



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TEZ ADI

**COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA YOĞUN BAKIM
ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARIN SOLUNUM YOLU
ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER VE
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ DURUMLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hazırlayan

Nil Tuna ÖZTÜRK

Danışman: Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

TOKAT- 2024

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ danışmanlığında hazırlamış olduğum “COVID-19 Pandemisi Sırasında Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Durumları” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

26/08/2024

Tez Yazarı

Nil Tuna ÖZTÜRK

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

Nil Tuna ÖZTÜRK tarafından hazırlanan “**Covid-19 Pandemisi Sırasında Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Durumları**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 02.08.2024 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu süreçte karanlığa yenik düşecekken elimden tutarak her anlamda bana umut olan, çiçekler açtıran, bilgisi, tecrübesi ve sevgisiyle yanımda olan, hayatımda her daim örnek alacağım çok değerli danışmanım Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ'ye...

Hayatımın her anında ve her zorlukta desteklerini benden esirgemeyen çok değerli çalışma arkadaşlarım Canan, Kübra ve Gökhan Abi'ye...

Tez yazım sürecinde yardıma ihtiyaç duyduğum her an tüm bilgisi ve tecrübesiyle yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Şaziye DÖKÜLEN ve Dr. Öğr. Üyesi Kevser TABAN'a...

En zor günlerimde ve en mutlu anlarımda, sevgisi ve desteğiyle her daim yanımda olan, beni cesaretlendiren sevgili eşim Fahrettin'e...

Ders çalıştığım zamanlarda yokluğumu kabullenip beni sevgiyle bekleyen, hayatımın güneşi canım kızım Melek'e...

Sevgileriyle, destekleriyle, dualarıyla beni büyüten sevgili annem ve babama,

Sevgi ve saygılarımı sunuyor ve teşekkür ediyorum.

ÖZET

Covid-19 Pandemisi Sırasında Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal Direnç Durumları

Öztürk, Nil Tuna

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gülgün YNİŞEHİRLİ

Ağustos 2024, xiv + 108 sayfa

İlk olarak Çin'in Vuhan eyaletinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan COVID-19 hastalığı, belirli semptomlarla görülmesinin yanı sıra birçok sistemi etkilediği için ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu durum hastaların tedavi sürecinde yoğun bakım ünitelerine yatış gereksinimini artırmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde sekonder enfeksiyonların gelişmesi ve yoğun antibiyotik kullanımı antimikrobiyal direncin gelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada Covid-19 pandemisi sırasında yoğun bakım ünitelerinden gelen alt solunum yolu örneklerinde izole edilen mikroorganizmaların türlerini belirlemek ve bu mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranlarını tespit etmek amaçlanmıştır. Mart-2020/Şubat-2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan gelen 265 adet alt solunum yolu örneği retrospektif olarak incelenmiştir. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık durumları konvansiyonel yöntemler ve otomatize VITEK 2 (bioMerieux/Fransa) sistemi kullanılarak yapılmıştır. Toplam 258 örnekte bakteri üremesi belirlenmiş olup baskın patojen *Acinetobacter baumannii* (%42,6) bulunmuştur. Diğer izole edilen bakteriler sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa* (%18,6), *Staphylococcus aureus* (%16,7), *Klebsiella pneumoniae* (%11,6), *Escherichia coli* (%6,6), *Stenotrophomonas maltophilia* (%1,9) ve *Streptococcus pneumoniae* (%1,9) olmuştur. *Acinetobacter baumannii* için karbapenemlere, sefalosporinlere, tetrasiklinlere, fluorokinolonlara genel olarak direnç tespit edilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* izolatu %39,6 oranıyla piperasiline karşı maksimum dirençliyken aztreonama karşı %62

oranında duyarlı yüksek doz gösterdiği tespit edilmiştir. 43 örnekten izole edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarının 13 tanesi Metisilin dirençli (MRSA) ve 30 tanesi Metisilin duyarlı (MSSA) olarak belirlenmiştir. *Staphylococcus aureus* penisiline karşı %83,7 oranında en yüksek direnci göstermiştir. Bu tez çalışmasında, hastanemiz laboratuvarına Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen etkenlerin dağılımı ve antimikrobiyal direnç durumları tespit edilmiştir. Elde edilen verilerde *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi izolatların birden fazla antibiyotik grubuna yüksek oranda dirençli olduğunu göstermektedir. Bu kapsamda elde edilen verilerin, hastane enfeksiyon kontrol politikalarının geliştirilmesine ve tedavi protokollerinin optimize edilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alt solunum yolu örnekleri, antimikrobiyal direnç, COVID-19

ABSTRACT

Isolation of Bacteria from Respiratory Tract Samples of Patients in Intensive Care Units
During the COVID-19 Pandemic and Their Antimicrobial Resistance Patterns

Öztürk, Nil Tuna

Master's Thesis, Graduate School and Department of Medical Microbiology

Advisor: Prof.Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

August 2024, xiv + 108 pages

Initially identified in the Wuhan province of China and spreading globally, COVID-19 not only presents with specific symptoms but can also lead to serious complications by affecting multiple systems. This has increased the necessity for patients to be admitted to intensive care units during their treatment process. The development of secondary infections in intensive care units and the extensive use of antibiotics contribute to the emergence of antimicrobial resistance. This study aims to identify the types of microorganisms isolated from lower respiratory tract samples obtained from intensive care units during the Covid-19 pandemic and to determine the antimicrobial resistance rates of these microorganisms. Between March 2020 and February 2022, a total of 265 lower respiratory tract samples from patients in intensive care units were retrospectively analyzed at the Medical Microbiology Laboratory of Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital. The identification of bacteria and their antibiotic susceptibility were performed using both conventional methods and the automated VITEK 2 system (bioMérieux/France). Bacterial growth was identified in a total of 258 samples, with the predominant pathogen being *Acinetobacter baumannii* (%42.6). Other bacteria isolated were *Pseudomonas aeruginosa* (18.6%), *Staphylococcus aureus* (16.7%), *Klebsiella pneumoniae* (11.6%), *Escherichia coli* (6.6%), *Stenotrophomonas maltophilia* (1.9%) and *Streptococcus pneumoniae* (1.9%). For *Acinetobacter baumannii*, resistance to carbapenems, cephalosporins, tetracyclines and fluoroquinolones was generally detected.

The *Pseudomonas aeruginosa* isolates exhibited maximum resistance to piperacillin at a rate of 39.6%, while showing high-dose sensitivity to aztreonam at a rate of 62%. Among 43 *Staphylococcus aureus* isolates, 13 were identified as Methicillin-resistant (MRSA) and 30 as Methicillin-sensitive (MSSA). *Staphylococcus aureus* demonstrated the highest resistance to penicillin at a rate of 83.7%. In this thesis, the distribution of pathogens isolated from lower respiratory tract samples sent from intensive care units to our hospital's laboratory between March 2020 and February 2022, as well as their antimicrobial resistance profiles, have been identified. The obtained data show that isolates such as *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* exhibit high levels of resistance to multiple antibiotic groups. The data obtained is expected to contribute to the development of hospital infection control policies and the optimization of treatment protocols.

Key Words: Lower respiratory tract samples, antimicrobial resistance, COVID-19

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	ii
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 SARS CoV-2 ve COVID-19 Pandemisi	4
2.1.1 Viroloji.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	6
2.1.3 Covid-19 Patofizyolojisi	7
2.1.4 Klinik, Belirti ve Bulgular	8
2.1.5 Mikrobiyolojik Tanı.....	10
2.1.5.1 Örnek Alımı,Taşınmaması ve Saklanması	10
2.1.5.2 Tanı Yöntemleri	12
2.1.6 Tedavi	14
2.1.7 Korunma	17
2.2 Solunum Sistemi Hastalıkları	20
2.2.1 Üst Solunum Yolu Hastalıkları.....	21
2.2.2 Alt Solunum Yolu Hastalıkları	24
2.3 Tedavide Kullanılan Antibiyotikler	25
2.3.1 Beta Laktam Antibiyotikler	25
2.3.1.1 Penisilinler	26
2.3.1.2 Sefalosporinler	29
2.3.1.3 Monobaktamlar	31
2.3.1.4 Karbapenemler.....	31

2.3.1.5 Beta Laktam/Beta Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları	32
2.3.2 Florokinolonlar	32
2.3.3 Aminoglikozidler	35
2.3.4 Sülfonamidler.....	38
2.3.5 Diğer Antibakteriyel İlaçlar	40
2.4 Antibiyotiklere Direnç Durumları	43
2.4.1 Antibiyotik Direnci	43
2.4.1.1 Doğal Direnç.....	44
2.4.1.2 Kazanılmış direnç	44
2.4.1.3 Çapraz Direnç	46
2.4.2 Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	46
2.4.2.1 İlaç Hedefindeki Değişiklik	47
2.4.2.2 Alternatif Metabolik Yolun Kullanılması.....	48
2.4.2.3 İlacın Enzimatik İnaktivasyonu	48
2.4.2.4 Hücre Zarı Geçirgenliğinin Azaltılması	48
2.4.2.5 Aktif Pompa Sistemi.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Bakterilerin Tanımlanması	50
3.1.1 Gram Boyama	50
3.1.2 Kültür Ekimi	51
3.1.3 Biyokimyasal Testler	52
3.1.3.1 Katalaz Testi	52
3.1.3.2 Koagülaz Testi	53
3.1.3.3 Oksidaz Testi	53
3.1.3.4 IMViC Testi.....	53
3.2 Antibiyogram	54
3.3 Etik Onam	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	108

