):205.
35. Terrier B, Charles P, Mouthon L, et al. ANCA-associated vasculitides: clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102907.

36. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, et al. Multiplex assays for autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103024.
37. Choi MY, Clarke AE, St. Pierre Y, et al. Personalized medicine in autoimmune diseases: current state and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):285-299.
38. Sato S, Hoshino K. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e200-e212.
39. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21.
40. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, et al. Multiplex assays for autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103024.
41. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, et al. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(8):481-493.
42. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232.
43. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731.
44. Scherlinger M, Guillotin V, Truchetet ME, et al. Machine learning in autoimmune diseases: recent advances and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(10):600-614.
45. Davis J, Chen J, Bruner BF, et al. Artificial intelligence in autoimmunity: integration of omics and clinical data. *Front Immunol*. 2023;14:1187735.
46. Mahler M, Radice A, Yang W, et al. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: clinical utility and perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):145-160.
47. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038.
48. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579.
49. Scherlinger M, Guillotin V, Truchetet ME, et al. Machine learning in autoimmune diseases: recent advances and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(10):600-614.
50. Davis J, Chen J, Bruner BF, et al. Artificial intelligence in autoimmunity: integration of omics and clinical data. *Front Immunol*. 2023;14:1187735.

Bölüm 2

YENİ NESİL ANTİBİYOTİKLER

Tuğba AYVALIK RÜZGARKESEN[1]

GİRİŞ

Günümüzde bakteriyel direnç giderek artmaktadır ve patojenleri tedavi etmek için sınırlı sayıda ajan kalması klinisyenleri zorlamaktadır. Gram negatif çoklu ilaca dirençli (MDR) bakteri türlerinin neden olduğu enfeksiyonları mevcut antibiyotikler kullanarak tedavi etmek zordur. MDR bakteri türleri olan geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales (GSBL-E), karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE), karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) ve tedavisi zor dirençli *P. aeruginosa* (DTR-*P. aeruginosa*) sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların yaygın nedenleri haline gelmiştir.

Karbapenemler, tigesiklin ve kolistin şu anda kullanılan son kaynak antibiyotiklerdir; bununla birlikte, dünya genelinde bu antimikrobiyal ajanlara direncin arttığı bildirilmektedir.

GSBL'ler; penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam dahil çoğu beta-laktam ajanı inaktive eden enzimlerdir. Beta-laktamazlar yaygın olarak Ambler moleküler sınıflandırma şemasına veya Bush-Jacoby-Medieros fonksiyonel sınıflandırma sistemine göre sınıflandırılmaktadır (1,2). Ambler sınıflandırması amino asit dizi benzerliklerine dayanırken, Bush sınıflandırması işlevselliğe dayanmaktadır (2). Ambler sınıflandırması, bir serin parçası kullanan A, C ve D sınıfı ve aktif bölgesinde metalloenzimatik çinko iyonundan oluşan B sınıfı olmak üzere dört moleküler sınıfa (A-D) ayrılır (2,3). Bush sınıflandırması üç ana gruba ayrılır: Grup 1 sefalosporinazlar (Ambler sınıf C), Grup 2 serin beta-laktamazlar (Ambler sınıf A ve D) ve Grup 3 metallo-beta-laktamazlar (MBL) (Ambler sınıf B).

CRE, en az bir karbapenem antibiyotiğine dirençli veya bir karbapenemaz enzimi üreten Enterobacterales üyelerini ifade etmektedir. Karbapenemazlar

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, tuubaayvalik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0958-1502

DOI: 10.37609/akya.4418.c21049

arasında *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazlar (KPC'ler) (Ambler sınıf A), Yeni Delhi MBL (NDM'ler) (Ambler sınıf B), Verona integrin kodlu MBL (VIM'ler) (Ambler sınıf B), imipenem-hidrolize edici MBL (IMP'ler) (Ambler sınıf B) ve oksasilinaz (OXA-48 benzeri) karbapenemazlar (Ambler sınıf D) (3,4) yer almaktadır. Bir CRE izolatının karbapenemaz üretip üretmediğini ve hangi karbapenemazın üretildiğini belirlemek, optimal tedaviyi belirlemede önemlidir.

DTR-*P. aeruginosa*; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem, siprofloksasin ve levofloksasin'e karşı dirençli olarak tanımlanmaktadır (4). Direnç, beta-laktamaz üretimi, antibiyotik akışı, porin değişiklikleri ve hedef bölge modifikasyonu gibi birçok mekanizmaya bağlı olabilir (5). AmpC beta-laktamaz (Ambler sınıf C), piperasilin-tazobaktam ve seftazidim gibi antipsödomonal ajanlar dahil olmak üzere penisilinlere ve sefalosporinlere direnç sağlar (3,5). Karbapenemlere direnç, OprD gibi porinlerin aşağı regülasyonu, RND tipi akış sistemine ait olanlar gibi akış pompalarının yukarı regülasyonu (örn. MexAB-OprM) veya her iki mekanizmanın bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (5). *P. aeruginosa* ayrıca sırasıyla aminoglikozitlerin ve florokinolonların bağlanmasını önlemek için ribozomal alt birimler veya topoizomerazlardaki antibiyotik hedef bölgelerini değiştirebilir (4,5). Tüm bu direnç profilleri yeni antibiyotiklerin bulunmasına neden olmuştur.

Seftolozan/tazobaktam

Seftolozan/tazobaktam, 2014 yılında onaylanmış yeni bir sefalosporin ve beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Seftolozon/tazobaktam ilk olarak komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve daha sonra hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni için onaylanmıştır (6). Seftolozan, antibiyotik etkisini diğer beta-laktamlara benzer bir yöntemle sergileyen yeni bir sefalosporin antibiyotiktir. Transpeptidazın (penisilin bağlayıcı protein (PBP)) inhibisyonu, bakteriyel hücre duvarının inhibisyonuna ve sonunda bakteri ölümüne yol açar (7, 8, 9). Seftolozanın kimyasal yapısı, seftazidim ve imipenem gibi diğer beta-laktamlara kıyasla PBP'lere daha fazla bağlanmaya izin verir (10). Beta-laktamaz inhibitörü tazobaktam ile birleştirildiğinde, aktivite spektrumu artar ve *Streptococcus* spp., metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae* ve *Escherichia coli* gibi çok çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif organizmaları kapsar; özellikle antipsödomonal aktivite belirginleşir (6). Bununla birlikte, seftolozon/tazobaktam, GSBL-E ve MDR-*P. aeruginosa'ya* karşı etkinliği daha belirgindir (11). Fakat bu ilaç karbapenemazlar, MDR

Acinetobacter spp. veya AmpC beta-laktamazlar (örn., CRE'ler veya seftazidime dirençli Enterobacter türleri) için güvenilir aktiviteye sahip değildir (12).

Seftolozan/tazobaktamın yan etki profili diğer beta-laktam antibiyotiklere benzerdir ve genellikle hafif bulantı, kusma ve ishal ile ilişkilendirilmiştir. İlaç ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonları, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve epilepsi gibi yan etkiler gösterebilmektedir (6).

Aktivite spektrumu nedeniyle, seftolozan/tazobaktam genellikle CRE enfeksiyonlarından ziyade MDR *P. aeruginosa* enfeksiyonları için kullanılmalıdır. Ayrıca bakteriyemi, kemik/eklem ve yara enfeksiyonlarında da yararlı olduğu örnekler mevcuttur (13). Ek olarak, klinisyenler, hastada doğrulanmış veya yüksek olasılıkla GSBL enfeksiyonu varsa, bu ilacı karbapenem öncesi bir tedavi seçeneği olarak kullanmayı düşünebilir.

Seftazidim/avibaktam

Seftazidim/avibaktam, 2015 yılında onaylanmış bir sefalosporin ve yeni beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Seftazidim/avibaktam şu anda komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni için endikedir (14). Seftazidim, *P. aeruginosa* dahil olmak üzere Gram negatif basillere karşı aktiviteye sahip 3. nesil bir sefalosporindir (14, 15, 16, 17). Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi, seftazidim antibakteriyel etkisini bakteriyel hücre duvarı sentezinde kritik bir enzim olan PBP'ye bağlanarak gösterir. Seftazidim, AmpC, GSBL'ler ve tüm karbapenemazlar dahil olmak üzere bir dizi farklı beta-laktamaz tarafından inaktive edilebilir (14). Bununla birlikte, yeni beta-laktamaz inhibitörü avibaktam ile birlikte kullanıldığında, GSBL ve KPC gibi beta-laktamazlara, ayrıca OXA-48'e karşı yeniden aktivite kazanır (18). Daha geleneksel beta-laktamaz inhibitörlerinin (sulbaktam, tazobaktam veya klavulanik asit) aksine, avibaktam beta-laktamazlara geri dönüşümlü olarak bağlanır ve koruyucu mekanizmalarını uygulamak için reaktif bir üre kullanır, bu nedenle seftazidimin kapsamını büyük ölçüde genişletir (14). Ancak seftazidim/avibaktam, Ambler Sınıf B MBL'ye karşı aktiviteye sahip değildir ve bu nedenle tüm karbapenemazları geniş olarak kapsamayacaktır (18).

Yan etkileri açısından seftazidim/avibaktam diğer beta-laktam antibiyotiklerden büyük ölçüde farklı değildir ve genellikle nispeten hafif bulantı, kusma ve diyare ile ilişkilendirilmiştir (14). İlaç ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonları, *C. difficile* ile ilişkili diyare ve epilepsi gibi yan etkiler gösterebilir (6).

Seftazidim/avibaktamın aktivite spektrumu, onu GSBL'lerin yanı sıra KPC veya OXA-48 karbapenemaz üreten Gram negatif organizmalar için uygun bir ajan yapmaktadır. Birçok yeni antimikrobiyal ajana benzer şekilde, seftazidim/avibaktam MBL karşı aktivite göstermez (14). Ayrıca bu ilacın, seftolozan/tazobaktam ile karşılaştırıldığında MDR-*P. aeruginosa'ya* karşı daha kötü in vitro aktiviteye sahip olduğu ve bu nedenle bu izolatı tedavi ederken tercih edilen ajan olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (19, 20).

Meropenem/vaborbaktam

Meropenem/vaborbaktam, hem geniş spektrumlu bir karbapenem hem de yeni bir beta-laktamaz inhibitörü içeren bir kombinasyon antibiyotiktir (21). Meropenem/vaborbaktam 2017 yılında komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit tedavisi için onaylanmıştır (21, 22). Meropenem, geniş bir aktivite spektrumuna ve GSBL dahil bir dizi beta-laktamaza karşı tek başına stabiliteye sahip, iyi bilinen bir karbapenem antibiyotiktir. Vaborbaktam, KPC gibi karbapenemazlara karşı meropenem stabilitesini arttırmak için boronik asit barındıran yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür, tek başına antibakteriyel etkinliği yoktur. Vaborbaktam sınıfı A beta-laktamazları ve GSBL'leri ve sınıf C AmpC beta-laktamazları inhibe eder. Meropenem/vaborbaktam, MBL veya OXA tipi karbapenemazlara karşı güvenilir aktiviteye sahip değildir. Vaborbaktamın birincil rolü KPC karbapenemazların inhibisyonudur. Meropenem/vaborbaktam, *Streptococcus* spp., MSSA, *Bacteroides fragilis,* Enterobacterales*, P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. karşı yeterli aktivite göstermiştir (21).

Ayrıca izolatın meropeneme karşı doğal direnç göstermesi durumunda kombinasyon direnç mekanizmaları nedeniyle meropenem/vaborbaktamın herhangi bir klinik uygulanabilir aktiviteye sahip olmadığı bilinmelidir ve diğer ajanların düşünülmesi gerekir (23).

Bu ilacın yan etki profili diğer beta-laktam antibiyotiklerden çok farklı değildir ve genellikle hafif bulantı, kusma ve ishal ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca aşırı duyarlılık reaksiyonları, *C. difficile* ile ilişkili diyare ve epilepsi (özellikle hasta valproik asit veya divalproeks ile tedavi ediliyorsa) gibi yan etkiler gösterebilir (21).

Meropenem/vaborbaktam hem sistit hem de piyelonefritte kullanılabilir (24). Ek olarak, bilinen CRE enfeksiyonları olan hastalar için komplike intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni ve bakteriyemi vakalarında dirençli Gram negatif enfeksiyonların tedavisinde, mevcut en iyi tedaviye (genellikle polimiksinler, karbapenemler,

aminoglikozitler, tigesiklin ve seftazidim/avibaktam dahil kombinasyon veya monoterapiler) kıyasla etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir (25). Bu nedenle, bu endikasyonlar için resmi olarak onaylanmamış olsa da klinisyenler komplike intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni ve bakteriyemide dirençli Enterobacterales (özellikle KPC enzimi içerenler) için meropenem/vaborbaktam kullanımını düşünebilirler.

Plazomisin

Plazomisin, 2016'da onaylanmış yeni bir aminoglikozit antibiyotiktir. Plazomisin antibakteriyel etkisini, diğer aminoglikozidler gibi bakteri protein sentezini inhibe eden 30 S ribozomal alt biriminin inhibisyonu yoluyla gösterir. Bununla birlikte, plazomisinin kimyasal yapısı, aminoglikozid modifiye edici bakteriyel enzimler ve gelişmiş aktivite spektrumu ile inaktivasyonu önler (26). Plazomisin, 1' pozisyonunda hidroksil-aminobütirik asit ve 6' pozisyonunda 2-hidroksietil grubu ile sisomisinin sentetik bir türevidir. *Yapıdaki bu değişiklikler* AAC (2')-I hariç, plazomisinin tüm aminoglikozit değiştirici enzimler tarafından modifikasyona direnç göstermesine izin verir. Plazomisin, mevcut aminoglikozitlere (amikasin, gentamisin, tobramisin) dirençli suşlar dahil olmak üzere Enterobacterales'e karşı geniş ölçüde etkilidir.

Diğer aminoglikozitler gibi, plazomisinin etkinliği de yalnızca *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi Gram negatif organizmaları kapsar (26). Özellikle KPC'ler ve OXA-48 gibi bazı karbapenemazların yanı sıra GSBL üreten organizmalara karşı aktiviteye sahiptir, ancak *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp. ve MBL üreten organizmalara karşı etkili değildir ve *P. aeruginosa'ya* karşı değişken aktiviteye sahiptir (27).

Plazomisin, aminoglikozit sınıfının nefrotoksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj ve fetal toksisite gibi genel yan etkilerini gösterir (26).

Plazomisin, yatan hastalarda komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit kullanım için onaylanmıştır ve meropenem kadar etkili olduğu görülmüştür (28).

Eravasiklin

Eravasiklin, 2018'de onaylanmış yeni bir tetrasiklin antibiyotiktir. Tetrasiklin D halkasında C-7'de bir flor atomu ve C-9 konumunda bir pirolidinoasetamido grubu bulundurur. Diğer tetrasiklin antibiyotikleri gibi, eravasiklin de antibakteriyel etkisini bakteriyel protein sentezi için 30 S ribozomal alt birimini inhibe ederek gösterir. Kimyasal yapı açısından, eravasiklin en çok tigesikline benzer, bu da benzer bir aktivite spektrumu demektir.

Tigesiklin gibi, eravasiklin de vankomisine dirençli Enterokoklar (VRE), MRSA, *B. fragilis* ve MDR-Enterobacterales ve *A. baumannii* dahil olmak üzere hem Gram pozitif hem de Gram negatif organizmalar için geniş bir etkinlik kapsar (*P. aeruginosa* ve *Proteus* spp. hariç) (29). Eravasiklin, beta-laktamazlardan doğrudan etkilenmediği için, KPC, OXA-48 ve MBL dahil olmak üzere karbapenemaz üreten organizmalar için etkili olabileceğini öngören çalışmalar bulunmaktadır; ancak daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır (30).

Eravasiklin, 8 yaşından küçük çocuklarda ve *C. difficile* ile ilişkili diyarede diş renk değişikliği ve kemik büyümesinin inhibisyonuna ilişkin tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin yan etkileri görülebilir. Kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler infüzyon bölgesi reaksiyonları, bulantı ve kusma olmuştur; ancak bunlar özellikle tigesikline kıyasla daha düşük oranlarda gözlenmiştir (29). Ek olarak, eravasiklin, tigesiklin gibi artan bir ölüm riski ile ilişkilendirilmemiştir.

Eravasiklin, komplike intraabdominal enfeksiyonlarda kullanım için onaylanmıştır (31, 32). Eravasiklin, artan mortalite riskini önlemek için MDR-*Acinetobacter* spp. ve CRE enfeksiyonlarında veya hastanın tigesiklin tedavisini tolere edemediği durumlarda tigesikline bir alternatif olarak düşünülebilir. Komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit kullanım için endike değildir (16).

Omadasiklin

Omadasiklin, 2018'de onaylanmış yeni bir tetrasiklin antibiyotiktir. Diğer tetrasiklin antibiyotikler gibi, omadasiklin antibakteriyel etkisini bakteriyel protein sentezi için 30 S'lik ribozomal alt birimi inhibe ederek gösterir, ancak kimyasal yapısı yaygın tetrasiklin akış pompalarının varlığında bile sürekli protein sentezi inhibisyonuna izin verir.

Eravasiklin ile karşılaştırıldığında, omadasiklinin aktivite spektrumu, geleneksel tetrasiklin sınıfı ilaçlara daha çok benzemektedir. Omadasiklinin etkinliği *Streptococcus* spp., *S. aureus* (MRSA dahil), Enterobacterales, *H. influenzae, Moraxella catarrahlis, B. fragilis* ve atipik solunum bakterilerini (örn. *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*) kapsar. Özellikle, omadasiklin, dirençli *Streptococcus* spp. izolatlarının yanı sıra VRE, *Acinetobacter* spp. ve GSBL üreten organizmalara karşı oldukça etkilidir (33). Omadasiklin ayrıca *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium abscessus* gibi tüberküloz olmayan mikobakterilere karşı umut verici aktivite göstermiştir (33, 34).

Omadasiklin, 8 yaşından küçük çocuklarda ve *C. difficile* ile ilişkili diyarede diş renk değişikliği ve kemik büyümesinin inhibisyonu konusunda tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerin yan etkilerine sahiptir. Şimdiye kadar klinik çalışmalarda gözlemlenen en yaygın yan etkiler bulantı ve kusma olmuştur (33).

Bu ilaç, bakteriyel cilt ve cilt altı yapısı enfeksiyonları ve toplum kökenli bakteriyel pnömoni için onaylanmıştır. Geniş aktivite spektrumu göz önüne alındığında, MDR enfeksiyonu riski yüksek olan hastalarda faydalı olabilir (33, 35, 36, 37). Omadasiklin hem intravenöz hem de oral formülasyonlarda mevcuttur.

İmipenem/silastatin/relebaktam

İmipenem/silastatin/relebaktam, hem geniş spektrumlu bir karbapenem hem de 2019'da onaylanmış yeni bir beta-laktamaz inhibitörü relebaktamın bir kombinasyonu olan antibiyotiktir. İmipenem/silastatin, geniş bir aktivite spektrumuna ve GSBL dahil bir dizi beta-laktamaza karşı tek başına etkiye sahip bir karbapenem antibiyotiğidir. Silastatin, dehidropeptidaz-1 tarafından hızlı bozulmayı önlemek ve daha uzun yarı ömür için imipenem ile kombinasyon halinde formüle edilmiştir (38). Relebaktam, imipenem/silastatin ile benzer farmakodinamik/farmakokinetik profile sahip yeni bir diazabisiklooktan beta-laktamaz inhibitörüdür. Relebaktam KPC karbapenemazlar ve sınıf C beta-laktamazlar dahil olmak üzere sınıf A β-laktamazları inhibe eder; ancak sınıf B veya sınıf D beta-laktamazları etkilemez. AmpC ve KPC üreten CRE suşlarının ve CRPA suşlarının çoğuna karşı imipenem-silastatin aktivitesini arttırır; ancak *A. baumannii*'ye karşı etkili değildir (38, 39).

İmipenem/silastatin/relebaktamın yan etki profili, diğer beta-laktam antibiyotiklerden çok farklı değildir ve genellikle hafif bulantı, kusma ve diyare ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, bu ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, *C. difficile* ile ilişkili diyare ve epilepsi gibi yan etkiler görülebilir (özellikle hasta valproik asit veya divalproeks ile tedavi ediliyorsa).

İmipenem/silastatin/relebaktam şu anda komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisi için endikedir, endikasyonlar büyük ölçüde orijinal imipenem/silastatin'den alınmıştır (38). Bununla birlikte, imipenem/silastatin/relebaktam ayrıca hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni için iyi bir seçenek antibiyotiktir (34, 40). Bu ilacın komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve hastane kaynaklı/ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisinde imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında

kolistin-imipenem kombinasyonuna kıyasla daha etkin ve güvenli olduğu görülmüştür (41). Bu nedenle, dirençli *P. aeruginosa* için kolistin kullanmadan önce bir alternatif olarak düşünülebilir.

Sefiderokol

Sefiderokol, 2019'da onaylanmış yeni bir sefalosporin antibiyotiktir. Diğer sefalosporinler gibi sefiderokol de bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder. Sefiderokol, katekol yan zincirinin ferrik demir ile şelatlı bir kompleks oluşturduğu yeni bir siderofor antibiyotiktir. Sefiderokol, reseptör aracılı bir bakteriyel demir taşıma sistemi kullanarak Gram negatif bakterilerin dış lipopolisakarit zarını geçerek periplazmik boşluğa aktif olarak geçmesini sağlar. Sefiderokol demire bağlanır ve bakteri hücre girişini kolaylaştırmak için aktif demir taşıyıcıları kullanır. Periplazmik boşluğa girdikten sonra demirden ayrışır. Sefiderokolün yapısı ve hücre giriş mekanizması, porin kanallarının kaybına, akış pompalarının aşırı ekspresyonuna ve karbapenemazlar tarafından inaktivasyona karşı korumayı artırabilir.

Sefiderokol, *A. baumannii, P. aeruginosa* ve dirençli Enterobacterales'i kapsayan bir aktivite spektrumu ile Gram negatif organizmaların geniş kapsamını gösterir. Özellikle sınıf B MBL'ye karşı aktivite göstermesi bu ajanın en iyi özelliğidir.

Sefiderokolün yan etki profili diğer beta-laktam antibiyotiklerden çok farklı değildir ve genellikle hafif bulantı, kusma ve ishal ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, bu ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, *C. difficile* ile ilişkili diyare ve epilepsi gibi yan etkiler görülebilir (özellikle hasta valproik asit veya divalproeks ile tedavi ediliyorsa). MDR Gram negatif enfeksiyonları olan kritik hastalarda sefiderokolün tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa sebep olduğu bildirilmiştir (42).

Sefiderokol ilk olarak imipenem/silastatin kadar etkili olduğu aşağı olmadığını gösterdikten sonra komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit için onaylanmıştır (43). Hastane kaynaklı pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonları, komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefritten sorumlu karbapenem dirençli Gram negatiflerde sefiderokolün test edildiği bir çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış kaydedilmiştir. Mortalitedeki artışın nedeni bilinmemekle birlikte, çalışmanın sonunda en büyük ölüm *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalarda olduğu görülmüştür (44). Tüm nedenlere bağlı mortalitedeki artış, şu anda diğer seçenekler mevcut olmadığında bu ajanın komplike üriner sistem enfeksiyonları/piyelonefrit için kullanımını sınırlandırmaktadır. Bakteriyemi, sepsis ve nozokomiyal pnömonide kullanımı için mevcut veriler sınırlı olup, özellikle CRAB enfeksiyonlarında dikkatli hasta seçimi önerilmektedir.

Sefepim/Zidebaktam

Sefepim geniş spektrumlu bir sefelosporin antibiyotiktir. Zidebaktam yüksek afiniteyle Gram negatif PBP2 bağlanarak etki gösteren beta laktamaz inhibitörüdür. AmpC ve MBL'ler üreten Enterobactetales ve *P. aeruginosa*'ya karşı etkilidir (45).

Sefepim/Taniborbaktam

Taniborbaktam, geniş bir aktiviteye sahip yeni geliştirilmiş bir beta-laktamaz inhbitörüdür. Molekül, sefepim ile birleştirildiğinde beta-laktamaz üreten CRE ve CRPA'ya karşı aktiviteye sahip olan ve Ambler sınıf A, B, C ve D enzimlerine karşı doğrudan inhibitör aktiviteye sahip olan siklik bir boronat beta-laktamaz inhbitörüdür. Komplike idrar yolu enfeksiyonı ve akut piyonefritte kullanımı konusunda faz 3 çalışmalar devam etmektedir.

Azteronam/Avibaktam

Aztreonam, MBL'ler tarafından hidrolize karşı stabildir; bununla birlikte, aztreonam GSBL'ler, KPC'ler ve AmpC beta-laktamazlar tarafından inaktive edilebilir. Bu nedenle, diğer beta-laktamazları taşıyan MBL'yi barındıran Gram negatifler aztreonamı inaktive edebilir (46). Aztreonam/avibaktam kombinasyonu, şu anda sınıf A ve C beta-laktamaz üreten Enterobacterales'in neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi için klinik geliştirme aşamasındadır. Bu kombinasyonda, aztreonam aktif ajandır ve avibaktam, aztreonamı bu beta-laktamaz türlerine karşı koruyan beta laktamaz intibitörüdür (47).

Durlobaktam/Sulbaktam

Durlobaktam, Ambler sınıf A, C ve D serin beta-laktamazlara karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip diazabisiklooktan sınıfı yeni beta-laktamaz inhibitörüdür. Sulbaktam (yarı sentetik bir penisillanik asit), A sınıfı serin beta-laktamazlarla sınırlı aktiviteye sahip bir beta-laktamaz inhibitörüdür; bununla birlikte, *Acinetobacter spp.'ye* karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir (48). Durlobaktam/sulbaktam CRAB'yi etkili bir şekilde tedavi etme potansiyeli gösteren bir kombinasyondur (49).

Nakübaktam

Nakübaktam, diazabisiklooktan sınıfına ait yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Bakteriyel serin beta-laktamazların (sınıf A ve C ve bazı sınıf D) bir inhibitörüdür. Nakübaktam aynı zamanda Enterobacterales'in hücre duvarında PBP2 bir inhibitörüdür, doğrudan antibakteriyel etki uygular ve birlikte uygulanan beta-laktam ajanların aktivitesini arttırır. Bu arttırıcı etki, birden fazla PBP'yi

hedefleme yeteneğine sahip olan bu kombinasyonlardan kaynaklanmaktadır (50). Çalışmalar, beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilen nakübaktamın, dört beta-laktamaz sınıfından herhangi birini üreten bakterilere karşı aktif olduğunu göstermiştir. Nakübaktam CRE enfeksiyonları için bir tedavi olarak beta-laktam ajanı meropenem ile kombinasyon halinde geliştirilmektedir. Kombine olarak kullanıldığında daha etkili olduğu bulunmuştur.

