Derleme / *Review*

DOI: 10.5578/ced.20260123 • *J Pediatr Inf 2026;20(1):61-69*

Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılmış ve Çoklu İlaç Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonları Olan Çocuklarda Hangi Antibiyotik Kullanmalıyız? Tek Merkez Deneyimi ve Literatür Taraması

Which Antibiotic Should We Use in Children Who Have had Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Have Multi-Drug Resistant Gram-Negative Infections? Single-Center Experience and Literature Review

Barış Malbora[1] (İD), Hakan Sarbay[2] (İD), Dilek Ece[2] (İD), Derya Bayırlı Turan[3] (İD), Zeynep Doğusan[4] (İD), Abdullah Avni Atay[2] (İD)

[1] *Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Pediyatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye*
[2] *Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
[3] *Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*
[4] *Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Hücre İşlem Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

Makale atfı: Malbora B, Sarbay H, Ece D, Bayırlı Turan D, Doğusan Z, Atay AA. Hematopoietik kök hücre nakli yapılmış ve çoklu ilaç dirençli gram-negatif enfeksiyonları olan çocuklarda hangi antibiyotik kullanmalıyız? Tek merkez deneyimi ve literatür taraması. J Pediatr Inf 2026;20(1):61-69.

Öz

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonları, özellikle hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar gibi immün yetmezlikli bireylerde de hayatı tehdit eden sorunlar oluşturabilir. Bu çalışmada, hematopoetik kök hücre nakli yapılmış çocuklarda, kolistin ve seftazidim-avibaktam temelli tedavilerin etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Şubat 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan pediyatrik hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik bilgiler, altta yatan hastalıklar, hastanın hastaneye kabulü sırasındaki hastalığın şiddeti, seftazidim-avibaktam verilmesini gerektiren ilk vakanın ayrıntılı açıklaması, kolistin, seftazidim-avibaktam veya diğer antibakteriyel uygulamalarla ilgili veriler, ilaç tedavisi sonrası gözlenen klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar ve ilaç yan etkilerini kaydetmek için önceden yapılandırılmış bir vaka raporu formu kullanıldı. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan 183 pediyatrik hastada 89 bakteriyel enfeksiyon tespit edildi ve 57 hastada 72 gram-negatif mikroorganizma izole edildi. Bu hastaların 14 (%24.6)'ü, 18 (%25)'i çoklu ilaç dirençli gram-negatif mikroorganizmaya sahipti. Kolistin temelli tedavi alan yedi hastanın 5 (%71)'inde nefrotoksisite, 2 (%28.5)'sinde hepatotoksisite gelişti. Seftazidim-avibaktam temelli tedavi grubunda 3 (%42.8) hastada nefrotoksisite, 2 hastada (%28.5)

Abstract

Multidrug resistant gram-negative bacteria infections are major problem especially in immunocompromised patients who have received hematopoietic stem cell transplantation. In this study, we aimed to compare the effects of colistin-based and ceftazidim-avibactam based therapy in children with hematopoietic stem cell transplantation. The medical records of pediatric patients who received hematopoietic stem cell transplantation between February 2019 and May 2021 were assessed retrospectively. A pre-structured case report form was used to record demographics, underlying diseases, severity of illness upon admission, detailed description of index infection requiring ceftazidim-avibactam administration, data related to colistin, ceftazidim-avibactam, or other antibacterial administration, clinical and microbiologic responses, outcome, and adverse events. A total of 183 pediatric patients had hematopoietic stem cell transplantation between February 2019 and May 2021. Eighty-nine bacterial infections were detected, and seventy-two Gram-negative microorganisms were isolated in 57 of the patients. Fourteen (24.6%) of these patients had 18 (25%) multidrug resistant gram-negative microorganisms. Nephrotoxicity occurred in 5 of 7 (71%) of the patients who received colistin-based treatment, while

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Barış Malbora

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi,
Pediyatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi,
İstanbul, Türkiye

E-mail: barismalbora@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.09.2024 **Kabul Tarihi:** 10.05.2025
Çevrim İçi Yayın Tarihi: 17.03.2026

Bu eser CC BY-NC Atıf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.
©Telif Hakkı 2026 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

hepatotoksisite gelişti. Toplamda 10 (%71.4) hastada klinik ve mikrobiyolojik yanıt elde edildi. Ancak dört hasta farklı nedenlerle hayatını kaybetti. Çalışmamızda, hematopoetik kök hücre nakli yapılmış çocuklarda çoklu ilaç dirençli gram-negatif enfeksiyonlarda hem kolistin hem de seftazidim-avibaktamın benzer sağkalım oranlarına sahip olduğunu saptadık. Hastalarda görülen organ toksisiteleri çoğunlukla geçiciydi. Buna ek olarak seftazidim-avibaktam temelli tedavi alan hastalarda nefrotoksisitenin daha az görüldüğünü gözlemledik. Çoklu ilaç dirençli gram-negatif enfeksiyonlu pediyatrik hastalarda kolistin veya seftazidim-avibaktam tabanlı antibiyotik kombinasyonlarının başarılı bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler, seftazidim-avibaktam, kolistin, hematopoetik kök hücre nakli, çocuk

hepatotoxicity occurred in 2 (28.5%) patients. Nephrotoxicity developed in 3 (42.8%) patients and hepatotoxicity in 2 (28.5%) patients in the ceftazidim-avibactam -based treatment group. Ten (71.4%) patients had clinical and microbiologic responses; however four patients died for various causes. In our study, we found that both colistin and ceftazidime-avibactam had similar survival rates in multidrug-resistant gram-negative infections in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. Organ toxicities observed in patients were mostly temporary. In addition, we observed that nephrotoxicity was less common in patients receiving ceftazidime-avibactam-based treatment. We think that colistin or ceftazidime-avibactam-based antibiotic combinations can be used successfully in pediatric patients with multidrug-resistant gram-negative infections.

