



Olgular Eşliđinde Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

Acinetobacter Enfeksiyonları

Dr Tuba ÖZGÜMÜŐ

Dr.Nagehan Didem SARI

07/01/2025

İSTANBUL

- 42 yaş kadın hasta, YBÜ'den konsülte edildi.
- Yatışın 16.günü
- KTA 110/dk, TA: 110/70 mmHg (stradin 3mg/kg/saat)ateş 38,2°C
- Entübe, üriner kateteri ve femoral yerleşimli SVK, EVD mevcut

Hikayesi

- Acil servise araç dışı trafik kazası nedeniyle bilinci kapalı olarak kabul ediliyor.
- Başvuru esnasında vitalleri stabil olan hastanın görüntülemesinde 'Sağ oksipital kemik fraktürüne eşlik eden 12 mm çapında nodüler hiperdansite- parankimal hematom' mevcut.
- Girişimsel radyoloji tarafından embolizasyon yapılıyor.

- Embolizasyon sonrasında Yoğun Bakım Ünitesinde 1 gün takip edilerek, stabil seyretmesi üzerine nöroşirurji kliniğine alınıyor.
- 1.haftanın sonunda KİBAS bulgularının gelişmesi üzerine EVD (extra ventriküler drenaj) kateteri takılmış ve seftriakson 2X1 gr IV/gün tedavisi başlanmış.

Alınan BOS'da

- Protein:1250 mg/dL
- Glukoz:52 mg/dL(eş zamanlı PUKŞ:116 mg/dL)
- Hücre sayımında: eritrosit 1200 /ml, lökosit 300 /ml (%75 PNL, %25 MNL)
- BOS gram boyamasında mikroorganizma görülmedi.
- BOS kültüründe -48 saatin sonunda -üreme olmadı.



Lateral ventriküler genişlemiş, sağ ventrikülde hava-sıvı seviyesi



3.Ventrikülde genişleme



MR Sisternografide lateral ventriküller genişlemiş, sulcuslarda silinme

Yatışının 11.günü EVD'nin 4.gününde:

➤ Hastanın ateş ve şuur bulanıklığı gelişti.

BOS örnekleme si tekrarlandı

➤ Hücre sayımında: 450/ml lökosit, %90 PMNL

➤ Gram boyamada mikroorganizma görülmedi.

➤ Glukoz:1 mg/dL(eş zamanlı PUKŞ:116 mg/dL)

➤ Protein:414 mg/dL

➤ BOS kültüründe üreme olmadı.

Hasta Enfeksiyon Hastalıklarına konsülte edildi.

➤ Sağlık bakımıyla ilişkili MSS enfeksiyonu?

➤ Vankomisin 4x500 mg IV/gün+ meropenem 3x2gr IV/gün başlandı.

- Hastanın sıvı tedavisine refrakter hipotansiyonu olması ve solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine hasta entübe edilerek YBÜ'ye alındı.
- Kan kültürü, idrar kültürleri alındı.
- Kültür sonuçlanana kadar mevcut antibiyoterapiye devam edildi.

Hastanın alınan kültürlerinde

- BOS kültüründe üreme olmadı.
- Kan kültüründe tek şişede metisilin dirençli *S.haemolitycus* üremesi(kontaminasyon?)
- İdrar kültüründe *Candida spp.* üremesi oldu.

YBÜ yatışının 5. gününde Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu tekrarlandı.

- Hastanın BOS kültürünün tekrarı
- Üriner kateter değişimi yapılarak idrar kültürü tekrarı önerildi.

BOS örnekleme si tekrarlandı (Antibiyotik tedavisinin 5. gününde)

- Hücre sayımında: 5000/ml lökosit, %90 PMNL
- Gram boyamada Gram (-) koko basiller.
- Glukoz:6 mg/dL(eş zamanlı PUKŞ:100 mg/dL)
- Protein:245 mg/dL

Kültür sonucu

➤ *Acinetobacter baumannii*

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
BOS Kültürü	ÜREME OLDU			ÜREME OLDU Grafik.
			eritrositler ve lokositler görüldü	

İstenen Tetkik :BOS KÜLTÜRÜ - BOS kültürü

İstem Açıklama :BOS KÜLTÜRÜ

İncelenen Örnek :

Sonuç :ÜREME OLDU

Açıklama :eritrositler ve lokositler görüldü

Kültür Sonucu :

Üreyen Bakteri :ACINETOBACTER BAUMANNII/CALCOACETICUS COM

Duyarlılık :YOK

Mikroskopi Sonucu :

Antibiyotik Adı Sonuç

Amikacin.....	DIRENÇLI
Ciprofloxacın.....	DIRENÇLI
Colistin.....	DUYARLI
Gentamicin.....	DIRENÇLI
Imipenem.....	DIRENÇLI
Meropenem.....	DIRENÇLI
Netilmicin.....	DIRENÇLI
Trimethoprim/sulfamethoxazol.....	DIRENÇLI

Hemogram:

WBC:20610/L

NEU:18260(%88,7)/L

LYM:1300/L

HGB:11,5 g/dL

PLT:168000/L

Biyokimya:

- KRE:0,57 mg/dL
- GFR:114 mL/dk/1.73 m²
- ÜRE:22 mg/dL
- ALB:2,4 g/dL
- T.PROT:5,4 g/dL
- Ca:7,5 mg/dL
- Na:139 mmol/L
- K:2,6 mmol/L
- CRP:10 mg/L

- Tedavisi meropenem 3x2gr İV/gün + kolistin 2x150 mg (300 mg yükleme sonrası) İV/gün ve intratekal olarak 10 mg kolistin olarak yeniden düzenlendi.