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Çeşitli Çalışmalarda Verilen COVID-19 Semptomlarının Sıklığı	9
Tablo 2.2: COVID-19 Hastalarında Ciddi Seyir Açısından Risk Faktörleri	10
Tablo 2.3: COVID-19 Testleri İçin Örnekler, Taşıma ve Saklama Koşulları	11
Tablo 2.4: COVID-19 Tedavisinde Denenen Antiviral Ajanlar	15
Tablo 2.5: COVID-19 İçin Geliştirilen Aşıların Türleri ve Örnekler	18
Tablo 2.6: Acil/Erken Kullanım Onayı Alan ya da Ruhsat Alan Aşılar	19
Tablo 2.7: Türkiye’de Sürdürülmekte Olan Aşı Çalışmaları	20
Tablo 2.8: Sefalosporin Grupları	29
Tablo 2.9: Florokinolonların Antimikrobiyal Spektrumları	33
Tablo 2.10: Kinolonların sınıflandırılması	34
Tablo 2.11: Aminoglikozidlerin Antibakteriyel Spektrumu	36
Tablo 2.12: Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	47
Tablo 4.1: İzole Edilen Etken Türleri ve Cinsiyet Dağılımı	55
Tablo 4.2: <i>Acinetobacter baumannii</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	56
Tablo 4.3: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	57
Tablo 4.4: <i>Staphylococcus aureus</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	58
Tablo 4.5: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	60
Tablo 4.6: <i>Escherichia coli</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	61
Tablo 4.7: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	62
Tablo 4.8: <i>Streptococcus pneumoniae</i> Antibiyotik Duyarlılık Durumları	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Koronavirüs yapısı	5
Şekil 2.2: Spike proteinin hedef hücreye bağlanması	7
Şekil 2.3: Solunum yolu anatomisi.....	21
Şekil 2.4: Aminoglikozid İlaç Türleri	37
Şekil 2.5: Sülfonamidlerin Sınıflandırılması	39
Şekil 2.6: Doğal direnç	44
Şekil 2.7: Kazanılmış direnç	45
Şekil 2.8: Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	47

KISALTMALAR LİSTESİ

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
- ADE: Antikor Bağımlı Güçlendirme
- AOM: Akut Otitis Media
- BAL: Bronkoalveolar Lavaj
- CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
- COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019
- DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EMB: Eozin Metilen Blue
- EOM: Efüzyonlu Otitis Media
- ESBL: Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz Enzimi
- EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
- HE: Hemaglutinin Esteraz
- HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
- ICTV: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi
- IgG: Immünoglobulin G
- KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
- KOH: Potasyum Hidroksit
- MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
- mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
- MRSA: Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*
- MSSA: Metisilin Duyarlı *Staphylococcus aureus*
- NaCl: Sodyum Klorür
- PABA: p-amino Benzoik Asit
- PBP: Penisilin Bağlayan Proteinler

PYR: L-pirolidonil-B-naftilamid

RNA: Ribonükleik Asit

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

RT-PCR: Gerçek Zamanlı Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2

TMPRSS2: Hücresel Serin Proteaz Enzimi

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

VRE: Vankomisin Dirençli Enterokok

VTM: Viral Transport Ortamı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ

Yeni Koronavirüs Hastalığı, ilk olarak Çin'in Vuhan Eyaleti'nde Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) görülen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ), hastalığı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a; Wang ve ark., 2020). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) ise hastalık etkenini Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamıştır (Wang ve ark. 2020).

COVID-19 hastalığının görülme sıklığının tüm dünyayı etkilemeye başlaması ve vaka sayılarının hızla artması sebebiyle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de bu durumu "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak tanımlamıştır. Ardından, 11 Mart 2020'de, COVID-19 salgını dünya çapında yaygın olarak görülmeye başladığı için DSÖ tarafından resmi olarak bir pandemi olarak ilan edilmiştir (World Health Organization, 2020a).

COVID-19 enfeksiyonu, geniş bir klinik spektruma sahiptir; asemptomatik enfeksiyonlar (belirti göstermeyen vakalar), hafif üst solunum yolu hastalığı, akut solunum yetmezliği ile seyreden ağır pnömoni vakaları gibi çeşitli klinik tablolar ortaya çıkarabilir. Bu çeşitlilik, hastalığın semptomlarının kişiden kişiye değişkenlik gösterebileceğini ve tedavi yaklaşımlarının bu durumlara göre ayarlanması gerektiğini göstermektedir (Buonamico ve ark., 2021). Bunun yanı sıra, COVID-19 hastalığının kısa sürede kardiyovasküler, gastrointestinal ve üriner sistem gibi birçok sistemi etkileyerek multiorgan yetmezliği tablosuna ilerleyebildiği gözlenmiştir. Bu durum, hastalığın ciddiyetini ve tedavi süreçlerinin yönetilmesindeki zorlukları vurgulamaktadır (Noris ve ark., 2020). Hastalığın seyrinde solunum yetmezliğinde kötüleşme görülmesi, COVID-

19 hastalarının yoğun bakım ünitelerine yatış gereksinimini artırmıştır. Bu durum, hastalığın ciddi komplikasyonlar geliştirebileceğini ve bazı vakalarda yoğun tıbbi müdahale gerektirebileceğini göstermektedir (Buonamico ve ark., 2021).

Yoğun bakım üniteleri, hastane ortamında en yoğun antibiyotik kullanılan birimler olarak bilinir ve antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasında büyük rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu birimlerdeki yoğun antibiyotik kullanımı, hem dirençli mikroorganizmaların gelişimine katkıda bulunabilir hem de bu mikroorganizmaların hastalar arasında ve hastane içinde yayılmasını kolaylaştırabilir. Bu nedenle, yoğun bakım ünitelerindeki antibiyotik kullanımının yönetimi ve kontrolü büyük önem taşımaktadır (Akyıldız ve ark., 2019). Pandemi yönetiminde yaşanan krizlerde, antimikrobiyal yönetim programları geri plana atılmış ve COVID-19 ile beraber gelişen sekonder enfeksiyonlar, gereksiz antibiyotik kullanımına yol açarak antibiyotik direncinin artmasına neden olmuştur (Iwu ve ark., 2020, Warsi ve ark. 2021).

Yoğun Bakım Üniteleri'nde (YBÜ) yıllara göre bakteriyemiye neden olan mikroorganizmaların çeşitleri ve antibiyotik duyarlılıkları değişebilmektedir. Bu durum, hastane ortamında antibiyotik direnci paternlerinin sürekli olarak izlenmesi ve yönetilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır (Akyıldız ve ark., 2019). COVID-19 pandemisi sırasında uygulanan tedavilerin, hastanelerde çoklu antibiyotik dirençlerini ve enfeksiyonlara neden olan mikroorganizma çeşitliliğini etkileyebileceği söz konusudur. Pandemi sürecinde yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanımının artması, hastaların bağışıklık sistemlerinin zayıflaması, uzun süreli hastane kalış süreleri gibi faktörler antibiyotik direncinin gelişimini teşvik edebilir. Ayrıca, COVID-19 hastalarının ek enfeksiyonlara yatkınlığı da farklı mikroorganizmaların hastane ortamında yayılmasına ve farklı direnç paternlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum, hastane

yönetimlerinin ve sağlık çalışanlarının antimikrobiyal dirençleri izlemesi ve tedavi stratejilerini bu değişkenlere göre ayarlaması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında, Covid 19 pandemisi döneminde (Mart/2020-Şubat/2022) Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan gelen solunum yolu örneklerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılık durumları retrospektif olarak araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARS CoV-2 ve COVID-19 PANDEMİSİ

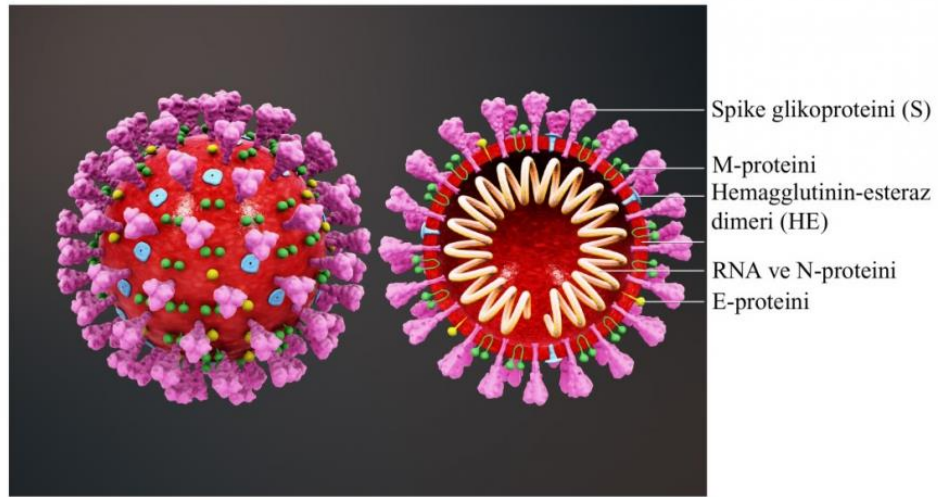
2.1.1. Viroloji

Coronavirüsler, zarflı, tek iplikli, pozitif polariteli RNA virüsleri olup *Coronaviridea* familyasının *Orthocoronavirinea* subfamilyasına aittirler. İnsan ve diğer memelilerin yansira kuşlara, kümes hayvanlarını da enfekte edebilirler. *Orthocoronavirinea*; alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus ve deltacoronavirus olmak üzere 4 cinsten oluşur Alphacoronavirus ve betacoronavirus genellikle memelileri enfekte ederken, gammacoronavirus ve deltacoronavirus kuş türlerinin de içinde bulunduğu daha geniş bir konak grubunu enfekte ederler (V'kovski ve ark., 2021).

COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2, *Coronavirinea* alt ailesinin *Betacoronavirus* cinsine aittir. Virüs yaklaşık 60-140 nm çapında yuvarlak veya eliptik bir formdadır ve genellikle pleomorfiktir, yani çeşitli şekillerde olabilir. Diğer koronavirüsler gibi, SARS-CoV-2 de ısıya ve ultraviyole ışınlarına hassastır. Ayrıca, %75 eter, etanol, klor içeren dezenfektanlar ve lipit çözücüler virüsü inaktive edebilirler. Bu nedenle, uygun dezenfektanlar ve hijyen önlemleri virüsün yayılmasını önlemede önemli rol oynamaktadır (Cascella ve ark., 2020).