Keywords: Multi drug-resistant gram-negative bacteria, ceftazidim-avibactam, colistin, hematopoietic stem cell transplantation, child

Giriş

Antimikrobiyal direnç, hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) hastaları için hayatı tehdit eden küresel bir sorundur. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram-negatif bakteriler, nakil hastaları üzerinde ciddi etkilere sahiptir ve bakteriyel kolonizasyon olasılığını artırırken, şiddetli invazif enfeksiyonu, greft başarısızlığını ve ölüm riskini artırır (1,2). Bu mikroorganizmalar karbapenemler dahil neredeyse tüm antibiyotiklere karşı dirençlidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri kolistin (CST) gibi geniş etkili birkaç antimikrobiyal ilaçla sınırlıdır (3,4). Ne yazık ki, günümüzde CST'ye karşı edinilmiş direnç ortaya çıkmış ve küresel bir sorun haline gelmiştir (5). Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) son zamanlarda pediyatrik popülasyonda ortaya çıkmış ve tedavi seçeneklerinin büyük ölçüde sınırlı olması nedeniyle mortalitede artışa neden olan enfeksiyon salgınlarına yol açmıştır (6,7). Bu hasta gruplarında CST ile ilgili neredeyse hiçbir güvenlik ve farmakokinetik verisi olmadığından, bu organizmalar tüm ilaçlara dirençli gibi davranır. Son zamanlarda seftazidim ve avibaktam (C/A) kombinasyonu, ÇİD gram-negatif bakterilerin tedavisi için onaylanmıştır (8). *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu için C/A kullanan çeşitli klinik çalışmalar, genel yanıt oranının %45-74 arasında değiştiğini göstermiştir (8). Günümüzde pediyatrik HKHT hastalarında gram-negatif enfeksiyonlarla C/A kullanımını değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, HKHT hastalarında ÇİD gram-negatif sepsisli çocuklarda mevcut ilaçların klinik sonuçlarını ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık ve CST temelli ve C/A temelli antibakteriyel tedavinin etkilerini ve toksisitelerini inceledik.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma Tasarımı

Bu çalışma Şubat 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında HKHT geçiren ve ÇİD gram-negatif mikroorganizmayla enfekte olan pediyatrik hastalarda geriye dönük bir gözlemi kapsamaktadır. Çalışma, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesinde (EBMT CIC numarası: 0459) gerçekleştirilmiştir. Merkezimiz yılda ortalama 90 HKHT gerçekleştirmektedir. Oluşturulan veri tabanında, 1 Şubat 2019-31 Mayıs 2020 tarihleri arasında meydana gelen tüm ÇİD gram-negatif enfeksiyon vakaları için incelenmiştir. Ayrıca ÇİD gram-negatif enfeksiyonu olan hastaların klinik kayıtları alınmıştır. Tüm demografik veriler, altta yatan birincil hastalıklar, nakil prosedürleri, ÇİD gram-negatif enfeksiyon atağı ve sağkalım verileri kaydedildi. Kemik iliği transplantasyonu için hazırlama rejimi başladıktan sonra ortaya çıkan tüm ÇİD gram-negatif enfeksiyonlar analiz edildi. Karbapenem dirençli ve CST hassas bakterilerle enfekte olan bireylerin tedavisinde CST tercih edildi. Kritik hastalardaki mikrobiyolojik olarak onaylanmış ÇİD gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için sadece enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına C/A reçete edilmesine izin verildi. Her iki antibiyotik de aditif etki için diğer antibiyotiklerle kombine edildi.

Veri Analizi

En az iki araştırmacı uygun bireylerin tıbbi, laboratuvar ve farmakolojik verilerini değerlendirdi. Demografik bilgiler, eşlik eden hastalıklar ve birincil hastalıklar, kabul sırasındaki hastalık şiddeti, C/A uygulamasını gerektiren enfeksiyonun ayrıntılı açıklaması, C/A'ya ilişkin veriler, CST veya diğer antimikrobiyallerin dozu ve süresi, klinik ve laboratuvar yanıtlar, yan etkiler ve sonuçları kaydetmek için bir vaka raporu formu kullanıldı.

Tanımlamalar

Hastane kaynaklı enfeksiyonları tanımlamak için Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi kriterleri kullanılmıştır (9). Bu nedenle, ÇİD, en az üç veya daha fazla antimikrobiyal kategori içinde en az bir ajanın kazanılmış duyarlılığının olmamasını ifade ederken, ilaca aşırı dirençli, en az iki veya daha az antimikrobiyal kategori dışındaki tüm ajanlara karşı kazanılmış duyarlılığın olmamasını ifade eder (10). Tüm ilaçlara direçli mevcut tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı kazanılmış duyarlılığın olmamasını ifade eder (10). *Escherichia coli, Klebsiella aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae* veya *Enterobacter* spp. suşlarının en az biri aşağıdaki antibiyotiklere karşı dirençli olduğu

kanıtlanırsa; I) imipenem, 2) imipenem/relebactam, 3) meropenem, 4) doripenem, 5) ertapenem veya 6) meropenem/vaborbactam, bunlar "CRE" olarak sınıflandırılır (10). Üçüncü organ toksisitelerinin derecesi, "National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria for Adverse Events" ölçeklerine dayalı olarak analiz edildi (11).

Sonuçların değerlendirilmesi

Mikrobiyolojik yanıtın zamanlamasını belirlemek için CST veya C/A temelli tedaviye başladıktan sonra elde edilen ilk negatif kültür kullanıldı. Başlıca semptomların iyileşmesi/gerilemesi klinik yanıt, olarak tanımlandı. Kolistin veya C/A başlandıktan sonraki 15 gün içinde şu sonuçlar değerlendirildi: Eğer tüm semptomlar geçmişse ve daha fazla antimikrobiyal tedavi gerekmediyse "kür, tam düzelme", semptomlar gerilemiş ancak antimikrobiyal tedavi devam ediyorsa "iyileşme", kötüleşme ve ölüm ise "başarısızlık" olarak kabul edildi. Ayrıca, CST veya C/A temelli tedaviye başladıktan sonraki 30 gün içindeki uzun vadeli sonuç 15 günlük protokol kullanılarak incelendi, ancak relaps durumu da dikkate alındı.

Güvenlik Değerlendirmesi

Kolistin ve C/A tedavisi sırasında hastaları değerlendirmek için, Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası İlaç İzleme Merkezi advers etki standart kriterleri kullanıldı (12).