Tedavinin 5., 7. ve 10. gününde alınan kontrol BOS kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üremesi devam etti.

Tedavinin 14.gününde alınan BOS kültürü steril oldu.

BOS değerleri

- Hücre sayımında: 50/ml lökosit, %90 PMNL
- Gram boyamada bakteri görülmedi.
- Glukoz:55 mg/dL(eş zamanlı PUKŞ:116 mg/dL)
- Protein:105 mg/dL

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 5.günü	Tedavinin 7.günü	Tedavinin 10.günü	Tedavinin 14.günü	Tedavinin 21.günü
BOS hücre sayısı(/ml)	5000	2000	640	150	50	10
BOS glikozu (mg/dL)	6	24	31	28	55	70
BOS proteini (mg/dL)	245	228	175	195	105	87
WBC (/L)	20610	12280	7420	7330	6650	6500
NEU (/L)	18260 (%88,7)	10250 (%83,4)	6380(%86)	6250 (%85)	4620(%69,4)	4550(%70)
CRP (mg/L)	10	425	398	272	183	26
Prokalsitonin (μ g/L)	0,3	1,2	1	0,9	0,6	0,4
Kreatinin (mg/dL)	0,5	0,7	0,9	1,2	2	0,7

- Hastanın renal fonksiyonlarının ilerleyici şekilde bozulması üzerine parenteral kolistin kesildi.(14. günde)
- Tedavi kolistin 10 mg intratekal ve meropenem 2x2gr IV/gün olarak 21 güne tamamlanarak kesildi.

Tedavi kesildiği gün BOS değerleri

- Hücre sayımında: 10/ml lökosit,
- Gram boyamada bakteri görülmedi.
- Glukoz:70 mg/dL(eş zamanlı PUKŞ:126 mg/dL)
- Protein:87 mg/dL

- Hasta YBÜ yatışının 35. gününde Ventilatör ilişkili olay?
Pnömo sepsis? ARDS ? exitus oldu.

Research Article

Evaluation of Intraventricular/Intrathecal Antimicrobial Therapy in the Treatment of Nosocomial Meningitis Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria after Central Nervous System Surgery

Nagehan Didem Sari ¹, Sevim Baltali ², Istemi Serin ³ and Veysel Antar ⁴

Ocak 2016- Aralık 2019 arası

A.baumannii, 71.43% (n:10),

K. pneumoniae, 28.57% (n:8)

Tanı konulana dek geçen süre: 12.07 ± 11.84 gün

Amprrik antibiyoterapi süresi: 10 ± 8.8 gün

Mikrobiyolojik eradikasyon : IT/IVT kateterle

K. pneumoniae : 3 ± 0.8 gün 30 mg/gün Amikasin

A. baumannii: 3.7 ± 1.95 gün 10 mg/gün Kolistin sodium

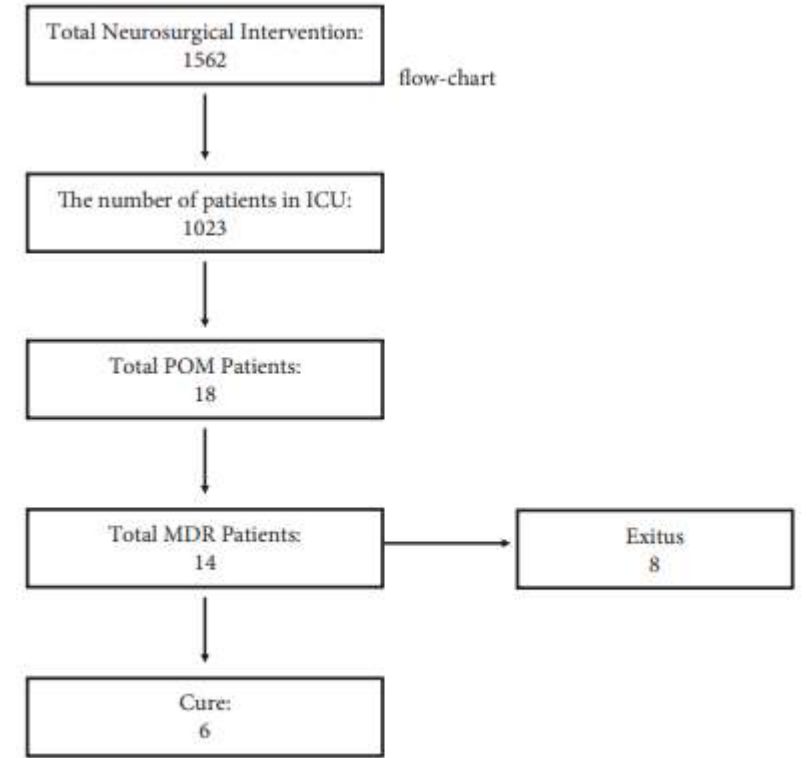


FIGURE 1: Patient flowchart.