SARS-CoV-2'nin yapısal proteinleri membran glikoproteini (M), zarf proteini (E), nükleokapsid proteini (N) ve spike protein (S) şeklindedir (Şekil 2.1). Nükleokapsid proteini (N), virüsün içinde bulunan ve sarmal yapıdaki RNA genomuna bağlı olan bir fosfoproteindir. Bu protein, virüsün genetik materyalini koruyarak paketlemesine ve replikasyon süreçlerine katkıda bulunur. Viral replikasyon ve transkripsiyon süreçlerinin

yanı sıra, nükleokapsid proteini (N) interferon antagonisti etkisiyle konak immün sisteminin yok edici etkisinden virüsü korur. Nükleokapsidi çevreleyen zarf proteini (E) ve zarf içinde gömülü olarak bulunan membran proteini (M), virüs partiküllerinin hücre içinde bir araya getirilmesinde ve virüsün hücreden tomurcuklanarak ayrılmasında önemli roller üstlenir. Bu proteinler, virion oluşumunda ve hücreden salınımında kritik işlevler görürler. Zarf içinde gömülü olarak bulunan S (spike) proteinleri, virüsün dışarı doğru uzanan tipik şeklini verir. Bu proteinler, virüs partiküllerinin dış yüzeyinde bulunan ve S proteinlerine benzeyen ancak daha kısa olan hemagglutinin esteraz (HE) proteinleriyle ilişkilidir. SARS-CoV-2'nin M (membran) proteini, yarasa kökenli SARS-CoV'un M proteiniyle %88 benzerlik gösterirken, MERS-CoV'un (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü) M proteiniyle yaklaşık %50 benzerlik taşır (Tekol, 2020).



Şekil 2.1. Koronavirüs yapısı

(Anonim, 2020)

2.1.2. *Epidemiyoloji*

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehri'nde, etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmiştir. Vuhan'ın güneyinde bulunan Vuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı'nda (farklı hayvan türlerinin satıldığı bir toptan balık ve canlı hayvan pazarı), çalışanlar arasında vakaların kümelenmesi gözlemlenmiştir. Bu vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyon bulguları tespit edilmiştir.

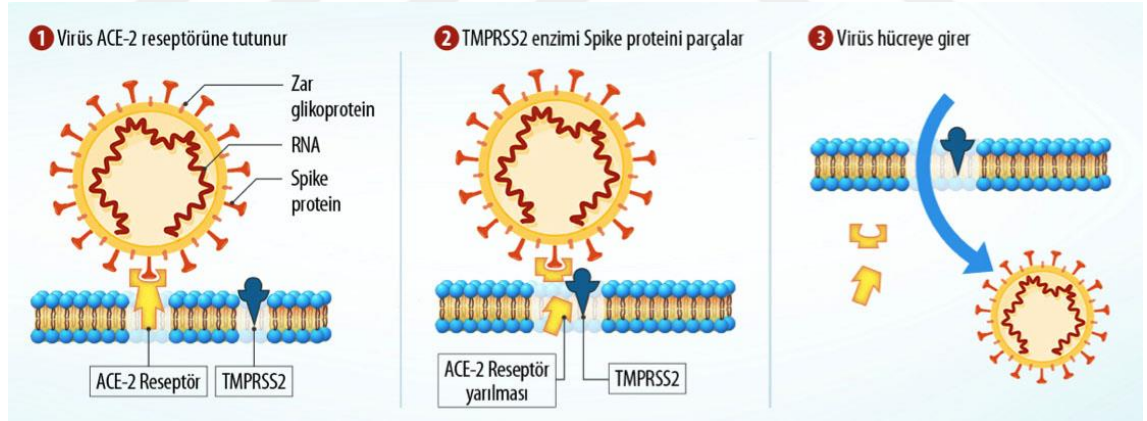
13 Ocak 2020'de Tayland'da bildirilen ilk importe vaka, 61 yaşındaki bir Çinli kadındır. İlerleyen günlerde, importe vakaları bildiren ülkelerin sayısı artmış ve Şubat ayı sonlarında yerel bulaşmalar da yaşanan ülkeler ortaya çıkmıştır. Mart 2020'nin başlarında Çin'de salgının yayılma hızı yavaşlarken, İran, Güney Kore ve İtalya'da COVID-19 vakalarında ve bu enfeksiyona bağlı ölümlerde artış görülmüştür. Devam eden süreçte önce Avrupa ve ardından Kuzey Amerika'da ciddi vaka artışları yaşanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a). Bu nedenle, 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak tanımlanmış, 11 Mart 2020'de ise pandemi ilan edilmiştir (World Health Organization, 2020a).

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası, 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020a). DSÖ verilerine göre, küresel olarak 13 Şubat - 12 Mart 2023 tarihleri arasında yaklaşık 4,1 milyon yeni vaka ve 28.000 ölüm rapor edilmiş; 12 Mart 2023 itibarıyla, dünya çapında 760 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve 6,8 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir (World Health Organization, 2023). Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde Ocak 2023 tarihinde 17.185.201 vaka, Şubat 2023 tarihinde 17.201.012 vaka ve Mart 2023 tarihinde 17.232.066 toplam vaka rapor edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

2.1.3. Covid-19 Patofizyolojisi

COVID-19, enfekte bir bireyin öksürük, aksırık ve hatta konuşma sırasında etrafa saçtığı damlacık çekirdekleri veya kontamine yüzeylere temas yoluyla en sık bulaşan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bir hastalıktır. Bu virüs, genellikle üst solunum yollarını (sinüsler, burun ve boğaz) ve alt solunum yollarını (trakea ve akciğerler) etkileyerek semptomlarını gösterir (Verdecchia ve ark., 2020).

SARS-CoV-2, hücreye giriş yapmak için spike proteinini kullanarak konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma, virüsün hücre içine girmesini sağlar. Ayrıca, hücresel serin proteaz (TMPRSS2) enzimi SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için kritik bir rol oynar. Şekil 2.2' de görüldüğü üzere bu proteaz, virüsün spike proteinini keserek aktif hale getirir ve virüsün hücreye daha kolay girmesine yardımcı olur (Hoffmann ve ark., 2020).



Şekil 2.2. Spike proteinin hedef hücreye bağlanması

(Okatan A., 2020)

SARS-CoV-2'nin RNA'sı hücre içinde serbest kalır ve virüsün replikasyon süreci başlar. İlk adım, RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonudur. Bu poliproteinler daha sonra viral proteinazlar tarafından küçük parçalara bölünür. Daha sonra, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) benzeri bir süreç olan aralıksız transkripsiyon

sonucunda bir dizi mRNA üretilir. Bu mRNA'lar, virüsün çeşitli proteinlerine translasyon yapmak için hücrenin ribozomları tarafından kullanılır. Bu süreç virüsün kendi RNA'sını çoğaltmasını ve yeni virüs partiküllerinin oluşmasını sağlar. SARS-CoV-2'nin replikasyonu sırasında viral proteinler ve RNA genomu, endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içinde birleşerek virionları oluşturur. Bu virionlar, hücre dışına salınarak yeni virüs partiküllerinin yayılmasını sağlar (Shereen ve ark., 2020). Ayrıca, ACE2 reseptörleri, virüsün bağlanabileceği hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerdir. Bu reseptörler, akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi birçok dokuda bulunur ve virüsün enfeksiyonunu kolaylaştırır (Varga ve ark., 2020).

SARS-CoV-2'nin hücre içine girişi için bir diğer potansiyel yol, antikor-bağımlı güçlendirmedir (ADE). ADE, monosit-makrofaj hücrelerine giren virüsün, sitokin ve kemokin salınımı ile hücre apoptozu üzerinde etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Bu süreçte, antikorların varlığı virüsün hücrelere girişini kolaylaştırabilir ve enfeksiyonun seyrini değiştirebilir. Bu mekanizma özellikle virüsün immün sistemle ilişkili hücrelere etkilerini anlamak için önemlidir (Yip ve ark., 2016).

2.1.4. Klinik: Belirti ve Bulgular

COVID-19'un ortalama kuluçka süresi 5-6 gündür. Temastan sonra semptomlar genellikle 2-14 gün içinde ortaya çıkabilir ve bulaştırmacılık semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce başlayabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020b).

Hastaların klinik seyri bireyden bireye değişiklik gösterebilir, ancak COVID-19'un en sık görülen klinik bulguları arasında ateş, halsizlik, balgam üretimi, bulantı ve nefes darlığı yer almaktadır. Hastalığın evrelerine bağlı olarak belirtilerde değişkenlik gözlemlenebilir (Diken, 2021). COVID-19 hastalığında görülen semptomların oranı Tablo 2.1' de verilmiştir. COVID-19 genellikle pnömoni, soğuk algınlığı veya nezle benzeri

solunum yolu enfeksiyonu tablosuyla ortaya çıkar (Rothan & Byraredy, 2020). COVID-19'un geniş klinik spektrumu, hastalığın solunum yolu enfeksiyonu dışında çeşitli sistemleri etkileyebildiğini göstermektedir. Bunlar arasında kardiyovasküler sistemde (miyokard enfarktüsü, miyokardit, perikardit), sindirim sistemi (halsizlik, ishal, iskemik kolit, hepatit, tiroidit), santral sinir sistemi (ensefalit, inme, serebral venöz tromboz), üriner sistem (akut böbrek yetmezliği), ve ürogenital sistem (hormon düzey dengesizlikleri) gibi çeşitli bulgular ve komplikasyonlar yer alır. Bu durum, COVID-19'un multidisipliner bir yaklaşım gerektiren kompleks bir hastalık olduğunu ve farklı organ sistemlerini etkileyebildiğini göstermektedir (Diken, 2021).

Tablo 2.1. Çeşitli Çalışmalarda Verilen COVID-19 Semptomlarının Sıklığı

Semptom	Tüm Olgular (%)	Hafif Olgular (%)	Kritik Olgular (%)
Ateş	43.8-98.6	43-98	48-100
Öksürük	59-79	59.8-82	58.3-85
Balgam	23-33.7	21-33.4	22.2-38
Boğaz Ağrısı	7-17.4	14-28.4	13.3-33.3
Nefes Darlığı	7-55	15.1-37	37.6-92
Hemoptizi	0.9-5	0.6-4	0.3-8
Baş Ağrısı	6.5-13.6	5.9-13.4	0-15
Halsizlik	7-69.6	21-65.7	28-80.6
İştahsızlık	39.9	30.4	66.7
Diyare	3.8-10.1	3.5-7.8	0-16.7
Bulantı-Kusma	5.4-10.1	3-7.8	6-16.7
Döküntü	11.5	10.8	15
Miyalji/ Artralji	14.9-44	14.5-39	15-54
Konjunktival Konjesyon	0.8	0.5	2.3

(Zhou ve ark., 2020)

COVID-19 vakaları genellikle asemptomatik, hafif, orta, ağır seyirli veya kritik olarak gruplandırılır (Oran & Topol 2020). COVID-19 hastalığında ciddi seyir açısından önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, kalp yetmezliği vb.), kronik akciğer hastalıkları (KOAH vb.), diyabet ve obezite bulunmaktadır. Bu faktörler, hastalığın şiddetini ve komplikasyon riskini artırabilir.