Mikrobiyolojik Testler

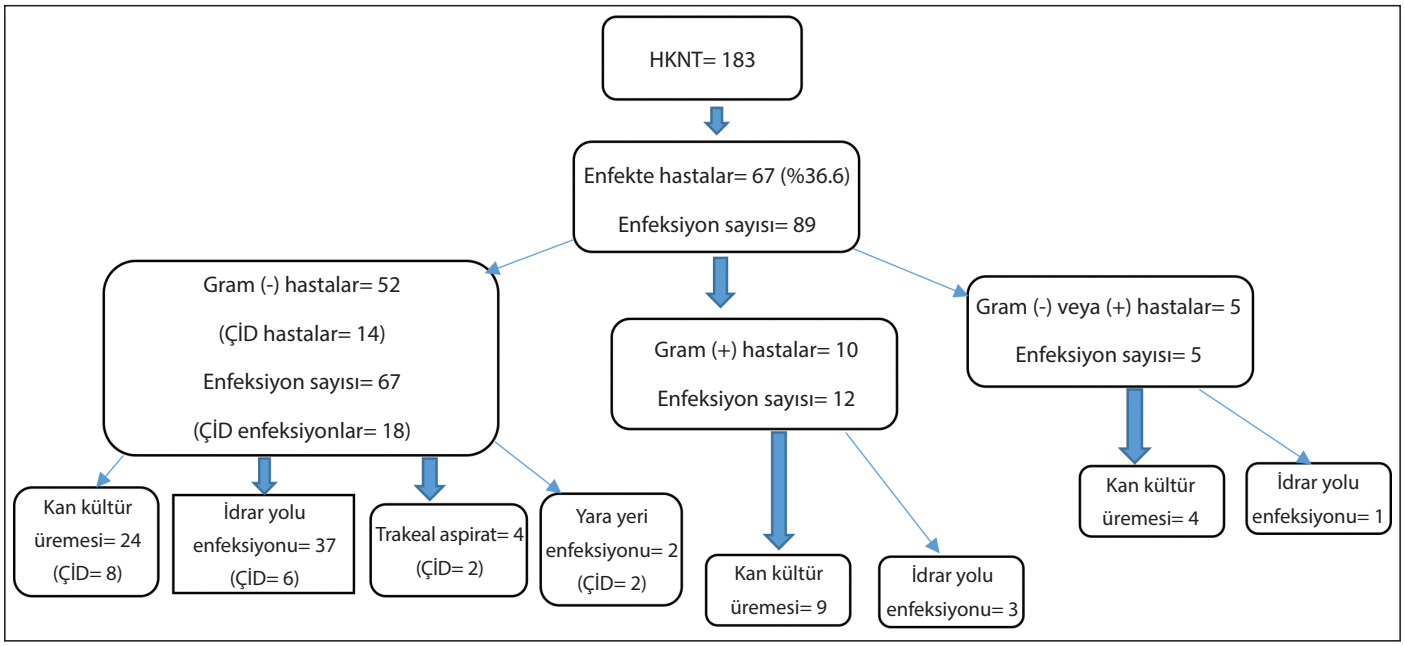
Bu çalışmada hem klinik hem de sürveyans verileri kullanılmıştır. Kan kültürleri için BACT-Alert sistemi (bioMerieux®, Marcy l'Etoile, Fransa) kullanıldı. Tanı ve antimikrobiyal duyarlılık testi için VITEK-2 otomatik sistem (bioMerieux®) kullanıldı. Seftazidim-avibaktamın duyarlılığı, aşağıdaki duyarlılık sınır değerlerine göre E-test ile belirlendi: Zon çapı 13 mm (C/A disk içeriği: 10-4 g) ve en düşük inhibe edici konsantrasyon 8 g/mL. Kolistin duyarlılığını saptamak için referans besiyeri mikrodilüsyon tekniği kullanıldı (13).

Sonuçlar

Şubat 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında toplamda 183 pediyatrik hastaya HKHT yapıldı. Bu dönemde 72 (%39.3) hastada farklı bölgelerde 89 bakteriyel ajan tespit edildi. Bu hastaların 52 (%72.2)'sinde toplamda 72 (%80.9) gram-negatif enfeksiyon saptandı. Bu 52 hastanın 14 (%27)'ünde toplam 18 (%25) ÇİD gram-negatif enfeksiyon vardı (Şekil 1). Tüm bu mikrobiyolojik ajanlar karbapeneme dirençliydi ve tüm mikroorganizmaların minimal inhibe edici konsantrasyonu (MİK) en az 16 ve ertapenem MİK değeri ise en az 8 idi. Hastaların tedavi seçimi antibiyogram duyarlılık testi sonuçlarına göre belirlendi. Tüm hastalar, ampirik tedaviye rağmen sürekli septik belirtiler gösterdiler. Hastaların yedisine CST temelli kombinasyon tedavisi verildi. Geri kalan hastalar C/A temelli kombinasyon tedavisi aldı. Bu hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmektedir.

Kolistin temelli tedavi

Mikrobiyolojik ajanın kültürde üremesi ile CST başlama arasındaki ortalama süre 2.6 gün idi (1-4 gün aralığında). Kolistin, antibiyotik duyarlılığına dayalı olarak önerilen doz olan 5 mg/kg iki kez günlük alındıktan sonra ortalama 14 gün (5 ila 22 gün aralığında) kullanıldı. Tüm hastalara CST ile birlikte kombinasyon tedavisi verildi. İki hastada (hasta #3 ve #6) mikroorganizma eradike edilemedi. Bu hastalar, CST temelli



Şekil 1. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastaların bakteriyel dağılım şeması.

tedavinin sırasıyla 15. ve 12. günlerinde sepsis nedeniyle kaybedildiler. Geriye kalan beş hastada, CST başlanmasından sonra ortalama 8 gün (4-14 gün aralığında) içinde mikroorganizmalar eradike edildi. Kolistin temelli tedavi alan yedi hastanın 5 (%71)'inde nefrotoksite, 2 (%28.5) hastada ise hepatotoksite gelişti. Yan etkiler, bir hasta dışında (hasta #3) geri dönüşümlüydü (Tablo 1).