Acinetobacter baumannii
ve
Karbapenem Direnci

Acinetobacter baumannii

- Gram negatif kokobasil
- Hareketsiz,
- Nonfermantatif
- Aerop
- Katalaz pozitif
- Oksidaz negatif
- EMB ve Mc Conkey'de laktoz negatif genellikle düzgün, bazen mukoid formda açık sarı-beyaz renkte koloniler oluşturur.

MIGS ID	Property	Term	Evidence code ^a
	Classification	Domain <i>Bacteria</i>	TAS [29]
		Phylum <i>Proteobacteria</i>	TAS [30]
		Class <i>Gammaproteobacteria</i>	TAS [31, 32]
		Order <i>Pseudomonadales</i>	TAS [33, 34]
		Family <i>Moraxellaceae</i>	TAS [35]
		Genus <i>Acinetobacter</i>	TAS [34, 36]
		Species <i>Acinetobacter baumannii</i>	TAS [8]
		Strain NCTC 13423	NAS
	Gram stain	Negative	TAS [8]
	Cell shape	Coccobacillus	TAS [8]
	Motility	Non motile	TAS [37]
	Sporulation	Non-sporulating	TAS [8]
	Temperature range	Mesophilic	TAS [38]
	Optimum temperature	37 °C	TAS [38]
	pH range; Optimum	Unknown	NAS
	Carbon source	Chemoorganoheterotrophic; citrate, lactate, ethanol, glutarate, malate, aspartate, tyrosine, 2,3-butanediol, 4-aminobutyrate	TAS [8]
MIGS-6	Habitat	Hospital	NAS
MIGS-6.3	Salinity	Unknown	NAS
MIGS-22	Oxygen requirement	Strictly aerobic	TAS [8]
MIGS-15	Biotic relationship	Free-living	TAS [8]

Biology of *Acinetobacter baumannii*

Virulence factors and pathogenesis

- Porins →
- Capsular polysaccharides and lipopolysaccharides →
- Phospholipase →
- Outer membrane vesicles →
- Metal acquisition system →
- Protein secretion systems →
- Penicillin-binding protein 7/8 (PBP7/8) and β -lactamase PER-1 →
- Others →

Antimicrobial resistance

- β -Lactamases →
- Efflux pumps →
- Permeability defects →
- Aminoglycoside-modifying enzymes →
- Alteration of target sites →
- Others →

Treatment options

- Carbapenems and β -lactamase inhibitors →
- Minocycline/tigecycline →
- Polymyxins (colistin and polymyxin B) →
- Other antibiotics →
- Non-antibiotic therapies: phage and others →

Discovery of new antibiotic

Efficient combination therapy

Combating multidrug-resistant *A. baumannii*

- Polisakkarit kapsül,
- Fimbria,
- Lipid A, Lipolisakkarityapı
- Quarumsensin
- Biyofilm oluşturma
- Sitotoksik dış membran proteini
- Antibiyotik direnç genleri

Acinetobacter Enfeksiyonları

Risk Faktörleri

- YBÜ'nde yatmak
- Uzun süreli mekanik ventilasyon
- Ağır seyirli hastalık
- Sepsis öyküsü
- Acinetobacter ile kolonizasyon
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanmak
- SVK kullanmak
- TPN almak

Klinik tablolar

- Bakteriyemi
- Ventilatör İlişkili Pnömoni / Sağlık Bakımı İlişkili Pnömoni
- Kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu
- **Menenjit**
- Peritonit
- Deri /yara enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları

DSÖ, acilen yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulan bakterilerin listesini yayınladı

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

ULUSAL
SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLAR SÜRVEYANS AĞI
(USHİESA)
ETKEN DAĞILIMI ve ANTİBİYOTİK
DİRENÇ RAPORU 2022



Temmuz 2023
ANKARA

Tablo 3. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı, 2022.