Zoliflodasin

Spiropirimidintrionlar sınıfına ait 2019 yılında sentezlenen ilk antibiyotiktir. Florokinolonlardan farklı bir bölgeye bağlanarak tip II bakteriyel topoizomerazı inhibe eder. Zoliflodasin özellikle başta *Neisseria gonorrhoeae* olmak üzere, bazı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı da etkilidir. Kimyasal formülü, yeni bir benzisoksazol yapısına dayanmaktadır ve bu yenilikçi antibiyotik sınıfına adını veren pirimidintrion spirosiklik farmakoforu içermektedir. Bu molekülün yapı aktivite ilişkisi, DNA girazın inhibisyon mekanizmasını ve antibakteriyel aktiviteyi gösteren in vitro testler kullanılarak geliştirilmiştir.

Zoliflodasin, florokinolonlardan farklı bir bağlanma bölgesine etki eden antibiyotik olarak, bakteriyel topoizomerazları memeli topoizomerazlarından çok daha seçici bir şekilde inhibe etme, DNA giraz tarafından katalize edilen süper sarmalı (Gram negatif bakterilerde) ve topoizomeraz IV'ün aracılık ettiği çift sarmalın gelişimini (Gram pozitif bakterilerde) engelleme yeteneğine sahiptir. Bu tür mekanizmaların engellenmesi bakterinin ölümüne yol açar. Ek olarak, zoliflodasin, hem giraz hem de topoizomeraz IV için enzim-DNA kompleksini stabilize eder. Özellikle, antibiyotiğin birincil hedefi girazın GyrB alt birimidir (51). Zoliflodasin için hiçbir genotoksisite veya kemik iliği toksisitesi bildirilmemiştir. Bu antibiyotiğin, kemik iliği baskılanması, anemi ve lökopeni ile ilişkilendirilen bazı dördüncü nesil florokinolonlara kıyasla daha düşük hematolojik toksisite riskleri sunduğu görülmektedir.

Zoliflodasinin rektal enfeksiyonlara, ürogenital enfeksiyonlara ve *N. gonorrhoeae*'ye karşı etkinliği ortaya koyulmuştur. Gram pozitif ve Gram negatif koklara karşı aktif olan bir başka topoizomeraz II antibiyotik inhibitörü olan gepotidasin, şu anda üriner enfeksiyonlar ve Gonore tedavisi için Faz III'tedir (52).

Ridinilazol

Ridinilazol, *C. difficile* tedavisi için keşfedilen bis-benzimidazoller sınıfından sentetik bir antibiyotiktir. Hızlı bakterisidal aktivite göstermiştir. Yapılan

çalışmalarda ridinilazol kullanan hastaların, vankomisin alan hastalara kıyasla *C. difficile* eradikasyonunda daha büyük bir klinik yanıta sahip olduğu görülmüştür. Kimyasal formülü her biri bir piridinik halkaya bağlı bir çift benzimidazolden (bu nedenle bis-benzimidazoller sınıfının adı) oluşur.

Ridinilazol etkisinin bakterinin hücre bölünmesini engelleyerek DNA'ya bağlanarak gösterir. Transkriptom analizleri, aslında, antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra hücre bölünmesinde tam olarak yer alan *C. difficile* genlerinin değiştirilmiş bir ekspresyonunun altını çizmiştir (53). Oral uygulamadan sonra, gastrointestinal lümen tarafından zayıf bir şekilde emilir. *C. difficile*'e karşı, in vitro olarak gösterilen seçici aktivite, sınırlı sistemik absorpsiyon ve bağırsak mikroflorasına karşı azaltılmış etki ile birlikte, ridinilazolü *C. difficile* enfeksiyonu tedavisi için ideal bir ilaç haline getirir. Ridinilazolün daha az olmak üzere vankomisine benzer yan etkilere (özellikle gastrointestinal kanalda) sahip olduğu bildirilmiştir.

Delafloksasin

Delafloksasin, florokinolonlar arasında tek anyonik antibiyotiktir. İlacın özel moleküler yapısı, kinolon dirençli suşlar dahil olmak üzere birçok Gram pozitif patojene karşı daha büyük in vitro aktivite göstermiştir. Özellikle MRSA'nın neden olduğu akut bakteriyel cilt ve cilt yapısı enfeksiyonlarının tedavisi için 2017 yılında onaylanmıştır. Delafloksasin asidik ortamlarda artan bir aktiviteye sahiptir. Ek olarak, major akut cilt enfeksiyonlarında etken olan Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere geniş bir etkinlik gösterir. Delafloksasin, C7 pozisyonunda bir bazik grubunun olmamasıyla diğer florokinolonlardan farklıdır; sonuç olarak bu molekül zayıf bir asittir ve aynı sınıfa ait antibiyotiklerin çoğu gibi nötr pH'da bir anyondur. Ayrıca, C8 pozisyonunda, aromatik halka üzerinde bir elektron çekici grup olarak hareket eden, bileşiğe polariteyi ve ayrıca artan aktivite ve stabiliteyi geliştiren bir klor atomu eklenir.

SONUÇ

Antimikrobiyal dirençteki hızlı ve küresel artış, özellikle Gram negatif çoklu ilaca dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerini ciddi biçimde sınırlamıştır. GSBL-E, CRE, CRAB ve DTR-*P. aeruginosa* gibi etkenler, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlarda artan mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu durum, klasik antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasına ve yeni tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyacın artmasına yol açmıştır.

Son yıllarda geliştirilen yeni nesil antibiyotikler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, dirençli Gram negatif bakterilere karşı önemli terapötik alternatifler sunmaktadır. Seftolozan/tazobaktam ve seftazidim/avibaktam gibi ajanlar özellikle MDR ve DTR-*P. aeruginosa* ile KPC ve OXA-48 üreten Enterobacterales enfeksiyonlarında öne çıkarken; meropenem/vaborbaktam ve imipenem/silastatin/relebaktam gibi karbapenem temelli kombinasyonlar KPC üreten CRE enfeksiyonlarında etkili seçenekler olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, bu ajanların MBL üreten organizmalara karşı etkinliğinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Beta-laktam dışı yeni antibiyotikler arasında yer alan plazomisin, eravasiklin, omadasiklin ve delafloksasin gibi ajanlar; farklı etki mekanizmaları sayesinde mevcut direnç mekanizmalarının bir kısmını aşabilmekte ve seçilmiş klinik senaryolarda önemli avantajlar sağlayabilmektedir. Sefiderokol gibi siderofor özellikli antibiyotikler ise özellikle karbapenemaz üreten Gram negatif patojenlere karşı umut verici bir yaklaşım sunmakla birlikte, mortalite verileri dikkatle değerlendirilmelidir. Klinik kullanımı henüz sınırlı veya geliştirme aşamasında olan taniborbaktam, zidebaktam, durlobaktam, nakübaktam ve zoliflodasin gibi ajanlar ise gelecekte dirençli enfeksiyonların tedavisinde önemli roller üstlenme potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak, yeni nesil antibiyotiklerin varlığı, dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamakla birlikte, bu ajanların akılcı ve hedefe yönelik kullanımı büyük önem taşımaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında doğru tanımlama, direnç mekanizmalarının belirlenmesi ve uygun duyarlılık testlerinin yapılması; klinisyenlerin en etkili tedaviyi seçebilmesi açısından kritik rol oynamaktadır. Antimikrobiyal yönetim ilkeleri doğrultusunda, yeni antibiyotiklerin uygun endikasyonlarda, doğru doz ve sürede kullanılması hem hasta sonuçlarının iyileştirilmesi hem de gelecekteki direnç gelişiminin önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18:657-686.
2. Wong D, van Duin D. Novel beta-lactamase inhibitors: unlocking their potential in therapy. Drugs. 2017;77(6):615-628.
3. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. J Intensive Care. 2020;8:13.
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. Clin Infect Dis. 2021;72(7):e169-e183.

5. Nguyen L, Garcia J, Gruenberg K, MacDougall C. Multidrug-resistant Pseudomonas infections: hard to treat, but hope on the horizon? Curr Infect Dis Rep. 2018;20:23.
6. Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam) [package insert]. Lexington (MA): Cubist Pharmaceuticals; 2014.
7. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). Lancet. 2015;385:1949-1956.
8. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). Clin Infect Dis. 2015;60:1462-1471.
9. Kalil AC, Zavascki AP. Can ceftolozane–tazobactam treat nosocomial pneumonia? Lancet Infect Dis. 2019;19:1266-1267.
10. Moya B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:3933-3937.
11. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicenter study. Open Forum Infect Dis. 2018;5:ofy280.
12. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against Gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017–2018). Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;96:114833.
13. Hernandez-Tejedor A, Merino-Vega CD, Martin-Vivas A, Ruiz de Luna-Gonzalez R, Delgado-Iribarren A, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* breakthrough bacteremia with ceftolozane/tazobactam. Infection. 2017;45:115-117.
14. Avycaz (ceftazidime/avibactam) [package insert]. Verona (Italy): GlaxoSmithKline Manufacturing; 2019.
15. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis. 2016;62:1380-1389.
16. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis. 2016;63:754-762.
17. Torres A, Rank D, Melnick D, Rekeda L, Chen X, et al. Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points. Open Forum Infect Dis. 2019;6:ofz149.
18. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2713-2722.
19. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:3227-3231.
20. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam inhibitory activity against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from blood, respiratory tract, and wounds. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10):e01128-17.

21. Vabomere (meropenem/vaborbactam) [package insert]. Lincolnshire (IL): Melinta Therapeutics, Inc.; 2020.
22. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. JAMA. 2018;319:788-799.
23. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(2):e01935-19.
24. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. JAMA. 2018;319:788-799.
25. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. Infect Dis Ther. 2018;7:439-455.
26. Zemdri (plazomicin) [package insert]. South San Francisco (CA): Achaogen, Inc.; 2018.
27. Shaeer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, Piccicacco N, Cho JC. Plazomicin: a next-generation aminoglycoside. Pharmacotherapy. 2019;39:77-93.
28. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. N Engl J Med. 2019;380:729-740.
29. Xerava (eravacycline) [package insert]. Watertown (MA): Tetraphase Pharmaceuticals, Inc.; 2018.
30. Zhanel GG, Cheung D, Adam H. Review of eravacycline: a novel fluorocycline antibacterial agent. Drugs. 2016;76:567-588.
31. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the IGNITE 1 trial: a randomized clinical trial. JAMA Surg. 2017;152:224-232.
32. Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, et al. IGNITE4: results of a phase 3, randomized, multicenter, prospective trial of eravacycline vs meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections. Clin Infect Dis. 2019;69:921-929.
33. Nuzyra (omadacycline) [package insert]. Boston (MA): Paratek Pharmaceuticals, Inc.; 2018.
34. Kaushik A, Ammerman NC, Martins O, Parrish NM, Nuermberger EL. In vitro activity of new tetracycline analogs omadacycline and eravacycline against drug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63:e00470-e519.
35. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. N Engl J Med. 2019;380:517-527.
36. O'Riordan W, Cardenas C, Shin E, Sirbu A, Garrity-Ryan L, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicentre, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019;19:1080-1090.
37. O'Riordan W, Green S, Overcash JS, Puljiz I, Metallidis S, et al. Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections. N Engl J Med. 2019;380:528-538.
38. Recarbrio (imipenem/cilastatin/relebactam) [package insert]. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc.; 2019.
39. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of β-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β-lactamase groups. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:833-838.
40. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imi-

penem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study). Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4539-e4548.
41. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Koksal I, Lyulko O, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. Clin Infect Dis. 2020;70:1799-1808.
42. Fetroja (cefiderocol) [package insert]. Osaka (Japan): Shionogi & Co., Ltd; 2019.
43. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, noninferiority trial. Lancet Infect Dis. 2018;18:1319-1328.
44. Lodise TP, Bassetti M, Ferrer R, Naas T, Niki Y, Paterson DL, et al. All-cause mortality rates in adults with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a comprehensive review of pathogen-focused, prospective, randomized, interventional clinical studies. **Expert Rev Anti Infect Ther.** 2022;20(5):707-719.
45. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2017;72(6):1696-1703.
46. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Hackel MA, Sahm DF, Bradford PA. Activity of aztreonam-avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(9):e00472-17.
47. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo-β-lactamase-producing Gram-negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):1012.
48. Shapiro AB, Moussa SH, McLeod SM, Durand-Réville T, Miller AA. Durlobactam, a new diazabicyclooctane β-lactamase inhibitor for the treatment of *Acinetobacter* infections in combination with sulbactam. Front Microbiol. 2021;12:709974.
49. Durand-Réville TF, Guler S, Comita-Prevoir J, Chen B, Bifulco N, Huynh H, et al. ETX2514 is a broad-spectrum β-lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. Nat Microbiol. 2017;2:17104.
50. Barnes MD, Kumar V, Bethel CR, Moussa SH, O'Donnell J, Rutter JD, et al. Targeting multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: sulbactam and the diazabicyclooctenone β-lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent. mBio. 2019;10(2):e00159-19.
51. Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrione antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. ACS Infect Dis. 2020;6:1332-1345.
52. World Health Organization. Antibacterial Agents in Clinical Development: An Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline. 2019.
53. Cho JC, Crotty MP, Pardo J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for *Clostridium difficile* infection. Ann Gastroenterol. 2019;32(2):134-140.

Bölüm 3

BİYOFİLM VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE İLİŞKİSİ

Sedef Zeliha ÖNER[1]

GİRİŞ

Biyofilmler, mikroorganizmaların biyotik veya abiyotik yüzeylere tutunarak oluşturdukları, ekstrasellüler polimerik matriks (EPS) ile çevrili kompleks ve organize topluluklar olarak tanımlanmaktadır (1).

Biyofilmler, konak immün yanıtından kaçış, antibiyotiklere karşı tolerans ve uzun süreli persistans gibi özellikleri nedeniyle modern tıpta önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir (2).

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların tedavisinin son derece zor olması ve sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlara yol açmasıdır (3).

Özellikle kateterler, protez eklemler, kalp kapakçıkları ve diğer implantlar üzerinde gelişen biyofilmler, nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir kısmından sorumludur (4).

BİYOFİLM OLUŞUMU

Biyofilm oluşumu, mikroorganizmaların çevresel koşullara adaptasyonunu sağlayan dinamik ve çok aşamalı bir süreçtir ve genellikle tutunma, mikrokoloni oluşumu, matürasyon ve dispersiyon (dağılma) olmak üzere dört aşamalı bir süreçtir (5).

BİYOFİLM YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Biyofilmler, mikroorganizmaların oluşturduğu yalnızca hücre toplulukları değil, aynı zamanda yüksek derecede organize olmuş ve fonksiyonel özellikler kazanan biyolojik yapılardır. Bu yapıların temelini, hücreleri çevreleyen ve biyofilme özgü fiziksel ve kimyasal özellikler kazandıran ekstrasellüler polimerik matriks (EPS)

[1] Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, soner@pau.edu.tr, ORCID iD 0000-0002-9964-2526

DOI: 10.37609/akya.4418.c21050

oluşturur. EPS, biyofilmin yapısal bütünlüğünü sağlayan ve biyofilmin %80–90'ını oluşturan temel bileşendir. Bu matriks; polisakkaritler, proteinler, lipitler ve ekstrasellüler DNA (eDNA) gibi çeşitli biyomoleküllerden meydana gelir. Matriks bir bariyer görevi görerek antibiyotiklerin emilimini engelleyebilmektedir.

Bazı antibiyotikler ise matrisin bileşenleriyle kompleksler oluşturur veya enzimler tarafından parçalanır, bunun sonucunda bakteriyel hücrelere ulaşan antibiyotik konsantrasyonu azalır. Ayrıca pozitif yüklü (aminoglikozitler, vb.) antibiyotikler, matristeki eDNA gibi negatif yüklü biyopolimerlere bağlanarak antibiyotik penetrasyonunu yavaşlatabilir.

Hücresel iletişim sistemlerinden quorum sensing (QS) ise bakterilerin gen ekspresyonlarını senkronize ederek biyofilm oluşumunu düzenler. Aynı zamanda virülans faktörleri üretimini ve dispersiyonu da düzenlerler (6).

BİYOFİLM OLUŞTURAN ÖNEMLİ MİKROORGANİZMALAR

İnsanlarda biyofilmle ilişkili enfeksiyonlar incelendiğinde; enfektif endokarditte *S. viridans*, *Stafilokok* türleri, diş çürüğünde *Streptokok* türleri, periodontitte Gram-negatif anaerobikler, kistik fibrozisde *Pseudomonas* türleri, nekrotizan fasitte *A Grubu Streptokoklar*, Orta kulak iltihabında *H. influenza,* safra yolu enfeksiyonunda *enterobakter*, Prostatitte, idrar kateteri enfeksiyonlarında, ventilasyonla ilişkili pnömonide, böbrek taşında Gram-negatif bakteriler, süturlarda, ortopedik protez, kalp kapakları, arteriyovenöz şantlar, endovasküler kateter enfeksiyonları, beyin omurilik sıvısı şantlarında *Stafilokok* türleri, kontakt lenste *P. aeruginosa* ve Gram-pozitif koklar, vasküler rreftlerde Gram-pozitif koklar ve rahim içi araçlarda *Aktinomices israelii* biyofilm aracılıyla enfeksiyona neden olur (7).

BİYOFİLMİN KLİNİK ÖNEMİ

Biyofilmler, orta kulak ve üst solunum yolu, ağız boşluğu, kardiyovasküler sistem, akciğer, mide, kolon, ürogenital sistem, kemik ve yumuşak doku yaraları dahil olmak üzere birçok organ ve dokuda bulunmaktadır. Ağız boşluğu, kolon ve kadın üreme sisteminde biyofilmler, klinik olarak sağlıklı kişilerde ve hasta kişilerde olabildiği gibi diğer dokulardaki biyofilmler genellikle enfeksiyonlarla ilişkilidir (8).

TIBBİ CİHAZLARLA İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

Tıbbi cihazlarla ilişkili biyofilmler hastanın sağlığı için ciddi bir tehdittir. Mikroorganizmalar tıbbi cihazlara yapışabilirler ve sonrasında tıbbi cihazla ilişkili biyofilm enfeksiyonlarına neden olabilir. Cihazla ilişkili enfeksiyonlar konakçıdan kaynaklandığı gibi mikroorganizmalardan da kaynaklanabilir. Mikroorganizmalar tıbbi cihazın yüzeyine yapışıp kolonize olurlar ve biyolojik bir kılıf oluşturabilirler.

Tıbbi cihazla ilişkili biyofilmler, öncelikle cihazın türüne ve hastanın vücudunda kaldığı süreye bağlı olarak tek veya birden fazla türden oluşabilmektedir. Bakteriler tıbbi bir cihazın yüzeyiyle temas ettiğinde, üç boyutlu bir matris oluşturan polimerler salgılarlar; bu matris cihazın yüzeyine yapışarak bir biyofilm yapısını oluşturmaktadır. Biyofilm kritik bir seviyeye ulaştığında, konakta inflamatuar bir yanıtı tetikleyebilir.

Biyofilmler, implante edilen tıbbi cihazlarda enfeksiyonun kalıcı bir nedenidir. Cihazla ilişkili biyofilmlerin oluşumu, mikrobiyal hücreler arasındaki etkileşimlerle yakından ilişkilidir. Cihaz yüzeyinde biyofilm oluşturabilen yaygın mikroorganizmalar arasında *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *Enterococcus faecalis* bulunur. Bir tıbbi cihaz bu mikroorganizmalarla kontamine olduğunda, biyofilm oluşumu çeşitli faktörlere bağlıdır. İlk olarak, mikroorganizmaların geri dönüşümsüz yapışma aşamasına ulaşmak için implantın açıkta kalan yüzeyine yeterince uzun süre yapışması gerekir. Mikrobiyal hücrelerin cihaz yüzeyine yapışma hızı, esas olarak cihaz tarafından açığa çıkarılan sıvıdaki bakteri hücrelerinin içeriğine ve türlerine, sıvının akış hızına ve yüzeyin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Aynı zamanda, sıvının bileşimi, cihaz yüzeyinin özelliklerini değiştirebilir ve hücre yapışma hızını etkileyebilir (9).

KRONİK YARA ENFEKSİYONLARI

Kronik yaralarda bulunan bakteriyel biyofilmlerin çok sayıda hayatta kalma stratejisine sahip olduğu ve bu nedenle ortadan kaldırılmalarının son derece zor olduğu ve uzun süreli enfeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir (10).

Kronik yaraların %80'inin biyofilm içerdiğini tahmin edilmektedir. Biyofilm varlığının, yaranın normal iyileşme aşamalarından (hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme) geçmesini engellediği düşünülmektedir. Biyofilm; yaranın inflamasyon durumunda kalmasına, sürekli doku hasarına ve yara mikroortamında zararlı değişikliklere yol açan bağışıklık tepkisine neden olduğu düşünülmektedir (11).

KRONİK AKCİĞER ENFEKSİYONLARI

Alt solunum yolu biyofilmleri, kistik fibrozis bronşektazi ve uzun süreli bakteriyel bronşit gibi diğer uzun süreli solunum yolu enfeksiyonlarında görülmektedir. Biyofilm yapan bakteriler arasında Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, P. aeruginosa, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus türleri yer almaktadır. Biyofilmler tipik olarak balgamda asılı agregatlar halinde bulunurlar. Bununla beraber, tüberküloz dışı mikobakterilerin neden olduğu kronik akciğer enfeksiyonlarında da biyofilm tespit edilmiştir (8).

KRONİK ENFEKSİYONLAR VE NÜKS

Mikrobiyal biyofilmlerin neden olduğu kronik enfeksiyonlar önemli bir klinik sorun teşkil etmektedir. Biyofilmlerin antimikrobiyallere ve bağışıklık sistemine karşı direnci, bu enfeksiyonların kalıcı olmasına ve ve klinik olarak nükslere sebep olur (12).

İMMÜN SİSTEM İLE ETKİLEŞİM

Biyofilmlere karşı bağışıklık tepkisi karmaşıktır ve genelliklede çelişkili sonuçlar oluşturur. Biyofilmler bağışıklık sistemini baskılayabildiği gibi aşırıda uyarabilir. Bu farklılık konakçının bağışıklık durumu, biyofilmin anatomik konumu, biyofilmin tür bileşimi ve bağışıklık hücrelerinin karşılaştığı spesifik antijenler gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir(13).

Biyofilm EPS'si, diğer bileşenlerin yanı sıra su, ekzopolisakkaritler, ekzoproteinler, hücre dışı DNA, lipitler ve biyosürfaktanlardan oluşan karmaşık bir bileşimdir. Biyofilmle ilişkili organizmalara karşı oluşturulan bağışıklık tepkisinin yanı sıra, EPS'nin çeşitli bileşenlerinin, hem immünogenez hem de immünomodülasyon açısından, konakçı bağışıklık sisteminin biyofilm enfeksiyonlarına verdiği yanıt için önemli olduğu gösterilmiştir (13).

Biyofilmler, konak immün sistemi ile kompleks etkileşim içindedir. Matriks, fagositlerin bakterilere ulaşmasını zorlaştırır ve immün yanıtı sınırlamaktadır ve fagositozdan kaçınmasına yardımcı olurlar. Bununla beraber biyofilm içindeki bakteriler, immün sistem tarafından tanınmayı azaltan fenotipik değişiklikler gösterebilmektedir. Bu enfeksiyonun kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. EPS bazı bakterilerde kemotaksisi azaltır, kompleman aktivasyonunu inhibe eder, hipokloriti temizler ve makrofajlar ve nötrofiller tarafından fagositozu inhibe eder (13).

BAKTERİYEL BİYOFİLMLERİN ANTİMİKROBİYAL DİRENÇTEKİ ROLÜ

Biyofilmler, antimikrobiyal dirençte kritik bir rol oynarlar. Planktonik bakterilere oranla biyofilm oluşturan bakteriler antibiyotiklere karşı 10-1000 kat daha fazla dirençte gösterebilirler. Biyofilmler antibiyotik aktivitesini azaltmak veya engellemek için birden fazla mekanizma kullanır. Biyofilmler bakterilerin antibiyotiklere karşı direncini artırmasında biyofilm yüzeyindeki, mikroortamdaki ve kalıcı bakteri hücrelerindeki direnç mekanizmaları olmak üzere 3 ana mekanizmadan yararlanırlar (12,14-17).

FİZİKSEL BARİYER ETKİSİ

Biyofilmin dış katmanları, ekzopolisakkaritler, DNA ve proteinlerden oluşan yapışkan, sümüksü bir matris oluşturmaktadır. Bu yapı antibiyotiklerin içeri girmeleri ve içindeki bakterilere ulaşmalarını zorlaştırır. Bununla beraber antibiyotiklerin difüzyonunu yavaşlar ve genellikle hedeflerine ulaşamadan etkisiz hale gelirler(12,14-17).

MİKROORTAMLARINDAN KAYNAKLANAN DİRENÇ

Biyofilmlerin üst katmanından alt katmanına doğru oksijen ve besin maddelerinin bir gradyanı bulunur. Bu sebepten biyofilm içinde bulunan hücreler, genellikle düşük metabolik aktiviteye sahiptirler ve daha uzun sürede çoğalırlar. Antibiyotikler genellikle aktif hücre bölünmesini hedef aldığı için biyofilm antibiyotik etkinliğini azaltmış olur. Yüzeye yakın hücreler aktif olurken, daha alttaki tabakalardaki hücreler genellikle hareketsiz durumdadırlar. Bu hareketsiz hücreler (dormant hücreler) antibiyotiklere karşı yüksek tolerans gösterirler(12,14-17).

BİYOFİLMLERDE YATAY GEN TRANSFERİ

Yatay gen transferi (HGT) antibiyotik direnç genlerinin yayılmasını oldukça önemlidir. Verici ve alıcı arasında yakın olmanın gerekli olduğu konjugasyon biyofilmlerdeki en yaygın HGT mekanizmasıdır. Biyofilmlerde yüksek konjugasyon oranları bilinmektedir. Bununla beraber transformasyon için genetik materyal sağlayabilen matristeki eDNA nedeniyle de biyofilm içinde yatay gen transferi gerçekleşebilir. Biyofilm matrisinde biriken membran kesecikleri, kromozomal kökenli antibiyotik direnç genlerinin veya plazmitleri bakteriler arasında aktararak HGT'yi kolaylaştırabilir. Ayrıca membran kesecikleri, Gram-negatif bakterilerde QS faktörlerinin taşınması yoluyla, QS'nin konjugasyon,

transformasyon ve faj aktivasyonunda rol oynadığı için dolaylı yoldan HGT'yi desteklemektedir (12,14-17).

HÜCRELERİN KALICI HÜCRE DİRENCİ

Biyofilmin alt kısımlarında bazı bakteri hücreleri uykuda gibi bölünmeden spor benzeri bir durumda yaşarlar. Uykuda olan bu hücreler antibiyotiklerden kaçınırlar ve bu da onları antibiyotik tedavisine karşı oldukça dirençli hale getirir. Bu hücreler uyku periyodundan çıktıklarında ve bölünmeye başladıklarında normal antibiyotik duyarlılığına geri dönmektedir (12,14-17).