Seftazidim-avibaktam temelli tedavi

Mikrobiyolojik ajanın kültürde üremesi ile C/A başlama arasındaki ortalama süre 4.8 gündü (1-10 gün aralığında). Seftazidim-avibaktam, antibiyotik duyarlılığına dayalı olarak önerilen doz olan 62.5 mg/kg üç kez günlük alındıktan sonra ortalama 8 gün (3 ila 14 gün aralığında) mevcut antibiyotik kombinasyonuna eklenmiştir. Tüm hastalara C/A ile birlikte kombinasyon tedavisi verildi. Mikrobiyolojik ajan, C/A tedavisine başlandıktan sonra ortalama 4.3 gün (1-11 gün aralığında) içinde eradike edilebildi. Ardından, elde edilen tüm hastalardan beşinde klinik ve mikrobiyolojik yanıt alındı. Hasta #10 ve #14 ise C/A tedavisinin sırasıyla 13 ve 12. gününde aşırı kanama ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi (Tablo 2). Seftazidim-avibaktam temelli tedavi grubunda 3

Tablo 1. Kolistin kullanan hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik özellikleri

Hasta #	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Yaş/Cinsiyet	14 ay/K	9 y/E	15 y/E	6 y/K	11 y/K	13 y/K	15 y/E
Hastanın memleketi	Türkiye	Tunus	Irak	Irak	Irak	Türkiye	Irak
Hastalık	HLH	ALL	AAA	PNH-AAA	FAA	TM	AAA
HKHT tipi/Kaynağı	Kardeş/Kİ	Haplo/PKKH	Kardeş/Kİ	Kardeş/Kİ	Kardeş/Kİ	Akraba dışı/PKKH	Akraba dışı/PKKH
Mikrobiyal ajan	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	*Elizabethkingia meningoseptica*	*E. coli*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*
Mikroorganizmanın bölgesi	Yara yeri	İdrar yolu enfeksiyonu	Kan kültür üremesi+idrar yolu enfeksiyonu	İdrar yolu enfeksiyonu	Kan kültür üremesi	Kan kültür üremesi+idrar yolu enfeksiyonu	Kan kültür üremesi+yara yeri üremesi
Post-trasnplant gün	20	3	86	8	2	52	13
Enfeksiyon döneminde nötropeni	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Eşlik eden problemler	Hayır	Hayır	TMA+cilt/karaciğer GvHD+PRES	VOD+ATN	Hayır	GI GvHD+VOD+PRES	Karaciğer GvHD
Yoğun bakıma kabul	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Entübasyon	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
İnotropik destek	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
Daha önceden antibiyotik maruziyeti	PIP-TAZ	MEM	Yok	MEM+AMK	SEF	SEF+FOS+AMK	MEM+AMK
Enfeksiyon başlangıcı ile CST başlama arasındaki süre (gün)	3	2	4	2	4	2	1
CST süresi (gün)	14	5	20	15	10	12	22
CST ile birlikte diğer antibiyotikler	PIP-TAZ	MEM	TGC+MEM	AMK	MEM	MEM	TGC
Mikroorganizma eradikasyon süresi (gün)	12	4	Eradike edilemedi	4	6	Eradike edilemedi	17
Yan etkiler	Hayır	Nefrotoks/Hepatotoks	Nefrotoks/Hepatotoks	Nefrotoks	Hayır	Nefrotoks	Nefrotoks
Sonuçlar/neden	Yaşıyor	Yaşıyor	Öldü/Sepsis	Yaşıyor	Yaşıyor	Öldü/Sepsis ve GI GvHD	Yaşıyor

K: Kız, E: Erkek, y: Yaş, HLH: Hemafagositik lenfohistiositoz, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AAA: Ağır aplastik anemi, PNH: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri FAA: Fanconi aplastik anemisi, TM: Talasemi majör, PKKH: Perifer kaynaklı kök hücre, Kİ: kemik iliği, *P. aeruginos*: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*: *Escherischia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumonia*, VOD: Venoocclusive disease, ATN: Akut tübüler nekroz, TMA: Trombotik mikroanjiopati, GvHD: Graft versus host hastalığı, PRES: Posterior reversibl ensefalopati sendromu, PİP-TAZ: Pierasilin-tazobaktam, MEM: Meropenem, AMK: Amikasin, SEF: Seftazidim-avibaktam, FOS: Foskarnet, TGC: Tigesiklin.

Tablo 2. Seftazidim-avibaktam kullanan hastaların demografik, mikrobiyolojik ve klinik özellikleri

Hasta #	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**
Yaş/Cinsiyet	26 ay/E	89 ay/E	18 yaş/E	35 ay/E	48 ay/K	25 ay/K	93 ay/E
Hastanın memleketi	Türkiye	Rusya	Tunus	Kosova	Ukrayna	Türkiye/Arap kökenli	Ukrayna
Hastalık	ALL	AML	ALL	NB	NB	TM	DK
HKHT tipi/Kaynağı	Akraba Dışı/ PKKH	Haplo/PKKH	Akraba Dışı/PKKH	Otolog/PKKH	Akraba dışı/ PKKH	Akraba/Kİ	Akraba dışı/PKKH
Mikrobiyal ajan	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*E. coli ve K. pneumoniae*	*K. pneumoniae*	*Chryseobacterium indolegenes*
Mikroorganizmanın bölgesi	Kan kültür üremesi	Trakeal aspirat	Kan kültür üremesi	İdrar yolu enfeksiyonu	Kan kültür üremesi+trakeal aspirat	Kan kültür üremesi	İdrar yolu enfeksiyonu
Post-transplant (gün)	+20	+86	+8	+6	+36	-15	+82
Enfeksiyon döneminde nötropeni	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Pre-transplant	Hayır
Eşlik eden problemler	Solunum yetmezliği	Serebral toksoplazmozis	Solunum yetmezliği, primer greft yetmezliği	Hayır	Solunum yetmezliği	Solunum yetmezliği	ÇİD+CMV reaktivasyonsekonder greft yetmezlik
Yoğun bakıma kabul	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Entübasyon	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
İnotropik destek	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Daha önceden antibiyotik maruziyeti	CST+MEM	MEM+AMK	CST+AMK	MEM	MEM+AMK	MEM+AMK	CST
Enfeksiyon başlangıcı ile C/A başlama arasındaki süre (gün)	4	6	3	3	10	3	1
C/A süresi (gün)	8	17	13	7	12	10	12
C/A ile birlikte diğer antibiyotikler	TGC+FOS	MEM	CST+AMK	MEM	CST	CST+AMK	MEM
Mikroorganizma eradikasyon süresi (gün)	8	13	14	4	14	5	N/A
Yan etkiler	Hayır	Hayır	Nefrotoks/ Hepatotoks	Nefrotoks	Nefrotoks	Hayır	Nefrotoks/Hepatotoks
Sonuçlar/Neden	Yaşıyor	Yaşıyor	Öldü/Sepsis	Yaşıyor	Yaşıyor	Yaşıyor	Öldü/Sepsis ve masif GIS kanama