Hastalığın seyri kişiden kişiye değişebilse de, bu risk faktörlerinin varlığı hastanın durumunu ciddileştirebilir ve daha fazla tıbbi müdahale gerektirebilir (Gandhi ve ark., 2020). COVID-19 hastalığında ciddi seyirli olabileceğini destekleyen bazı laboratuvar parametreleri de tanımlanmış ve Tablo 2.2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. COVID-19 Hastalarında Ciddi Seyir Açısından Risk Faktörleri

1. Komorbiditeler • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Kardiyovasküler hastalıklar • Tip 2 diyabet • Obezite (vki>30) • Kronik böbrek yetmezliği • Kanser
2. İleri yaş
3. Laboratuvar Parametreleri • CRP (>100mg/L) • LDH (> 245 units/L) • Ferritin (>500 mcg/L) • CPK (Normalin üst sınırının> 2x) • Mutlak lenfosit sayısı (<800/microL) • Troponin (Normalin üst sınırının >2x) • D-dimer (>1000 ng/mL)

(Zhou ve ark., 2020).

2.1.5. Mikrobiyolojik Tanı

Doğru solunum yolu örneği alımı, COVID-19 enfeksiyonunun moleküler tanısında kritik öneme sahiptir. Örneklerin uygun zamanda, doğru şekilde ve doğru anatomik bölgeden alınması gerekmektedir.

2.1.5.1. Örnek Alımı, Taşınması ve Saklanması

Aynı eküvyon çubukla önce orofarengeal ve sonra nazofarengeal sürüntü alınır ve bu örnekler tek bir sıvı viral transport ortamı (VTM) içinde toplanır. Balgam, endotrakeal aspirat ve BAL (Bronkoalveoler Lavaj) gibi alt solunum yolu örnekleri, üst solunum yolu

örneklerinden daha duyarlı sonuçlar sağlayabilir (Patel ve ark., 2020). Geç dönemde ve şiddetli COVID-19 pnömonili hastaların takibinde, yüksek viral yüke sahip balgam veya BAL (Bronkoalveoler Lavaj) örnekleri entübasyon sonrası alınmalıdır. Bu örnekler, transport ortamı kullanılmadan doğrudan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bu yöntem, daha doğru ve hızlı moleküler tanı sağlamak için önemlidir. Semptomların başlamasından yaklaşık 5-6 gün sonra COVID-19' lu hastalarda üst ve alt solunum yollarında yüksek miktarda viral yük saptanmaktadır. Sürüntü örneği için, toksik olmayan dacron veya polyester gibi malzemelerden imal edilmiş ve alüminyum veya plastik kaplı eküvyonlar tercih edilmelidir. Covid-19 tanı testleri için alınan örnekler ve bu örneklerin taşıma ve saklama koşulları hakkında bilgi Tablo 2.3' de gösterilmiştir (Tang ve ark., 2020; World Health Organization, 2020b).

Tablo 2.3. COVID-19 Testleri İçin Örnekler, Taşıma ve Saklama Koşulları

ÖRNEK TİPİ	TOPLANAN MATERYAL	SAKLAMA KOŞULLARI	TAŞIMA KOŞULLARI
Nazofaringeal ve Orofaringeal sürüntü	Dacron veya Polyester flocced swabs	-70 °C (kuru buz) > 5 gün 2-8 °C ≤ 5 gün	2-8 °C
Bronkoalveolar lavaj	Steril taşıma kabı	-70 °C (kuru buz) > 2 gün 2-8 °C ≤ 2 gün	2-8 °C
Endotrakeal aspirat, Nazofaringeal veya nazal yıkama/aspirat	Steril taşıma kabı	-70 °C (kuru buz) > 2 gün 2-8 °C ≤ 2 gün	2-8 °C
Balgam	Steril taşıma kabı	-70 °C (kuru buz) > 2 gün 2-8 °C ≤ 2 gün	2-8 °C
Biyopsiden alınan doku veya akciğeri içeren otopsi örneği	Steril fizyolojik tuzlu su veya VTM ile steril taşıma kabı	-70 °C (kuru buz) > 24 saat 2-8 °C ≤ 24 saat	2-8 °C
Serum	Serum ayırıcı tüpler (erişkinden 3-5 mL tam kan toplayın)	-70 °C (kuru buz) > 5 gün 2-8 °C ≤ 5 gün	2-8 °C
Tam kan	Toplama tüpü	-70 °C (kuru buz) > 5 gün 2-8 °C ≤ 5 gün	2-8 °C
Dışkı	Dışkı toplama kabı	-70 °C (kuru buz) > 5 gün 2-8 °C ≤ 5 gün	2-8 °C
İdrar	Steril idrar toplama kabı	-70 °C (kuru buz) > 5 gün 2-8 °C ≤ 5 gün	2-8 °C

(World Health Organization, 2020b)

2.1.5.2. Tanı Yöntemleri

COVID-19 hastalığı için yapılan tanısal testler, tedavi planlaması, virüsün takibi, bulaşmaların önlenmesi, salgın dinamiklerinin anlaşılması ve toplumun bilgilendirilmesi açısından önemlidir (MacLean ve ark., 2020). Hücre kültürü, antijen testleri, antikor testleri ve gerçek zamanlı ters transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) COVID-19 hastalığının tanısında kullanılan yöntemlerdir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020d).

2.1.5.2.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürlerinde virüs izolasyonu, genellikle rutin tanı yöntemi olarak tavsiye edilmez. Bu yöntem, virüsün özelliklerini daha detaylı çalışmak, aşı geliştirmek veya antiviral ilaçların test edilmesi için kullanılır. Virüsün başlangıç izolasyonunda genellikle insan solunum epitel hücre kültürleri tercih edilir (Ozma ve ark., 2020).

2.1.5.2.2. Antijen Testleri

Antijen testleri, virüsün proteinlerini doğrudan arar ve amplifikasyon süreci içermez, bu nedenle duyarlılık ve özgüllük açısından viral RNA testlerinden (PCR) daha düşüktür. Ancak, yaklaşık $\geq 10^6$ kopya/ml gibi yüksek viral yüklere sahip enfekte kişileri saptayabilirler. Bu nedenle, semptomların başlamasından önceki birkaç gün ve sonrasındaki 5-7 günlük dönemde başarılı olmaları beklenir (Anonim, 2022). Negatif sonuç, enfeksiyonun olmadığını kesin olarak göstermez; bu durumda hastanın daha duyarlı bir test olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi gerekebilir. Antijen testlerinde yalancı pozitiflikler de olabilir. Bu riski azaltmak için özgüllüğü yüksek ($\geq 99\%$) testlerin kullanılması önemlidir (World Health Organization, 2020c).

2.1.5.2.3. Antikor Testleri

Virüse özgü antikorların saptanması, bireyin virüsle temas ettiğini veya enfekte olduğunu gösterebilir. Sıklıkla kullanılan antijenler arasında virüsün nükleokapsid (N)

veya spike glikoprotein (S) proteini yer alır. Bazı çalışmalar, anti-S antikorların daha spesifik olabileceğini, anti-N antikorlarının ise daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Bu antikorların saptanması, bireyin enfeksiyon geçirip geçirmediğini veya bağışıklık durumunu belirlemek için önemli bir yöntemdir. Antikorlar genellikle enfeksiyondan sonra 1 ila 2 hafta içinde saptanabilir hale gelir, bu nedenle akut enfeksiyon tanısında doğrudan kullanılması uygun değildir (Anonim, 2022). IgG veya total antikor tespit eden testler, genellikle daha doğru sonuçlar verir ve bağışıklık durumunun değerlendirilmesinde kullanılır (Hanson ve ark., 2020).

2.1.5.2.4 Gerçek-zamanlı Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

COVID-19 hastalığının tanısında kullanılan gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), virüs RNA'sının özgül dizilerini saptamaya dayanan bir nükleik asit amplifikasyon testi yöntemidir (Yu ve ark., 2020). Bu yöntemde, SARS-CoV-2 virüsünün yaklaşık 30 kb'lik RNA genomunun küçük bir parçası (yaklaşık 100 bp) çoğaltılarak saptanır. Hedef bölge olarak virusun nükleokapsid (N), zarf (E), spike glikoprotein (S), polimeraz (RdRp) veya ORF1 gen bölgelerinden bir veya ikisi kullanılmaktadır (World Health Organization, 2020b).