ENZİM BİRİKİMİ İLE DİRENÇ

Bakterilerin ürettiği beta-laktamazlar ve aminoglikozit modifiye edici enzimler gibi enzimler; biyofilm matrisinde birikerek antimikrobiyal ajanlara karşı koruyucu bir bariyer sağlar (12,14-17).

SONUÇ

Sonuç olarak; biyofilm oluşumu çok aşamalı bir süreçtir ve bu yapının temelini ekstrasellüler polimerik matriks oluşturur. Klinikte genellikle kronik enfeksiyona ve nükse sebep olurlar. Tıbbi cihazlarla ilişkili enfeksiyonlarda, kronik yara enfeksiyonlarında, kronik akciğer enfeksiyonlarında rol oynarlar. Biyofilmler, antimikrobiyal dirençte oldukça önemli bir yere sahiptir. Biyofilmler bakterilerin antibiyotiklere karşı direncini artırmasında fiziksel bariyer etkisi, mikroortamlarından kaynaklanan direnç, yatay gen transferi, hücrelerin kalıcı hücre direnci ve enzim birikimi ile oluşan direnç rol oynar.

KAYNAKÇA

1. Flemming HC, Wuertz S. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. Nat Rev Microbiol. 2019 Apr;17(4):247-260. doi: 10.1038/s41579-019-0158-9
2. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. Annu Rev Microbiol. 1987;41:435-64. doi: 10.1146/annurev.mi.41.100187.002251
3. Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. Nat Rev Microbiol. 2017 Dec;15(12):740-755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99
4. Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-based implant infections in orthopaedics. Adv Exp Med Biol. 2015;830:29-46. doi: 10.1007/978-3-319-11038-7_2
5. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nat Rev Microbiol. 2016 Aug 11;14(9):563-75. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94

6. Liu HY, Prentice EL, Webber MA. Mechanisms of antimicrobial resistance in biofilms. NPJ Antimicrob Resist. 2024;2(1):27. doi: 10.1038/s44259-024-00046-3
7. Mirzaei R, Ranjbar R. Hijacking host components for bacterial biofilm formation: An advanced mechanism. Int Immunopharmacol. 2022 Feb;103:108471. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108471
8. Perry EK and Tan MW. Bacterial biofilms in the human body: prevalence and impacts on health and disease. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2023;13:1237164. doi: 10.3389/fcimb.2023.1237164
9. Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Apr 6;13:1137947. doi: 10.3389/fcimb.2023.1137947
10. Thaarup IC, Iversen AKS, Lichtenberg M, Bjarnsholt T, Jakobsen TH. Biofilm Survival Strategies in Chronic Wounds. Microorganisms. 2022;10(4):775. doi: 10.3390/microorganisms10040775
11. Thaarup IC, Bjarnsholt T. Biofilms and Impaired Wound Healing: How Do We Detect the Presence of Biofilms in Chronic Wounds Non-invasively. 2023. In: Mani, R. (eds) Chronic Wound Management. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26110-7_10
12. Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, Høiby N. Tolerance and resistance of microbial biofilms. Nat Rev Microbiol. 2022 Oct;20(10):621-635. doi: 10.1038/s41579-022-00682-4
13. Watters C, Fleming D, Bishop D, KP Rumbough. Host responses to biofilm. Prog Mol Biol Transl 2016;142:193–239. doi.10.1016/bs.pmbts.2016.05.007
14. Ragupathi H, Pushparaj MM, Gopi SM, Govindarajan DK, Kandaswamy K. Biofilm matrix: a multifaceted layer of biomolecules and a defensive barrier against antimicrobials. Arch Microbiol. 2024 Oct 14;206(11):432. doi: 10.1007/s00203-024-04157-3
15. Omwenga EO, Awuor SO. The Bacterial Biofilms: Formation, Impacts, and Possible Management Targets in the Healthcare System. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2024 Dec 16;2024:1542576. doi: 10.1155/cjid/1542576
16. Shree P, Singh CK, Sodhi KK, Surya JN, Singh DK. Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. Medicine in Microecology. 2023;16:100084. doi.10.1016/j.medmic.2023.100084
17. Yang S, Li X, Cang W, Mu D, Ji S, An Y, Wu R, Wu J. Biofilm tolerance, resistance and infections increasing threat of public health. Microb Cell. 2023 Sep 26;10(11):233-247. doi: 10.15698/mic2023.11.807

Bölüm 4

ANTİBİYOTİK DİRENCİ, BİYOFİLM VE KONAK FİZYOLOJİSİ: ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE YENİ SAVAŞ ALANI

Zeynep AYAYDIN[1]
Seda UĞRAŞ[2]

GİRİŞ

Antibiyotiklerin keşfi, enfeksiyon hastalıkları tedavisinde tıbbın en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur. Bununla birlikte antibiyotiklerin yaygın ve kimi zaman uygunsuz kullanımı, dirençli bakterilerin seçilimi, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların artışı, yoğun bakım uygulamaları, invaziv cihaz kullanımı ve küresel hareketlilik antimikrobiyal direnci hızlandırmıştır. Antimikrobiyal direnç artık yalnızca mikrobiyolojik bir laboratuvar bulgusu değil; cerrahi, transplantasyon, onkoloji, yoğun bakım, neonatoloji ve kronik hastalık yönetimini doğrudan etkileyen sistemik bir halk sağlığı sorunudur (1,2).

Antibiyotik direnci çoğu zaman hedef değişikliği, enzimatik inaktivasyon, efluks pompa aktivitesi, geçirgenlik azalması veya metabolik yolakların yeniden düzenlenmesi gibi moleküler mekanizmalarla açıklanmaktadır. Ancak klinikte tedavi başarısızlığı yalnızca kalıtsal direnç genleriyle sınırlı değildir. Enfeksiyon bölgesinde mikroorganizmaların biyofilm hâlinde organize olması, antibiyotiklerin etkili konsantrasyonda hedefe ulaşmasını güçleştiren fiziksel ve fizyolojik koşullar oluşturabilmektedir. Biyofilm içindeki hücreler büyüme hızı, metabolik aktivite, oksijen kullanımı, besin erişimi ve stres yanıtları açısından heterojen özellikler göstermektedir (3,4,5).

Bu bölümün temel yaklaşımı, enfeksiyon tedavisinde "bakteri-antibiyotik" ikilisinin ötesine geçerek "bakteri - biyofilm - konak mikroçevresi - immün yanıt - antibiyotik" bütünlüğünü değerlendirmektir. Çünkü bakterinin direnç

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, zeynepayaydin@artuklu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4701-1212

[2] Doç. Dr., Mardin Artuklu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji AD, sedaugras@hotmail.com ORCID: 0000-0002-5768-7611

DOI: 10.37609/akya.4418.c21051

mekanizması kadar, enfekte dokunun oksijenlenmesi, pH değeri, bağışıklık hücrelerinin metabolik durumu, inflamasyonun şiddeti, biyofilm matriksinin yapısı ve antibiyotik duyarlılık testinin hangi biyolojik koşulları modellediği de tedavi sonucunu etkileyebilmektedir (6,7).

1. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: GÜNCEL KÜRESEL TABLO

Antimikrobiyal direnç, bakterilerin antibiyotiklerin öldürücü veya çoğalmayı durdurucu etkilerinden kaçabilmesi olarak tanımlanabilmektedir. Direnç kromozomal mutasyonlar, plazmidler, transpozonlar, integronlar ve diğer mobil genetik elementler aracılığıyla gelişebilmekte ve bakteriler arasında yatay gen transferi ile yayılabilmektedir. Güncel moleküler çalışmalar, antibiyotik direncinin yalnızca tek bir gen veya tek bir mekanizma üzerinden değil; geçirgenlik azalması, ilaç hedefinin değişmesi, ilacın enzimatik yıkımı, efluks pompaları, metabolik bypass ve stres yanıtlarının birlikte çalışmasıyla ortaya çıktığını göstermektedir (3).

Küresel ölçekte antimikrobiyal direnç yükü, mortalite ve morbidite açısından giderek daha belirgin hale gelmektedir. 2019 verilerine dayanan geniş kapsamlı analizlerde bakteriyel antimikrobiyal direncin dünya genelinde milyonlarca ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu analizler, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar ve idrar yolu enfeksiyonlarında dirençli patojenlerin önemli klinik yük oluşturduğunu ortaya koymuştur (1).

2021 verilerine dayanan ve 2050'ye yönelik tahminler içeren yeni küresel analizler, antimikrobiyal direncin gelecekte daha büyük bir sağlık ve ekonomik yük oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bu tablo yalnızca yeni antibiyotik geliştirilmesini değil; antibiyotik koruma programlarını, hızlı tanı sistemlerini, enfeksiyon kontrolünü, aşılamayı, biyofilm odaklı tedavi stratejilerini ve konak-yönelimli yaklaşımları birlikte gerektirmektedir (2).

Klinik açıdan en önemli sorunlardan biri, laboratuvarda duyarlı görünen bir bakterinin hastada tedaviye beklenen yanıtı vermemesidir. Bu durum bazen farmakokinetik/farmakodinamik uyumsuzlukla, bazen enfeksiyon odağına antibiyotik geçişinin yetersizliğiyle, bazen de biyofilm, persister hücreler ve konak mikroçevresiyle ilişkilidir. Bu nedenle antimikrobiyal direnç kavramının yalnızca genotipik veya planktonik fenotipik dirençle sınırlandırılması klinik gerçekliği eksik yansıtabilmektedir (4,8).

Antimikrobiyal dirençle mücadelede temel hedef, yalnızca dirençli mikroorganizmayı tanımlamak değil, enfeksiyonun biyolojik bağlamını da çözümlemektir. Biyofilm ilişkili enfeksiyonlar bu bağlamda özel önem taşımaktadır. Çünkü antibiyotik toleransı, kronikleşme, nüks, cerrahi müdahale gereksinimi ve cihaz çıkarma ihtiyacı gibi sonuçlarla yakından ilişkilidir (9,10).

2. BİYOFİLM OLUŞUMU VE KLİNİK ÖNEMİ

Biyofilm, mikroorganizmaların canlı veya cansız yüzeylere tutunarak ekstraselüler polimerik matriks içinde organize oldukları, yapısal ve işlevsel olarak heterojen mikrobiyal topluluk olarak tanımlanabilmektedir. Biyofilm matriksi polisakkaritler, proteinler, ekstraselüler DNA, lipitler, iyonlar ve su kanallarından oluşabilmektedir. Bu matriks, mikroorganizmaları yalnızca fiziksel olarak korumakla kalmamakta; besin dağılımını, atık ürünlerin uzaklaştırılmasını, hücresel iletişimi ve antibiyotik etkisini de düzenlemektedir (9,10).

Biyofilm oluşumu genel olarak başlangıç tutunması, geri dönüşümsüz adezyon, mikrokoloni oluşumu, olgunlaşma ve dispersiyon basamaklarıyla açıklanmaktadır. İlk tutunma bakteriyel yüzey yapıları, pili, fimbria, adezinler, hücre yüzeyi hidrofobisitesi ve çevresel koşullarla ilişkilidir. Olgun biyofilmde mikroorganizmalar tekdüze bir tabaka oluşturmamakta; oksijen, pH, besin, metabolit ve sinyal molekülü gradyanlarının belirlediği heterojen mikroalanlar meydana gelmektedir (5).

Biyofilmin klinik önemi, antibiyotiklere ve immün yanıta karşı yüksek toleransla ilişkilidir. Bu tolerans genetik dirençten farklıdır. Biyofilm içindeki mikroorganizmalar aynı genomik yapıya sahip olsalar bile, yavaş büyüme, metabolik baskılanma, stres yanıtı aktivasyonu, matriks bariyeri ve persister hücre oluşumu nedeniyle antibiyotiklere karşı planktonik hücrelerden çok daha dayanıklı davranabilmektedir (4,11).

Persister hücreler, kalıcı genetik direnç taşımadan antibiyotik varlığında geçici olarak hayatta kalabilen, genellikle düşük metabolik aktiviteye sahip hücre alt popülasyonlarıdır. Bu hücreler tedavi sonrası yeniden çoğalarak enfeksiyonun nüks etmesine katkı sağlayabilmektedir. Biyofilm yapısı persister hücrelerin korunmasına uygun bir mikroçevre oluşturduğundan, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlarda persister biyolojisi önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (11).

Biyofilm içinde bakteriler arasında "quorum sensing" olarak adlandırılan hücre yoğunluğuna bağımlı iletişim mekanizmaları çalışabilmektedir. Quorum

sensing, virülans faktörlerinin üretimi, matriks sentezi, motilite, dispersiyon, enzim üretimi ve antibiyotik toleransı gibi süreçleri düzenleyebilmektedir. Bu nedenle quorum sensing inhibitörleri, antibiyotiklerin yerine geçecek doğrudan öldürücü ajanlar olmaktan çok, biyofilm davranışını zayıflatabilecek yardımcı stratejiler olarak araştırılmaktadır (12).

Klinik biyofilm kavramı, yalnızca mikroskobik olarak yüzeye yapışmış bakterileri ifade etmemektedir. Hastada kronikleşen, tedaviye dirençli, nüks eden, cihaz veya doku yüzeyiyle ilişkili, düşük dereceli inflamasyonla seyreden ve klasik kültür-duyarlılık sonuçlarıyla tam açıklanamayan enfeksiyonlar biyofilm bağlamında değerlendirilmelidir (9).

3. KATETER, PROTEZ, KRONİK YARA VE AKCİĞER ENFEKSİYONLARINDA BİYOFİLM

Biyofilm ilişkili enfeksiyonların en tipik örneklerinden biri kateter ilişkili enfeksiyonlardır. Üriner kateterler, santral venöz kateterler ve diğer invaziv cihazlar, bakterilerin tutunması için uygun yüzeyler sağlamaktadır. Kateter yüzeyinde gelişen biyofilm, mikroorganizmaların antibiyotiklerden ve konak immün yanıtından korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında yalnızca antibiyotik tedavisi her zaman yeterli olmayabilmekte; cihaz yönetimi, çıkarma veya değiştirme kararı klinik stratejinin önemli parçası olmaktadır (13).

Üriner sistemde biyofilm oluşumu özellikle Proteus mirabilis gibi üreaz üreten mikroorganizmalarla ilişkili olabilmektedir. Bu bakteri, kateter yüzeyinde kristalin biyofilm oluşturabilmekte; idrar pH'sındaki değişiklikler, mineral çökmesi ve kateter tıkanması tedaviyi güçleştirebilmektedir. Bu örnek, biyofilm enfeksiyonlarında mikrobiyal metabolizma ile konak sıvı kimyasının birlikte tedavi sonucunu belirlediğini göstermesi açısından önemlidir (14).

Protez eklem enfeksiyonları, biyofilm biyolojisinin klinik önemini açık biçimde gösteren diğer bir alandır. Protez yüzeyine tutunan bakteriler, düşük metabolik aktiviteye sahip biyofilm toplulukları oluşturabilmekte ve inflamatuvar yanıtı kronikleştirebilmektedir. Bu enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi sıklıkla cerrahi debridman, protez değişimi veya implant yönetimiyle birlikte planlanmaktadır. Çünkü biyofilm matriksi ve implant yüzeyi, antibiyotiklerin tek başına eradikasyon kapasitesini sınırlayabilmektedir (15).

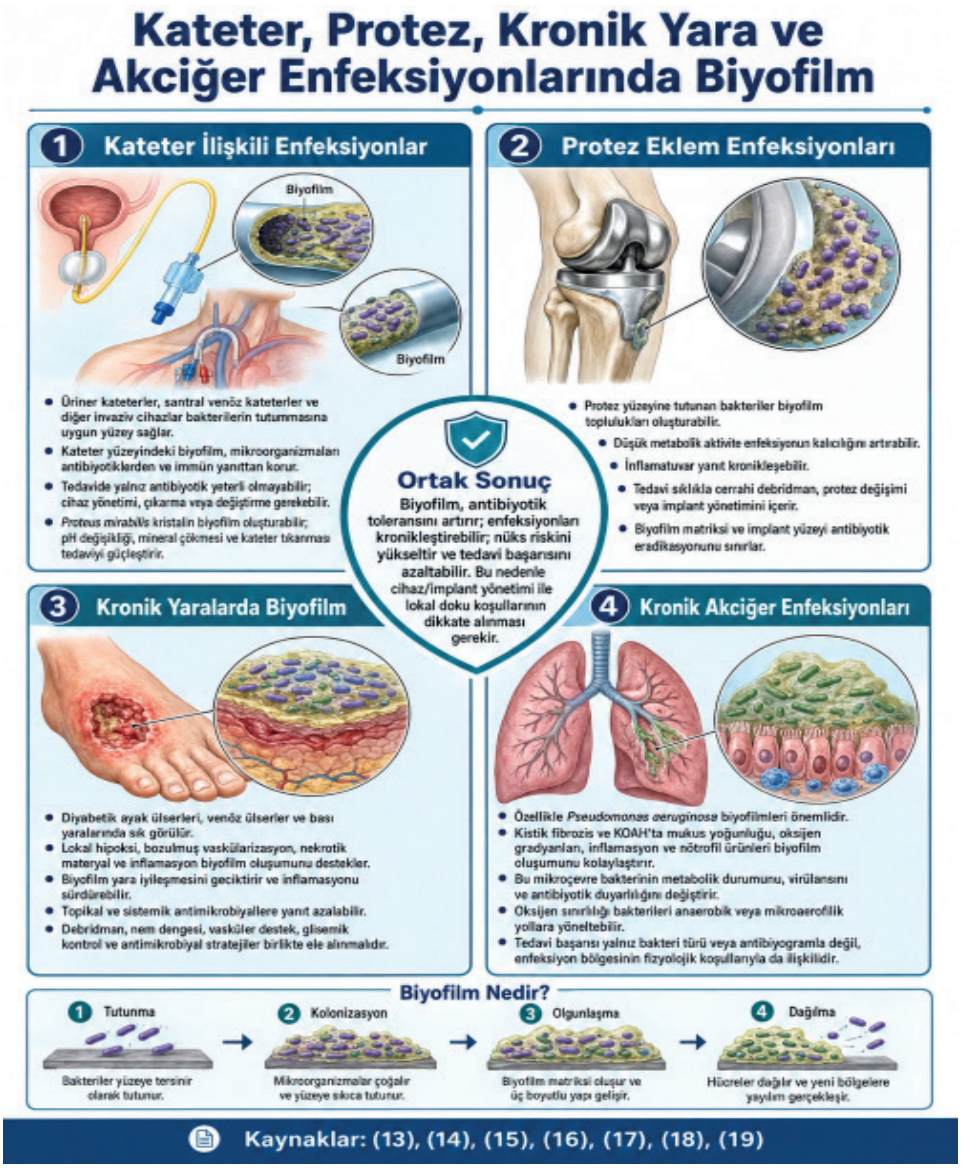
Kronik yaralar, biyofilm enfeksiyonlarının doku fizyolojisiyle en karmaşık ilişkiler kurduğu alanlardan biridir. Diyabetik ayak ülserleri, venöz ülserler ve bası

yaralarında lokal hipoksi, bozulmuş vaskülarizasyon, tekrarlayan doku hasarı, nekrotik materyal, inflamasyon ve mikrobiyal çeşitlilik biyofilm oluşumunu destekleyebilmektedir. Kronik yara biyofilmleri yara iyileşmesini geciktirebilmekte, inflamasyonu sürdürebilmekte ve topikal ya da sistemik antimikrobiyallere yanıtı azaltabilmektedir (16,17).

Yara mikrobiyotası, yalnızca patojenlerin varlığı ile değil, mikrobiyal topluluk yapısı, türler arası etkileşimler ve konak dokusuyla kurduğu ilişki ile değerlendirilmelidir. Biyofilm oluşturan mikroorganizmalar, yara yatağında bağışıklık hücrelerinin etkinliğini azaltabilmekte, epitelizasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunu geciktirebilmekte, inflamatuvar ortamı uzatabilmektedir. Bu nedenle kronik yara tedavisinde debridman, nem dengesi, vasküler destek, glisemik kontrol ve antimikrobiyal stratejiler birlikte ele alınmalıdır (17).

Kronik akciğer enfeksiyonları, özellikle Pseudomonas aeruginosa biyofilmleri açısından dikkat çekicidir. Kistik fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumlarda mukus yoğunluğu, oksijen gradyanları, inflamasyon, nötrofil ürünleri ve lokal besin koşulları P. aeruginosa'nın biyofilm benzeri topluluklar oluşturmasını kolaylaştırabilmektedir. Bu mikroçevre, bakterinin metabolik durumunu, virülansını ve antibiyotik duyarlılığını değiştirebilmektedir (18).

Akciğer biyofilmlerinde oksijen sınırlılığı, bakterilerin anaerobik veya mikroaerofilik metabolik yollara yönelmesine neden olabilmektedir. Oksijen gradyanları antibiyotiklerin etkinliğini değiştirebilmektedir. Örneğin bazı antibiyotiklerin etkinliği aktif büyüyen ve oksidatif metabolizması yüksek hücrelerde daha belirgin olabilmektedir. Bu nedenle akciğer biyofilmlerinde tedavi başarısı, yalnızca bakterinin türü veya antibiyogramı ile değil, enfeksiyon bölgesinin fizyolojik koşullarıyla da ilişkilidir (19). Şekil 1'de kateter, protez, kronik yara ve akciğer enfeksiyonlarında biyofilmin önemi gösterilmiştir.



Şekil 1. Kateter, Protez, Kronik Yara ve Akciğer Enfeksiyonlarında Biyofilm

4. KONAK MİKROÇEVRESİ: HİPOKSİ, PH, SICAKLIK, İYON DENGESİ, BESİN KISITLILIĞI

Enfeksiyon bölgesi, laboratuvar besiyerlerinden çok farklı bir biyolojik ortamdır. Doku oksijenlenmesi, inflamasyon, nekroz, pH, sıcaklık, iyon konsantrasyonları,

serum proteinleri, immün hücre ürünleri ve besin erişimi bakterilerin fizyolojisini belirlemektedir. Bu nedenle aynı bakteri türü farklı dokularda farklı metabolik durumlar ve antibiyotik duyarlılık profilleri gösterebilmektedir (7).

Hipoksi, biyofilm enfeksiyonlarında en önemli mikroçevresel faktörlerden biridir. Olgun biyofilmlerde dış tabakalardaki hücreler oksijene daha fazla erişirken derin tabakalardaki hücreler oksijen sınırlılığına maruz kalabilmektedir. Hipoksik bölgelerde bakteri büyüme hızı azalabilmekte, enerji metabolizması değişebilmekte ve antibiyotiklerin öldürücü etkisi zayıflayabilmektedir. Bu durum özellikle aminoglikozidler ve hücre duvarı sentezini hedefleyen ajanlar gibi metabolik aktiviteye duyarlı antibiyotiklerin etkinliğini etkileyebilmektedir (5,19).

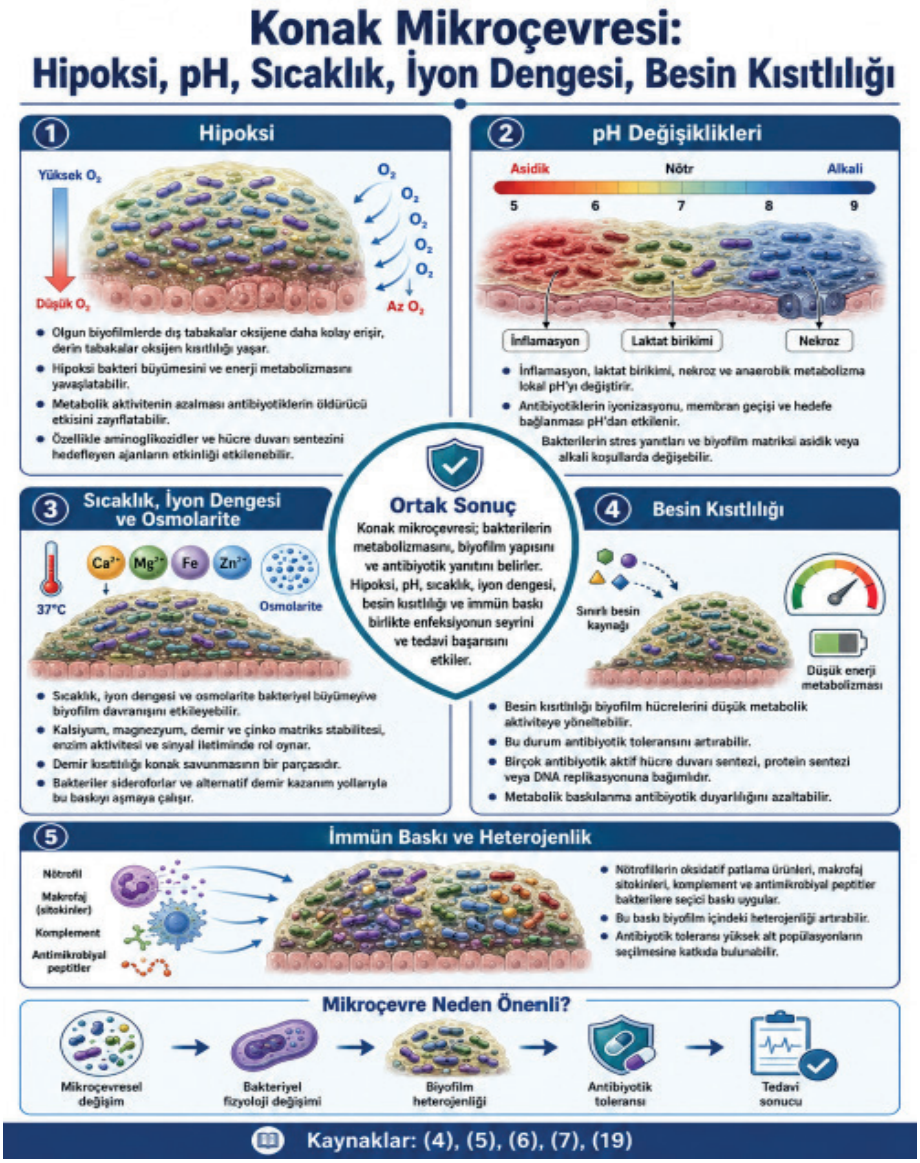
pH değişiklikleri de enfeksiyon tedavisinde önemlidir. İnflamatuvar dokularda laktat birikimi, nekroz, anaerobik metabolizma ve immün hücre aktivitesi lokal pH'yı değiştirebilmektedir. Antibiyotiklerin iyonizasyon durumu, membran geçişi ve hedefe bağlanması pH'dan etkilenebilmektedir. Benzer şekilde bakterilerin stres yanıtları ve biyofilm matriksinin yapısı da asidik veya alkali koşullarda değişebilmektedir (7).

Sıcaklık, iyon dengesi ve osmolarite bakteriyel büyümeyi ve biyofilm davranışını etkileyen diğer faktörlerdir. Kalsiyum, magnezyum, demir ve çinko gibi iyonlar matriks stabilitesi, enzim aktivitesi, sinyal iletimi ve konak-patojen etkileşimlerinde rol oynayabilir. Demir kısıtlılığı, konak bağışıklığının "nutritional immunity" olarak adlandırılan savunma mekanizmalarından biridir; buna karşılık bakteriler sideroforlar ve alternatif demir kazanım yollarıyla bu sınırlamayı aşmaya çalışır (6).