K: Kız, E: Erkek, y: Yaş, HLH: Hemafagositik lenfohistiositoz, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AAA: Ağır aplastik anemi, PNH: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri FAA: Fanconi aplastik anemisi, TM: Talasemi majör, PKKH: Perifer kaynaklı kök hücre, Kİ: kemik iliği, *P. aeruginos*: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*: *Escherischia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumonia*, VOD: Venoocclusive disease, ATN: Akut tübüler nekroz, TMA: Trombotik mikroanjiopati, GvHD: Graft versus host hastalığı, PRES: Posterior reversibl ensefalopati sendromu, ÇİD: Çok ilaca dirençli, CMV: Sitomegalovirus PİP-TAZ: Pierasilin-tazobaktam, CST: Kolistin, MEM: Meropenem, AMK: Amikasin, SEF: Seftazidim-avibaktam, FOS: Foskarnet, TGC: Tigesiklin, N/A: Ulaşılamadı.

(%42.8) hastada nefrotoksite, 2 (%28.5) hastada ise hepatotoksite gelişti. Nefrotoksite gelişen üç hasta aynı zamanda amikasin ve CST gibi nefrotoksik özellikleri olan başka ilaçlar kullanıyordu. Yan etkiler nedeniyle tedavi kesintisi olmadı. Yan etkiler, sepsis ve masiv gastrointestinal kanama nedeniyle ölen bir hasta dışında geri dönüşümlüydü (hasta #14) (Tablo 1).

Tartışma

Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, HKHT alıcılarında giderek daha yaygın hale gelmektedir. İnvaziv ÇİD gram-negatif enfeksiyonlar, kısıtlı tedavi seçenekleri ve antimikrobiyal toksite nedeniyle nakil alıcılarında yüksek mortalite oranına sahiptir (14). Merkezimizde de Şubat 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında toplamda 183 pediyatrik hastaya HKHT yapıldı. Bu dönemde 72 (%39.3) hastada farklı bölgelerde 89 bakteriyel ajan tespit edildi. Bu hastaların 52 (%72.2)'sinde toplamda 72 (%80.9) gram-negatif enfeksiyon saptandı. Bu 52 hastanın 14 (%27)'ünde toplam 18 (%25) ÇİD gram-negatif enfeksiyon vardı (Şekil 1). Tüm bu mikrobiyolojik ajanlar karbapeneme dirençliydi ve tüm mikroorganizmaların MİK en az 16 ve ertapenem MİK değeri ise en az 8 idi. Hastaların tedavi seçimi antibiyogram duyarlılık testi sonuçlarına göre belirlendi. Tüm hastalar, ampirik tedaviye rağmen sürekli septik belirtiler gösterdiler. Hastaların yedisine CST temelli kombinasyon tedavisi verildi. Geri kalan hastalar C/A temelli kombinasyon tedavisi aldı.

Çocuklarda, ÇİD bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların insidansı, yetişkin popülasyonlarında bulunanlarla uyumlu bir şekilde artmıştır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'ya sahip bireylerin ölüm oranı %22-45 arasında değişmektedir. Eş zamanlı enfeksiyonu olan veya eşlik eden hastalıkları olan hastalarda bu oran daha yüksektir (15). Son on yıllık verilere göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda karbapenem direncinin prevalansı, *Enterobacterales* izolatları arasında 2000-2011 tarihleri arasında %0'dan %0.47'ye, *Pseudomonas aeruginosa* izolatları arasında 1999-2012 tarihleri arasında %9.4'ten %20'ye ve *Acinetobacter baumannii* izolatları arasında 1999-2012 tarihleri arasında %0.6'dan %6.1'e çıkmıştır (16-18). 2012-2013 yılları arasında, İtalya'da çok merkezli bir çalışmada, CRE kolonizasyonunda iki kat artış ve CRE kan dolaşımı enfeksiyonlarının insidansında dört kat artış tespit edilmiştir (19).

2012-2013 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük çaplı bir araştırmada, 18 yaşın altındaki çocukların yalnızca %0.6'sının CRE ile enfekte olduğu saptanmıştır (20). *Enterobacteriaceae* yüksek endemik olduğunda sıklıkla pediyatrik ünitelerde izole edilir. Endemik olmayan bölgelerde ise genellikle yetişkin yoğun bakım üniteleri ve onkoloji servislerinde tespit edilir (21-23). Bu nedenle uluslararası olarak yayınlanan pediyatrik veriler (İngiltere, İspanya, İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri), CRE enfeksiyonlarının sporadik bulaşma salgınları ile uyumlu olmuştur (24-26).

Pediyatrik CRE enfeksiyonlarının, CRE olmayan enfeksiyonlara göre ölüm riskini 6-11 kat artırdığı gösterilmiştir (27,28). Öte yandan, pediyatrik hastalarda CRE enfeksiyonları olan hastalarda daha kötü sonuçların bulunamadığı birçok araştırma da vardır (29). Enfeksiyon kaynağına, birincil hastalığa ve yaşa bağlı olarak, CRE enfeksiyonları olan çocuklarda ölüm oranları %8-%52 arasında değişmektedir (küçük bir vaka serisinde bu oran %100'dür) (19,26-33). Bizim çalışmamızda ÇİD gram-negatif enfeksiyonlarda ölüm oranı %28 (4/14) idi. Kolistin grubunda ölen hastalardan biri ağır aplastik anemi ve şiddetli eşlik eden hastalıklara [nakil ile ilişkili mikroanjiyopati, grade III graft versus host hastalığı (GvHD) ve posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)] sahip bir hastaydı. Diğeri şiddetli gastrointestinal GvHD ve PRES'i olan talasemi majör tanılı bir hastaydı. Her iki hasta da birden fazla immünsupresif ilaç kullanıyordu. Seftazidim-avibaktam grubunda ölen hastalardan biri henüz nötrofil engraftmanı olmayan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı bir hastaydı. Diğeri, ÇİD sitomegalovirüs enfeksiyonuna bağlı ikincil greft yetmezliği yaşayan ve büyük miktarda gastrointestinal kanama yaşayan diskeratozis konjenita tanılı bir hastaydı.