Mikroorganizmalar	Tüm Enfeksiyonlar		Pnömoni		VİP		VİO		ÜSE		Kİ-İYE		KDE		SKİ-KDE		CAE	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tüm mikroorganizmalar	54030	100.0	2786	100.0	8558	100.0	1746	100.0	1608	100.0	7191	100.0	7825	100.0	16824	100.0	3338	100.0
Gram pozitif koklar	6678	12.4	117	4.2	222	2.6	53	3.0	133	8.3	564	7.8	1563	20.0	2753	16.4	706	21.2
<i>S. aureus</i>	1658	3.1	91	3.3	164	1.9	40	2.3	9	0.6	35	0.5	440	5.6	449	2.7	266	8.0
Koagülaz negatif stafilokoklar	1678	3.1	8	0.3	14	0.2	4	0.2	2	0.1	9	0.1	339	4.3	920	5.5	209	6.3
<i>Enterococcus</i> spp	3167	5.9	8	0.3	20	0.2	4	0.2	121	7.5	512	7.1	739	9.4	1345	8.0	215	6.4
<i>Streptococcus</i> spp	131	0.2	10	0.4	19	0.2	4	0.2	1	0.1	5	0.1	30	0.4	25	0.1	14	0.4
Diğer gram (+) koklar	44	0.1	0	0.0	5	0.1	1	0.1	0	0.0	3	0.0	15	0.2	14	0.1	2	0.1
Gram (-) koklar	2	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0	1	0.0	0	0.0
Gram (+) basiller	148	0.3	23	0.8	40	0.5	4	0.2	0	0.0	1	0.0	11	0.1	30	0.2	20	0.6
Enterobacterales	16951	31.4	895	32.1	2319	27.1	461	26.4	845	52.5	3472	48.3	2058	26.3	4340	25.8	1225	36.7
<i>Citrobacter</i> spp	86	0.2	7	0.3	7	0.1	2	0.1	5	0.3	11	0.2	14	0.2	17	0.1	15	0.4
<i>Enterobacter</i> spp	1025	1.9	63	2.3	130	1.5	15	0.9	38	2.4	186	2.6	123	1.6	254	1.5	120	3.6
<i>Escherichia coli</i>	3197	5.9	103	3.7	186	2.2	33	1.9	313	19.5	1004	14.0	404	5.2	457	2.7	445	13.3
<i>Klebsiella</i> spp	11259	20.8	668	24.0	1820	21.3	378	21.6	445	27.7	2013	28.0	1341	17.1	3195	19.0	536	16.1
<i>Proteus</i> spp	596	1.1	24	0.9	85	1.0	18	1.0	29	1.8	167	2.3	40	0.5	129	0.8	46	1.4
<i>Serratia</i> spp	548	1.0	28	1.0	68	0.8	11	0.6	10	0.6	26	0.4	112	1.4	226	1.3	30	0.9
Diğer Enterobacterales’ler	240	0.4	2	0.1	23	0.3	4	0.2	5	0.3	65	0.9	24	0.3	62	0.4	33	1.0
Non-fermantatif gram (-) bakteriler	27521	50.9	1699	61.0	5894	68.9	1218	69.8	626	38.9	3061	42.6	3524	45.0	7642	45.4	1346	40.3
<i>Acinetobacter</i> spp	12793	23.7	809	29.0	2968	34.7	694	39.7	263	16.4	1086	15.1	1705	21.8	3623	21.5	535	16.0
<i>Pseudomonas</i> spp	13785	25.5	809	29.0	2656	31.0	494	28.3	358	22.3	1954	27.2	1692	21.6	3696	22.0	791	23.7
<i>Stenotrophomonas</i> spp	683	1.3	58	2.1	193	2.3	24	1.4	4	0.2	12	0.2	82	1.0	251	1.5	13	0.4
<i>Burkholderia</i> spp	93	0.2	1	0.0	15	0.2	4	0.2	1	0.1	3	0.0	16	0.2	41	0.2	3	0.1
<i>Haemophilus</i> spp	20	0.0	11	0.4	5	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.0	1	0.0	0	0.0
Diğer non-fermantatif gram negatif basiller	147	0.3	11	0.4	57	0.7	2	0.1	0	0.0	6	0.1	28	0.4	30	0.2	4	0.1

Tablo 4. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömoni tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada pnömoni			Spesifik laboratuvar bulguları olan pnömoni			Ventilatör ilişkili pnömoni			Ventilatör İlişkili Olay			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	19	21	90.5	634	745	85.1	2196	2547	86.2	581	705	82.4	3430	4018	85.4
Gentamisin	15	18	83.3	581	664	87.5	1996	2257	88.4	578	648	89.2	3170	3587	88.4
İmipenem	18	18	100.0	662	678	97.6	2231	2303	96.9	648	658	98.5	3559	3657	97.3
Kolistin	2	18	11.1	38	520	7.3	127	1747	7.3	38	457	8.3	205	2742	7.5
Levofloksasin	14	15	93.3	518	530	97.7	1746	1784	97.9	519	525	98.9	2797	2854	98.0
Meropenem	21	22	95.5	715	737	97.0	2373	2433	97.5	669	682	98.1	3778	3874	97.5
Netilmisin	1	1	100.0	26	29	89.7	112	128	87.5	33	39	84.6	172	197	87.3
Siprofloksasin	22	22	100.0	666	673	99.0	2274	2308	98.5	676	681	99.3	3638	3684	98.8
Tigesiklin	6	11	54.5	172	355	48.5	534	1289	41.4	194	407	47.7	906	2062	43.9