Besin kısıtlılığı, biyofilm hücrelerinin düşük metabolik aktiviteye geçmesine neden olabilir. Bu durum bakteriyi antibiyotiklere karşı daha toleran hâle getirebilir. Çünkü birçok antibiyotik aktif hücre duvarı sentezi, protein sentezi veya DNA replikasyonu gibi süreçlere bağımlı etki gösterir. Metabolik olarak baskılanmış hücrelerde bu hedef süreçlerin yavaşlaması, antibiyotik duyarlılığını azaltabilir (4,5).

Konak mikroçevresi aynı zamanda immün yanıt tarafından da şekillendirilir. Nötrofillerin oksidatif patlama ürünleri, makrofajların sitokinleri, komplement bileşenleri ve antimikrobiyal peptitler bakterilere seçici baskı uygular. Bu baskı, biyofilm içindeki heterojenliği artırabilir ve antibiyotik toleransı yüksek alt popülasyonların seçilmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle enfeksiyon mikroçevresi, tedavinin pasif sahnesi değil, aktif belirleyicisidir (6). Şekil 2'de

konak mikroçevresini oluşturan hipoksi, pH, sıcaklık, iyon dengesi ve besin kısıtlılığı gibi durumlar gösterilmiştir.



Şekil 2. Konak Mikroçevresi: Hipoksi, pH, Sıcaklık, İyon Dengesi, Besin Kısıtlılığı

5. İMMÜNOMETABOLIZMA: ENFEKSİYONDA GLİKOLİZ, TCA DÖNGÜSÜ, OKSİDATİF FOSFORİLASYON

İmmünometabolizma, bağışıklık hücrelerinin işlevleri ile enerji metabolizması arasındaki ilişkiyi inceleyen alandır. Enfeksiyon sırasında makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler metabolik yeniden programlanma geçirmektedir. Bu yeniden programlanma, hücrelerin sitokin üretimi, fagositoz, antijen sunumu, reaktif oksijen türleri üretimi ve doku onarımına katılımını belirlemektedir (6,20).

Klasik olarak aktive olmuş inflamatuvar makrofajlar, hızlı enerji ve biyosentetik ara ürün gereksinimi nedeniyle glikolize yönelme eğilimindedir. Bu durumda glukoz alımı artar, laktat üretimi yükselmekte ve TCA döngüsünün bazı basamaklarında yeniden düzenlenmeler ortaya çıkmaktadır. İtaconate, süksinat ve sitrat gibi metabolitler yalnızca enerji metabolizmasının ara ürünleri değil, aynı zamanda inflamatuvar sinyalleşmeyi düzenleyen moleküllerdir (20).

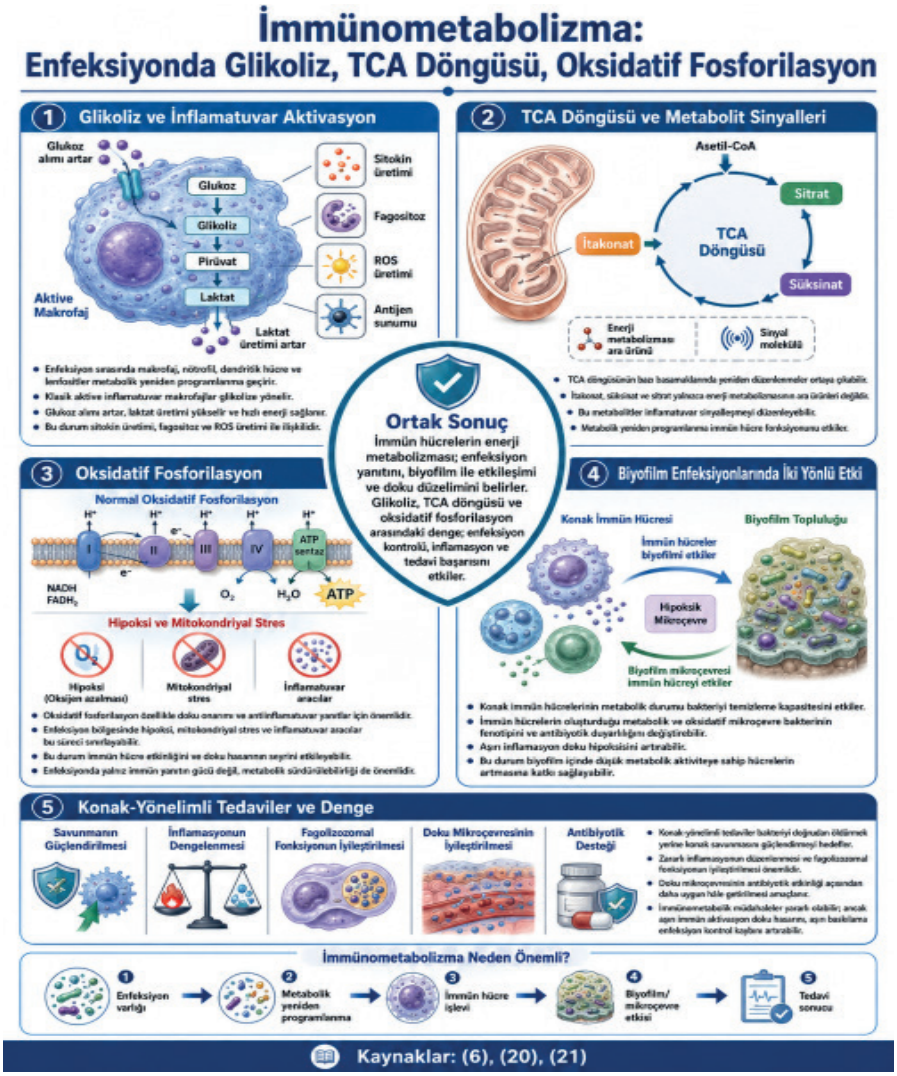
Oksidatif fosforilasyon ise özellikle doku onarımı, antiinflamatuvar yanıtlar ve uzun süreli hücresel işlevler açısından önemlidir. Enfeksiyon bölgesinde hipoksi, mitokondriyal stres ve inflamatuvar aracılar oksidatif fosforilasyonu sınırlayabilmektedir. Bu durum immün hücrelerin etkinliğini ve doku hasarının seyrini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla enfeksiyonda immün yanıtın gücü kadar, bu yanıtın metabolik sürdürülebilirliği de önemlidir (6).

Biyofilm enfeksiyonlarında immünometabolizma iki yönlü önem taşımaktadır. Birincisi, konak immün hücrelerinin metabolik durumu bakteriyi temizleme kapasitesini etkilemektedir. İkincisi, immün hücrelerin oluşturduğu metabolik ve oksidatif mikroçevre bakterinin fenotipini ve antibiyotik duyarlılığını değiştirebilmektedir. Örneğin aşırı inflamasyon, doku hipoksisini derinleştirerek biyofilm içindeki düşük metabolik aktiviteye sahip hücrelerin artmasına katkı sağlayabilmektedir (6).

Konak-yönelimli tedaviler bu noktada önem kazanmektadır. Bu yaklaşımlar bakteriyi doğrudan öldürmek yerine, konak savunmasını güçlendirmeyi, zararlı inflamasyonu düzenlemeyi, fagolizozomal fonksiyonu iyileştirmeyi veya doku mikroçevresini antibiyotik etkinliği açısından daha uygun hâle getirmeyi hedeflemektedir. Fagolizozom yolunun modülasyonu, hücre içi bakteriyel enfeksiyonlarda ve kronik inflamatuvar enfeksiyonlarda araştırılan önemli stratejilerden biridir (21).

İmmünometabolizma enfeksiyon tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır. Antibiyotikler bakteriyel hedefleri baskılarken, immünometabolik müdahaleler konak yanıtını yeniden dengeleyebilmektedir.

Ancak bu yaklaşım dikkat gerektirmektedir. Çünkü aşırı immün aktivasyon doku hasarını artırabilmekte, aşırı baskılama ise enfeksiyon kontrolünü bozabilmektedir. Bu nedenle immünometabolik hedefler, patojen türü, enfeksiyon odağı, konak bağışıklık durumu ve tedavi zamanlamasıyla birlikte değerlendirilmelidir (6,20). Şekil 3'te immünometabolizma içinde yer alan enfeksiyonda glikoliz, TCA Döngüsü ve oksidatif fosforilasyon gösterilmiştir.



Şekil 3. İmmünometabolizma: Enfeksiyonda Glikoliz, TCA Döngüsü, Oksidatif Fosforilasyon

6. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ NEDEN HER ZAMAN KLİNİĞİ YANSITMAZ?

Antibiyotik duyarlılık testleri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının temel işlevlerinden biridir. Disk difüzyon, broth mikrodilüsyon, gradient testler ve otomatik sistemler gibi yöntemler, izole edilen mikroorganizmanın belirli antibiyotiklere karşı duyarlı, orta duyarlı veya dirençli olarak sınıflandırılmasına yardımcı olmaktadır. Bu testler antimikrobiyal tedavi seçimini yönlendirmede vazgeçilmezdir (22).

Bununla birlikte standart duyarlılık testleri çoğunlukla planktonik, hızlı çoğalan ve besin açısından zengin in vitro koşullarda büyüyen bakterilere dayanmaktadır. Klinik enfeksiyonlarda ise bakteriler biyofilm içinde, dokuların hipoksik ve besin kısıtlı bölgelerinde, immün baskı altında veya cihaz yüzeylerinde bulunabilmektedir. Bu nedenle standart testlerde duyarlı görünen bir izolat, biyofilm ilişkili enfeksiyonda beklenen klinik yanıtı vermeyebilmektedir (8,23).

Biyofilm duyarlılık testlerinin amacı, planktonik minimum inhibitör konsantrasyonun ötesinde biyofilm içindeki hücrelerin antibiyotiklere yanıtını değerlendirmektir. Ancak bu testlerin standardizasyonu güçtür. Biyofilm yaşı, yüzey tipi, akış koşulları, inokulum yoğunluğu, kullanılan besiyeri, oksijen düzeyi, matriks yapısı ve ölçüm yöntemi sonuçları etkileyebilmektedir. Bu nedenle biyofilm duyarlılık testleri araştırma ve özel klinik değerlendirme açısından değerli olmakla birlikte, rutin laboratuvar kullanımında henüz tüm enfeksiyon türleri için standartlaşmış değildir (8).

Konak mikroçevresi de duyarlılık testlerinin klinik yansıtıcılığını sınırlamaktadır. Enfeksiyon bölgesinde pH, oksijen, iyon konsantrasyonu, serum proteinleri, immün hücre ürünleri ve antibiyotik penetrasyonu laboratuvar koşullarından farklıdır. Bu fark, antibiyotiğin bakteriye ulaşmasını, hücre içine girişini, hedefe bağlanmasını veya bakterisidal aktivitesini değiştirebilmektedir. Bu nedenle gelecekte duyarlılık testlerinin yalnızca bakteri türünü değil, enfeksiyonun biyolojik yaşam tarzını ve konak mikroçevresini de daha iyi modellemesi gerekecektir (7).

Tedavi başarısını belirleyen bir diğer unsur farmakokinetik ve farmakodinamiktir. Antibiyotiğin serumda yeterli düzeye ulaşması, enfeksiyon odağında yeterli konsantrasyon oluşturduğu anlamına gelmeyebilmektedir. Kemik, protez yüzeyi, nekrotik doku, apse, kronik yara yatağı veya yoğun mukus içeren akciğer sekresyonları antibiyotik dağılımını sınırlayabilmektedir. Bu nedenle klinik yorumda duyarlılık sonucu; enfeksiyon odağı, biyofilm olasılığı, kaynak

kontrolü, cerrahi gereksinim ve konak faktörleriyle birlikte değerlendirilmelidir (8,23).

Klasik antibiyogramın klinik değerini azaltan bu sınırlılıklar, antibiyogramı gereksiz kılmaz. Aksine, antibiyogram temel bir başlangıç noktasıdır. Ancak biyofilm ilişkili, kronik veya cihaz ilişkili enfeksiyonlarda antibiyogram sonucu mutlak tedavi garantisi olarak değil, klinik bağlam içinde yorumlanması gereken mikrobiyolojik veri olarak değerlendirilmelidir (22).

7. YENİ YAKLAŞIMLAR: ANTİ-BİYOFİLM TEDAVİLER, FAJ TEDAVİSİ, QUORUM SENSİNG İNHİBİTÖRLERİ, KONAK-YÖNELİMLİ TEDAVİLER

Antimikrobiyal direnç ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlarla mücadelede yeni yaklaşımlar, tek başına yeni antibiyotik geliştirmekten daha geniş bir strateji gerektirmektedir. Anti-biyofilm tedaviler matriksin zayıflatılması, adezyonun engellenmesi, dispersiyonun indüklenmesi, persister hücrelerin hedeflenmesi, antibiyotik penetrasyonunun artırılması veya biyofilm içindeki metabolik sessizliğin kırılması gibi hedeflere yönelebilmektedir (24).

Anti-biyofilm stratejiler arasında enzimatik matriks parçalama, ekstraselüler DNA'yı hedefleyen yaklaşımlar, yüzey kaplamaları, antimikrobiyal peptitler, nanopartikül temelli taşıyıcı sistemler ve kombinasyon tedavileri yer almaktadır. Ancak bu yaklaşımların klinik kullanıma taşınması için biyogüvenlik, doku toksisitesi, hedef seçiciliği, antibiyotiklerle etkileşim ve direnç gelişimi gibi konuların dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (24).

Faj tedavisi, bakteriyofajların bakterileri enfekte ederek çoğalması ve bakteriyel hücreleri lizise uğratması prensibine dayanmaktadır. Fajlar hedef bakteriye özgüllükleri nedeniyle teorik olarak mikrobiyotaya daha sınırlı zarar verebilmektedir. Biyofilm enfeksiyonlarında fajların matrikse penetrasyonu, bakteriyel reseptör çeşitliliği, konak immün yanıtı ve faj direnç gelişimi tedavi başarısını etkileyebilmektedir. Endolizinler ise bakteriyel hücre duvarını parçalayan faj kaynaklı enzimler olarak antibiyotiklere alternatif veya yardımcı ajanlar şeklinde araştırılmaktadır (25).

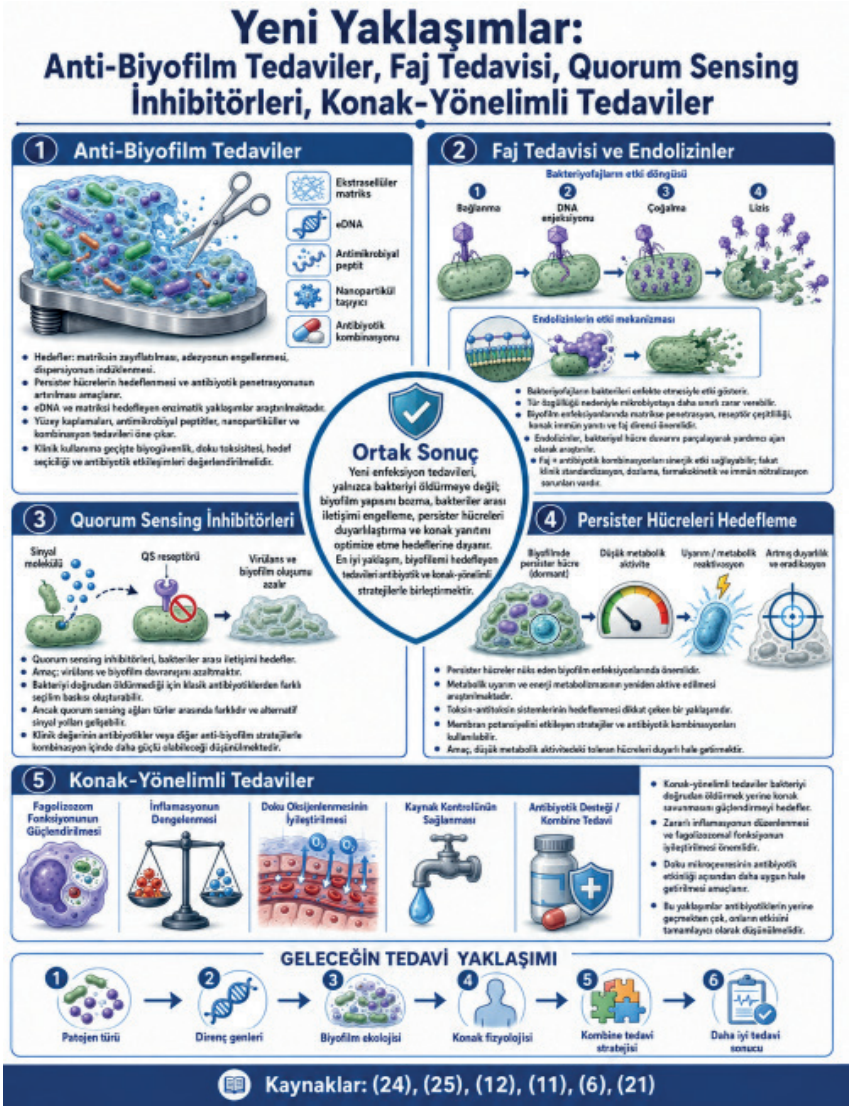
Faj ve antibiyotik kombinasyonları, biyofilm enfeksiyonlarında sinerjik etki potansiyeli nedeniyle dikkat çekmektedir. Ancak bu alanda klinik standardizasyon henüz sınırlıdır. Faj seçimi, dozlama, uygulama yolu, farmakokinetik özellikler, immün nötralizasyon, regülasyon ve kişiye özgü faj kokteyli hazırlama gibi sorunlar çözülmesi gereken başlıklardır (25).

Quorum sensing inhibitörleri, bakteriler arası sinyal iletişimini hedefleyerek virülans ve biyofilm davranışını zayıflatmayı amaçlamaktadır. Bu yaklaşım bakteriyi doğrudan öldürmediği için klasik antibiyotiklere göre farklı seçilim baskısı oluşturabilmektedir. Bununla birlikte quorum sensing ağları türler arasında farklılık göstermekte ve bakteriler alternatif sinyal yolları geliştirebilmektedir. Bu nedenle quorum sensing inhibitörlerinin klinik değeri, antibiyotikler veya diğer anti-biyofilm stratejilerle kombinasyon içinde daha gerçekçi görünmektedir (12).

Persister hücreleri hedefleyen stratejiler de önemlidir. Metabolik uyarım, enerji metabolizmasının yeniden aktive edilmesi, toksin-antitoksin sistemlerinin hedeflenmesi, membran potansiyelini etkileyen yaklaşımlar ve antibiyotik kombinasyonları persister hücre biyolojisini hedefleyen araştırma alanlarıdır. Bu yaklaşımlar özellikle nüks eden biyofilm enfeksiyonlarında önem taşımaktadır (11).

Konak-yönelimli tedaviler, enfeksiyonun yalnızca bakteriyel yönünü değil, konak savunmasının etkinliğini ve doku mikroçevresini düzenlemeyi hedeflemektedir. Fagolizozom fonksiyonunun güçlendirilmesi, inflamasyonun dengelenmesi, immün hücre metabolizmasının modülasyonu, doku oksijenlenmesinin iyileştirilmesi ve kaynak kontrolünün sağlanması bu başlık altında değerlendirilebilmektedir. Bu yaklaşımlar antibiyotiklerin yerine geçmekten çok, antibiyotiklerin etkisini destekleyebilecek tamamlayıcı stratejiler olarak görülmelidir (6,21).

Geleceğin enfeksiyon tedavisi, mikroorganizmanın türünü, direnç genlerini, biyofilm oluşturma kapasitesini, enfeksiyon odağının mikroçevresini, konak immünometabolik durumunu ve antibiyotik farmakodinamiğini birlikte analiz eden bütüncül bir yaklaşıma dayanacaktır. Bu nedenle "yeni savaş alanı" yalnızca bakterinin genomu değil, aynı zamanda bakterinin yaşadığı biyofilm ekolojisi ve konak fizyolojisidir. Şekil 4'te anti-biyofilm tedaviler, faj tedavisi, quorum sensing inhibitörleri ve konak-yönelimli tedaviler gibi yeni tedavi yaklaşımları gösterilmiştir.



Şekil 4. Yeni Yaklaşımlar: Anti-Biyofilm Tedaviler, Faj Tedavisi, Quorum Sensing İnhibitörleri, Konak-Yönelimli Tedaviler

SONUÇ

Antimikrobiyal direnç, biyofilm ve konak fizyolojisi enfeksiyon tedavisinde birbirinden ayrı değerlendirilemeyecek üç temel bileşendir. Direnç genleri bakterinin antibiyotiklere karşı moleküler savunmasını açıklarken, biyofilm yapısı ve konak mikroçevresi bu savunmayı klinikte daha karmaşık hale getirmektedir.

Hipoksi, pH değişiklikleri, besin kısıtlılığı, iyon dengesi, immün yanıt ve immünometabolik yeniden programlanma antibiyotik etkinliğini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmektedir.

Klasik antibiyotik duyarlılık testleri enfeksiyon yönetiminde vazgeçilmezdir. Ancak biyofilm ilişkili ve kronik enfeksiyonlarda tek başına klinik sonucu öngörmekte sınırlı kalabilmektedir. Bu nedenle antibiyogramın, enfeksiyon odağı, biyofilm olasılığı, kaynak kontrolü, cihaz varlığı ve konak faktörleriyle birlikte yorumlanması gerekmektedir.

Yeni tedavi yaklaşımları anti-biyofilm stratejiler, faj ve endolizin tedavileri, quorum sensing inhibitörleri, persister hücre hedefleri ve konak-yönelimli müdahaleler etrafında şekillenmektedir. Bu yaklaşımlar umut verici olmakla birlikte, klinik uygulamada standardizasyon, güvenlik, etkinlik ve uzun dönem sonuçlar açısından daha fazla kanıta ihtiyaç vardır. Enfeksiyon tedavisinin geleceği, patojen kadar konak mikroçevresini de hedefleyen disiplinlerarası bir yaklaşımı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226. doi:10.1016/S0140-6736(24)01867-1
3. Darby EM, Trampari E, Siasat P, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(5):280-295. doi:10.1038/s41579-022-00820-y
4. Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(10):621-635. doi:10.1038/s41579-022-00682-4
5. Jo J, Price-Whelan A, Dietrich LEP. Gradients and consequences of heterogeneity in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(10):593-607. doi:10.1038/s41579-022-00692-2
6. Chen YT, Lohia GK, Chen S, et al. Immunometabolic regulation of bacterial infection, biofilms, and antibiotic susceptibility. *Journal of Innate Immunity*. 2024;16(1):143-158. doi:10.1159/000536649
7. Garcia-Maset R, Chu V, Yuen N, et al. Effect of host microenvironment and bacterial lifestyles on antimicrobial sensitivity and implications for susceptibility testing. *NPJ Antimicrobials and Resistance*. 2025;3(1):42. doi:10.1038/s44259-025-00113-3
8. Coenye T. Biofilm antimicrobial susceptibility testing: Where are we and where should we be going? *Clinical Microbiology Reviews*. 2023;36(4):e00024-23. doi:10.1128/cmr.00024-23
9. Lichtenberg M, Coenye T, Parsek MR, et al. What's in a name? Characteristics of clinical biofilms. FEMS *Microbiology Reviews*. 2023;47(5):fuad050. doi:10.1093/femsre/fuad050
10. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, et al. Microbial biofilm: A review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms*. 2023;11(6):1614. doi:10.3390/microorganisms11061614

11. Khan F, Pham DTN, Tabassum N, et al. Treatment strategies targeting persister cell formation in bacterial pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*. 2020;46(6):665-688. doi:10.1080/1040841X.2020.1822278
12. Warrier A, Satyamoorthy K, Murali TS. Quorum-sensing regulation of virulence factors in bacterial biofilm. *Future Microbiology*. 2021;16:1003-1021. doi:10.2217/fmb-2020-0301
13. Werneburg GT. Catheter-associated urinary tract infections: Current challenges and future prospects. *Research and Reports in Urology*. 2022;14:109-133. doi:10.2147/RRU.S273663
14. Wasfi R, Hamed SM, Amer MA, et al. Proteus mirabilis biofilm: Development and therapeutic strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:414. doi:10.3389/fcimb.2020.00414
15. Staats A, Li D, Sullivan AC, et al. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. *Annals of Joint*. 2021;6:43. doi:10.21037/aoj-20-85
16. Cavallo I, Sivori F, Mastrofrancesco A, et al. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology.* 2024;13(2):109. doi:10.3390/biology13020109
17. Uberoi A, McCready-Vangi A, Grice EA. The wound microbiota: Microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2024;22(8):507-521. doi:10.1038/s41579-024-01035-z
18. Lichtenberg M, Jakobsen TH, Kühl M, et al. The structure-function relationship of Pseudomonas aeruginosa in infections and its influence on the microenvironment. *FEMS Microbiology Reviews.* 2022;46(5):fuac018. doi:10.1093/femsre/fuac018
19. Ren L, Yuan Y, Farea K, et al. The adaptability of Pseudomonas aeruginosa biofilm in oxygen-limited environments. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025;15:1655335. doi:10.3389/fcimb.2025.1655335
20. Galli G, Saleh M. Immunometabolism of macrophages in bacterial infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2021;10:607650. doi:10.3389/fcimb.2020.607650
21. Taya T, Teruyama F, Gojo S. Host-directed therapy for bacterial infections: Modulation of the phagolysosome pathway. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1227467. doi:10.3389/fimmu.2023.1227467
22. Gajic I, Kabic J, Kekic D, et al. Antimicrobial susceptibility testing: A comprehensive review of currently used methods. *Antibiotics.* 2022;11(4):427. doi:10.3390/antibiotics11040427
23. Di Bonaventura G, Pompilio A. In vitro antimicrobial susceptibility testing of biofilm-growing bacteria: Current and emerging methods. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2022;1369:33-51. doi:10.1007/5584_2021_641
24. Grooters KE, Ku JC, Richter DM, et al. Strategies for combating antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2024;14:1352273. doi:10.3389/fcimb.2024.1352273
25. Moghadam MT, Mohebi S, Sheikhi R, et al. Phage and endolysin therapy against antibiotics resistant bacteria: *From bench to bedside. MedComm*. 2025;6(7):e70280. doi:10.1002/mco2.70280

Bölüm 5

KARBAPENEM, GENİŞLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAM ve KOLİSTİN DİRENÇLİ *ESCHERICHIA COLI* ve *KLEBSIELLA PNEUMONIA*'ya TEK SAĞLIK KONSEPTİNDE PANORAMİK BAKIŞ

Elçin GÜNAYDIN[1]

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO), artan Antimikrobiyal Direnç (Antimicrobial Resistance; AMR) sorununu 21. yüzyılın üç büyük halk sağlığı sorunundan biri olarak görmekte, bu sorun nedeniyle sağlık harcamalarının arttığını, hastanede yatış sürelerinin uzadığını, tedavi başarısızlıklarının yaşandığını ve ölümlerin meydana geldiğini bildirmektedir (1-3). Ne yazık ki, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerinin çoklu ilaca dirençli (MDR), yaygın ilaca dirençli (XDR) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR) suşlarının, dünya çapında çok sayıda direnç mekanizmasına sahip olduğu tespit edilmiştir (*4).* Dünya şu anda, mevcut neredeyse tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkmasından kaynaklanan, korkutucu ve giderek artan bir tehditle karşı karşıyadır (*3*)

'Özellikle son yıllarda dünyada hızla artan antibiyotik direnç oranları, küresel sağlık, sürdürülebilir kalkınma, küresel ekonomi, ticaret ve ülkelerin istikrarı üzerinde etkili olup önümüzdeki dönemde de son derece önemli etkiler yaratacağına ilişkin tahmin senaryoları her geçen gün artmaktadır. Ayrıca direnç oranının bu hızla artmaya devam etmesi halinde, 2050 yılında antimikrobiyal dirence bağlı olarak her yıl 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir. 'Ülkemizde, Reçete Bilgi Sistemi (RBS)" verilerine göre 2011 yılında düzenlenmiş reçeteler değerlendirildiğinde; toplam 439.539.673 kutu ilacın reçete edildiği ve bunun % 12,71'nin antibiyotiklerden oluştuğu tespit edilmiştir. Düzenlenmiş reçetelerin maliyet analizleri yapıldığında genel maliyetin %14,14'ünü antibiyotiklerin

[1] Prof. Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Mikrobiyolojisi AD, elcin.gunaydin@mku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5247-7578

DOI: 10.37609/akya.4418.c21052

oluşturduğu görülmektedir. Bu rakamlar ülkemizdeki ilaç tüketiminde antibiyotiklerin çok önemli bir yeri olduğunu ve akılcı antibiyotik kullanılmadığını göstermiştir. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) verilerine göre, ülkemiz 1000 kişi başına kullanılan günlük tanımlanmış doz (DDD/1000) ile en fazla antibiyotik tüketen ülke (%38.1) konumundadır. OECD ortalamasının '21' olduğu düşünüldüğünde ülkemizin içinde bulunduğu tablo çok daha net ortaya çıkmaktadır.' Uluslararası raporlara bakıldığında, antimikrobiyal direnç oranlarının çok önemli bir bölümünün hayvancılıkta kullanılan antimikrobiyaller kaynaklı olduğu belirtilmektedir. Fakat ülke bazlı değerlendirme ihtiyacı olduğu açıktır. Türkiye'de böyle bir değerlendirme yapmak için ise yeterli ve sağlıklı verinin bulunmadığı görülmektedir' (5).