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, hastane kaynaklı CRE kan dolaşımı enfeksiyonu geçiren 50 çocukta ölüm riski için birçok önemli risk faktörü gösterilmiştir. Bunlar arasında pediyatrik yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon ve inotrop destek bulunmaktadır (31). Bu incelemede, izolat için meropenem MİK değerinin >8 mg/L olması ölüm olasılığını önemli ölçüde artırmıştır [Genel oran, 13.9 (%95 güven aralığı, 1.5 ile 125.6); p= 0.008]. Bizim hastalarımızın hepsi (hasta #1 hariç) yoğun bakıma kabul edildi, inotrop destek aldı ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duydu.

Çocukların CRE enfeksiyon veya kolonizasyon risk faktörleri, yetişkinler için tanımlananlarla karşılaştırılabilir. Çoğu kişinin temel eşlik eden hastalıkları veya yoğun bakım ünitesine yatış öyküleri vardı (34-36). Daha önce antibiyotik maruziyeti (genellikle uzun süre boyunca geniş spektrumlu antibiyotiklere), tıbbi cihaz kullanımı (özellikle mekanik ventilasyon), yoğun bakım ünitesinde kalış, önceki cerrahi müdahaleler ve uzun süreli hastanede kalış, çocuklarda CRE kolonizasyonu veya enfeksiyonu için risk faktörleridir (26,27,29,37-41). Yakın zamanda yapılan çalışmada, çocuklarda sadece karbapenem maruziyetinin CRE enfeksiyonları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (38). Diğer pediyatrik araştırmalar, geçmiş karbapenem kullanımının CRE enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (27,29,37,38,40,41). Bununla birlikte, karbapenem olmayan antibiyotik kullanımı ile ilişki daha az açıktı (29,39,40). Tek istisna hariç (hasta #6), tüm hastalar geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsüne sahipti. Bu hastaların tümü malignite, immün yetmezlik veya kemik iliği yetmezliği nedeniyle tedavi görüyordu. Tüm hastalar nakil sürecinde oldukları için hepsinin bir kateteri vardı ve uzun süre hastanede kalıyorlardı. Hasta #11'in daha önceden ameliyat öyküsü vardı. Dört hasta (hasta #6, #8, #12 ve #14), yoğun bakım ünitesinde izlenirken ÇİD gram-negatif mikroorganizma ile enfekte olmuşlardı.

Karbapenem rezistan enterokoklar açısından endemik bölgelerinden gelen bireyler, endemik olmayan ülkelerdeki tıbbi

merkezlere CRE taşıyabilir ve bu durum kolonizasyon taraması ve antibiyotik tedavisi gibi özel önlemleri gerektirebilir (21-23,37,39). İlginç bir şekilde, dördü (hasta #1, #6, #8 ve #13) hariç tüm hastalar Türkiye dışından gelen hastalardı (Tablo 1,2).

Meropenemin çocuklarda güvenliği ve farmakokinetiği birçok araştırmada incelenmiştir (42,43). Yetişkinlerde uzun süreli infüzyon yoluyla daha yüksek dozda meropenem verildiğinde, MİK değeri 8 mg/L olan izolatlar için farmakodinamik hedefe ulaşma olasılığı daha yüksektir (44). Bu strateji, CRE enfeksiyonlarına sahip pediyatrik hastalara uygulanmıştır (45). Pediyatrik popülasyon modellemesinde, uzun süreli infüzyon ve daha yüksek doz (vücut ağırlığı başına 40 mg/kg/8 saat) içeren yöntemler, meropenem bakterisidal hedeflerine ulaşma olasılığını artırmıştır (46). İki pediyatrik araştırmada, meropenem MİK değeri 8 mg/L'den yüksek izolatlarla olan enfeksiyonlar artmış mortalite ile ilişkilendirilmiş ve meropenem MİK değeri 32 mg/L'den yüksek izolatlarla ilişkilendirilen tüm hastalar ölmüştür (31). Bu çalışmada, MİK değeri 8 mg/L'den yüksek izolatlar nedeniyle enfeksiyon geçiren çocuklar, MİK değeri 8 mg/L'den düşük izolatlar nedeniyle meropenem alan çocuklara göre daha yüksek bir oranda ölmüştür (%100'e karşı %45.5). Ayrıca, kritik durumda olan pediyatrik popülasyonda MİK değeri 4 ile 8 mg/L olan gram-negatif patojenlerin hedefe ulaşma olasılığı konusunda önemli sorunlar ifade edilmiştir (46). Zheng ve arkadaşları çalışmalarında, C/A'yı özellikle karbapenemler, tigesiklin ve fosfomisin gibi in vitro duyarlı olmayan bir antibiyotikle kombine etmenin CR-*K. pneumoniae* enfeksiyonu olan kritik hastalarda 30 günlük ölüm oranını ciddi şekilde azaltabileceğini göstermiştir (47). Olağan besiyerindeki çinko konsantrasyonları ile enfeksiyon sitelerindeki çinko konsantrasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle, CRE'deki karbapenem direnci, antimikrobiyal duyarlılık testi teknikleri kullanılarak yanlış teşhis edilebilir (48,49). Bu bulgular, in vitro antimikrobiyal duyarlılık testleri için incelenen belirli CRE'lerin in vivo duyarlı olabileceğini göstermektedir. Klinik uygulamalarda, C/A öncesi CRKP enfeksiyonlarını yönetmek için polimiksinler (polimiksin B ve CST), son çare antibiyotik olarak görülmüştür (50,51). Bununla birlikte, C/A ve polimiksinlerin bir kombinasyonunu değerlendiren herhangi bir klinik araştırma bulunmamaktadır. Kolistin ve C/A gruplarındaki hastalara her iki grubun da farklı antibiyotik kombinasyonları ile tedavi verildi. Ayrıca CST grubundaki 4 hasta (hasta #2, #3, #5, #6) ve C/A grubundaki üç hasta (hasta #9, #11 ve #14) eş zamanlı olarak meropenem tedavisi uygulandı. Meropenemi 40 mg/kg/dozdan sekiz saat arayla intravenöz infüzyon şeklinde uyguladık. Diğer hastalara piperasillin-tazobaktam, amikasin, tigesiklin ve fosfomisin gibi çeşitli kombinasyonlarla tedavi uygulandı (Tablo 1,2).