Gerçek zamanlı RT-PCR (rRT-PCR) test yapılmasının önerildiği durumlar

- COVID-19 semptomları olan şüpheli vakaları doğrulamak,
- COVID-19 semptomları olan yatan hastalarda tanı koymak,
- Doğrulanmış COVID-19 hastalarının karantinasını sona erdirmek,
- Şüpheli/kesin COVID-19 hastası ile temas etmiş risk altında olan asemptomatik bireyleri taramak,
- Solunum yolu semptomları olan kişilerin ayırt edici tanısını koymak (Hong ve ark., 2020, Tang ve ark., 2020)

COVID-19 Enfeksiyonunda Serolojik Testlerin Kullanılabileceği Alanlar

- Enfeksiyonun belirli bir popülasyondaki seroprevalansının belirlenmesi
- COVID-19 hastalığının bulaşmasında önemli rol oynayan asemptomatik kişilerin taranması (CDC henüz önermemektedir)
- Bulaş süresini belirlemek veya popülasyondaki asemptomatik bireylerin oranını saptamak
- Temaslıların izlenmesi
- Hastalığın geç dönemlerinde viral RNA-negatif hastalarda, tanının doğrulanması
- Toplumda özellikle SARS-CoV-2 spesifik IgG antikor titreleri ölçülerek, geçmişte enfeksiyonun subklinik/klinik olduğuna bakılmaksızın, bağışık bireylerin sayısının belirlenmesi, toplam enfekte kişi sayısının tahmini
- Terapötik veya profilaktik nötralizan antikor kaynağı olabilecek bireylerin belirlenmesi
- PCR testlerinin duyarlılığı araştırmalarında, serolojik test sonuçlarından yararlanılması
- Pandeminin gerçek kapsamı, ölüm oranı gibi istatistiklerin hesaplanması
- Hastalık kontrol politikalarını belirlemek, enfeksiyonun yayılmasını ve sosyal mesafeyle ilgili mevcut kısıtlamaların gevşetilmesini, sağlık çalışanları gibi SARS-CoV-2'ye tekrar maruz kalma riski olanların işe dönüş kararının verilmesi (Zhao ve ark., 2020; Winter & Hegde, 2020; Stowell & Guarner 2020)

2.1.6. Tedavi

Şu ana kadar COVID-19'un etkinliği ve güvenilirliği bilimsel çalışmalarla kanıtlanmış spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Avrupa'da, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve ülkemizde başka endikasyonlar için önceden ruhsatlandırılmış

ve SARS-CoV'da in vitro etkili olduğu gösterilmiş olan hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, molnupiravir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar, COVID-19 tedavisinde endikasyon-dışı olarak kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 2.4' de listelenmiştir.

Tablo 2.4. COVID-19 Tedavisinde Denenen Antiviral Ajanlar

İlaç Sınıfı	İlaç	Etki Mekanizması	Doz
Viral RNA polimeraz inhibitörleri	Remdesivir	Adenozin nükleozid analogu, ön ilaç, rdRp inhibitörü	1. gün: 200 mg 2-5 günler: 100mg/IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotit analogu, ön ilaç, rdRp inhibitörü	1. gün: 1600 mg 2*1 2-7. günler 600 mg 2*1
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir/ Ritonavir	Proteaz inhibitörü	14 gün süreyle 200/50 mg tb 2*2
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksiklorokin	Virüs hücre füzyonu için gerekli olan endozom pH' ını artırır, hücre reseptörlerinin glikolizasyonu ile etkileşir	Ayaktan hastalarda 5 gün süreyle 2*200 mg, yatan hastalarda 1. gün 200 mg 2*2; 2-5. günlerde 2*1

(Ünal &Yavuz, 2020).

Hidroksiklorokin, anti-malaryal ve anti-romatizmal etkisi nedeniyle uzun süredir kullanılmaktadır. Klorokin analoglarının, virüs-hücre füzyonu için gerekli olan endozom asidifikasyonunu inhibe ederek (pH'ı artırarak) HIV, Dengue, hepatit C, Chikungunya, İnfluenza, Ebola, SARS, MERS ve COVID-19 gibi pek çok viral hastalığa karşı in vitro non-spesifik antiviral etki gösterdiği saptanmıştır (Wang ve ark., 2020). Klorokin, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından koronavirüs tedavisi için onaylanmamıştır. Ancak hekimler tarafından gerekli görüldüğü durumlarda endikasyon-dışı kullanım için reçete edilebilir. Bununla birlikte, koronavirüs açısından etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır (Mutlu ve ark., 2020).

Selektif bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir, influenza dışında arenaviruslar, bunyaviruslar, flaviviruslar, filoviruslar ve ebola gibi hemorajik

ateş virüsleri ve pek çok farklı virüse karşı da inhibitör etki göstermektedir (Atalay & Ersan, 2020). Favipiravir Japonya’da influenza tedavisinde onay almış ve ABD’de COVID-19 tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (Batirel, 2020). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 tedavi rehberinde; ağır pnömonili olası/kesin olgularda, tek başına veya hidroksiklorokin ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2 x 600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir (Mutlu ve ark., 2020).

Remdesivir, adenosin nükleozid analogudur ve RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi için bir substrat gibi davranarak viral RNA sentezinin durmasına neden olur. Bu mekanizma sayesinde, virüsün çoğalmasını engeller. İn vitro çalışmalar, Remdesivir’in SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkili olduğunu göstermiştir, bu da COVID-19 tedavisinde kullanılmasının bir temelidir (Agostini ve ark., 2018). Remdesivir’in uzun yarılanma ömrü nedeniyle günde tek doz kullanılması önerilir. Önerilen yetişkin dozu, ilk gün intravenöz olarak 200 mg şeklindedir. Sonraki günlerde ise mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyon tedavisi alan hastalarda toplam 10 gün boyunca günlük 100 mg olarak uygulanır. Diğer hastalarda ise toplam beş gün boyunca günlük 100 mg kullanılır ve klinik iyileşme sağlanamazsa bu süre 10 güne uzatılabilir. Bu dozaj rejimi, ilacın etkinliğini maksimize etmek ve hastalığın seyrini iyileştirmek amacıyla belirlenmiştir (McCreary ev ark., 2020).

Lopinavir/ritonavir kombinasyonu, temel olarak erişkin, adolesan ve çocuklardaki HIV-1 enfeksiyon tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörüdür. Proteaz enzimi koronavirüsün poliprotein oluşumu için kilit bir enzimdir bu nedenle in vitro SARS-CoV’a karşı etkisi ve hayvan çalışmalarında MERS-CoV’a karşı aktivitesi

saptandığından, bu enfeksiyonların tedavisinde de denenmiştir (Groneberg ve ark., 2005; Sheahan ve ark., 2020).

Molnupiravir, ülkemizde PCR testi ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli ve semptomlarının ilk 5 gününde olan, ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek risk taşıyan erişkin (≥ 18 yaş) hastalarda, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir. Molnupiravir'in kullanım dozu, günlük 2 kez 800 mg olacak şekilde toplam 5 gün boyunca uygulanmaktadır. Bu tedavi rejimi, hastalığın ilerlemesini önlemek ve hastaların iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla belirlenmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020c).

2.1.7. Korunma

Koronavirüs hastalığından korunma stratejileri üç grupta incelenir;

Birincil koruma şu durumları kapsar; kişinin sağlıklı olma durumunu devam ettirmesi, el ve fiziksel temaslı alan hijyenine özen göstermesi, maske kullanımına dikkat etmesi, kalabalık alanlarda sosyal mesafe kurallarına uyması, bağışıklık sistemini güçlü tutma çabası ve uygun aşının yapılması. Bu önlemler, hastalığın yayılmasını önlemek ve bireylerin sağlığını korumak amacıyla uygulanır.

İkincil koruma, kişinin hasta olduğu ancak hastalığın belirtilerinin henüz ortaya çıkmadığı dönemde, erken tanı için neler yapabileceğini ve nereye başvuracağını bilmesini kapsar. Bu strateji, semptomlar henüz başlamadan önce hastalığı tespit etmek ve yayılmasını önlemek amacıyla uygulanır. Kişinin, hastalık belirtileri göstermese bile test yaptırması, sağlık kuruluşlarına başvurması ve gerekli tıbbi kontrolleri yaptırması önemlidir. Ayrıca, temaslı izleme ve erken tanı testleri de ikincil koruma kapsamında değerlendirilir.

Üçüncül koruma, kişinin hasta olduğunun onaylandığı dönemde hastalığın ilerlemesini önlemek, sekonder enfeksiyonlardan ve ölümden korunmak için uygun tedavi almak, alınan tedaviye uyum göstermek ve bu dönemde izolasyon önlemlerine uymak gibi durumları kapsar. Bu strateji, hastalığın seyrini kontrol altına almak ve hastanın iyileşme sürecini desteklemek amacıyla uygulanır. Kişinin doktorun önerdiği tedavi planına sadık kalması, ilaçlarını düzenli olarak kullanması ve hastalığın yayılmasını önlemek için izolasyon kurallarına titizlikle uyması önemlidir (Buran & İlhan, 2021).

COVID-19 hastalığı, toplum sağlığı açısından ciddi risk oluşturmaktadır. Hastalığın olası zararlarını azaltmak ve toplu ölümleri önlemek için toplumun aşılması büyük önem taşımaktadır. Pandemi döneminde, farklı ülkelerde aşılar geliştirilmeye başlanmıştır. Aşılama, virüsün yayılmasını kontrol altına almanın yanı sıra, hastalığın ağır seyrettiği durumları ve ölüm oranlarını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır. Aşıların geliştirilmesi ve uygulanması, pandeminin etkilerini hafifletmek ve normal hayata dönüşü hızlandırmak için hayati öneme sahiptir (Gülaçtı, 2022). COVID-19 hastalığı için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekler Tablo 2.5’ de listelenmiştir.

Tablo 2.5. COVID-19 İçin Geliştirilen Aşıların Türleri ve Örnekler

Aşı Türü	Örnek
1. İnaktif virüs aşısı	Sinovac/CoronaVac, Sinopharm, Bharat Biotech
2. Canlı zayıflatılmış virüs	Codegenix, Mehmet Ali Aydınlar University/ Acıbadem Labmed Health Services A.S.
3. Protein alt-ünite	Novavax
4. DNA- temelli	Osaka University, Inovio Pharmaceuticals
5. RNA- temelli	Moderna, Pfizer/Biontech
6. Replikasyon olan viral vektör	Institut Pasteur
7. Replikasyon olmayan viral vektör	Sputnik V, AstraZeneca/ Oxford, Johnson & Johnson, CanSino Biologics
8. Virüs benzeri partikül	Icosavax, Max- Planck Institute, Spybiotech, Medicago Inc.
9. Diğerleri	Ose Immunotherapeutics

(Yavuz, 2020)

Pfizer/BioNTech aşısı, 11 Aralık 2020 tarihinde FDA tarafından ilk onay alan mRNA temelli aşıdır. Moderna'nın geliştirdiği mRNA aşısı ise, FDA onayı için başvuran ikinci aşıdır. Bu aşılar, COVID-19 pandemisiyle mücadelede önemli bir adım olarak kabul edilmiş ve dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Yavuz, 2020). Pandemi döneminde kullanım onayı alan aşılar Tablo 2.6' da listelenmiştir.