İnsanlardan ve hayvanlardan izole edilen çoklu ilaç direncine (Multi Drug Resistance; MDR) sahip Enterobacterales'lerin ortaya çıkışı dünya genelinde büyük bir endişe kaynağı haline gelmiştir ve kolistine direnç, β-laktam direnç genleriyle birlikte var olduğunda, antimikrobiyal ilaçların etkinliğini tehlikeye atmaktadır. *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumonia*) gibi MDR Enterobacterales, sağlık hizmetlerine bağlı olarak toplum çapında enfeksiyonların önemli nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, bu MDR bakterilerin yalnızca hastane ortamlarında ortaya çıkmadığı, sağlıklı insanlardan ve hayvanlardan izole edilebildiği ve her iki konağın da direnç genleri için bir rezervuar görevi görebileceği gösterilmiştir (6).

KARBAPENEM, BETA-LAKTAM VE KOLİSTİN DİRENÇLİ *E. COLİ* VE *K.PNEUMUNİA*'YA GENEL BAKIŞ

WHO, Karbapenem dirençli Enterobacterales (Carbapenem resistant Enterobacterales; CRE)'yi kritik öncelikli patojenler olarak listelemiş ve bu tür organizmalara karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini zaruri görmüştür (7). Enterobacterales, özellikle *E. coli*, *K. pneumonia* dünya genelinde hastane kaynaklı enfeksiyonların başlıca nedenlerindendir (1,8). CRE izolatlarının yayılması nedeniyle antibiyotiklere dirençli *E. coli* ve *Klebsiella* suşları artmakta ve bu izolatlar MDR olduğundan tedavi zorluklarına yol açmaktadır (8).

WHO, üçüncü ve dördüncü nesil sefalosporinleri kritik antimikrobiyaller olarak belirtmiştir (3). Enterobacterales'de sefalosporinlere karşı direnç genellikle genişletilmiş spektrumlu β-laktamazların (Extended-spectrum β-lactamase; ESBL) üretimi ile ilişkilidir. Diğer Enterobacteraleslerin yanı sıra, ESBL üreten *E. coli* ve *K. pneumonia* suşları dünya genelinde insanlarda ve hayvanlarda yayılmakta olup, kolay yayılması birkaç faktörle ilişkilendirilmektedir; bunlar

arasında yüksek virülans gen içeriği, ESBL genini taşıyan plazmidlerin transferi veya mobil elemanlar üzerindeki ESBL'yi kodlayan genlerin değişimi bulunmaktadır (9). ESBL enzimleri, insan ve hayvan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan oksimino-beta-laktam antibiyotiklerin hidrolizinden sorumludur. ESBL, ilk olarak 1983 yılında Enterobacterales'de bildirilmiş ve o zamandan bu yana ESBL üreten Enterobacterales (E-ESBL), insan sağlığı için büyük bir risk haline gelmiştir. ESBL, Enterobacterales ailesine dahil olan *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* spp. türlerinde sıkça gözlenen en bilinen direnç mekanizmalarından biridir (10). Enterobacterales ailesine dahil olan türlerde belirlenen başlıca ESBL tipleri; Temoneira (TEM), Sulfhydryl Variable (SHV) ve Cefotaximase-Munich (CTX-M)'dir. Plazmid ilişkili karbapenem dirençli Enterobacterales suşlarında majör ESBL genleri; *bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M olarak tespit etmiştir (11).

Karbapenemazlar, penisilinleri, çoğunlukla sefalosporinleri ve değişen derecelerde karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlardır. Karbapenemazlar, tüm beta-laktamlara karşı direnç oluşturdukları ve kolayca yayılabildikleri için bir endişe kaynağıdır. Bu izolatların tespiti, enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından çok önemlidir (12,13). Karbapenem grubu antibiyotiklerin, ESBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son çare olarak kabul edilmesi göz önüne alındığında, CRE suşlarında karbapenemaz ve ESBL genlerinin varlığı ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunmaması endişe vericidir (14, 15).

Karbapenemler, ESBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son çare olarak kabul edilen antibiyotiklerdir. CRE, antibiyotik direncini; karbapenem antibiyotikleri parçalayabilen karbapenemaz enzimlerinin üretimi gibi birkaç mekanizma aracılığıyla geliştirir (8, 16). CRE, karbapenemaz üretimi olan ve karbapenemaz üretimi olmayan olarak ikiye ayrılabilir (8,16). Karbapenemaz üreten (carbapenemase producing; CP) CRE, daha yüksek antimikrobiyal direnç seviyeleri, sonucu kötü olan ciddi enfeksiyonlar ve bakteri suşları arasında plazmid aktarımı yoluyla hızlı yayılma ile ilişkilidirilirken, karbapenemaz üretmeyen (non-carbapenemase producing;non-CP) CRE asemptomatik taşıyıcılıkla ve muhtemelen daha az kişiden kişiye bulaşla ilişkilendirilmiştir (17).

Karbapenemaz türleri arasında, metallobetalaktamazlardan; Sınıf B metallo-beta-laktamaz New Delhi Metallo-beta-lactamase (NDM), Imipenemi hidrolize eden beta laktamaz, Imipenemase (IMP), Sınıf B metallo-beta-laktamaz, Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase (VIM), Ambler Sınıf A *K. pneumoniae* Carbapenemase (KPC) ve karbapenem hihrolize eden D sınıfı beta laktamaz

Oxacillinase-48 (OXA-48 benzeri), dünyada çeşitli bölgelerde yaygın olarak bulunduğu tespit edilmiştir (8,16). KPC, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, İtalya, Yunanistan ve Birleşik Krallık'ta en yaygın karbapenemaz türüyken, NDM dünya genelinde yayılmıştır (8,16,18). VIM ve IMP, Güney Avrupa ve Asya›da en yaygınken, OXA-48 benzeri, Akdeniz bölgesi, Avrupa ve Asya›da, özellikle Hindistan, Çin, Vietnam ve Tayland›da yaygın olarak gözlenmektedir (8,17,18). Ülkemizde dünya genelinde yaygın olarak bulunan 3 beta laktamaz (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M) ve 5 karbapenemaz (*bla*KPC, *bla*NDM, *bla*IMP, *bla*VIM, blaOXA-48), plazmid orijinli kolistin dirençliliği (MCR-1) genleri hastane izolatlarından yapılan birçok çalışmayla ortaya konmuştur (19, 20, 21, 22, 23). Ancak, ülkemizde insan, çiftlik hayvanı ve hayvansal ürünler orijinli izolatlarda bu direnç genlerinin dağılımı ve bu izolatların klonal orijiniyle ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bunun başlıca sebebi, veteriner sahada gıda yönlü yetiştirilen hayvanlarda karbapenem, beta-laktam ve kolistin dirençliliğinin irdelendiği çalışmaların bir elin parmaklarını geçmeyecek sayıda olması kaynaklıdır. İnsan hekimliğinde yapılan çalışmalar da çoğunlukla hastane kaynaklı nozokomiyal enfeksiyonlar üzerine eğilmektedir.

KARBAPENEM, BETA-LAKTAM VE KOLİSTİN DİRENÇLİLİĞİNİN SEBEPLERİ

Karbapenem direnci:

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten ve çok ilaca dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler son seçenek ilaçdır. Karbapenem dirençli izolatların yayılımı ise küresel bir sorundur. Ülkemizde steril örneklerden izole edilen K. pneumoniae izolatlarında karbapenem direncinin %30 ve E. coli‟lerde ise %3 oranında olduğu rapor edilmiştir (WHO, 2017; Nordman, 2011). İmipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem, geniş spektrumlu β-laktam antibiyotikler olup özellikle çoklu ilaca dirençli (MDR) Gram-negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotikler arasında yer almaktadır. Ancak son yıllarda karbapenem direncinin hızla artması, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (24,25). Karbapenem direnci, bakterilerde bir veya birden fazla moleküler mekanizmanın birlikte bulunması sonucu gelişmektedir. Başlıca mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

Karbapenemaz Enzimlerinin Üretimi

Karbapenem direncinin en önemli nedeni, karbapenem antibiyotikleri hidrolize edebilen karbapenemaz enzimlerinin üretilmesidir. Bu enzimler antibiyotiğin β-laktam halkasını parçalayarak ilacı etkisiz hâle getirir. Karbapenemazlar Ambler sınıflandırmasına göre üç ana grupta incelenmektedir:

Sınıf A serin karbapenemazlar: KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)

Sınıf B metallo-β-laktamazlar (MBL): NDM (New Delhi metallo-β-laktamaz), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-laktamaz) ve IMP (Imipenemase)

Sınıf D oksasilinazlar: OXA-48 ve OXA-48-benzeri enzimler

Bu enzimleri kodlayan blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP ve blaOXA-48-like genleri çoğunlukla plazmidler üzerinde taşındığından bakteriler arasında yatay gen transferiyle kolayca yayılabilmektedir (8, 26).

Porin Kaybı veya Geçirgenliğin Azalması

Gram-negatif bakterilerde karbapenemlerin hücre içine girişi dış membranda bulunan porin proteinleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu porinlerin kaybı veya ekspresyonunun azalması antibiyotiğin hücre içine girişini sınırlar. Örneğin; *Escherichia coli* OmpF ve OmpC ve *Klebsiella pneumonia* OmpK35 ve OmpK36. Porin kaybı tek başına düşük düzey direnç oluşturabilse de ESBL veya AmpC β-laktamaz üretimi ile birlikte bulunduğunda yüksek düzey karbapenem direnci gelişebilir (27).

Effluks Pompalarının Aşırı Ekspresyonu

Bazı bakteriler antibiyotikleri aktif olarak hücre dışına atan effluks pompalarını aşırı miktarda üretmektedir. Böylece hücre içerisindeki antibiyotik konsantrasyonu terapötik düzeyin altına düşmektedir. Başlıca effluks sistemleri: AcrAB-TolC (*Escherichia coli*), MexAB-OprM (*Pseudomonas aeruginosa*) ve AdeABC (*Acinetobacter baumannii*). Bu mekanizma tek başına sınırlı direnç oluştururken diğer direnç mekanizmalarıyla birlikte önemli rol oynar (28).

ESBL veya AmpC β-laktamaz Üretimi ile Birlikte Porin Kaybı

Bazı Enterobacterales türlerinde karbapenemaz bulunmamasına rağmen ESBL veya AmpC β-laktamaz üretimi ile porin kaybının birlikte görülmesi karbapenemlere karşı direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle ertapenem direnci bu mekanizma ile sık ilişkilidir (26).

Hedef Proteinlerde Değişiklikler

Karbapenemler, bakteriyel hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak etki gösterir. Bazı bakterilerde bu proteinlerde meydana gelen mutasyonlar antibiyotik bağlanmasını azaltarak direnç gelişimine katkıda bulunabilir. Bu mekanizma Gram-negatif bakterilerde daha nadir görülmekle birlikte özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer non-fermentatif bakterilerde önem taşımaktadır (29).

Plazmid Aracılı Yatay Gen Transferi

Karbapenemaz genleri çoğunlukla konjugatif plazmidler, transpozonlar ve integronlar üzerinde yer almaktadır. Bu mobil genetik elemanlar sayesinde direnç genleri aynı tür veya farklı bakteri türleri arasında hızla aktarılabilmektedir. Bu durum hastanelerde karbapenem dirençli Enterobacterales'in yayılmasını kolaylaştırmaktadır (8).

Antibiyotik Seçici Baskısı

Karbapenemlerin ve geniş spektrumlu diğer antibiyotiklerin gereksiz veya uygunsuz kullanımı dirençli bakterilerin seçilmesine neden olmaktadır. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatış, invaziv girişimler, immünsüpresyon ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliği karbapenem dirençli bakterilerin yayılımını artıran önemli risk faktörleridir (7).

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamdirenci:

ESBL (Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz) üretimi, bakterilerin özellikle β-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinin en önemli mekanizmalarından biridir. ESBL üreten bakterilerde antibiyotik direncinin başlıca nedenleri şunlardır:

β-laktamaz enzimlerinin üretimi

ESBL enzimleri, β-laktam antibiyotiklerin yapısındaki β-laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiği etkisiz hale getirir. Böylece antibiyotik, bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe edemez. ESBL enzimleri özellikle şu antibiyotikleri etkisiz hale getirir: Penisilinler, 1., 2. ve 3. kuşak sefalosporinler,monobaktamlar (aztreonam) (26,30). Buna karşın klasik ESBL enzimleri, karbapenemleri hidrolize edemez.

ESBL genlerinin plazmidlerle taşınması

ESBL genleri çoğunlukla konjugatif plazmidler üzerinde bulunur. Bu durum direnç genlerinin bakteriler arasında hızla yayılmasına neden olur. En sık görülen ESBL genleri:blaCTX-M (günümüzde en yaygın), blaTEM, blaSHV'dir. Özellikle CTX-M-15, dünya genelinde en yaygın ESBL varyantlarından biridir (31).

Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı

Direnç gelişimini hızlandıran en önemli seçici baskılar; Gereksiz antibiyotik reçetelenmesi, yanlış doz kullanımı, tedavinin erken kesilmesi, hayvancılıkta büyütme amacıyla antibiyotik kullanımı ve profilaktik antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımıdır Bu uygulamalar ESBL taşıyan bakterilerin seçilmesine ve yayılmasına neden olur (32).

Diğer direnç genleriyle birlikte taşınması

ESBL plazmidleri yalnızca β-laktamaz genlerini taşımaz. Aynı plazmit üzerinde sıklıkla aşağıdaki direnç genleri de bulunur: Aminoglikozid direnç genleri, Florokinolon direnç genleri (qnr), Sulfonamid direnç genleri (sul1, sul2), Tetrasiklin direnç genleri (tetA, tetB) Bu nedenle ESBL üreten bakteriler çoğu zaman çoklu ilaç direnci (MDR) gösterir (26).

Porin kaybı ve geçirgenliğin azalması

Bazı bakteriler dış membran porinlerini kaybederek antibiyotik girişini azaltır. ESBL üretimi ile birlikte görüldüğünde direnç seviyesi daha da artar. Örnek vermek gerekirse; OmpFve OmpC porinlerinin kaybı (27).

Effluks pompalarının artması

Bazı bakteriler antibiyotikleri hücre dışına atan **effluks pompalarını** aşırı üretir**.** Böylece hücre içinde antibiyotik konsantrasyonu düşer. Örneğin; AcrAB-TolC sistemi (*Escherichia coli*) (27, 28).

Klonal yayılım

Başarılı bakteri klonları hastaneler ve toplum içinde hızla yayılır. Özellikle: *Escherichia coli* ST131, *Klebsiella pneumoniae* ST11, *Klebsiella pneumoniae* ST15 gibi klonlar ESBL genlerinin küresel yayılımında önemli rol oynar (33, 34).

Kolistin direnci

Kolistin direnci, bakterilerin kolistinin bakterisidal etkisinden kaçmasını sağlayan genetik ve biyokimyasal değişiklikler sonucunda gelişmektedir. Direncin ortaya

çıkmasında hem **kromozomal mutasyonlar** hem de **plazmid aracılı direnç genleri** rol oynamaktadır. Ayrıca insan ve veteriner hekimlikte kolistinin yaygın ve uygunsuz kullanımı, dirençli bakterilerin seçilimini hızlandırmaktadır (35).

Kromozomal mutasyonlar

Kolistin direncinin en önemli nedenlerinden biri, bakterinin kromozomunda meydana gelen mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, iki bileşenli düzenleyici sistemler olan **PmrAB** ve **PhoPQ** ile bunların negatif düzenleyicisi olan **MgrB** proteinini etkileyerek lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki **Lipid A**'nın modifikasyonuna yol açar. Lipit A'ya fosfoetanolamin (PEtN) veya 4-amino-4-deoksi-L-arabinoz (L-Ara4N) eklenmesi, bakteri yüzeyinin negatif yükünü azaltır ve kolistinin hücre zarına bağlanmasını engeller. Özellikle *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında *mgrB* geninin inaktivasyonu kolistin direnciyle yakından ilişkilidir (36).

Plazmid aracılı mcr *genleri*

2015 yılında Çin'de **mcr-1** geninin keşfedilmesi, kolistin direnci araştırmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur (37). Günümüzde **mcr-1**'den **mcr-10**'a kadar birçok varyant tanımlanmıştır. Bu genler, fosfoetanolamin transferaz enzimini kodlayarak lipit A'nın fosfoetanolamin ile modifikasyonunu sağlar ve kolistine karşı direnç oluşturur. **mcr** genlerinin plazmitler üzerinde bulunması, bunların farklı bakteri türleri arasında konjugasyon yoluyla kolayca aktarılmasına olanak tanımaktadır (38).

Antibiyotik kullanımına bağlı seçilim baskısı

Kolistinin insan ve veteriner hekimlikte uzun yıllar boyunca yoğun ve bazen uygunsuz kullanılması, dirençli bakterilerin seçilmesine neden olmuştur. Özellikle hayvancılıkta tedavi, metaflaksi ve bazı ülkelerde büyüme destekleyici amaçlarla kullanılması, **mcr** taşıyan bakterilerin yaygınlaşmasını hızlandırmıştır. Düşük doz uygulamaları, gereksiz reçeteleme ve uzun süreli kullanım da direnç gelişimini destekleyen önemli faktörlerdir (39).

Yatay gen transferi

Kolistin direncinin hızla yayılmasının temel nedenlerinden biri **yatay gen transferidir. mcr** genleri plazmitler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla farklı bakteri türlerine aktarılabilmektedir. Bu genler sıklıkla **bla**-CTX-M, **bla**-NDM, **bla**-KPC ve **bla**-OXA-48 gibi β-laktam direnç genleriyle aynı mobil genetik eleman üzerinde bulunabilir. Böylece bakteriler hem kolistine hem de diğer kritik öneme sahip antibiyotiklere karşı eş zamanlı direnç kazanabilmektedir (35).

Hayvan–insan–çevre etkileşimi (One Health)

Dirençli bakteriler ve direnç genleri yalnızca hastanelerde değil; çiftlik hayvanlarında, gıda ürünlerinde, gübrede, atık sularda ve doğal çevrede de bulunabilmektedir. Kontamine gıdaların tüketimi, hayvanlarla doğrudan temas ve çevresel maruziyet, kolistin dirençli bakterilerin insanlara taşınmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle kolistin direnci, **Tek Sağlık (One Health)** yaklaşımı kapsamında değerlendirilmesi gereken küresel bir antimikrobiyal direnç sorunudur (7, 32).

KARBAPENEM, BETA-LAKTAM VE KOLİSTİN DİRENÇLİ *E. COLİ* VE *K. PNEUMONİA* İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

E. coli, sığır mastitisi, neonatal buzağı ishali (NBİ) gibi hastalıklardan sorumlu başlıca etiyolojik ajanlardan biridir ve önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır (40). *K. pneumonia* ise *E. coli*'ye nazaran daha az sıklıkla mastitis etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Global olarak sığırlarda karbapenem dirençli bakteriler ise nadiren rapor edilmektedir. Ancak, 2012'den itibaren sığırlarda OXA ve NDM üreten karbapenem dirençli bakterilerin varlığı bildirilmektedir. (41). Örnek vermek gerekirse, 2014 yılında Mısır'da, *bla*OXA-48 ve *bla*OXA-181 taşıyan *E. coli* süt sığırlarında rapor edilmiştir (42). Güney Afrika›da, *E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis ve Salmonella* spp. gibi izolatlarda %28-42 oranında karbapenem direncine rastlandığı ve bu bakterilerin *bla*KPC, *bla*NDM, *bla*OXA-23, *bla*VIM, *bla*OXA-48 ve *bla*GES direnç genlerini farklı prevalanslarda taşıdıkları ortaya konmuştur (43). İtalya'da, 2021 yılında Avrupa Birliği (AB) uyumlu AMR izleme programı kapsamında, besi domuzları (21/301) ve sığırlar (4/310) için *bla*OXA-48 benzeri *E. coli* yönünden pozitifliklere rastlandığı bildirilmiştir (44). En son olarak, Tunus›ta, ishal olan buzağılardan izole edilen bir ESBL üreten *E. coli*'nin *bla*OXA-48 ve blaIMP taşıdığı rapor edilmiştir (45). Hindistan'da 2013 yılında, blaNDM-5 geni taşıyan *E. coli*, mastitis geçiren sığırların süt örneklerinde tespit edilmiştir (46). Bundan 3 yıl sonra yapılan 1 çalışmada da Cezayir'de bir süt çiftliğinden toplanan çiğ sütlerde *bla*NDM-5 üreten *E. coli* izolatlarının hala sirküle olduğu bildirilmiştir (47). Çin'de 2017 yılında süt ineklerinden izole edilen *Inc*X3 plazmidinde bulunan blaNDM-5 taşıyan *K. pneumoniae* tespit edildiği rapor edilmiştir (48). IncX3 plazmidinin varlığı oldukça önemlidir, çünkü klinik açıdan önemli antibiyotiklere karşı direnç genlerinin yayılmasını sağlamaktadır. Bu plazmidin qnrB7, *qnr*S, *bla*CTX-M-3, *bla*SHV-12, *bla*KPC-2, *bla*KPC-3, *bla*NDM-1, *bla*NDM-4, *bla*NDM-5, *bla*NDM-7, *bla*NDM-13, *bla*NDM-17

ve *bla*OXA-181 gibi genleri kodladığı bildirilmiştir (49). Ayrıca plazmidin, Hindistan'da daha önce bildirilen insan *K. pneumoniae* plazmidi (pNDM MGR194) ile benzer bir genetik bağlama sahip ve neredeyse aynı olması dikkat çekicidir (49). 2018 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde sığırlarda, dışkı örneklerinden 72 numunede *bla*KPC-2 taşıyan *K. pneumoniae* izolatı tespit edilmiştir (50). 2019 yılında Hindistan'da buzağılardan *E. coli*'nin yeni bir dizi tipine (ST 297) ait Incl1 plazmidinde bulunan *bla*VIM geni de bildirilmiştir (51). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de buzağılar ve mastitli süt örneklerinden yapılan çalışmalar az sayıdadır (10, 52, 53).

Karbapenemler, en önemli antimikrobiyal gruplarından biridir ve ciddi enfeksiyonların tedavisinde son çare olarak kabul edilirler. Dolayısıyla, gıda üretemi amacıyla yetiştirilen hayvanlarda ve evcil hayvanlarda karbapenem dirençli bakterilerin yayılması, büyük bir halk sağlığı sorunudur (51). ESBL enzimleri üreten Gram-negatif bakterilerin artan sıklığı, karbapenem kullanımının artmasına yol açmış ve bu da karbapenemaz üreten Enterobacterialeslerin daha yaygın görülmesine ve yayılmasına neden olmuştur. (54, 55).

Bir diğer endişe verici fenomen, kolistine karşı plazmid aracılı direnç ile ESBL ve karbapenemazlar gibi diğer direnç genlerinin birlikte bulunabilmesidir (56). Bu tür direncin ortaya çıkışı, büyük ölçüde antibiyotiklerin önleyici profilaktik ve/veya büyümeyi teşvik edici amaçlarla irrasyonel kullanımı nedeniyle meydana gelmiştir (57). Bu durum, insan ve hayvanların refahını hedefleyen 'Tek Sağlık' yaklaşımını tehdit etmektedir (6). Beta-laktam antibiyotikler, dünya çapında Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmakta olup, piyasadaki toplam antibiyotiklerin yaklaşık %65'ini temsil etmektedir (6). Bu antibiyotiklerin insan hekimliği, veteriner hekimlikte yoğun kullanımı, ESBL ve karbapenemaz genlerini üreten mikroorganizmaların patojen olarak doğal seçilimini tetiklemiştir. Bu fenomenler, sefalosporinlere, penisilinlere, karbapenemlere ve monobaktamlara karşı dirence yol açmıştır. ESBL genleri her yerde mevcuttur ve ESBL üreten Enterobacterales, çiftlik hayvanları (58), evcil hayvanlar (59), hastaneler (insandan insana bulaşma) (60), çevre (Bastidas-Caldes vd, 2023) ve gıda da (61) dahil olmak üzere birçok ortamda bulunmuştur; ayrıca seyahat yoluyla da yayılmaktadır (62).