Seftazidim-avibaktam, Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, komplike idrar yolu enfeksiyonu, piyelonefrit gibi; komplike intra-abdominal enfeksiyon; hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni dahil yetişkinlerde sınırlı olasılıkla tedavi edilebilecek gram-negatif organizmalar tarafından oluşturulan diğer enfeksiyonların tedavisi için onaylanmıştır (52-54).

Son yıllarda ÇİD gram-negatif enfeksiyonlar ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle HKHT yapılmış immün sistemi baskılanmış çocuklarda bu enfeksiyonların tedavisi zor olup yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Yerel epidemiyolojiye göre ÇİD gram-negatif enfeksiyon edinme risk faktörlerini değerlendirmek, kişiselleştirilmiş ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine olanak sağlayabilir. Çoklu ilaç dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için klinik veriler hala sınırlıdır ve çoğunlukla gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çocuklarda daha da sınırlıdır. Antibiyotik yönetimi programları, antimikrobiyal tedaviye duyarlı bir yaklaşım ile mevcut antibiyotik etkinliğini koruma açısından önemli bir bileşen olmaya devam etmektedir. Yeni antibiyotikler çok başarılı tedaviler sağlayabilir. Ancak pediyatrik çalışmaların eksikliği bu grup içinde "off-label" kullanıma neden olmaktadır.

Bu çalışmanın küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip retrospektif bir kohort araştırması olması gibi bazı sınırlamaları vardır. Gelecekteki araştırmalar için daha fazla katılımcı içeren prospektif veya randomize kontrollü çalışmalar tasarlanmalıdır. İkinci olarak, antibiyotik direnç mekanizmalarından sorumlu mutasyonlar bu çalışmamızda analiz edilememiştir.

Sonuç olarak, HKHT yapılmış olan çocuklarda ÇİD gram-negatif enfeksiyonları olan hastalarda CST iyi bir seçenek gibi görünmektedir. Ancak bu mikroorganizmalar aynı zamanda CST direncine sahipse, bu noktada C/A kullanımı bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hayat kurtarıcı olabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dışarıdan hakem değerlendirmesi yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - BM, DBT; Tasarım - HS; Denetleme - DBT; Kaynaklar - ZD; Veri Toplanması ve/veya işlemesi - BM, HS; Analiz ve/veya - DE, BM; Literatür taraması - AAA, BM; Yazıyı yazan - BM, DBT; Eleştirel inceleme - BM, DBT, AAA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. *Bartoletti M, Giannella M, Tedeschi S, Viale P. Multidrug-resistant bacterial infections in solid organ transplant candidates and recipients. Infect Dis Clin North Am 2018;32(3):551-80. https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.04.004*
2. *Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in gram-negative pathogens and clinical need. Curr Opin Microbiol 2017;39:106-12. https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.028*

3. *Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x*
4. *Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Curr Opin Infect Dis 2018;31:566-77. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000493*
5. *Karaiskos I, Souli M, Galani I, Giamarellou H. Colistin: still a life saver for the 21st century? Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13:59-71. https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1230200*
6. *Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. Clin Infect Dis 2012;55:852-9. https://doi.org/10.1093/cid/cis543*
7. *Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial kan yolu infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. Clin Microbiol Infect 2015;21(4):337-43. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.022*
8. *Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? Clin Microbiol Infect 2017;23(10):704-12. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.001*
9. *Magiorakos AP, Carey SRB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18(3):268-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x*
10. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antimicrobial resistant phenotype definitions. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/ncezid/updates/nhsn-maintenance.html (Erişim tarihi: 30.11.2024).*
11. *National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH publication 09-7473. May 29 2009, NCI, NIH, DHHS.*
12. *Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Saf 1994;10:93-102. https://doi.org/10.2165/00002018-199410020-00001*
13. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 9.0, 2019. Erişim adresi: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/*
14. *Cairns KA, Hall V, Martin GE, Griffin DWJ, Stewart JD, Khan SF, et al. Treatment of invasive IMP-4 Enterobacter cloacae infection in transplant recipients using ceftazidime/avibactam with aztreonam: A case series and literature review. Transpl Infect Dis 2021;23(2):e13510. https://doi.org/10.1111/tid.13510*
15. *Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013;13(9):785-96. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7*
16. *Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R, Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children, United States, 1999-2012. Emerg Infect Dis 2015;21:2014-21. https://doi.org/10.3201/eid2111.150548*
17. *Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Prevention Epicenters Program, U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug- and carbapenemresistant Pseudomonas aeruginosa in children, United States, 1999-2012. J Pediatric Infect Dis Soc 2016;6:352-9. https://doi.org/10.1093/jpids/piw064*
18. *Logan LK, Gandra S, Trett A, Weinstein RA, Laxminarayan R. Acinetobacter baumannii resistance trends in children in the United States, 1999-2012. J Pediatric Infect Dis Soc 2019;8:136-42. https://doi.org/10.1093/jpids/piy018*
19. *Caselli D, Cesaro S, Fagioli F, Carraro F, Ziino O, Zanazzo G, et al. Incidence of colonization and kan yolu infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. Infect Dis (Lond) 2016;48:152-5. https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1087647*
20. *Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. JAMA 2015;314:1479-87. https://doi.org/10.1001/jama.2015.12480*
21. *Jajoo M, Manchanda V, Chaurasia S, Sankar MJ, Gautam H, Agarwal R, et al. Alarming rates of antimicrobial resistance and fungal sepsis in outborn neonates in North India. PLoS One 2018;13:e0180705. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180705*
22. *Sekar R, Mythreyee M, Srivani S, Sivakumaran D, Lallitha S, Saranya S. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in pediatric infections in rural southern India. Indian Pediatr 2017;54:1021-4. https://doi.org/10.1007/s13312-017-1204-1*
23. *Alp E, Perçin D, Colakoglu S, Durmaz S, Kurkcu CA, Ekincioglu P, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary university hospital in Turkey. J Hosp Infect 2013;84:178-80. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.03.002*
24. *Herruzo R, Ruiz G, Perez-Blanco V, Gallego S, Mora E, Vizcaino MJ, et al. Bla-OXA48 gene microorganisms outbreak, in a tertiary children's hospital, over 3 years (2012-2014): Case report. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7665. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007665*
25. *Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfadi MAP, Mimica MJ. Hospital-acquired infections in children: A Latin American Tertiary teaching hospital 5-year experience. Pediatr Infect Dis J 2019;38(1):e12-e14. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002046*
26. *Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, et al. Carbapenem resistant Enterobacteriaceae infections in children. Pediatr Infect Dis J 2016;35:862-8. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001188*
27. *Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfadi MAP, Mimica MJ. Carbapenem-resistant Gram-negative infections in critically ill children: outcome and risk factors in a tertiary teaching hospital in South America. J Hosp Infect 2019;101:188-9. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.10.001*
28. *Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. Open Forum Infect Dis 2018;5:222. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy222*
29. *Logan LK, Nguyen DC, Scaggs Huang FA, Qureshi NK, Charnot-Katsikas A, Bartlett AH, et al. A multi-centered case-case control study of factors associated with Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae infections in children and young adults. Pediatr Infect Dis J 2019;38:490-5. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002176*
30. *Dong F, Zhang Y, Yao K, Lu J, Guo L, Lyu S, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia infections in a Chinese children's hospital: predominance of New Delhi metallo--lactamase-1. Microb Drug Resist 2018;24:154-60. https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0031*
31. *Nabarro LEB, Shankar C, Pragasam AK, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriacea infections in India. Pediatr Infect Dis J 2017;36:161-6. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001499*