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem enfeksiyonu tanları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Asemptomatik bakteremik idrar yolu enfeksiyonu			Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu			Üriner sistem enfeksiyonu			Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	20	24	83.3	23	26	88.5	5	13	38.5	387	469	82.5	435	532	81.8
Gentamisin	16	23	69.6	23	24	95.8	4	11	36.4	387	439	88.2	430	497	86.5
İmipenem	17	19	89.5	18	19	94.7	2	9	22.2	394	404	97.5	431	451	95.6
Kolistin	0	12	0.0	0	13	0.0	1	4	25.0	13	260	5.0	14	289	4.8
Levofloksasin	14	14	100.0	14	15	93.3	5	7	71.4	299	301	99.3	332	337	98.5
Meropenem	20	23	87.0	24	24	100.0	2	11	18.2	424	438	96.8	470	496	94.8
Netilmisin	0	0	-	2	2	100.0	0	0	-	20	26	76.9	22	28	78.6
Siprofloksasin	22	24	91.7	25	25	100.0	8	12	66.7	449	450	99.8	504	511	98.6
Tigesiklin	7	15	46.7	6	11	54.5	0	1	0.0	109	237	46.0	122	264	46.2

Tablo 6. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	501	664	75.5	1603	1937	82.8	2104	2601	80.9
Gentamisin	480	605	79.3	1490	1735	85.9	1970	2340	84.2
İmipenem	505	561	90.0	1584	1669	94.9	2089	2230	93.7
Kolistin	23	420	5.5	93	1272	7.3	116	1692	6.9
Levofloksasin	378	409	92.4	1123	1176	95.5	1501	1585	94.7
Meropenem	571	645	88.5	1797	1899	94.6	2368	2544	93.1
Netilmisin	26	33	78.8	77	85	90.6	103	118	87.3
Siprofloksasin	613	633	96.8	1778	1817	97.9	2391	2450	97.6
Tigesiklin	140	321	43.6	480	1022	47.0	620	1343	46.2

Tablo 7. *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu cerrahi alan enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2022.

Antibiyotik	Derin insizyonel primer CAE			Derin insizyonel sekonder CAE			Yüzeysel insizyonel primer CAE			Yüzeysel insizyonel sekonder CAE			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	113	137	82.5	8	8	100.0	50	61	82.0	4	6	66.7	175	212	82.5
Gentamisin	109	129	84.5	6	6	100.0	44	53	83.0	2	4	50.0	161	192	83.9
İmipenem	115	122	94.3	4	4	100.0	49	52	94.2	4	5	80.0	172	183	94.0
Kolistin	4	99	4.0	0	4	0.0	1	36	2.8	0	3	0.0	5	142	3.5
Levofloksasin	81	87	93.1	2	2	100.0	40	42	95.2	3	3	100.0	126	134	94.0
Meropenem	129	138	93.5	8	8	100.0	61	64	95.3	5	6	83.3	203	216	94.0
Netilmisin	8	10	80.0	0	0	-	2	2	100.0	0	0	-	10	12	83.3
Siprofloksasin	119	121	98.3	8	8	100.0	59	60	98.3	4	5	80.0	190	194	97.9
Tigesiklin	25	64	39.1	1	7	14.3	15	35	42.9	2	2	100.0	43	108	39.8



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

ULUSAL
SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLAR SÜRVEYANS AĞI
(USHİESA)
ÖZET RAPORU
2023

HAZİRAN 2024

Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2023.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları				PERSENTİL				
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	% 10	% 25	% 50 (Ortanca)	% 75	% 90
TÜRKİYE GENELİ									
Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>	224(66)	2592	612	23.61	1.79	9.86	18.90	28.57	43.08
Vankomisin dirençli <i>E faecalis</i>	224(57)	1929	118	6.12	0.00	0.00	3.85	8.33	14.43
MRSA	310(77)	2590	1392	53.75	34.51	42.86	52.94	64.29	76.48
MRKNS	277(80)	2423	2111	87.12	69.15	82.22	93.44	100.00	100.00
<i>E.coli</i> suşlarında ESBL	374(104)	4395	2795	63.59	30.39	57.66	69.08	82.35	90.34
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	393(190)	9684	7091	73.22	29.11	62.86	83.33	92.27	97.15
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	336(158)	7626	7069	92.70	85.38	92.36	96.47	100.00	100.00
Karbapenem dirençli <i>E.coli</i>	379(109)	4534	832	18.35	2.59	7.66	15.00	25.00	41.44
Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	407(205)	11183	7929	70.90	44.37	60.32	74.80	87.45	93.75
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	378(133)	4937	3309	67.02	35.20	51.35	70.18	86.67	95.22
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	292(115)	4993	747	14.96	0.00	0.00	9.84	20.00	30.95
Kolistin dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	349(133)	5891	1923	32.64	5.31	16.18	33.33	50.00	67.45

> [Infect Prev Pract.](#) 2021 Mar;3(1):100113. doi: 10.1016/j.infpip.2021.100113. Epub 2021 Jan 9.

An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital

Tamar Gottesman^{1 2}, Rina Fedorowsky¹, Rebecca Yerushalmi³, Jonathan Lellouche⁴, Amir Nutman^{2 4}

Affiliations + expand

PMID: 34316574 PMID: PMC7794049 DOI: 10.1016/j.infpip.2021.100113

[Free PMC article](#)

> [Euro Surveill.](#) 2022 Nov;27(46):2200845. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845.

Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021

Pete Kinross^{1 2}, Carlo Gagliotti^{3 2}, Hanna Merk¹, Diamantis Plachouras¹, Dominique L Monnet¹, Liselotte Diaz Högberg¹; EARS-Net Study Group⁴; EARS-Net Study Group participants

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 36398574 PMID: PMC9673235 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845

[Free PMC article](#)

> [Sci Rep.](#) 2022 Dec 2;12(1):20808. doi: 10.1038/s41598-022-25493-8.

The association between *Acinetobacter baumannii* infections and the COVID-19 pandemic in an intensive care unit

Jale Boral^{# 1 2}, Zeliha Genç^{# 3}, Fatihan Pınarlık^{1 2}, Güz Ekinci^{1 2}, Mert A Kuskucu^{2 4}, Pelin İrkören³, Mahir Kapmaz³, Süda Tekin⁵, Nahit Çakar⁶, Evren Şentürk⁶, Fatma Yurdakul⁶, Bilge Dikenelli⁷, Fusun Can^{1 2}, Onder Ergonul^{8 9}

Affiliations + expand

PMID: 36460749 PMID: PMC9716169 DOI: 10.1038/s41598-022-25493-8

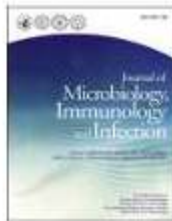
[Free PMC article](#)



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review Article

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli



Review

Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM)



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Review

Management of infections caused by WHO critical priority Gram-negative pathogens in Arab countries of the Middle East: a consensus paper



Consensus Document

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[☆]



IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Version 1.0, 2022

Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

on the Treatment of Resistant Gram-Negative Infection 2.0. 2022

Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections v3.0, 2022

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINES

Last updated December 31st, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,^{1,6} Emily L. Heil,² Julie Ann Justo,³ Amy J. Mathers,⁴ Michael J. Satlin,⁵ and Robert A. Bonomo⁶

¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Department of Practice, Sciences, and Health-Outcomes Research, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland, USA; ³Department of Pharmacy, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA; ⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; ⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA; and ⁶Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

CRAB Enfeksiyonlarının Yönetiminde Sorunlar

- CRAB en sık solunum yolu örneklerinden veya yaralardan elde edilir. Tıbbi olarak kritik hastalarda kolonizasyon ? Enfeksiyon? her zaman net değildir.
- İnvitro etkili ajanların akciğer dokusuna geçişi kısıtlı, toksisiteleri yüksek
- CRAB genellikle *A. baumannii*'ye karşı etkili olması beklenen diğer çoğu antibiyotiğe direnç kazanmış olur ve geriye çok az tedavi seçeneği kalır.
- Çeşitli tedavi rejimlerinin etkinliğini tahmin etmek için CRAB enfeksiyonlarına karşı net bir "Standart Care" antibiyotik rejimi mevcut değildir. Klinik Sınır değer karmaşası

CRAB Enfeksiyonlarında Sulbaktam-durlobaktam

- Sulbaktam-durlobactam (SUL-DUR) , çoklu ilaca dirençli suşlar dahil olmak üzere *Acinetobacter*'e karşı aktiviteye sahip bir β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyonudur
- Durlobaktam Ambler A,C,D sınıfı betalaktamazlara (OXA dahil) etkili
- In vitro çalışmalarda durlobaktam sulbaktamın çok ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerine karşı aktivitesini güçlendirir.
- Durlobaktam korumasıyla daha az dozda sulbaktam PBP hedeflerine ulaşır.
- 2024 IDSA rehberinde kombinasyonda ilk tercih



VIP ve nozokomiyal pnömoni için Mayıs 2023'te FDA onayını aldı



Efficacy and safety of sulbactam–durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*–*calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)

- ATTACK çalışması 5 Eylül 2019 ile 26 Temmuz 2021, 16 ülkede 59 klinik merkezde 181 hasta üzerinde gerçekleştirildi.
- Hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni, ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni, ventilaatör ilişkili pnömoni (n:176) veya kan dolaşımı enfeksiyonları (n:5) olan ≥ 18 yaş,
- CRAB ile ilişkili nozokomiyal pnömoni, VİP ve bakteriyemi olan hastalarda SUL-DUR, kolistin ile karşılaştırıldı (imipenem-silastatin ile kombinasyon halinde),
- 28 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranı sulbaktam-durlobaktam grubunda 63 hastanın 12'si (%19) ve kolistin grubunda 62 hastanın 20'si (%32) idi, bu da eşit etkinlik kriterlerini karşıladı.
- SUL-DUR'un klinik yanıt açısından kolistinden daha düşük olmadığı, aynı zamanda çok daha olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterildi.