Tablo 2.6. Acil/Erken Kullanım Onayı Alan ya da Ruhsat Alan Aşılar

Aşı	Ülke
Pfizer/ Biontech	ABD, İngiltere, Kanada, Suudi Arabistan, Bahreyn, Meksika
CanSino	Çin
Sputnik V	Rusya
Vector Institute	Rusya
Sinopharm- Beijing	Birleşik Arap Emirlikleri
Sinopharm- Wuhan	Birleşik Arap Emirlikleri
Sinovac	Çin

(Yavuz, 2020)

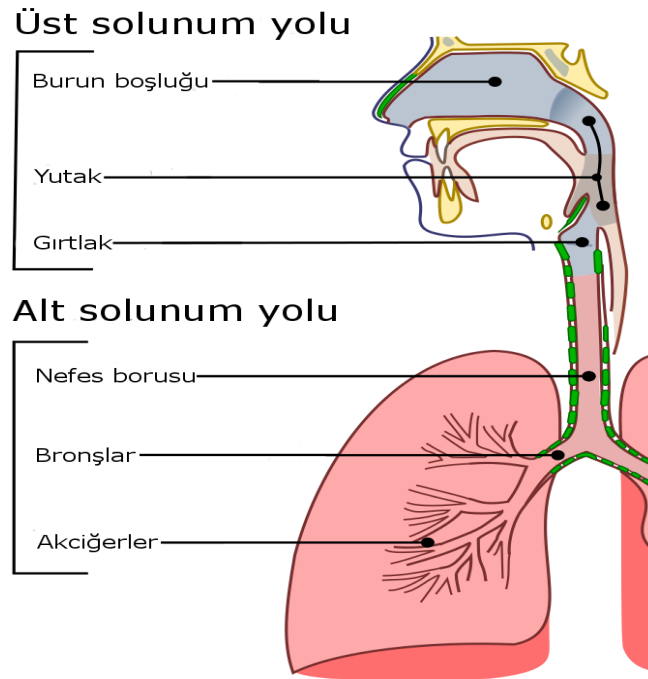
Ülkemizde farklı üniversitelerde aşı geliştirme çalışmaları başlamış ve Erciyes Üniversitesi' nde Prof. Dr. Aykut Özdamar ve ekibi tarafından geliştirilen Turkovac isimli aşı, 22 Aralık 2021 tarihinde Türkiye' de acil kullanım onayı almıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Türkiye' de geliştirilen aşılar Tablo 2.7' de listelenmiştir.

Tablo 2.7. Türkiye’de Sürdürülmekte Olan Aşı Çalışmaları

Klinik Fazdakiler
1. Erciyes Üniversitesi, İnaktif Virüs Aşısı, Faz 1 (5 Kasım 2020)
Preklinik Fazdakiler
1. Selçuk Üniversitesi, İnaktif aşı
2. Erciyes Üniversitesi, Viral vektör aşı
3. Koçak Farma İlaç ve Kimya San. A.Ş., İnaktif aşı
4. Mehmet Ali Aydınlar University/ Acıbadem Labmed Health Services A.Ş., Canlı atenüe aşı
5. Ege Üniversitesi, DNA aşısı
6. Ankara Üniversitesi, Viral vektör aşı
7. Boğaziçi Üniversitesi, Protein subunit aşısı
8. Selçuk Üniversitesi, mRNA aşısı
9. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Virüs benzeri parçacık
10. ODTÜ, Virüs benzeri parçacık
11. İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi/ 9 Eylül Üniversitesi, Rekombinant S protein (Yavuz, 2020)

2.2. SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

Solunum yolu hastalıkları, birçok farklı etken nedeniyle ortaya çıkabilir. Bunlar arasında bakteriler, virüsler, parazitler veya mantarlar gibi doğrudan patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar yer alır. Bunun yanı sıra, çevresel faktörler (örneğin sigara içimi gibi), alerjenler, hava kirliliği, kimyasal irritanlar ve alerjik reaksiyonlar gibi dış faktörler de solunum yolu hastalıklarına katkıda bulunabilir (Murray ve ark., 2009; Ustaçelebi, 1999). Solunum yolu hastalıkları alt ve üst solunum yolu olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Solunum yolu anatomisi

(Anonim, 2021)

2.2.1. Üst Solunum Yolu Hastalıkları

Üst solunum yolu enfeksiyonu hastalıkları (ÜSYE), alt solunum yolu hastalıklarına göre daha yaygın olarak görülür (Verbist, 1990; Neyzi & Ertuğrul, 2020). Bu hastalıklar genellikle burun, boğaz, sinüsler ve üst solunum yolunu etkileyen enfeksiyonlar veya inflamatuvar durumları içerir. ÜSYE'ler arasında soğuk algınlığı (rinit), sinüzit, faranjit, akut tonsillofarenjit (bademcik ve boğaz enfeksiyonu), akut otitis media (orta kulak enfeksiyonu) gibi durumlar bulunur (Özyıldırım, 2010).

ÜSYE'lerin büyük çoğunluğunda (%90'ından fazlasında) virüsler ana etkindir. Bu virüsler genellikle rinovirüsler, koronavirüsler, influenza virüsleri ve diğer solunum yolu virüsleridir (Kesson, 2007).

Rinosinüzit, paranazal sinüslerin enfeksiyonudur ve genellikle burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüz ağrısı veya basınç hissi gibi belirtilerle kendini gösterir. Akut rinosinüzit, semptomları 4 haftadan kısa süren bir durumdur. Subakut rinosinüzit ise 4 ila 12 hafta arasında sürebilirken, 12 haftadan uzun süren durumlar kronik sinüzit olarak kabul edilir (Demireller, 2002).

Rinosinüzitin ana etkenleri arasında *Streptococcus pneumoniae* (%25-30), *Haemophilus influenzae* (%20-30) ve *Moraxella catarrhalis* gibi bakteriyel patojenler bulunur. Kronik sinüzit vakalarında ise anaerob bakterilerden *Peptostreptococcus* gibi mikroorganizmalar da rol oynayabilir (Özyıldırım, 2010; Toprak, 2003).

Rinit, genellikle soğuk algınlığı olarak bilinir ve burun mukozasının inflamasyonuna neden olan viral enfeksiyonlardır. Rinovirüsler başta olmak üzere adenovirüsler, koronavirüsler, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza (grip), parainfluenza gibi virüsler rinitin ana etkenleridir. Özellikle influenza virüsü, ciddi sonuçlara yol açabilen üst solunum yolu hastalıklarının başında gelir. Rinit genellikle burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşıрма, burun kaşıntısı gibi semptomlarla kendini gösterir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür ve genellikle hafif seyirlidir, ancak immün sistemi zayıf olan kişilerde veya altta yatan sağlık sorunları bulunan toplumun riskli grubunda daha ciddi sonuçlara neden olabilir (Özyıldırım, 2010).

Akut tonsillofarenjit, arka ağız boşluğunun (farenksin) lenfoid dokusu olan bademciklerin (tonsiller) ve farengeal mukozanın akut enfeksiyonudur (Kingsburg & Wagner, 1990). Bu durum genellikle viral veya bakteriyel etkenlerden kaynaklanır. Viral tonsillofarenjitler %70 oranında rinovirüsler, adenovirüsler, influenza virüsü gibi virüslerden kaynaklanır. Hastalık 3 yaş altı çocuklarda sıklıkla görülür (Özyıldırım, 2010; Bisno, 1996). Akut tonsillofarenjitin en önemli bakteriyel etkeni A Grubu Beta Hemolitik

Streptokok (*Streptococcus pyogenes*) olsa da, tekrarlayan tonsillofarenjit vakalarında diğer bakteriyel etkenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar arasında *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Bacteroides* gibi betalaktamaz enzimi üreten bakteriler yer alabilir (Özyıldırım, 2010; Brook, 1998).

Otitis media, orta kulak boşluğunda sıvı birikmesi ile karakterize edilen bir hastalıktır ve genellikle çocuklarda sık görülür. Bu durum iki ana formda ortaya çıkar: Akut Otitis Media (AOM) ve Efüzyonlu Otitis Media (EOM). Akut otitis media, orta kulakta sıvı birikimi ile birlikte şiddetli semptomlar gösterir, bunlar arasında kulak ağrısı, ateş, işitme kaybı ve irinli akıntı bulunabilir. Efüzyonlu otitis media ise orta kulakta sıvı birikimi olduğunu ancak akut semptomların (örneğin ateş veya kulak ağrısı) olmadığını belirtir (Ada ve ark., 2002; Salman, 2004). Tüm yaş gruplarında orta kulak hastalıklarının önemli bir faktörü, östaki borusu (kulak ile burun arasındaki bağlantı kanalı) işlevindeki anormalliklerdir (Salman, 2004). Hastalık etkeni olarak bakteriler %80-85 oranında görülmektedir (Robin, 2002; Blumer, 1998; Ertuğrul & Tanman, 2002). Tüm çocukluk döneminde en sık görülen patojen %30-50 oranında *Streptococcus pneumoniae*' dir (Blumer, 1998; Ellen, 1999; Faden ve ark., 1994; Oh, 1995). 5 yaşın altındaki çocuklarda ise *Haemophilus influenzae* %20-30 oranında görülürken *Moraxella catarrhalis* %10-20 oranında görülmektedir (Bluestone & Klein, 2007; Akçakaya, 2004). A grubu beta hemolitik streptokoklar (%1-5) ve *Staphylococcus aureus* (%1' den az) enfeksiyona neden olan diğer mikroorganizmalardır (Blumer, 1998; Ellen, 1999). Orta kulak hastalıklarının viral etkenleri arasında RSV, rinovirüsler, adenovirüsler ve influenza virüsleri gibi virüsler bulunur (Blumer, 1998; Bluestone & Klein, 2007; Akçakaya, 2004).

2.2.2. Alt Solunum Yolu Hastalıkları

Alt solunum yolu hastalıkları, solunum sisteminin alt kısımlarında yer alan trakea, bronş, bronşiyol ve alveollerde meydana gelen çeşitli enfeksiyon ve inflamatuvar durumları kapsar (Kazak, 2022). Pnömoni, akciğer apsesi, plevral enfeksiyonlar, bronşiyolit ve bronşit gibi çeşitli klinik durumlar alt solunum yolu hastalıkları içinde yer almaktadır (Şenol & Balın, 2021).