Beta-laktamazlar hastanelerde yaygın olarak tespit edilip rapor edilmesine rağmen, aynı enzimler hayvanlarda o kadar sık rapor edilmemekte, ancak esas olarak gıda üretimi için kullanılan hayvanlarda görülmektedir (6). Ülkemizde de dünyada olduğu gibi sığırlarda karbapenem, beta-laktam ve plasmid aracılı kolistin direnç genlerinin incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır (10, 52, 53). Bu

çalışmalar içerisinde en kapsamlısı, 2022 yılında Babacan'ın , Balıkesir'de sütçü sığırlardan toplanan mastitli süt örneklerinde blaCTX-M geni bir *K. oxytoca* ve dört *E. coli* izolatında tespit ettiğini rapor etmiştiği çalışmadır. Aynı araştırmacı, karbapenem direnç genlerinden *bla*IMP'yi 4 *E. coli*, 1 *K. oxytoca* ve 1 *K. pneumonia* izolatında, *bla*OXA-48'i ise 2 *E. coli* izolatında tespit ettiğni bildirmiştir. *bla*NDM geni 2 *E. coli* izolatında tespit edilirken, *bla*KPC geni 1 *E. coli* izolatında, kolistin direnç geni mcr-1'i iki *E. coli* suşunda tespit etmiştir (53). Güney Marmara Bölgesi'nde Balıkesir ilinde karbapenem, beta-laktam ve kolistin direnç genlerine rastlanması, süt sığırcılığı açısından bölgenin süt ihtiyacını karşılayan illerden biri olması nedeniyle oldukça önemlidir. Kaldı ki, tespitlerin süttten yapılması gıda kaynaklı antibiyotik dirençliliğinin aktarımı yönlü endişe verici duruma işaret etmektedir. Babacan (53) çalışmasında dünya genelinde yaygın olarak bulunan 3 beta laktamaz (*bla*TEM, *bla*SHV, *bla*CTX-M), 4 karbapenemazı (*bla*KPC, *bla*NDM, *bla*IMP, *bla*OXA-48) sadece mastitli süt örneklerinden incelemiştir. Ancak, VIM karbapenemazın da varlığı ülkemizdeki insan izolatlarında ortaya konmuştur (63).

Yeni nesil sekanslama, tüm genom sekanslama (whole genom sequencing; WGS) yaparak *K.pneumoniae* ve *E.coli* gibi özellikle MDR bakterilerin epidemiyolojik ilişkilerinin değerlendirilmesinde oldukça farklı alternatifler sunar. Virülans genleri, antijenleri, profajları, antibiyotik direnç genleri, sekans tipleri (Sequence types; ST) ve klonal grupları (Clonal groups; CG) beraber ya da ayrı analiz ederek çok daha kaliteli epidemiyolojik veriler sağlar (64). Amerika ve Hindistan'da yapılan bir çalışmada hipervirülan 18 *K. pneumoniae*'nin tüm genom analizi sonucunda izolatlarda *bla*SHV, *bla*CTX-M-15, *bla*TEM, *bla*OXA-48, *bla*NDM-1 ve *bla*NDM-5 direnç genleri varlığının belirlendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada MLST-based sequence type (ST) olarak ST-147, ST-231 ve ST-101 tespit edilmiştir (33). *E. coli*'de tüm genom analizinin yapıldığı bir başka çalışmada ise, sağlıklı ve diyareli kuşların dışkı örneklerinden antibiyotik direnç genleri araştırılmıştır. WGS ile izolatlarda toplam 47 antibiyotik direnç geni tespit edildiği bildirilmiştir (65). Çin'de domuz çiftliklerinden toplanan 1871 klinik ve çevresel örnekten izole edilen *E.coli* izolatlarına tüm genom analizi yapılarak antibiyotik direnç genleri, virülans faktörleri, serogrupları, plazmit tipleri ve sekans tipleri tespit edilip, insan orijinli klinik izolatlar ile de kıyaslandığı bir çalışmada, domuz çiftliklerinden elde edilen *E. coli* izolatlarının çoğunun, insan kaynaklı *E. coli* suşlarından 100'den az SNP (single nucleotide polymorphism) ile farklılık gösterdiği ve sonuç olarak, çiftlik kaynaklı MDR *E. coli*'nin insanlara yayılmaya yönelik çok yüksek bir genetik eğilime sahip olduğu ortaya konmuştur (66).

E. COLİ İZOLATLARINDA FİLOGRUPLAR VE DİRENÇLİLİK

Yapılan filogenetik analizler, *E. coli* suşlarının her birinin aynı ekolojik nişe, özelliklere ve hastalık yapma eğilimine sahip olduğunu ancak farklı filogruplara ayrılabileceğini göstermiştir (67). Bu nedenle, bilinmeyen bir suşun filogrubunu belirlemek, kontrol ve önleme programlarını kolaylaştırabileceği gibi enfeksiyonların tedavisinde de yardımcı olabilir. Çünkü bu gruplar, fenotipik ve biyokimyasal özelliklerine, antibiyotik direnci profillerine, genom boyutlarına ve virülans genlerine göre farklılık göstermektedir (68). Genom araştırmaları ve çok lokuslu dizi verilerine göre *E. coli*'nin A, B1, B2, C, D, E ve F olarak adlandırılan 7 filogrubunun olduğu belirlenmiş ve 8. grubun da *Escherichia* kriptik kladı I'e karşılık geldiği ortaya konmuştur. Bu filogruplardan B2, D, E, F ve G ekstraintestinal izolatları temsil ederken, A, B1 ve C ekstraintestinal izolatları barındırmaktadır (34). Filogrup G *E. coli*'lerle yapılan deneysel bir çalışmada izolatlara WGS yapıldığında, bazı ST'lerde CTX-M dirençliliği tespit edildiği bildirilmiştir (34). Ancak hem mastitli süt örnekleri hemde buzağı fekal örneklerinden ve çiftlik çalışanlarından izole edilen *E. coli suşlarının filogruplarında direnç genlerinin (betalaktamaz, karbapenemaz ve kolistin dirençli genleri*) dağılımına dair şimdiye kadar yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Filogrupların tespiti ve filogruplar arasında antibiyotik direnç profilinin dağılımı alınacak koruma kontrol önlemlerine yön verecektir.

SONUÇ

Karbapenem, beta-laktam ve kolistine dirençli sığır kökenli bakterilerin insanlara yayılımı, hem veteriner hem de insan sağlığını ilgilendiren önemli bir One Health (Tek Sağlık) sorunudur. Bu dirençli bakteriler veya direnç genleri, hayvanlardan insanlara doğrudan ya da dolaylı yollarla geçebilir:

1. Gıda yoluyla: Dirençli bakteriler, çiğ veya az pişmiş et, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile insanlara bulaşabilir
2. Doğrudan temas: Çiftçiler, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları ve hayvan bakıcıları, enfekte veya dirençli bakterilerin kolonize olduğu sığırlarla temas sırasında dirençli bakterileri alabilir.
3. Çevresel yayılım:Hayvan dışkısıyla çevreye yayılan bakteriler veya direnç genleri toprak, yüzey suları ve sulama suları aracılığıyla insanlara dolaylı olarak taşınabilir.
4. Direnç genlerinin yatay transferi: Plazmidler, transpozonlar ve integronlar aracılığıyla blaCTX-M, blaNDM, blaKPC, blaOXA-48ve mcr genleri farklı

bakteri türleri arasında aktarılabilir. Bu durum, insan patojenlerinde çoklu ilaç direncinin gelişmesini kolaylaştırır.

Karbapenem, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler ve kolistin, insan tıbbında ciddi enfeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotikler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, sığırlarda bu antibiyotiklere dirençli bakterilerin bulunması halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle karbapenemaz üreten Enterobacterales (CPE) ve mcr genini taşıyan kolistin dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının hayvanlardan insanlara veya gıda zinciri yoluyla taşınması, tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlayabilir.

Bu riskin azaltılması için antibiyotiklerin veteriner hekim kontrolünde akılcı kullanılması, sürülerde biyogüvenlik önlemlerinin artırılması, gıda hijyeninin sağlanması ve insan-hayvan-çevre arayüzünü kapsayan entegre antimikrobiyal direnç sürveyans programlarının uygulanması büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, dirençli bakterilerin ve direnç genlerinin yayılımını sınırlandırmada en etkili stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Advances in Clinical Immunology, Medical Microbiology, COVID-19, and Big Data. 2021;435–456.
2. Neidhöfer C, Buechler C, Neidhöfer G, Bierbaum G, Hannet I, Hoerauf A, Parčina M. Global distribution patterns of carbapenemase-encoding bacteria in a new light: clues on a role for ethnicity. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021;11:659753
3. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
4. Jeannot K, Bolard A, & Plesiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *International journal of antimicrobial agents* 2017; *49*(5), 526-535.
5. TEPAV 2017 "Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç: Ekonomik Değerlendirme ve Öneriler" Raporu www.tepav.org.tr
6. Bastidas-Caldes C, Cisneros-Vásquez E, Zambrano A, Mosquera-Maza A, Calero-Cáceres W, Rey J, et al. Co-harboring of beta-lactamases and mcr-1 genes in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae from healthy carriers and backyard animals in rural communities in Ecuador. Antibiotics. 2023;12(5):856.
7. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
8. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. The Journal of Infectious Diseases. 2017;215(suppl_1):S28–S36. doi:10.1093/infdis/jiw282
9. Eisenberger D, Carl A, Balsliemke J, Kämpf P, Nickel S, Schulze G, Valenza G. Molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli isolates from

milk samples of dairy cows with mastitis in Bavaria, Germany. Microbial Drug Resistance. 2018;24(4):505–510.
10. Dinç G, Ata Z, Temelli S. Investigation of extended-spectrum beta-lactamase activity and antibiotic resistance profile of Escherichia coli strains isolated from bovine mastitis. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2012;59(2).
11. Bektas A, Guducuoglu H, Gursoy NC, Berktas M, Gultepe B, Parlak M, et al. Investigation of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) genes in ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains. 2018.
12. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2017. (Eylül 2024 tarihinde http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf adresinden ulaşılmıştır)
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. 2019. (Ağustos 2026 tarihinde https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf adresinden ulaşılmıştır)
14. Solgi H, Nematzadeh S, Giske CG, Badmasti F, Westerlund F, Lin YL, et al. Molecular epidemiology of OXA-48 and NDM-1 producing enterobacterales species at a University Hospital in Tehran, Iran, between 2015 and 2016. Frontiers in Microbiology. 2020;11:936.
15. Teixeira P, Tacão M, Pureza L, Gonçalves J, Silva A, Cruz-Schneider MP, Henriques I. Occurrence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Portuguese river: blaNDM, blaKPC and blaGES among the detected genes. Environmental Pollution. 2020;260:113913.
16. Hansen GT. Continuous evolution: perspective on the epidemiology of carbapenemase resistance among Enterobacterales and other Gram-negative bacteria. Infectious Diseases and Therapy. 2021;10(1):75–92.
17. Paveenkittiporn W, Lyman M, Biedron C, Chea N, Bunthi C, Kolwaite A, Janejai N. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in Thailand, 2016–2018. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2021;10(1):88.
18. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017;8(4):460–469.
19. Sarı AN, Süzük S, Karatuna O, Öğünç D, Karakoç AE, Çizmeci Z. Ülkemizde klinik Enterobacteriaceae izolatlarında plazmit aracılı kolistin direnç genlerini (mcr-1 ve mcr-2) araştıran çok merkezli çalışmaya ait sonuçlar. Mikrobiyol Bul. 2017;51(3):299–303.
20. Akalın H. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi. Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2023;16(1):45–60.
21. Samastı M, Koçoğlu ME, Davarcı İ, Vahapoğlu H, Çaşkurlu H. Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae Suşlarında Karbapenemaz Varlığının ve Klonal İlişkinin Araştırılması. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 8 - 12 Kasım 2017.
22. Eren E, Ulu-Kilic A, Ture Z, Cevahir F, Kilic H, Alp-Mese E. Risk factors of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae. KLIMIK Journal. 2021;34(S1):56–61.
23. Nurtop E, Bayındır Bilman F, Menekse S, Kurt Azap O, Gönen M, Ergonul O, Can F. Promoters of colistin resistance in Acinetobacter baumannii infections. Microbial Drug Resistance. 2019;25(7):997–1002.
24. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerging Infectious Diseases. 2011;17(10):1791–1798.
25. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. Clinical Infectious Diseases. 2019;69(Suppl 7):S521–S528. doi:10.1093/cid/ciz824
26. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β-lactamase-producing pathogens. Clinical Microbiology Reviews. 2020;33(2):e00047-19. doi:10.1128/CMR.00047-19

27. Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. Annual Review of Biochemistry. 2009;78:119–146. doi:10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923
28. Li XZ, Plésiat P, & Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2015; *28*(2), 337-418.
29. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Medical Sciences. 2017;6(1):1. doi:10.3390/medsci6010001
30. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β-lactamases: a clinical update. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(4):657–686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
31. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M β-lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017;72(8):2145–2155.
32. World Organisation for Animal Health (2025). – Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. 9th Report. Paris, 49 pp. https://doi.org/10.20506/woah.3584. Licence: CC BYSA 3.0 IGO.
33. Moses VK, Kandi V, Bharadwaj VG, Suvvari TK, Podaralla E. Molecular characterization of Klebsiella pneumoniae clinical isolates through whole-genome sequencing: a comprehensive analysis of serotypes, sequence types, and antimicrobial and virulence genes. Cureus. 2024;16(4).
34. Clermont O, Dixit OVA, Vangchhia B, Condamine B, Dion S, Bridier-Nahmias A, et al. Characterization and rapid identification of phylogroup G in Escherichia coli, a lineage with high virulence and antibiotic resistance potential. Environmental Microbiology. 2019;21(8):3107–3117.
35. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clinical Microbiology Reviews. 2017;30(2):557–596.
36. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Frontiers in Microbiology. 2014;5:116005.
37. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(2):161–168.
38. Wang C, Feng Y, Liu L, et al. Identification of novel mobile colistin resistance gene mcr-10. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):508–516.
39. Shen Y, Zhang R, Schwarz S, Wu C, Shen J, Walsh TR, Wang Y. Farm animals and aquaculture: significant reservoirs of mobile colistin resistance genes. Environmental Microbiology. 2020;22(7):2469–2484.
40. Dhaouadi S, Romdhani A, Bouglita W, Chedli S, Chaari S, Soufi L, et al. High biofilm-forming ability and clonal dissemination among colistin-resistant Escherichia coli isolates recovered from cows with mastitis, diarrheic calves, and chickens with colibacillosis in Tunisia. Life. 2023;13(2):299.
41. Ramírez-Castillo FY, Guerrero-Barrera AL, & Avelar-González F J. An overview of carbapenem-resistant organisms from food-producing animals, seafood, aquaculture, companion animals, and wildlife. Frontiers in veterinary science, (2023). 10, 1158588.
42. Braun SD, Ahmed MFE, El-Adawy H, Hotzel H, Engelmann I, Weiß D, et al. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in dairy cattle farms in the Nile Delta, Egypt. Frontiers in Microbiology. 2016;7:1020.
43. Tshitshi L, Manganyi MC, Montso PK, Mbewe M, Ateba CN. Extended spectrum beta-lactamase-resistant determinants among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from beef cattle in the North West Province, South Africa: a critical assessment of their possible public health implications. Antibiotics. 2020;9(11):820.
44. Carfora V, Diaconu EL, Ianzano A, Di Matteo P, Amoruso R, Dell'Aira E, et al. The hazard of carbapenemase (OXA-181)-producing Escherichia coli spreading in pig and veal calf holdings

in Italy in the genomics era: risk of spill over and spill back between humans and animals. Frontiers in Microbiology. 2022;13:1016895.
45. Ben Haj Yahia A, Tayh G, Landolsi S, Maamar E, Galai N, Landoulsi Z, Messadi L. First report of OXA-48 and IMP genes among extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli isolates from diarrheic calves in Tunisia. Microbial Drug Resistance. 2023;29(4):150–162.
46. Ghatak S, Singha A, Sen A, Guha C, Ahuja A, Bhattacharjee U, et al. Detection of New Delhi metallo-beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase genes in Escherichia coli isolated from mastitic milk samples. Transboundary and Emerging Diseases. 2013;60(5):385–389.
47. Yaici L, Haenni M, Saras E, Boudehouche W, Touati A, Madec JY. blaNDM-5-carrying IncX3 plasmid in Escherichia coli ST1284 isolated from raw milk collected in a dairy farm in Algeria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(9):2671–2672.
48. He T, Wang Y, Sun L, Pang M, Zhang L, Wang R. Occurrence and characterization of blaNDM-5-positive Klebsiella pneumoniae isolates from dairy cows in Jiangsu, China. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;72(1):90–94.
49. Liakopoulos A, Van Der Goot J, Bossers A, Betts J, Brouwer MSM, Kant A, et al. Genomic and functional characterisation of IncX3 plasmids encoding blaSHV-12 in Escherichia coli from human and animal origin. Scientific Reports. 2018;8(1):7674.
50. Vikram A, Schmidt JW. Functional blaKPC-2 sequences are present in US beef cattle feces regardless of antibiotic use. Foodborne Pathogens and Disease. 2018;15(7):444–448.
51. Murugan MS, Sinha DK, Kumar ORV, Yadav AK, Pruthvishree BS, Vadhana P, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Escherichia coli and first report of blaVIM carbapenemases gene in calves from India. Epidemiology & Infection. 2019;147:e159.
52. Aslantaş Ö, Elmacıoğlu S, Eş Y. Prevalence and characterization of ESBL- and AmpC-producing Escherichia coli from cattle. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2016;23(1).
53. Babacan O. First detection of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae isolates isolated from dairy cows' mastitis infection in Türkiye. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2022;70(1):65–74.
54. Muller A, Bertrand X, Rogues AM, Péfau M, Alfandari S, Gauzit R, et al. Higher third-generation cephalosporin prescription proportion is associated with lower probability of reducing carbapenem use: a nationwide retrospective study. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2018;7:1–10.
55. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. International Journal of Antimicrobial Agents. 2017;50(2):127–134.
56. Li Q, Wang H, Xu Y, Bai X, Wang J, Zhang Z, et al. Multidrug-resistant Escherichia albertii: co-occurrence of β-lactamase and MCR-1 encoding genes. Frontiers in Microbiology. 2018;9:258.
57. Gupta CL, Blum SE, Kattusamy K, Daniel T, Druyan S, Shapira R, et al. Longitudinal study on the effects of growth-promoting and therapeutic antibiotics on the dynamics of chicken cloacal and litter microbiomes and resistomes. Microbiome. 2021;9:1–19.
58. Alegría Á, Arias-Temprano M, Fernández-Natal I, Rodríguez-Calleja JM, García-López ML, Santos JA. Molecular diversity of ESBL-producing Escherichia coli from foods of animal origin and human patients. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17(4):1312.
59. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in the developed world. Journal of Travel Medicine. 2017;24(suppl_1):S44–S51.
60. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. Clinical Microbiology Reviews. 2013;26(4):744–758.
61. Bastidas-Caldes C, Ochoa J, Guerrero-Latorre L, Moyota-Tello C, Tapia W, Rey-Pérez JM, Baroja MI. Removal of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli, ST98, in

water for human consumption by black ceramic water filters in low-income Ecuadorian highlands. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(8):4736.
62. Peirano G, Richardson D, Nigrin J, McGeer A, Loo V, Toye B, et al. High prevalence of ST131 isolates producing CTX-M-15 and CTX-M-14 among extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli isolates from Canada. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54(3):1327–1330.
63. Kutlu HH, Us E, Tekeli A. Bir üniversite hastanesinde 2010-2014 yılları arasında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin karbapenemaz genlerinin araştırılması ve moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2018;52(1):1–12.
64. Koreň J, Andrezál M, Drahovská H, Hubenáková Z, Liptáková A, Maliar T. Next-generation sequencing of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains isolated from patients hospitalized in the university hospital facilities. Antibiotics. 2022;11(11):1538.
65. Joddha HB, Mathakiya RA, Joshi KV, Khant RB, Golaviya AV, Hinsu AT, et al. Profiling of antimicrobial resistance genes and integron from Escherichia coli isolates using whole genome sequencing. Genes. 2023;14(6):1212.
66. Peng Z, Hu Z, Li Z, Zhang X, Jia C, Li T, et al. Antimicrobial resistance and population genomics of multidrug-resistant Escherichia coli in pig farms in mainland China. Nature Communications. 2022;13(1):1116.
67. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the Escherichia coli phylogenetic group. Applied and Environmental Microbiology. 2000;66(10):4555–4558.
68. Gordon DM. The influence of ecological factors on the distribution and the genetic structure of Escherichia coli. EcoSal Plus. 2004;1(1).
69. Müştak HK, Günaydin E, Kaya İB, Salar MÖ, Babacan O, Önat K, et al. Phylo-typing of clinical Escherichia coli isolates originating from bovine mastitis and canine pyometra and urinary tract infection by means of quadruplex PCR. Veterinary Quarterly. 2015;35(4):194–199.

Bölüm 6

GÖZ ENFEKSİYONLARININ ETKENLERİ VE YÖNETİMİ: ECZACILIK PERSPEKTİFİ

Mentallah Mazen Saad ABBAS[1]
Razan ELNABHAN[2]
Pınar MURSALOĞLU KAYNAR[3]

GİRİŞ

İnsan gözü, ışığı sinirsel uyarılara dönüştüren ve bu uyarıların beyinde işlenmesini sağlayan karmaşık bir duyu organıdır. Görme işlevi, gözün dış ve iç yapılarının eşgüdümlü çalışmasına bağlıdır. Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler göz enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu enfeksiyonların klinik görünümü; etken mikroorganizmaya, tutulan anatomik bölgeye ve konağa ilişkin risk faktörlerine göre değişmektedir. Göz enfeksiyonları, hafif yüzey irritasyonundan kornea, vitreus veya diğer göz içi yapıların tutulduğu ve kalıcı görme kaybına yol açabilen ağır tablolara kadar geniş bir klinik spektrum gösterebilmektedir (1).

Göz enfeksiyonu belirtilerinin ilk değerlendirilmesi, görmeyi tehdit eden tabloların erken fark edilmesi açısından önemlidir. Eczaneler, göz yakınması bulunan hastaların sağlık danışmanlığı için başvurduğu ilk noktalardan biridir. Eczacı, tanı koymaksızın hastanın belirtilerini, risk faktörlerini ve alarm bulgularını yapılandırılmış bir yaklaşımla değerlendirerek acil veya öncelikli hekim değerlendirmesi gerektiren durumların belirlenmesini ve hastanın uygun sağlık kuruluşuna zamanında yönlendirilmesini desteklemektedir.

Bu bölümde göz enfeksiyonları; etken mikroorganizmalar, tedavi yaklaşımları ve toplum eczacısının hasta danışmanlığı ile yönlendirme sürecindeki rolü açısından bütüncül olarak ele alınmaktadır.

[1] Eczacı, Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, mentallah.abbas@std.ankaramedipol.edu.tr, ORCID iD: 0009-0004-0744-3039

[2] Eczacı, Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, razan.alnabhan@std.ankaramedipol.edu.tr, ORCID iD: 0009-0007-7411-7155

[3] Doç. Dr., Ankara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, pinar.mursaloglu@ankaramedipol.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8451-1777

DOI: 10.37609/akya.4418.c21053

GÖZ ENFEKSİYONLARI

Göz enfeksiyonu, bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi patojen mikroorganizmaların göz dokularını veya çevre yapıları invaze etmesiyle ortaya çıkmakta; bir veya iki gözü etkileyebilmektedir. Göz; kırpma ve antimikrobiyal enzimler içeren gözyaşı gibi savunma mekanizmalarına sahip olsa da bu bariyerler bozulduğunda mikroorganizmalar göz yüzeye tutunabilmekte, invaze olabilmekte ve çoğalabilmektedir. Enfeksiyon; kontamine eller, ortak kullanılan kişisel eşyalar veya uygun olmayan kontakt lens uygulamaları gibi aracılarla bulaşabilmektedir. Mikroorganizmaların göz yüzeyine tutunması ve çoğalması, konağın inflamatuvar yanıtını tetikleyerek kızarıklık, akıntı, irritasyon ve ödem gibi klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (2).

Bakteriyel Göz Enfeksiyonları

Bakteriyel göz enfeksiyonları, patojenlerin temasla, komşu dokulardan yayılımla veya normal floranın aşırı çoğalmasıyla göz yüzeyine ulaşması ve prekorneal gözyaşı tabakası ile epitel bariyerlerinin bozulması sonucu gelişmektedir. Bakteriler, adezin ve piluslarla epitele tutunarak gözyaşının uzaklaştırıcı etkisine direnmekte; proteaz ve kollajenaz gibi enzimlerle hücreler arası bağlantıları bozup dokuları invaze edebilmektedir (3).

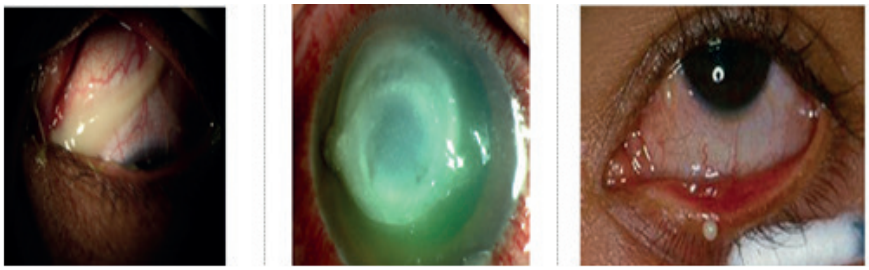
Bakteriyel bileşenler sitokin salınımı ve nötrofil göçünü tetiklerken toksinler doğrudan, konak inflamasyonu ise dolaylı doku hasarına yol açabilmektedir (3). Tedavi edilmeyen enfeksiyonlar keratit veya göz içi enfeksiyona ilerleyebilmektedir. Hastalık, bakteriyel virülans ile konağın inflamatuvar yanıtının ortak etkisiyle gelişmektedir. Başlıca bakteriyel etkenler Tablo 1'de, karakteristik klinik görünümler ise Şekil 1'de sunulmuştur (1,2,4-8).

2.1.1 Bakteriyel Göz Enfeksiyonlarında Antibiyotik Tedavisi

Akut bakteriyel konjonktivit yönetimi; doğal seyir, hasta riskleri, yerel direnç ve akılcı antibiyotik kullanımı doğrultusunda hekim değerlendirmesine dayanmalıdır. Hafif olgular kendiliğinden düzelebilse de uygun hastalarda topikal antibiyotikler klinik iyileşme ve mikrobiyolojik temizlenme olasılığını artırabilmektedir (9,10). Ampirik tedavide eritromisin, trimetoprim-polimiksin B, siprofloksasin veya moksifloksasin kullanılabilmektedir. Ancak hiçbir topikal antibiyotiğin tüm olgularda üstünlüğü gösterilmemiştir (9). Eczacı, reçete edilen preparatın doğru uygulanmasını ve tedaviye uyumu desteklemeli; gereksiz antibiyotik kullanımını önlemeli ve kontakt lens kullanımı, immünsüpresyon, şiddetli ağrı, fotofobi veya görme azalması olan hastayı acilen oftalmolojiye yönlendirmelidir. Gonokokal

veya klamidyal enfeksiyon şüphesinde sistemik tedavi; keratit, orbital selülit ve endoftalmide ise kültür, antibiyogram, intravenöz veya intravitreal tedavi ve gerektiğinde cerrahi yaklaşım uzman tarafından planlanmalıdır (7-9,11).