CRAB enfeksiyonlarında Ampisilin-sulbaktam

- Ampisilin-sulbaktam (SAM), PBP hedeflerinin doyması için IDSA 2023 rehberinde yüksek doz önerilir (6-9 gr)
- Kombine tedaviyle önerilmekte
- Dirençli olsa bile etkinliğini koruyacaktır ve tedavide kullanılabilir
- Sulbaktam temelli rejimin polimiksin ve tetrasiklin temelli rejimlere göre mortaliteyi daha fazla azaltıcı etkisi var*
- SAM'ın ikinci bir ajanla kombinasyonu kritik hastalarda mortaliteyi azaltan en etkili rejim, nefrotoksisite de daha az **

*Crit Care 2017; 21(1): 319.

** J Glob Antimicrob Resist 2021; 24: 136- 47

CRAB Kombinasyon Antibiyotik Tedavisi

- Herhangi bir tek antibiyotik ajanını destekleyen klinik verinin sınırlı olması nedeniyle, CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde en azından klinik iyileşme gözlenene kadar mümkün olduğunca en az iki ajanla kombinasyon tedavisi önerilmektedir
- Yapılan klinik araştırmalarda ek fayda sağladığına dair bulgu olmamakla birlikte klinik çalışmaların büyük çoğunluğu klinik uygulamada genel olarak uygulanmayan kombinasyonları (örneğin kolistin ve rifampin) içermiştir
- sulbaktam-durlobaktam hariç, CRAB'a karşı in vitro aktivite gösteren herhangi bir tek ajanla CRAB enfeksiyonlarının tedavisini destekleyen sağlam klinik veri eksikliği vardır; iki ajanın kullanılması en az bir aktif ajanın uygulanma olasılığını artırabilir;
- CRAB enfeksiyonlarında yüksek bakteri yükleri beklenmektedir. yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, iki ajan kullanmanın faydası risklerden daha ağır basabilir
- Kombinasyonlarda: tetrasiklin türevleri (minosiklin için en fazla deneyime sahip olan), polimiksin B veya sefiderokol

CRAB Enfeksiyonlarında Polimiksinler

- CRAB enfeksiyonlarının tedavisinde en az bir diğer ajanla birlikte dũşünülebilir
- Klinik alışmalar sıklıkla kolistinle yapılmış olmasına karşın polimiksin B kolistine göre daha olumlu FK profile sahip olduğundan, IDSA 2023 rehberinde polimiksin B öncelikli ancak akciğer dokusunda yeterli konsantrasyon sağlanamıyor.
- Polimiksinlerin monoterapide dezavantajları ;
 - Geleneksel dozlarda yeterli serum konsantrasyonuna ulařamaması
 - Nefrotoksisite , yetersiz kalan bakterisidal aktivite
- Kolistin CRAB ile ilişkili ÜSİ'de daha uygun olabileceđini belirtmiřler

CRAB enfeksiyonlarında İnhaler Antibiyotikler

VİP'de:

Akciğer dokusuna yetersiz penetrasyon, İlaç dağılımı dengesiz ve bronkokonstrüksiyon riski

- İnhaler kolistin, fosfomisin ve amikasinin plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda inhaler tedavinin klinik yanıtta katkısı bulunmamış*
- Yapılan meta-analizde ise inhaler antibiyotik tedavisinin semptom süresini kısalttığı ancak YBÜ yatış süresi, ventilasyon gününün kısalması ve sağkalım üzerine katkısının bulunmadığı gösterilmiş**

*RattanaumpawanP, J Antimicrob Chemother 2010; 65(12): 2645-9 Kollef MH, Chest 2017; 151(6): 1239-46. Niederman MS, Lancet Infect Dis 2020; 20(3): 330-40

**Qin JP, Sci Rep 2021; 11(1): 6969

CRAB Enfeksiyonlarında Tetrasiklin Türevleri

- Yüksek doz minosiklin veya yüksek doz tigesiklin, kombine tedavilerde düşünülebilir.
 - Yüksek doku dağılımı, zayıf serum ve idrar konsantrasyon
- CLSI'da minosiklin için zon çapları ve MİK değerleri belirtildiğinden ve daha uzun süreli klinik deneyimden dolayı IDSA 2023 rehberinde minosiklin ön plana alınmış
- Eravasiklin ikisinin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir, veri çok az
 - Serum düzeyleri tigesikline göre yüksek
 - FDA komplike batın içi enfeksiyon için onay verdi

CRAB Enfeksiyonlarında Sefiderokol

- Sefiderokol, hücre girişini kolaylaştırmak ve yüksek periplazmik konsantrasyonlar sağlamak için bakteriyel demir transport mekanizmasını kullanan yeni bir siderofor sefalosporindir
- Sefiderocol, diğer antibiyotiklere dirençli CRAB enfeksiyonlarının tedavisiyle veya diğer ajanlara karşı intolerans veya direncin kullanımını engellediği vakalarla sınırlı olmalıdır
- Karbapeneme dirençli Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*' ya etkili (metallo-beta-laktamaz ya da OXA)
- CRAB izolatlarının yaklaşık %95'inin $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ CLSI kırılma noktası kullanılarak cefiderocol'e duyarlı olduğunu göstermektedir