Akut bronşit veya trakeobronşit, trakea ve bronşların akut inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır. Bu durum genellikle balgamlı veya kuru öksürük ile kendini gösterir ve semptomlar genellikle üç haftaya kadar devam edebilir. Akut bronşit veya trakeobronşit, birinci basamak sağlık hizmetleri ve acil servislerde sıkça karşılaşılan bir tanıdır. Tanı genellikle hasta hikayesi ve fizik muayene bulgularına dayanır. Akciğer radyografisinde infiltrat bulunmaması, pnömoniden (akciğer enfeksiyonu) ayırt edici bir özelliktir (Blinkhorn Jr,1998; Braman, 2006).

Bronşiolit, genellikle iki yaşından küçük çocuklarda görülen ve bronşiollerin (hava yolunun küçük dalları) enfeksiyonuyla karakterize olan bir alt solunum yolu enfeksiyonudur. Hastalığın başlıca nedeni, %75-80 oranında RSV olarak bilinen virüstür. Bronşiolit genellikle soğuk algınlığı belirtileriyle başlar, ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte hızlı solunum, göğüste çekilmeler, hırıltılı solunum gibi semptomlar ortaya çıkar (Chernick & Kendig, 2006; Panitch ve ark., 1993).

Pnömoni, akciğerin parenkim dokusunun enfeksiyonudur (Özyıldırım, 2010). Süt çocukluğu çağında viral pnömoniler, morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Bu dönemde en sık görülen viral hastalık etkeni RSV' dir. Bakteriyel etkenler arasında ise yenidoğan döneminde Grup B Streptokoklar ve Gram negatif basiller öne çıkar, daha sonraki dönemlerde ise *Streptococcus pneumoniae* (pnömokoklar) en sık

görülen bakteriyel nedenler arasındadır. Ayrıca Hemofilus türleri, anaerob bakteriler ve immün yetmezlikli olgularda mantarlar da hastalık etkeni olarak daha sık karşımıza çıkabilir (Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2001). Toplum kaynaklı pnömonilerde genellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* gibi bakteriler daha sık olarak izole edilir (Öztürk ve ark., 2015). Hastane kaynaklı pnömonilerde ise genellikle farklı bakteri türleri görülür. Özellikle *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. gibi gram negatif bakteriler hastane enfeksiyonlarında sık karşılaşılan etkenlerdir (Şenol & Balın, 2021). Endotrakeal entübasyon veya trakeostomi sonrası 48-72 saat içinde gelişen pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) olarak adlandırılır. Bu tür pnömoniler, hastane ortamında mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda sık görülen bir enfeksiyon türüdür. VIP vakalarının bazılarında birden fazla mikroorganizmanın neden olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlar görülebilir. Polimikrobiyal pnömoni, en azından iki farklı mikroorganizmanın veya etkenin aynı anda pnömoniyeye yol açtığı durumu ifade eder. Yapılan bazı çalışmalarda, VIP vakalarının yaklaşık %30'unun polimikrobiyal kökenli olduğu gözlenmiştir (Cilloniz ve ark., 2016; Koulenti ve ark., 2017).

2.3. TEDAVİDE KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER

2.3.1. Beta Laktam Antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotiklerin ortak özellikleri; yapılarında bir beta-laktam halkası bulunması, etki mekanizmaları ve kendilerine karşı gelişen direnç mekanizmalarıdır. Beta-laktam halkası, antibiyotiklerin bakteriler üzerindeki etki mekanizmasında merkezi bir rol oynar. Beta-laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezinden sorumlu olan

penisilin bağlayan proteinler (PBP) adı verilen enzimlerin transpeptidaz aktivitesini inhibe ederek işlev gösterirler. PBP'ler normalde peptidoglikan adı verilen hücre duvarı bileşenlerinin sentezinde kritik bir rol oynarlar. Antibiyotikler bu enzimleri bloke ederek hücre duvarının normal gelişimini ve sürdürülmesini engellerler, bu da bakteriyel hücrenin zayıflamasına ve sonunda ölümüne yol açabilir. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etki grubundadır (Ulusoy, 2024a). Beta-laktam antibiyotikler geniş bir grup içinde sınıflandırılır ve penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bu gruba dahildir. Beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini azaltan beta-laktamaz enzimleri, bu halkayı parçalayarak antibiyotiğin işlevini bozarlar. Ancak klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörleri, kendi yapılarında da beta-laktam halkasına sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde beta-laktamaz enzimlerini inhibe ederek, penisilinlerin veya diğer beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini artırır (Yanık, 2003).

2.3.1.1. Penisilinler

Penisilinler, ilk kez Alexander Fleming tarafından 1928'de keşfedilmiştir. Fleming, *Penicillium notatum* adlı bir mantarın stafilokok bakterilerini inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Penisilinler, kimyasal yapılarında bulunan beta-laktam halkasına sahip olan bir grup antibiyotiktir. Bu grup, doğal penisilinler, aminopenisilinler, karboksipenisilin, üreidopenisilin ve penisilinazlara dirençli penisilinler gibi alt gruplara ayrılır. Her alt grup, moleküler yapıları ve bakterilere karşı aktiviteleri açısından farklılık gösterir.

2.3.1.1.1. Doğal penisilinler

Genellikle gram-pozitif bakterilere karşı etkilidirler. Özellikle A grubu beta-hemolitik streptokoklar ve pnömokoklar gibi bakteriler üzerinde güçlü bir etkiye sahiptirler. Ancak, stafilokoklar gibi bazı gram-pozitif bakteriler, penisilinaz enzimi adı

verilen bir enzim salgılayarak penisilinleri inaktive edebilirler. Stafilocokların %90'ından fazlası bu enzimi salgılar. Penisilinlerin gram-negatif enterik bakterilere karşı genellikle etkili olmadığı bilinmektedir. Ancak, bazı spesifik durumlarda veya yüksek dozlarda bazı gram-negatif bakterilere karşı sınırlı etkileri olabilir. Penisilinler, özellikle meningokok ve gonokok gibi spesifik bakterilere, *Bacillus anthracis* (şarbon), *Clostridium* spp. (tetanos ve botulizm gibi) ve spiroketlere karşı da etkilidirler. Klasik doğal penisilinler; penisilin G ve penisilin V (fenoksimetilpenisilin) dir. Penisilin G, klinik kullanımda kristalize penisilin G, prokain penisilin G ve depo penisilin olarak bilinen benzatin penisilin olmak üzere 3 formda kullanılır. Penisilin V ise oral kullanımda olan tek doğal penisilindir (Ulusoy, 2024a).

2.3.1.1.2. Aminopenisilinler

Doğal penisilinlere ek olarak geniş bir antibakteriyel spektrum sağlarlar. Özellikle gram-negatif bakterilere karşı etkili olan aminopenisilinler, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* gibi türler üzerinde etkilidirler. Ayrıca, enterokoklara penisiline göre daha etkili olabilirler ve *Listeria monocytogenes* gibi bazı diğer organizmalara karşı da etkinlik gösterirler. Ancak, aminopenisilinlerin beta-laktamaz üreten tüm bakterilere karşı etkisiz olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, özellikle penisilinaz enzimi üreten bakterilere karşı sınırlı etkinlik gösterebilirler. Ayrıca, *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli bir gram-negatif bakteriye karşı da etkisizdirler. Bu grup içinde yer alan başlıca aminopenisilinler arasında ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin bulunmaktadır (Ulusoy, 2024a)

2.3.1.1.3. Karboksipenisilinler

Aminopenisilinlere ek olarak geniş bir spektrum sağlarlar ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* gibi bazı gram-negatif bakterilere

karşı etkilidirler. Bu özellikleri, özellikle ağır gram-negatif enfeksiyonlarda veya karmaşık durumlarda kullanımlarını desteklemiştir. Ancak, günümüzde karboksipenisilinlerin kullanımı oldukça sınırlıdır. Bunun birkaç nedeni vardır. Birincisi, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı organizmaların karboksipenisilinlere karşı yüksek düzeyde direnç geliştirmiş olmalarıdır. İkincisi, bu antibiyotiklerin yüksek oranlarda tuz içermesi, özellikle parenteral (damar içi) uygulamalarda veya yüksek dozlarda kullanımlarında sıvı dengesi sorunlarına yol açabilir. Karboksipenisilin grubunda tikarsilin ve karbenisilin etken maddeleri bulunmaktadır (Ulusoy, 2024a).

2.3.1.1.4. Üreidopenisilinler

Genellikle monosodyum tuzu şeklinde formüle edilmişlerdir. Bu grup antibiyotiklerin başlıca etkinlik gösterdikleri alanlar gram-negatif bakteriler ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Üreidopenisilinler sadece parenteral yoldan uygulanabilirler. Bu da genellikle hastane ortamlarında veya ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanıldıkları anlamına gelir. Bu grupta yer alan başlıca üreidopenisilinler arasında azlosilin, piperasilin ve mezlosilin bulunmaktadır. Bu antibiyotikler, ampisilin adlı doğal penisilinin semisentetik türevleridirler (Ulusoy, 2024a).

2.3.1.1.5. Penisilinaza Dirençli Penisilinler

Özellikle stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve penisilinaz enzimine karşı direnç gösteren tek penisilin grubudur. Bu özellikleri sayesinde, özellikle *Staphylococcus aureus* gibi stafilokoklara karşı etkilidirler. Ayrıca, bazı streptokok türlerine de etkili olabilirler. Bu grup içinde yer alan başlıca penisilinaza dirençli penisilinler arasında nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin bulunmaktadır. Metisilin, özellikle metisiline duyarlı stafilokok

enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilen bir antibiyotiktir (Ulusoy, 2024a).

2.3.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler mikrobiyal spektruma göre sınıflandırılır ve birinci kuşak, ikinci kuşak, üçüncü kuşak, dördüncü kuşak ve beşinci kuşak olmak üzere 5'e ayrılır (Kayaalp, 2002). Sefalosporin grupları Tablo 2.8 'de listelenmiştir.