Blefaritte kapak hijyeni tedavinin temelidir; eczacı hastaya hijyen uygulamasını ve reçeteli topikal tedavinin doğru kullanımını açıklamalıdır (6). Bakteriyel konjonktivit, özellikle *Haemophilus influenzae* olgularında, el-göz teması, kontamine nesneler, yetersiz hijyen ve solunum yolu veya orta kulak enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (12). Olguların çoğu birkaç gün içinde antibiyotiksiz düzelebilse de bazı çalışmalar hastalık süresini kısaltmak ve komplikasyonları önlemek için antibiyotik kullanımını desteklemektedir (10). Bu nedenle gereksiz tedavi, yan etkiler ve antimikrobiyal direnç azaltılmalı; antibiyotikler yalnızca klinik olarak gerekli olgularda akılcı biçimde kullanılmalıdır.



Konjonktivit (5) Keratit (8) Blefarit (6)
Şekil. 1 Bakteriyel göz enfeksiyonlarının karakteristik klinik görünümleri

Tablo 1. Başlıca bakteriyel göz enfeksiyonları, ilişkili bakteriyel etkenler ve karakteristik klinik özellikler (1,2,4-8)

Enfeksiyon türü	Bakteriyel etken	Klinik özellikler ve belirtiler
Konjonktivit	*Haemophilus influenzae*	Konjonktivit-otitis media birlikteliği; konjonktival hiperemi, mukopürülan akıntı ve yapışık kirpikler
	Staphylococcus aureus	Konjonktival hiperemi, pürülan yapışkan akıntı, irritasyon ve göz kapağında çapaklanma
	Neisseria gonorrhoeae	Hiperakut seyir; yoğun pürülan akıntı, belirgin ağrı, hızlı ilerleme ve korneal perforasyon riski
	Chlamydia trachomatis	Kronik konjonktivit veya trahom; foliküler reaksiyon, mukopürülan akıntı, skarlaşma ve görme kaybı riski

Tablo 1. Başlıca bakteriyel göz enfeksiyonları, ilişkili bakteriyel etkenler ve karakteristik klinik özellikler (1,2,4-8)

Enfeksiyon türü	Bakteriyel etken	Klinik özellikler ve belirtiler
Keratit	*Pseudomonas aeruginosa*	Hızla ilerleyen korneal ülser ve şiddetli stromal inflamasyon; ağrı, fotofobi, bulanık görme ve hipopiyon
	Staphylococcus aureus	Lokalize korneal ülser ve stromal infiltrasyon; ağrı, fotofobi, sulanma ve görme azalması
	Streptococcus pneumoniae	Korneal ülser ve stromal infiltrasyon; ağrı, fotofobi, pürülan akıntı ve görme azalması
Blefarit	*Staphylococcus aureus*	Göz kapağı inflamasyonu, kirpik diplerinde kabuklanma, yanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi ve irritasyon
Periorbital selülit	*Staphylococcus aureus*	Göz kapağında eritem, ödem, sıcaklık artışı ve hassasiyet; görme korunur ve göz hareketleri genellikle ağrısız
	Streptococcus pneumoniae	Paranazal sinüs enfeksiyonunun komşuluk yoluyla yayılması; periorbital eritem, ödem ve hassasiyet, görmenin korunması
Orbital selülit	*Staphylococcus aureus*	Derin orbital enfeksiyon; proptozis, ağrılı veya kısıtlı göz hareketleri, diplopi, ateş ve görme bozukluğu
	Streptococcus spp.	Şiddetli orbital inflamasyon; ateş, proptozis, ağrılı göz hareketleri, diplopi ve görme azalması
Endoftalmi	Koagülaz-negatif stafilokoklar	Postoperatif intraoküler enfeksiyon ve inflamasyon; ağrı, hipopiyon, vitritis ve görme azalması
	Staphylococcus aureus	Agresif seyir; şiddetli ağrı, belirgin hiperemi, hipopiyon, vitritis ve kalıcı görme kaybı riski
	Streptococcus spp.	Hızlı ilerleyen şiddetli intraoküler inflamasyon; ağrı, hipopiyon, vitritis ve kalıcı görme kaybı riski
	Pseudomonas aeruginosa	Hızlı ilerleyen destrüktif intraoküler enfeksiyon; şiddetli ağrı, hipopiyon, vitritis ve kalıcı görme kaybı riski

Viral Göz Enfeksiyonları

Viral göz enfeksiyonları, göz yüzeyinden retinaya ve diğer göz içi yapılara kadar farklı anatomik bölgeleri etkileyebilen önemli klinik tablolardır. Adenovirüsler, herpes simpleks virüsleri, varisella-zoster virüsü, sitomegalovirüs ve bazı solunum yolu virüsleri başlıca etkenler arasında yer almaktadır (13,14). Klinik görünüm,

kendini sınırlayan konjonktivitten keratit, üveit ve retinit gibi görmeyi tehdit edebilen hastalıklara kadar geniş bir spektrumda değişmektedir. Yüksek bulaşıcılık, latent enfeksiyon ve reaktivasyon olasılığı ile sistemik viral hastalıklarla ilişkili göz tutulumu, bu enfeksiyonların klinik önemini artırmaktadır. Bu nedenle viral etkenlerin bulaş yollarının, patogenezinin ve karakteristik klinik özelliklerinin bilinmesi; doğru tanı, uygun tedavi ve etkili korunma yaklaşımlarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (14).

2.2.1 Adenoviral Konjonktivit

Adenoviral konjonktivit; faringokonjonktival ateş ve epidemik keratokonjonktivit biçimlerinde görülmektedir. Ateş, farenjit, preauriküler lenfadenopati, sulu akıntı ve foliküler konjonktivit sık bulgulardır; kornea tutulumu, membran veya psödomembran ve kalıcı infiltratlar daha ağır hastalığı düşündürmektedir (15,16). Bulaş kontamine eller, ortak eşyalar, yüzme havuzları ve yetersiz dezenfekte edilmiş oftalmik araçlarla gerçekleşmektedir. Özgül antiviral tedavi bulunmadığından yapay gözyaşı, soğuk kompres ve gerektiğinde antihistaminikler destekleyici yaklaşımın temelidir (16). Eczacı, el hijyeni, kişisel eşyaların paylaşılmaması, damlalık ucunun göze temas ettirilmemesi ve enfeksiyon süresince kontakt lens kullanılmaması konusunda danışmanlık vermeli; ağrı, fotofobi, görme azalması, psödomembran veya kornea tutulumu şüphesinde hastalar gecikmeden oftalmolojiye yönlendirmelidir. Kortikosteroidler ve immünomodülatörler yalnızca uzman izlemiyle kullanılmalıdır (16).

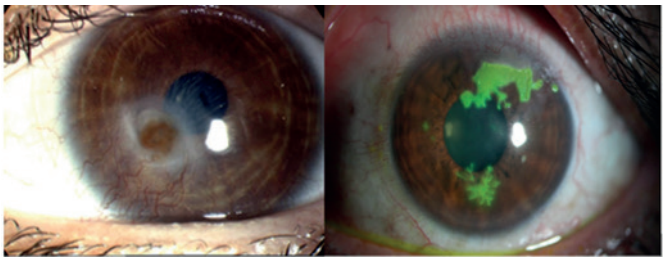
2.2.2 Göz Herpesvirus Enfeksiyonları

Herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1 ve 2 ile varisella-zoster virüsü, *Alphaherpesvirinae* alt familyasında yer almakta ve gözün yüzeyel veya iç yapılarını etkileyebilmektedir (17,18) (Şekil 2). HSV-1 göz hastalığı çoğunlukla trigeminal gangliondaki latent virüsün reaktivasyonu ve korneaya yayılmasıyla gelişmektedir (18). Viral etkiler ile konak immün yanıtı epiteliyal, stromal veya endotelyal keratite; stromal tutulum ise korneal skarlaşma ve görme bozukluğuna yol açabilmektedir. Ateş, psikolojik stres, ultraviyole ışık, lazer işlemleri ve topikal kortikosteroidler reaktivasyonu tetikleyebilmektedir (17,18).

Herpetik epiteliyal keratit, viral replikasyona bağlı punktat epiteliyal keratopatiyle başlayarak ağrılı dendritik lezyonlara ilerleyebilmektedir. Topikal kortikosteroidler, tanı konmamış veya aktif epiteliyal keratiti kötüleştirebilmektedir. Daha ağır bir form olan herpetik stromal keratit ise HSV-1'in stromayı invazyonu ve ardından gelişen immün-inflamatuvar yanıtla ortaya çıkmaktadır (17,18).

Herpetik endotelit en sık diskiform keratit biçiminde görülmekte; stromal ödem, keratik presipitatlar ve korneal kalınlık artışıyla seyretmektedir. Eczacı, bu bulguların uzman değerlendirmesi gerektirdiğini bilmeli; görme azalması, ağrı veya fotofobi olan hastayı gecikmeden oftalmolojiye yönlendirmeli ve özellikle kortikosteroid içeren göz preparatlarının hekim önerisi olmadan kullanılmasını önlemelidir. Doğuştan ve adaptif immün yanıtlar HSV'yi ortadan kaldırmaya katkı sağlarken korneal skarlaşma ve neovaskülarizasyona neden olabilecek inflamasyonu da tetikleyebilmektedir (17-19).

HSV-1 göz enfeksiyonlarında topikal veya sistemik antiviraller viral replikasyonu kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır. Asiklovir, valasiklovir, gansiklovir ve trifluridin başlıca seçenekler arasındadır; tedavi seçimi hastalığın yerleşimi ve şiddetine göre hekim tarafından yapılmalıdır (17,20). Eczacı, hastaya dozlama ve uygulama tekniğini açıklamalı, tedaviye uyumu ve olası oküler toksisiteyi izlemeli, reçetesiz kortikosteroid kullanımını önlemeli ve düzelmeyen ya da kötüleşen belirtilerde hastayı yeniden değerlendirmeye yönlendirmelidir. Antiviral tedavi latent enfeksiyonu ortadan kaldırmadığından nüks belirtileri konusunda da danışmanlık verilmelidir.



a) **b)**

a) Stromal keratit ve korneal ülserasyon (8); **b)** Herpes simpleks virüsü epitel keratit (20)

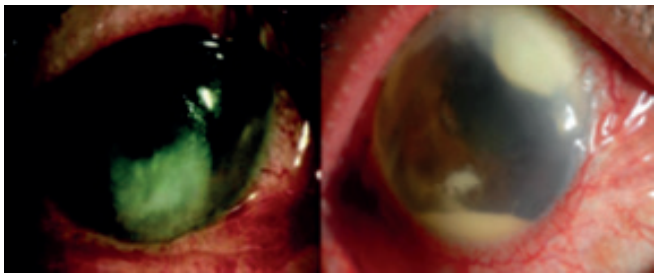
Şekil. 2 Herpetik keratitin karakteristik korneal bulguları

Fungal Göz Enfeksiyonları

Fungal göz enfeksiyonları (oküler mikozlar), başlıca keratit ve endoftalmi biçiminde ortaya çıkan, tanı ve tedavide gecikme halinde kalıcı görme kaybına yol açabilen ciddi enfeksiyonlardır. Hastalık yükü coğrafya, iklim ve sosyoekonomik koşullara göre değişmekte; sıcak ve nemli bölgelerde *Fusarium* ve *Aspergillus* türleri gibi filamentöz mantarlar, ılıman bölgelerde ise *Candida* türleri daha sık görülmektedir (21). Bitkisel veya organik materyalle korneal travma, kontakt lens kullanımı, oküler yüzey hastalıkları, geçirilmiş göz cerrahisi, uzun süreli

antibiyotik veya kortikosteroid kullanımı ve immünsüpresyon başlıca risk etmenleridir (21-23).

Fungal keratit genellikle ağrı, fotofobi, kızarıklık, görme azalması ve korneal ülserasyonla seyretmektedir. Düzensiz veya tüysü sınırlı stromal infiltrat, uydu lezyonlar ve hipopiyon klinik şüpheyi artırmakla birlikte tanı, korneal kazıntının doğrudan mikroskobik incelemesi ve kültürüyle doğrulanmalıdır. Enfeksiyon yavaş ve ilerleyici seyredebildiğinden bakteriyel keratitten ayırıcı tanısı önem taşımaktadır (22). Fungal endoftalmi, mikroorganizmaların cerrahi, travma veya intraoküler cihazlar aracılığıyla dış ortamdan inokülasyonu sonucu ekzojen; kandidemi başta olmak üzere hematojen yayılım sonucu ise endojen olarak gelişmektedir (Şekil 3). Endojen olgularda *Candida* türleri, ekzojen olgularda ise *Aspergillus*, *Fusarium* türleri ve diğer filamentöz mantarlar öne çıkmaktadır (24). Görme azalması, ağrı, konjonktival hiperemi, hipopiyon ve vitreus inflamasyonu başlıca bulgulardır; subakut seyir ve göz içinde kümelenmiş inflamatuvar odaklar fungal etiyolojiyi düşündürebilmektedir (24).



a) **b)**

a) Tüysü sınırlara sahip tipik fungal ülser (22); **b)** Fungal endoftalmi (24)
Şekil 3. Fungal keratit ve fungal endoftalminin karakteristik görünümü

Fungal göz enfeksiyonlarının tedavisi ise etkenin türü, enfeksiyonun yerleşimi, derinliği ve klinik şiddetine göre düzenlenmektedir (22-24). Filamentöz mantar keratitinde topikal %5 natamisin temel seçeneklerden biridir. *Candida* türü enfeksiyonlarında amfoterisin B, seçilmiş veya dirençli olgularda vorikonazol değerlendirilebilmektedir (25). Derin stromal tutulum, skleral yayılım veya endoftalmi varlığında sistemik, intrastromal, intrakameral veya intravitreal tedavi gerekebilmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, ilerleyen ya da perforasyon riski taşıyan olgularda terapötik keratoplasti veya vitrektomi gibi cerrahi yaklaşımlar düşünülmelidir. Uzun tedavi süresi, sınırlı oküler penetrasyon ve ilaç toksisitesi nedeniyle yakın klinik izlem gerekmektedir (24,25).

Toplum eczacısı, fungal göz enfeksiyonu şüphesinde korneal travma, kontakt lens kullanımı, immünsüpresyon ve uzun süreli antibiyotik veya kortikosteroid kullanımını sorgulamalıdır (23). Ağrı, fotofobi, görme azalması, korneal infiltrat ya da ülser, hipopiyon veya yakın zamanda geçirilmiş göz cerrahisi bulunan hastalar gecikmeden oftalmolojiye yönlendirilmelidir. Reçete edilen antifungal tedavide doğru damlatma tekniği, sık dozlama programına uyum, saklama koşulları ve oküler toksisite belirtileri konusunda danışmanlık verilmeli; hekim önerisi olmadan kortikosteroid kullanımından kaçınılması vurgulanmalıdır (24,25).

Paraziter Göz Enfeksiyonları

Paraziter göz enfeksiyonlarının bakteriyel ve viral göz hastalıklarına göre daha seyrek görülmesine karşın ağır görsel morbiditeye yol açabilmeleri nedeniyle klinik açıdan önemli olduğu görülmektedir (26). Göz toksoplazmoz ve *Acanthamoeba* keratiti, en sık ve klinik açıdan önemli olan paraziter göz enfeksiyonları arasında gösterilmektedir (26,27). Başlıca paraziter göz enfeksiyonları, ilişkili parazitler ve klinik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (26-30). Karakteristik klinik görünümler Şekil 4, 5 ve 6'da verilmiştir (27). Göz toksoplazmozun özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve konjenital enfeksiyonu bulunan bireylerde posterior üveit ile retinokoroiditin başlıca nedenlerinden biri olduğu sıklıkla bildirilmektedir. Buna karşılık *Acanthamoeba* keratiti, kontakt lenslerin uygunsuz kullanımı, kontamine suya maruz kalma ve yetersiz lens hijyeniyle güçlü biçimde ilişkilendirilmektedir (27,28). Paraziter göz enfeksiyonları sıklıkla bakteriyel veya fungal göz hastalıklarını taklit ettiğinden tanı gecikebilmekte; bu durum tedavinin gecikmesine ve görsel sonuçların kötüleşmesine yol açabilmektedir. Görmenin korunması için erken antiparaziter tedavinin gerekli olduğu, ileri enfeksiyonlarda ise tıbbi tedaviye rağmen cerrahi girişim gerekebileceği bildirilmektedir (27-29).

Eczacı, paraziter göz enfeksiyonu şüphesinde seyahat öyküsünü; kontamine su veya gıda maruziyetini, hayvan temasını, immünsüpresyonu ve kontakt lens hijyenini sorgulamalıdır.

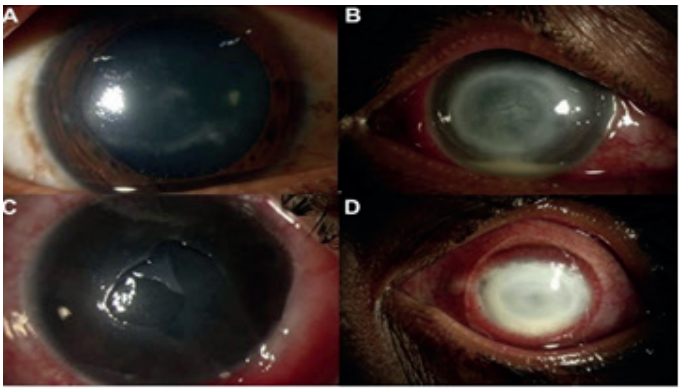
Klinik bulgularla orantısız şiddetli ağrı, fotofobi, görme azalması, hareketli larva veya parazit görülmesi ile üveit, korneal infiltrat veya retinal tutulum bulguları acil uzman değerlendirmesi gerektirmektedir. Eczacı, tanı kesinleşmeden ampirik antibiyotik veya kortikosteroid kullanımını önlemeli; reçete edilen antiparaziter tedavide dozlama, ilaç etkileşimleri, advers etkiler ve tedaviye uyum konularında danışmanlık sağlamalıdır.

Tablo 2. Başlıca paraziter göz enfeksiyonları, ilişkili parazit etkenleri, klinik özellikleri, tedavi ve yönetimi (26-30)

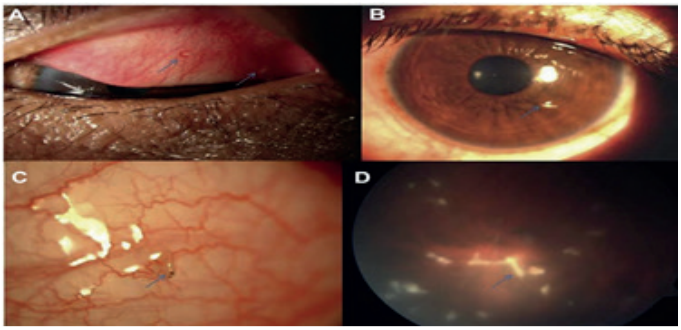
Enfeksiyon Türü	Etken	Klinik Özellikler	Tedavi ve Yönetim
Toksoplazmoz	*Toxoplasma gondii*	Posterior üveit, fokal nekrotizan retinokoroidit, bulanık görme, uçuşmalar ve korioretinal skar	Görmeyi tehdit eden aktif olgularda oftalmoloji izlemi altında antiparaziter kombinasyon tedavisi ve gerektiğinde kortikosteroid
Göz layşmanyazis	*Leishmania tropica* *L. braziliensis* *L. donovani* *L. infantum*	Anterior üveit, keratit, korioretinit, papillit ve retinal hemoraji; bazı olgularda glokom	Klinik forma ve türe göre sistemik antileishmanial tedavi; göz inflamasyonu ve glokom eş zamanlı yönetimi
***Acanthamoeba* keratiti**	*Acanthamoeba castellanii* *A. polyphaga* *A. hatchetti* ve diğer patojen *Acanthamoeba* türleri	Klinik bulgularla orantısız şiddetli ağrı, fotofobi, sulanma, radial keratonörit, stromal infiltrasyon ve halka infiltratı	Uzun süreli topikal biguanid temelli tedavi, gerektiğinde diamidin eklenmesi; dirençli olgularda cerrahi yaklaşım
Göz mikrosporidiyoz	*Vittaforma corneae* *Encephalitozoon hellem* *E. cuniculi* *E. intestinalis* *Trachipleistophora hominis*	Yüzeyel keratokonjonktivit, multifokal punktat epitel lezyonları, kızarıklık, fotofobi, ağrı ve görme azalması	İmmün yeterli yüzeyel olgularda destekleyici bakım ve yakın izlem; stromal veya dirençli olgularda uzman tedavisi
Oftalmomiyazis	*Oestrus ovis* *Dermatobia hominis Hypoderma* türleri *Wohlfahrtia magnifica* *Cochliomyia hominivorax* *Chrysomya bezziana* larvaları	Yabancı cisim hissi, sulu veya mukopürülan akıntı, foliküler konjonktivit ve punktat keratit; iç tutulumda görme riski	Topikal anestezi altında mekanik çıkarma ve yüzeyin yıkanması; iç veya orbital tutulumda acil cerrahi değerlendirme
Fitiriyazis	*Phthirus pubis*	Kirpiklerde bit ve sirke, kapak kenarında kabuklanma, kaşıntı, irritasyon ve blefarokonjonktivit	Bit ve sirkelerin mekanik uzaklaştırılması, göz çevresine uygun topikal yaklaşım ve yakın temaslıların değerlendirilmesi

Tablo 2. Başlıca paraziter göz enfeksiyonları, ilişkili parazit etkenleri, klinik özellikleri, tedavi ve yönetimi (26-30)

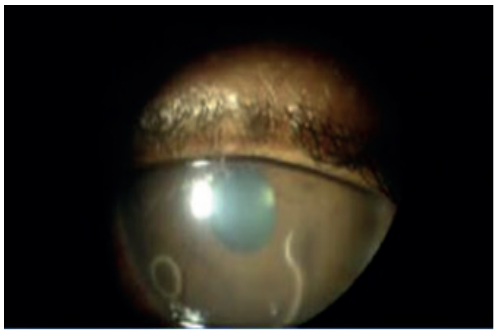
Enfeksiyon Türü	Etken	Klinik Özellikler	Tedavi ve Yönetim
Onkoserkiazis	*Onchocerca volvulus*	Punktat ve sklerozan keratit, anterior üveit, korioretinal atrofi, optik sinir hasarı ve körlük	İvermektin temelli sistemik tedavi ve programlı tekrar dozları; inflamatuvar göz komplikasyonlarının uzman izlemi
Göz loiazis	*Loa loa*	Konjonktiva, ön kamara veya göz kapağında hareketli solucan; konjonktival enjeksiyon ve geçici görme bozukluğu	Gözdeki erişkin parazitin cerrahi çıkarılması; mikrofilaria yüküne göre uzman gözetiminde sistemik tedavi
Gnatostomiyazis	*Gnathostoma spinigerum* *G. hispidum* *G. doloresi* *G. nipponicum*	Korneal ülserasyon, üveit, orbital selülit, glokom ve larva göçüne bağlı retina dekolmanı	Göz içindeki larvanın cerrahi çıkarılması; sistemik hastalığın antiparaziter tedavisi uzman tarafından planlama
Göz sistiserkoz	*Taenia solium* larvası *Cysticercus cellulosae*/sistiserkus formu	Göz kapağı, konjonktiva, ön kamara, vitreus veya subretinal tutulum; ağrı, diplopi, uçuşmalar ve görme kaybı	Yerleşime göre cerrahi çıkarma veya vitrektomi; antiparaziter ve antiinflamatuvar tedavi uzman gözetiminde planlama
Göz toksokariazis	*Toxocara canis* *Toxocara cati*	Posterior kutup veya periferik retina granülomu, üveit, vitreus bantları, retinal dekolman, şaşılık ve lökokori	İnflamasyonda kortikosteroid; seçilmiş olgularda antihelmintik tedavi ve komplikasyonlarda cerrahi yaklaşım
Göz ekinokokkoz	*Echinococcus granulosus*	Orbital hidatik kiste bağlı yavaş ilerleyen proptozis, ekspozisyon keratiti, korneal ülserasyon ve görme kaybı	Kistin rüptüre edilmeden cerrahi çıkarılması; nüks riskine göre perioperatif antiparaziter tedavi



A) santral halka infiltratı; B) santral ve parasantral infiltratlar ile hipopiyon; C) epitel defekti; D) tüm korneayı tutan ve komşu skleraya yayılan infiltrasyon
Şekil. 4 *Acanthamoeba* keratitinin klinik bulguları (27)



A) üst palpebral konjonktiva; B) kornea yüzeyi;
C) temporal bulbar konjonktiva; D) retina
Şekil 5. Göz miyazisinin klinik görünümleri (27)



Şekil 6. Ön kamarada canlı filaryal solucanın (*Loa loa*) klinik görünümü (27)

Göz Enfeksiyonlarının Yönetimi

Göz enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla toplum eczacısı; el hijyeni, gözleri ovuşturmama, havlu ve göz kozmetiği gibi kişisel eşyaları paylaşmama konusunda hastaya danışmanlık vermelidir. Göz damlaları kişiye özgü kullanılmalı, damlalık ucu göz yüzeyine temas ettirilmemeli; kontakt lensler uygun biçimde temizlenip dezenfekte edilmeli ve enfeksiyon belirtileri süresince kullanılmamalıdır (31-33).

Toplum eczanesinde göz yakınması bulunan hastanın ilk değerlendirmesinde semptomların başlangıcı ve süresi, tek veya çift göz tutulumu, ağrı, fotofobi, görme değişikliği, akıntının niteliği, travma veya yabancı cisim öyküsü, kontakt lens kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş göz cerrahisi, immünsüpresyon ve kullanılan göz preparatları sorgulanmalıdır. Şiddetli ağrı, fotofobi, görme azalması, kornea tutulumu şüphesi, travma, kimyasal maruziyet, kötüleşen pürülan akıntı, orbital bulgular veya kontakt lens kullanıcısında kızarık göz saptanması acil oftalmolojik değerlendirme gerektirmektedir (29). Eczacı, reçeteli ve reçetesiz oftalmik preparatların uygulama sırası ve damlatma tekniği, damlalık ucunun kontaminasyonunun önlenmesi, kontakt lenslerin çıkarılması ve tedaviye uyum konularında danışmanlık vermelidir. Antibiyotiklerin ve özellikle kortikosteroid içeren göz preparatlarının uygunsuz kullanımını önlemeli; diyabetli hastalara düzenli göz muayenesinin önemini açıklamalıdır (30,31).

SONUÇ

Göz enfeksiyonlarında komplikasyonların ve kalıcı görme kaybının önlenmesi, acil değerlendirme gerektiren bulguların erken tanınmasına ve uygun tedaviye zamanında başlanmasına bağlıdır. Eczacı tanı koymadan; yapılandırılmış ilk değerlendirme, doğru sevk, hijyen ve korunma eğitimi, göz preparatlarının doğru kullanımı, tedaviye uyumun desteklenmesi ve antibiyotik ile kortikosteroidlerin uygunsuz kullanımının önlenmesi yoluyla sürece katkı sağlar. Bu yaklaşım, hafif olguların güvenli destekleyici yönetimini kolaylaştırırken görmeyi tehdit eden tabloların gecikmeden uzman değerlendirmesine ulaşmasını destekler.