FDA tarafından 2019 yılında komplike üriner sistem enfeksiyonları, nozokomiyal pnömoni ve VIP tedavisi için onaylanmıştır

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Matteo Bassetti, Roger Echols, Yuko Matsunaga, Mari Ariyasu, Yohei Doi, Ricard Ferrer, Thomas P Lodise, Thierry Naas, Yoshihito Niki, David L Paterson, Simon Portsmouth, Julian Torre-Cisneros, Kiichiro Toyozumi, Richard G Wunderink, Tsutae D Nagata

- 16 Ülke 95 hastanede
- Karbapenem dirençli Gr(-) bakterilere bağlı pnömoni, kan dolaşımı enfeksiyonu ve üriner enfeksiyonlu hastalar
- Mortalite *Acinetobacter spp.*'nin neden olduğu zatürre veya kan dolaşımı enfeksiyonları, sepsis hastalarında daha yüksek görüldü.

Rehberler ne diyor

	ESCMID 2022	IDSA 2022	IDSA 2023	IDSA 2024
Ampisilin-sulbaktam (SAM) (yüksek doz)	Duyarlıysa öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)
Polimiksin B	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)
Tetrasiklin türevleri (yüksek doz)	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)
Sefiderokol	Önermiyor	Diğer antibiyotiklere refrakter inf./ intolerans durumunda öneriyor *	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor*	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor *
Polimiksin B ve tetrasiklin türevlerinin en az 1 etkili ajanla kombinasyonu	Ağır şiddette inf.	Orta ve ağır şiddette inf	Öneriyor	
Polimiksin + meropenem kombinasyonu	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor
Yüksek doz, uzun infüzyon karbapenem	Meropenem MİK < 8mg/l ise öneriyor	Orta ve ağır şiddette inf.	Önermiyor	Önermiyor
Rifampinler	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor
İnhaler antibiyotikler	Değerlendirilmemiş	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor

Rehberler ne diyor

	ESCMID 2022	IDSA 2022	IDSA 2023	IDSA 2024
Ampisilin-sulbaktam (SAM) (yüksek doz)	Duyarlıysa öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)
Polimiksin B	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	
Tetrasiklin türevleri (yüksek doz)	SAM'a dirençliyse öneriyor	Hafif şiddette inf. (9gr)	Kombine tedaviyle öneriyor (6-9 gr)	
Sefiderokol	Önermiyor	Diğer antibiyotiklere refrakter inf./ intolerans durumunda öneriyor *	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor*	Diğer antibiyotiklere refrakter inf. veya intolerans durumunda öneriyor *
Polimiksin B ve tetrasiklin türevlerinin en az 1 etkili ajanla kombinasyonu	Ağır şiddette inf.	Orta ve ağır şiddette inf.	Öneriyor	
Polimiksin + meropenem kombinasyonu	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor
Yüksek doz, uzun infüzyon karbapenem	Meropenem MİK < 8mg/l ise öneriyor	Orta ve ağır şiddette inf.	Önermiyor	Önermiyor
Rifampinler	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor
İnhaler antibiyotikler	Değerlendirilmemiş	Önermiyor	Önermiyor	Önermiyor

2024 İDSA kılavuzu sulbaktam-durlobaktamı ön plana alıyor

IDSA 2024 Kılavuz Önerilen yaklaşım

- Tercih edilen rejim, bir karbapenem (yani, imipenem-silastatin veya meropenem) ile kombinasyon halinde **sulbaktam-durlobaktam**dır
- Alternatif bir rejim, Sul-Dur yoksa, en az bir başka ajan (yani, polimiksin B, minosiklin> tigesiklin veya sefiderokol) ile kombinasyon halinde yüksek doz ampisilin-sulbaktamdır .
- En azından uygun bir klinik yanıt alınana kadar en az iki ajanla kombinasyon tedavisi. Ayrıca, kombinasyondaki en az bir ajanın genellikle sulbaktam bazlı olması
- Nebulize antibiyotikler, CRAB pnömonisi için ek tedavi olarak **önerilmemektedir**

CRAB Enfeksiyonlarını Önleme

- Karbapenem kullanımının sınırlandırılması
- YBÜ'ye kabul edilen hastalarda izolasyon ve rektal taşıyıcılık bakılması
- Sağlık çalışanlarının düzenli enfeksiyon kontrol eğitimi
- **Yeterli ve etkili çevresel temizlik ve dezenfeksiyon**
- Ventilatör ve SVK kullanımının olabildiğince azaltılması

Sonuç olarak

- Tedavi yanıtı alınana kadar mümkünse iki aktif ajanla kombinasyon tedavisi verilmeli
- Yüksek doz Sulbaktam/durlobaktam yoksa ampisilin-sulbaktam
- Polimiksin B
- Yüksek doz tigesiklin veya minosiklin (farmakolojik özellikleri göz önünde bulundurularak)
- Fosfomisin ve rifampisinli kombinasyonlar, inhaler tedaviler, yüksek doz ve uzun infüzyon karbapanem önerilmiyor.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM



ARAŞTIRMA HASTANESİ

İlginiz için teşekkür ederiz