32. *Díaz A, Ortiz DC, Trujillo M, Garcés C, Jaimes F, Restrepo AV. Clinical characteristics of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in ill and colonized children in Colombia. Pediatr Infect Dis J 2016;35:237-41. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000987*

33. *Taoufik L, Amrani Hanchi A, Fatiha B, Nissrine S, Mrabih Rabou MF, Nabila S. Emergence of OXA-48 carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit in Marrakech, Morocco. Clin Med Insights Pediatr 2019;13:1179556519834524. https://doi.org/10.1177/1179556519834524*

34. *Pannaraj PS, Bard JD, Cerini C, Weissman SJ. Pediatric carbapenem resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a high prevalence region in the United States. Pediatr Infect Dis J 2015;34:11-6. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000471*

35. *Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant Gram negative pathogens in hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2013;32:151-4. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182804b49*

36. *Little ML, Qin X, Zerr DM, Weissman SJ. Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 2012;39:52-7. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.014*

37. *Nour I, Eldegla HE, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H, Shabaan AE. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. J Hosp Infect 2017;97:52-8. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.05.025*

38. *Sahbudak Bal Z, Bekmezci N, Soylu M, Sen S, Avcu G, Aydemir S, et al. The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. Am J Infect Control 2018;46:147-53. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.08.013*

39. *Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01440-17. https://doi.org/10.1128/AAC.01440-17*

40. *Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz AB, Basaranoglu ST, Sancak B, Karahan S, et al. Kan yolu infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: risk factors and outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 2017;87:359-64. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.12.013*

41. *Ulu-Kilic A, Alp E, Percin D, Cevahir F, Altay-Kürkçü C, Ozturk AA. Risk factors for carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae rectal colonization in pediatric units. J Infect Dev Ctries 2014;8:1361-4. https://doi.org/10.3855/jidc.4593*

42. *Cohen-Wolkowiez M, Poindexter B, Bidegain M, Weitkamp J-H, Schelonka RL, Randolph DA, et al, Meropenem Study Team. 2012. Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2012;55:1495-502. https://doi.org/10.1093/cid/cis758*

43. *Parker EM, Hutchison M, Blumer JL. The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis. J Antimicrob Chemother 1995;36:63-71. https://doi.org/10.1093/jac/36.suppl_A.63*

44. *Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J Clin Pharmacol 2033;43:1116-23. https://doi.org/10.1177/0091270003257225*

45. *Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram negative infections in children. Clin Infect Dis 2014;58:1439-48. https://doi.org/10.1093/cid/ciu069*

46. *Cies JJ, Moore WS, Enache A, Chopra A, Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children. J Pediatr Pharmacol Ther 2017;22:276-85. https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.4.276*

47. *Zheng G, Zhang J, Wang B, Cai J, Wang L, Hou K, et al. Ceftazidim-avibactam in combination with in vitro non-susceptible antimicrobials versus seftazidim-avibaktam in monotherapy in critically ill patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: A retrospective cohort study. Infect Dis Ther 2021;10(3):1699-713. https://doi.org/10.1007/s40121-021-00479-7*

48. *Asempa TE, Abdelraouf K, Nicolau DP. Metallo-blactamase resistance in Enterobacteriaceae is an artefact of currently utilized antimicrobial susceptibility testing methods. J Antimicrob Chemother 2020;75(4):997-1005. https://doi.org/10.1093/jac/dkz532*

49. *Abdelraouf K, Reyes S, Nicolau DP. The paradoxical in vivo activity of b-lactams against metallo-b-lactamase-producing Enterobacterales is not restricted to carbapenems. J Antimicrob Chemother 2021;76(3):684-91. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa467*

50. *Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The, "old" and the "new" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how. Front Public Health 2019;7:151. https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00151*

51. *Liang Q, Huang M, Xu Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection. Braz J Infect Dis 2019;23(1):60-5. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.12.004*

52. *Rodriguez BA, Girotto JE, Nicolau DP. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: novel therapy for multidrug resistant Gram negative infections in children. Curr Pediatr Rev 2018;14:97-109. https://doi.org/10.2174/1573396314666180308150908*

53. *European Medicines Agency. Zavicefta: summary of product characteristics, 2018. Erişim adresi: http://www.ema.europa.eu (Erişim tarihi: 16.03.2018).*

54. *Food and Drug Administration. Avycaz (ceftazidime and avibactam) for injection, for intravenous use: US prescribing information, 2018. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov (Erişim tarih: 16.03.2018).*