KAYNAKÇA

1. Leal SM, Rodino KG, Fowler WC, Gilligan PH. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: diagnosis of ocular infections. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2021; 34(3): e0007019.doi: 10.1128/CMR.00070-19.
2. Clare G, Kempen JH, Pavésio C. Infectious eye disease in the 21st century-an overview. Eye (London, England). Ophthalmological Society of the United Kingdom; 2024; 38(11): 2014-2027.doi: 10.1038/s41433-024-02966-w.

3. Ung L, Chodosh J. Foundational concepts in the biology of bacterial keratitis. Experimental Eye Research. Academic Press; 2021; 209: 108647.doi:10.1016/j.exer.2021.108647.
4. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2013; 310(16): 1721-1729. doi.org/10.1001/jama.2013.280318.
5. Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: a systematic review. Journal of Ophthalmic And Vision Research. Ophthalmic Research Center; 2020; 15(3): 372-395.doi.org/10.18502/jovr.v15i3.7456.
6. Bernardes TF, Bonfioli AA. Blepharitis. Seminars In Ophthalmology. Informa Healthcare; 2010; 25(3): 79-83. doi.org/10.3109/08820538.2010.488562.
7. Watson,S, Cabrera-Aguas M, Khoo P. Common eye infections. Australian Prescriber. Therapeutic Guidelines Ltd.; 2018; 41(3):67-72.doi.org/10.18773/austprescr.2018.016.
8. Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: a review. Clinical and Experimental Ophthalmology. Wiley-Blackwell Pub; 2022; 50(5): 543-562.doi.org/10.1111/ceo.14113.
9. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Committee. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern. (14/05/2026 tarihinde https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/conjunctivitis-ppp-2023 adresinden ulaşılmıştır).
10. Liu SH, Chen YY, Nurmatov U, van Schayck OCP, Kuo IC. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis: findings from a Cochrane systematic review. American Journal of Ophthalmology. Elsevier Science; 2024: 257: 143-153.doi.org/10.1016/j.ajo.2023.06.027.
11. Lee S, Yen MT. Management of preseptal and orbital cellulitis. Saudi Journal of Ophthalmology. Wolters Kluwer – Medknow; 2011; 25(1): 21-29.doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.004.
12. Hu YL, Lee PI, Hsueh PR, Lu CY, Chang LY, Huang LM, et al. Predominant role of Haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. Scientific Reports. Nature Publishing Group; 2021; 11(1):11.doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6.
13. Koganti R, Yadavalli T, Naqvi RA, Shukla D, Naqvi AR. Pathobiology and treatment of viral keratitis. Experimental Eye Research, 2021; 205:108483.doi: 10.1016/j.exer.2021.108483.
14. Petrillo, F, Petrillo A, Francesca SP, Schettino A, Maione A, Galdiero M. Viral infection and antiviral treatments in ocular pathologies. Microorganisms. MDPI AG; 2022: 10(11): 2224.doi.org/10.3390/microorganisms10112224.
15. Shunmugam M, Giovannetti F, Yeung SN, Iovieno A. An update on viral conjunctivitis treatment strategies: a narrative literature review. Microorganisms, MDPI AG; 2025; 13(8): 1712. doi.org/10.3390/microorganisms13081712.
16. Labib BA, Minhas BK, Chigbu DI. Management of adenoviral keratoconjunctivitis: challenges and solutions. Clinical Ophthalmology. Dove Medical Press; 2020; 14: 837-852.doi.org/10.2147/OPTH.S207976.
17. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. Clinical and Experimental Ophthalmology. Wiley-Blackwell Pub; 2016; 44(9): 824-837.doi.org/10.1111/ceo.12785.
18. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. Progress In Retinal and Eye Research. Pergamon; 2006; 25(4): 355-380.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.05.001.
19. Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of herpes stromal keratitis: immune inflammatory response mediated by inflammatory regulators. Frontiers In Immunology. Frontiers Research Foundation; 2020; 11: 766. doi: 10.3389/fimmu.2020.00766.
20. Gaurav G, Avadhani K, Srivastava D. The three faces of herpes simplex epithelial keratitis: a steroid-induced situation. BMJ Case Reports. BMJ Pub. Group; 2015; 2015: bcr2014209197. doi: 10.1136/bcr-2014-209197.
21. Reginatto P, Agostinetto GJ, Fuentefria RDN, Marinho DR, Pizzol MD, Fuentefria AM. Eye fungal infections: a mini review. Archives of Microbiology Springer-Verlag; 2023; 205(6): 236. doi.org/10.1007/s00203-023-03536-6.

22. Tuli SS: Fungal keratitis. Clinical Ophthalmology. Dove Medical Press Ltd; 2011; 5: 275-279. doi.org/10.2147/OPTH.S10819.
23. Chang HY, Chodosh J. Diagnostic and therapeutic considerations in fungal keratitis. International Ophthalmology Clinics. Lippincott Williams & Wilkins; 2011; 51(4): 33-42.doi. org/10.1097/IIO.0b013e31822d64dc.
24. Durand ML. Bacterial and fungal endophthalmitis. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2017; 30(3): 597-613.doi.org/10.1128/CMR.00113-16.
25. Castano G, Elnahry AG, Mada PK. Fungal Keratitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. (14/05/2026 tarihinde https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493192/ adresinden ulaşılmıştır).
26. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2000; 13(4): 662-685.doi. org/10.1128/cmr.13.4.662.
27. Padhi TR, Das S, Sharma S, Rath S, Rath S, Tripathy D, et al. Ocular parasitoses: a comprehensive review. Survey of Ophthalmology. Elsevier Science; 2016; 62(2): 161-189.doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.09.005.
28. Malla N, Goyal K. Ocular parasitic infections- an overview. In: Rumelt S (ed.) Advances in Common Eye Infections. London: InTechOpen; 2016. p. 41-98.
29. Frings A, Geerling G, Schargus M. Red eye: a guide for non-specialists. Deutsches Ärzteblatt International. Deutscher Ärzte-Verlag; 2017; 14(17): 302-312.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0302.
30. Kagmeni G, Cheuteu R, Bilong Y, Wiedemann P. Anterior chamber live *Loa loa*: case report. Clinical Medicine Insights: Case Reports. SAGE Publications; 2016; 9: 55-56.doi.org/10.4137/CCRep.S40012.
31. Wiafe B. Providing eye care education for pharmacists. Community Eye Health. International Centre for Eye Health; 2023; 36(118): 13.
32. Delolme MP, Law-Ki A, Belon JP, Creuzot-Garcher C, Bron A. Role of community pharmacist in the management of patients in ophthalmology. Journal Français d'Ophtalmologie. French Society of Ophthalmology; 2011; 34(3): 168-174.doi: 10.1016/j.jfo.2010.11.003.
33. Al-Taie A. A systematic review of improper eye drop application and role of pharmacists for patient education. Clinical and Experimental Optometry. Australian Optometrists Association; 2025; 108(7): 760-770. doi.org/10.1080/08164622.2025.2457431.

Bölüm 7

GEBELİKTE VE KONJENİTAL SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU

Peri SOHRABİ-MOLLAYOUSEFİ[1]

GİRİŞ

İnsan sitomegalovirüsü, Herpesviridae ailesinin Betaherpesvirinae alt ailesinde yer alan, zarflı ve çift iplikli DNA genomuna sahip bir virüstür. Primer enfeksiyondan sonra yaşam boyu latent kalır; zaman zaman reaktivasyon gelişebilir veya farklı bir suşla reinfeksiyon görülebilir. Bu biyolojik özellik, gebelikte yalnızca primer enfeksiyonun değil, önceden bağışık kadınlarda gelişen non-primer enfeksiyonların da konjenital bulaşa yol açabilmesini açıklar (1,2).

Konjenital CMV (kCMV), yaklaşık her 200 canlı doğumdan birini etkileyebilir. Enfekte yenidoğanların çoğu doğumda asemptomatik olmakla birlikte, bir bölümünde sensörinöral işitme kaybı, görme bozukluğu, mikrosefali, serebral gelişim anomalileri ve nörogelişimsel gecikme ortaya çıkabilir (2,3). Doğumda normal görünen çocuklarda bile işitme kaybı gecikmiş başlangıçlı veya ilerleyici olabilir. Bu nedenle kCMV yalnızca prenatal dönemin değil, yenidoğan ve çocukluk izleminin de önemli bir konusudur.

EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI

CMV seroprevalansı yaş, coğrafi bölge, sosyoekonomik koşullar, kalabalık yaşam, parite ve küçük çocuklarla yakın temas gibi etkenlere göre değişir. Türkiye'de yayımlanmış yerel çalışmalarda doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV IgG seropozitifliği genellikle yüksektir; ancak çalışma bölgesi, dönem ve kullanılan test nedeniyle oranlar farklılık gösterebilir (4). Yüksek seroprevalans, primer enfeksiyon için duyarlı kadın sayısını azaltırken non-primer enfeksiyonların toplam kCMV yükündeki önemini artırır.

[1] Dr. İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, psohrabi@yahoo.com; peri.sohrabi@saglik.gov.tr, ORCID iD: 0000-0001-6346-1398

DOI: 10.37609/akya.4418.c21054

Virüs tükürük, idrar, semen, servikovajinal sekresyon, anne sütü ve kan ürünlerinde bulunabilir. Gebelerde başlıca edinim kaynağı, özellikle kreş çağındaki çocukların tükürük ve idrarıyla yakın temastır. Transplasental bulaş primer enfeksiyon, reaktivasyon veya reinfeksiyon sonrasında gelişebilir. Doğum sırasında ya da anne sütüyle edinilen postnatal enfeksiyon, çoğu term bebekte konjenital enfeksiyondan farklı bir klinik seyir gösterir; ancak çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde klinik hastalığa yol açabilir (2,5).

MATERNAL ENFEKSİYON VE FETAL BULAŞ

İmmün sistemi sağlam gebelerin büyük çoğunluğunda CMV enfeksiyonu asemptomatiktir. Semptom geliştiğinde ateş, halsizlik, miyalji, lenfadenopati, hepatit ve mononükleoz benzeri tablo görülebilir. Klinik bulgular özgül olmadığından tanı laboratuvar doğrulaması gerektirir.

Primer maternal enfeksiyonda vertikal bulaş riski gebelik ilerledikçe artar; buna karşılık ağır merkezi sinir sistemi hasarı ve uzun dönem sekel olasılığı perikonsepsiyonel dönem ile ilk trimester enfeksiyonlarında daha yüksektir (1,6). Non-primer enfeksiyonda bireysel bulaş riski genellikle daha düşük kabul edilse de, seropozitif kadınların sayıca fazla olduğu toplumlarda kCMV olgularının önemli bölümü bu gruptan kaynaklanabilir. Maternal enfeksiyonun saptanması fetüsün mutlaka enfekte olduğu, fetal enfeksiyonun saptanması da bebeğin mutlaka semptomatik olacağı anlamına gelmez.

MATERNAL LABORATUVAR TANISI

Seroloji

Primer enfeksiyonun en güvenilir serolojik kanıtı, daha önce CMV IgG negatif olduğu belgelenmiş bir kişide IgG serokonversiyonunun gösterilmesidir. Tek örnekte CMV IgM pozitifliği primer enfeksiyonu kanıtlamaz; IgM aylarca sürebilir, reaktivasyonda veya başka enfeksiyonlara bağlı çapraz reaksiyonlarda pozitifleşebilir. Bu nedenle IgM sonucu CMV IgG ve IgG aviditesiyle birlikte değerlendirilmelidir (1,7).

Düşük IgG aviditesi yakın zamanda geçirilmiş primer enfeksiyonu destekler; yüksek avidite ise özellikle ilk trimesterde saptandığında yakın dönem primer enfeksiyonu büyük ölçüde dışlamaya yardımcı olur. Ancak avidite eşiklerinin üreticiye, gebelik haftasına ve laboratuvar yöntemine göre değişebileceği unutulmamalıdır. Sonuç raporunda kullanılan yöntemin kesim değerleri ve yorum sınırları belirtilmelidir.

Serolojik örüntü	Olası yorum	Önerilen yaklaşım
IgG (-), IgM (-)	Duyarlı kişi; geçirilmiş enfeksiyon kanıtı yok	Hijyen danışmanlığı; klinik/ epidemiyolojik gerekçeyle izlem
IgG (+), IgM (-)	Geçirilmiş enfeksiyon; latent enfeksiyon	Yakın dönem primer enfeksiyon genellikle beklenmez
IgG (+), IgM (+), düşük avidite	Yakın dönem primer enfeksiyon olası	Önceki örnek varsa karşılaştırma; uzman değerlendirmesi; fetal tanı planı
IgG (+), IgM (+), yüksek avidite	Eski enfeksiyon/persistan IgM daha olası	Gebelik haftası ve test performansıyla birlikte yorum
IgG serokonversiyonu	Primer enfeksiyon için güçlü kanıt	Maternal-fetal tıp ve klinik mikrobiyoloji ortak yönetimi

Moleküler ve Diğer Testler

Maternal kan veya idrarda CMV DNA saptanması primer enfeksiyonun zamanını ve fetal bulaşı tek başına belirlemez. Maternal viremi kısa süreli olabilir; negatif sonuç enfeksiyonu dışlamaz. Hücre kültürü ve antijenemi günümüzde gebelik tanısında sınırlı role sahiptir. Laboratuvar, klinisyenle iletişim kurarak örnek tarihi, gebelik haftası, önceki seroloji ve kullanılan test platformunu birlikte değerlendirmelidir.

PRENATAL TANI VE FETAL DEĞERLENDİRME

Amniyotik Sıvıda CMV DNA

Fetal enfeksiyonun prenatal doğrulanmasında temel yöntem, amniyotik sıvıda gerçek zamanlı PCR ile CMV DNA gösterilmesidir. Testin yalancı negatiflik riskini azaltmak için amniyosentez genellikle 21. gebelik haftasından sonra ve tahmini maternal enfeksiyondan en az 6-8 hafta sonra yapılır (1,8). Çok erken örnekleme fetal böbreklerden amniyotik sıvıya yeterli virüs atılımı başlamadan gerçekleştirilebilir. Pozitif PCR fetal enfeksiyonu doğrular; hastalığın şiddetini tek başına öngörmez.

Görüntüleme

Hedeflenmiş seri ultrasonografide ventrikülomegali, periventriküler ekojenite veya kalsifikasyon, intrakraniyal kistler, mikrosefali, kortikal gelişim anomalileri,

büyüme kısıtlılığı, hepatosplenomegali, hiperekojen bağırsak, asit, hidrops ve plasentomegali araştırılır. Fetal manyetik rezonans görüntüleme, özellikle merkezi sinir sistemi bulgularının ayrıntılandırılmasında ultrasonografiyi tamamlayabilir (1,9). Normal görüntüleme ağır prognoz riskini azaltır; ancak özellikle geç başlangıçlı işitme kaybını kesin olarak dışlamaz.

GEBELİKTE YÖNETİM

Maternal enfeksiyon tek başına gebeliğin sonlandırılması için endikasyon değildir. Yönetim; enfeksiyonun tahmini zamanı, amniyotik sıvı PCR sonucu, seri görüntüleme bulguları, eşlik eden fetal anomaliler ve ailenin değerleri temelinde bireyselleştirilmelidir. Danışmanlık sırasında 'maternal enfeksiyon', 'fetal enfeksiyon' ve 'fetal hastalık' kavramları açıkça ayrılmalıdır.

Valasiklovir

Erken primer maternal enfeksiyonda yüksek doz valasiklovirin fetal bulaşı azaltabileceğini bildiren çalışmalar vardır. 2024 Avrupa ECCI uzlaşısı, perikonsepsiyonel dönem veya ilk trimester primer enfeksiyonunda uzman gözetiminde oral valasikloviri önermektedir (1). Buna karşılık SMFM, antenatal valasiklovir veya gansiklovirin rutin klinik kullanımını önermemekte ve tedavinin araştırma protokolleri kapsamında değerlendirilmesini savunmaktadır (8). Yüksek doz tedavide böbrek fonksiyonu, hidrasyon ve ilaç güvenliği izlenmelidir. Bu farklılık, yerel rehberler ve multidisipliner kurul kararı doğrultusunda hastayla açıkça paylaşılmalıdır.

CMV Hiperimmün Globülini

Gözlemsel çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da randomize kontrollü çalışmalar CMV hiperimmün globülininin fetal bulaşı güvenilir biçimde azalttığını göstermemiştir. Bu nedenle HIG rutin profilaksi veya tedavi amacıyla önerilmez (1,8,10). Kaynak metindeki 'seronegatif gebelere HIG verilerek enfeksiyon önlenebilir' ifadesi güncel kanıtlarla uyumlu değildir ve bu bölümde düzeltilmiştir.

Doğum Planı

KCMV varlığı tek başına sezaryen endikasyonu değildir. Doğum zamanı ve şekli standart obstetrik göstergelere göre belirlenir. Doğum ekibi, yenidoğan örneklerinin ilk 21 gün içinde alınmasını sağlayacak şekilde önceden bilgilendirilmelidir.

YENİDOĞANDA TANI VE SINIFLANDIRMA

Konjenital enfeksiyonun postnatal tanısı için tükürük veya idrarda CMV DNA PCR testi yaşamın ilk 21 günü içinde yapılmalıdır; daha geç pozitiflik prenatal ve postnatal edinimi güvenilir biçimde ayıramaz (2,3). Tükürük taraması kolay ve duyarlıdır, ancak anne sütüyle kontaminasyon yalancı pozitifliğe yol açabileceğinden pozitif tükürük sonucu idrar PCR ile doğrulanmalıdır. Seroloji kCMV tanısı için uygun birincil yöntem değildir; yenidoğan IgG'si maternal kökenli olabilir ve IgM duyarlılığı yetersizdir.

Doğrulanmış olguda fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer testleri, bilirubin, kraniyal ultrasonografi, odyolojik değerlendirme ve göz muayenesi yapılır. Gerektiğinde beyin MRG ve nörolojik değerlendirme eklenir. Semptomatik hastalık; peteşi/purpura, sarılık, hepatosplenomegali, trombositopeni, büyüme kısıtlılığı, mikrosefali, nörogörüntüleme anormalliği, koryoretinit veya işitme kaybı gibi bulgularla sınıflandırılır (1,11).

Aşama	Temel test/değerlendirme	Kritik zamanlama
Maternal şüphe	CMV IgG, IgM; gerekiyorsa IgG aviditesi ve seri örnek	Klinik şüphe veya USG bulgusu ortaya çıktığında
Fetal tanı	Amniyotik sıvıda CMV DNA PCR	>21. hafta ve maternal enfeksiyondan ≥6-8 hafta sonra
Fetal prognoz	Seri ayrıntılı USG ± fetal MRG	Tanı sonrası gebelik boyunca planlı aralıklarla
Neonatal doğrulama	Tükürük PCR; pozitifse idrar PCR ile doğrulama	Doğumdan sonraki ilk 21 gün
Neonatal evreleme	Muayene, hemogram, karaciğer testleri, görüntüleme, göz ve işitme	Tanı konur konmaz

YENİDOĞANDA TEDAVİ VE UZUN DÖNEM İZLEM

Orta-ağır semptomatik kCMV'de, özellikle merkezi sinir sistemi tutulumu bulunan bebeklerde, ilk yaşam ayında başlanan altı aylık oral valgansiklovir tedavisi işitme ve nörogelişim sonuçlarında yarar sağlayabilir (11,12). Tedavi çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yönetilmeli; nötropeni, trombositopeni, hepatotoksisite ve dozun kilo değişimine göre ayarlanması yakından izlenmelidir. İzole sensörinöral işitme kaybında tedavi yaklaşımı merkezler ve kılavuzlar

arasında değişebilir; multidisipliner karar gerekir. Asemptomatik bebeklerde rutin antiviral tedavi önerilmez.

Tüm doğrulanmış olgular, doğumda işitme testi normal olsa bile uzun süreli odyolojik izleme alınmalıdır. İzlem; işitmenin yanı sıra görme, büyüme, motor gelişim, dil gelişimi ve gerektiğinde erken rehabilitasyon hizmetlerini kapsamalıdır. Gecikmiş başlangıçlı işitme kaybı nedeniyle ilk yıllarda daha sık, okul çağına kadar risk temelli değerlendirme planlanır (1,2).

TARAMA YAKLAŞIMLARI

Gebelerde evrensel CMV serolojik taraması birçok ulusal rehber tarafından rutin olarak önerilmemektedir. Başlıca gerekçeler; IgM testinin düşük özgüllüğü, non-primer enfeksiyonu yakalamadaki yetersizlik, sonuçların kaygıya yol açabilmesi ve tedavi politikalarındaki belirsizliktir (8,13). Buna karşılık bazı Avrupa programları, erken primer enfeksiyonu saptamaya yönelik organize tarama modellerini değerlendirmektedir. Yerel seroprevalans, doğrulama laboratuvarı kapasitesi, fetal tıp erişimi ve uygulanabilir tedavi yolu olmadan tarama başlatılmamalıdır.

Yenidoğan taraması hedeflenmiş veya evrensel olabilir. Hedeflenmiş tarama, yenidoğan işitme testini geçemeyen bebeklerde CMV PCR yapılmasına dayanır; ancak işitme testi normal olan enfekte bebekleri kaçırır. Evrensel tarama daha fazla olguyu erken saptar ve izleme bağlar, fakat laboratuvar altyapısı, doğrulama algoritması, aile danışmanlığı ve maliyet-etkililik değerlendirmesi gerektirir (14).

KORUNMA

Lisanslı bir CMV aşısı henüz bulunmamaktadır. Primer korunmanın temeli, özellikle küçük çocuklarla yaşayan veya çalışan seronegatif gebelerde davranışsal hijyen önlemleridir. Öneriler yargılayıcı olmayan, uygulanabilir bir dille verilmelidir:

- Çocuk bezi değiştirdikten, tükürük veya nazal sekresyonla temastan sonra elleri sabun ve suyla yıkamak.
- Küçük çocuklarla kaşık, bardak, yiyecek ve diş fırçası paylaşmamak.
- Çocuğu dudaktan öpmek yerine alın veya yanaktan öpmek.
- Tükürük ya da idrarla kirlenen yüzey ve oyuncakları düzenli temizlemek.
- Cinsel bulaş olasılığına karşı bireysel risk temelinde bariyer yöntemleri hakkında danışmanlık vermek.

Bu önlemler riski tamamen ortadan kaldırmaz; ancak eğitim programlarının maternal serokonversiyonu azaltabileceğine ilişkin kanıtlar vardır (15). Sağlık

çalışanlarının standart önlemleri uygulaması genellikle yeterlidir; yalnızca gebelik nedeniyle CMV pozitif hastadan uzaklaştırma önerilmez.

KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARININ ROLÜ

- CMV IgM sonuçlarını tek başına 'akut enfeksiyon' olarak raporlamamak; IgG, avidite, örnek tarihi ve önceki sonuçlarla birlikte yorumlamak.
- Avidite testinde üreticiye özgü eşikleri, gri bölgeyi ve gebelik haftasına bağlı sınırlılıkları rapora eklemek.
- Amniyotik sıvı PCR isteminde maternal enfeksiyon tarihi ile örnekleme zamanını kontrol etmek.
- Yenidoğan örneklerinde doğum tarihini zorunlu istem bilgisi yapmak ve 21 günlük tanı penceresini raporda belirtmek.
- Pozitif tükürük PCR sonucunun idrarla doğrulanmasını önermek.
- Klinik ekip, maternal-fetal tıp, neonatoloji, çocuk enfeksiyon ve odyoloji ile tanımlı bir iletişim algoritması kurmak.

ÖNERİLEN KLİNİK YAKLAŞIM

Klinik durum	İlk adım	Sonraki adım
Gebede grip/mononükleoz benzeri hastalık	CMV IgG + IgM; önceki serum varsa karşılaştır	IgG aviditesi ve uzman değerlendirmesi
USG'de CMV ile uyumlu fetal bulgu	Maternal seroloji ve ayrıntılı fetal değerlendirme	Uygun zamanda amniyotik sıvı PCR
Kanıtlanmış erken primer maternal enfeksiyon	Maternal-fetal tıp konsültasyonu	Prenatal tanı; yerel rehbere göre valasiklovir tartışması
Amniyotik sıvı PCR pozitif	Seri hedeflenmiş USG ± fetal MRG	Bireysel prognoz danışmanlığı ve doğum sonrası test planı
Yenidoğanda klinik/işitsel şüphe	İlk 21 günde tükürük/idrar PCR	Doğrulama, evreleme, tedavi ve uzun dönem izlem

SONUÇ

Gebelikte CMV yönetimi, tek bir test sonucuna dayandırılamayacak kadar karmaşıktır. Doğru tanı; serolojik örüntü, avidite, gebelik haftası, amniyotik sıvı PCR ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesini gerektirir. En

önemli güncel mesajlar; CMV IgM'nin tek başına akut enfeksiyon kanıtı olmadığı, fetal tanıda örnekleme zamanının kritik olduğu, HIG'nin rutin önerilmediği ve yenidoğan tanısının ilk 21 gün içinde moleküler olarak doğrulanması gerektiğidir. Valasiklovir konusunda Avrupa ve ABD kılavuzları arasındaki yaklaşım farkı sürmektedir. Multidisipliner danışmanlık, standardize laboratuvar raporlaması, zamanında neonatal tanı ve uzun dönem odyolojik izlem, hastalık yükünü azaltmada temel unsurlardır.

KAYNAKÇA

1. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European Congenital Infection Initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024;40:100892. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100892.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Overview of CMV and Congenital CMV. Updated November 6, 2024. https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/hcp/clinical-overview/
3. Centers for Disease Control and Prevention. CMV in Newborns. https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/cmv-in-newborns.html
4. Keskin DD, Keskin S. İlk trimester gebelerde Toksoplazma, Rubella, CMV, HBV, AntiHBs, HCV, HIV seroprevalansları. Selçuk Tıp Derg. 2013;29(3):123-126.
5. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(12):1205-1213.
6. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol. 2011;52(3):244-246.
7. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus IgG avidity testing in diagnosing primary cytomegalovirus infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(10):1377-1384.
8. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection: SMFM Consult Series #39. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):B5-B11.
9. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(6):709-717.
10. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014;370(14):1316-1326.
11. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015;372(10):933-943.
12. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177-e188.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cytomegalovirus (CMV) in Pregnancy. Practice guidance and patient resources. https://www.acog.org/
14. Dollard SC, Dreon M, Hernandez-Alvarado N, et al. Sensitivity of dried blood spot testing for detection of congenital cytomegalovirus infection. JAMA Pediatr. 2021;175(3):e205441.
15. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. EBioMedicine. 2015;2(9):1205-1210.

16. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2020;396(10253):779-785.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine. Consult Series #39: Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. https://publications.smfm.org/
18. European Society for Clinical Virology. ESCV-ECCI congenital CMV guidelines publication. 2024. https://escv.eu/