Tablo 2.8. Sefalosporin Grupları

1. Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	4. Kuşak	5. Kuşak
Sefaloglisin(OR*)	Sefprozil (OR)	Sefditoren pivoksil (OR)	Sefepim (PAR)	Seftobiprol medokaril (PAR)
Sefadroksil (OR)	Sefuroksim aksetil (OR)	Sefdinir (OR)	Sefpirom (PAR)	Seftarolin fosamil (PAR)
Sefaleksim (OR)	Sefaklor (OR)	Sefiksim (OR)		
Sefalotin (PAR*)	Lorakarbef (OR)	Sefributen (OR)		
Sefapirin (PAR)	Sefoksitin (PAR)	Sefpodoksim proksetil (OR)		
Sefasetril (PAR)	Sefamandol (PAR)	Sefoperazon (PAR)		
Sefazolin (PAR)	Sefonisid (PAR)	Seftazidim (PAR)		
Sefradin (OR+PAR)	Sefotiam (PAR)	Seftizoksim (PAR)		
	Sefetamet (OR+ PAR)	Seftriakson (PAR)		
	Sefmetazol (PAR)	Sefotaksim (PAR)		
	Sefuroksim sodyum (PAR)	Sefozidim (PAR)		
	Sefotetan (PAR)			

*OR: Oral, **PAR: Parenteral
(Kayaalp, 2002)

Birinci kuşak sefalosporinler, genellikle gram-pozitif koklara karşı etkili olup, özellikle metisiline duyarlı stafilokoklar ve beta-hemolitik streptokoklar üzerinde etkili oldukları bilinmektedir. Bununla birlikte, metisiline dirençli stafilokoklar (MRSA) ve enterokoklar gibi bazı gram-pozitif bakteriler bu antibiyotiklere genellikle dirençlidir. Gram-negatif bakteriler arasında ise *Escherichia coli*, *Proteus* ve *Klebsiella* gibi çomak şeklindeki organizmaların belirli suşlarına karşı orta düzeyde etki gösterebilirler.

İkinci kuşak sefalosporinler, genellikle hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakterilere karşı etkili olan bir grup antibiyotiktir. Ancak, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı gram-negatif bakterilere karşı etkili değildirler. Ayrıca, anaerob bakteri *Bacteroides fragilis* üzerinde de etkili olabilirler.

Üçüncü kuşak sefalosporinler, genellikle gram-negatif bakterilere karşı çok güçlü bir etkinliğe sahiptirken, gram-pozitif bakterilere karşı etkinlikleri daha sınırlıdır. Ayrıca, bazı üçüncü kuşak sefalosporinler, *Pseudomonas aeruginosa* gibi dirençli gram-negatif bakterilere karşı da güçlü bir etkiye sahiptirler. Örneğin, seftazidim, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında tercih edilen bir sefalosporindir ve bu bakteri üzerinde güçlü antibakteriyel aktivite gösterir.

Dördüncü kuşak sefalosporinler, geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olan ve özellikle gram-negatif bakterilere karşı güçlü etkisi olan bir grup antibiyotiktir. Bu kuşak sefalosporinler, *Pseudomonas aeruginosa* dahil olmak üzere birçok gram-negatif bakteri türü üzerinde etkilidirler. Dördüncü kuşak sefalosporinlerin önemli özelliklerinden biri, indüklenabilir beta-laktamaz ve bazı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan bakterilere karşı etkin olmalarıdır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve enterokoklar gibi bazı gram-pozitif organizmalar üzerinde genellikle etkisizdirler.

Ayrıca, *Bacteroides fragilis* gibi anaerob bakterilere karşı da etkili değildirler (Brooks ve ark., 2015).

Beşinci kuşak sefalosporinler, önceki dört kuşağın etkili olmadığı veya direnç gelişmiş bakterilere karşı geliştirilen yeni bir antibiyotik grubudur. Bu kuşak sefalosporinlerin önemli özelliklerinden biri, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve enterokoklara karşı etkili olmalarıdır. Bu özelliği sayesinde, özellikle dirençli gram-pozitif bakterilere yönelik tedavide kullanımı önemli bir alternatif oluşturmaktadır (Tunçbilek, 2024).

2.3.1.3. Monobaktamlar

Monobaktamlar, dar spektrumlu antibiyotiklerdir ve özellikle gram-negatif bakterilere karşı etkilidirler. Bu grupta klinikte kullanılan tek üye aztreonamdır. Aztreonam, özellikle aminoglikozidlere alternatif olarak tercih edilen bir ilaçtır çünkü daha az nefrotoksik ve ototoksiktir. Bu özellikleri nedeniyle, özellikle gram-negatif bakterilere karşı direnç gelişmiş durumlarda veya aminoglikozid kullanımı kontrendike olduğunda tercih edilebilir (Hellinger & Brewer, 1999).

2.3.1.4. Karbapenemler

Karbapenemler, klinikte kullanılan antibiyotikler arasında en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip olan grup olarak bilinir. Ülkemizde sıklıkla kullanılan imipenem ve meropenem, birbirinden biraz farklı etki spektrumlarına sahiptir (Brooks ve ark., 2015). Meropenem, genellikle gram-negatif bakterilere karşı güçlü etki gösterirken, imipenem gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği biraz daha fazladır. Her iki antibiyotik de gram-negatif enterik bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. gibi birçok patojene karşı çok iyi etki gösterirler. Ancak, *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bazı dirençli

organizmalara karşı etkili değildir. Karbapenemler, gram-pozitif bakterilerden streptokoklar, pnömokoklar ve metisiline duyarlı stafilokoklar gibi birçok türe karşı çok iyi etkinlik gösterirler. Ancak, metisiline dirençli stafilokoklara, enterokoklara ve *Corynebacterium JK* türlerine etkili değildir. Ayrıca, *Clostridium difficile* dışındaki hemen tüm anaerobik bakterilere karşı da geniş bir etkinlik gösterirler (Tunçbilek, 2024).

2.3.1.5. Beta Laktam/Beta Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerin kullandıkları en yaygın direnç mekanizması bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. Antibiyotiklerin etkinliğini artırmak ve beta laktamaz enzimini etkisiz hale getirmek amacıyla beta-laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir.

Günümüzde klinik kullanımda klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam olmak üzere 3 tane beta-laktamaz inhibitörü vardır. Etkisi en yüksek olan inhibitör tazobaktam olup bunu klavulanik asit ve sulbaktam izler. Klinikte kullanımda olan kombinasyonlar ise ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, sefoperazon/sulbaktam, tikarsilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktamdır (Tunçbilek, 2024).

2.3.2. Florokinolonlar

Fluorokinolonlar, bakteriyel DNA-giraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini durdururlar ve bu, bakteriyel hücre ölümüne yol açar. DNA-giraz enzimi bakterilerin sitoplazmasında bulunur ve bakterilerin DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve transkripsiyonu için gerekli olan bir enzimdir. Bu nedenle, DNA-girazın inhibisyonu bakterilerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını engeller (Ball, 1989; Hooper& Wolfson, 1985). Florokinolonların etkisiyle bakteriler bölünmez ve anormal şekilde uzayarak ölürler (Castora ve ark., 1983; Doğan ve ark., 1991).

Florokinolonlar, güçlü bakterisit etkileriyle bilinirler ve geniş etki spektrumuna sahiptirler. Yan etki olasılıkları ve antimikrobiyal direnç oranları düşük olmakla birlikte, florokinolonların bazı yan etkileri olabilir. Florokinolonların seçkin özelliklerinden biri de *Pseudomonas* türleri ve benzer gram negatif enterobakterilere karşı etkili olmalarıdır (Chu & Fernandes, 1989; James, 1989). Florokinolonların antimikrobiyal spektrumları Tablo 2.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Florokinolonların Antimikrobiyal Spektrumları

1. Duyarlı olanlar	2. Değişik olanlar	3. Dirençli olanlar
<i>E. coli</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Anaerobik koklar
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Clostridia</i> spp.
<i>Enterobakter</i> spp.	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bakteroides</i> spp.
<i>Citrobakter</i> spp.	Hemolytic streptokok	
<i>Sevratia marcescens</i>	Grup B. C. F. G	
<i>Shigella</i> spp.		
<i>Proteus</i> spp.		
<i>Providencia</i> spp.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>S. epidermidis</i>		
<i>Haemophilus</i> spp.		
<i>Neisseria</i> spp.		
<i>Campylobakter</i> spp.		
<i>Branhamella catarrhalis</i>		

(Neer, 1988)

Kimyasal yapılarına göre Tablo 2.10’ da gösterildiği üzere 4 kuşakta incelenebilirler (Günel & Erdem, 2014).

Tablo 2.10. Kinolonların sınıflandırılması

1. Kuşak Kinolonlar	2. Kuşak Kinolonlar	3. Kuşak Kinolonlar ^b	4. Kuşak Kinolonlar ^c
Sinoksasin	Norfloksasin	Grepafloksasin	Travofloksasin
Oksolinik asit	Enoksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Nalidiksik asit	Ofloksasin	Temafloksasin	Gemifloksasin
Piromidik asit	Siprofloksasin ^a	Pazufloksasin	Klinofloksasin
Pipemidik asit	Pefloksasin	Tosufloksasin	Sitafloroksasin
Flumekin	Lomefloksasin	Gatifloksasin	Garenoksasin
Piromidik asit	Fleroksasin		
	Levofloksasin		

^a*Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en etkin kinolon

^b *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı daha etkili kinolon grubu

^c *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı en etkili kinolon grubu

(Günel & Erdem, 2014)

Gemifloksasin, geniş bir etki spektrumuna sahip olan florokinolon sınıfı bir antibiyotiktir ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Hem in vitro hem de klinik olarak etkili olduğu bazı bakteriler şunlardır; *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (birçok tür sadece orta derece duyarlıdır), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline dirençli türler dahil, penisilin için minimum inhibitör konsantrasyon değeri $\geq 2 \mu\text{g/mL}$). Bu bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda gemifloksasin etkin bir tedavi seçeneğidir (RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2023).

Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin gibi florokinolonlar, geniş bir etki spektrumuna sahip olup özellikle *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma*

pneumoniae ve genital patojenlerden *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* gibi atipik patojenlere karşı etkilidir (Günel & Erdem, 2014).

Levofloksasin, ofloksasin ile aynı gram negatif bakterilere etki eder. Levofloksasin ve moksifloksasinin gram negatif kapsamı siprofloksasinle benzerdir fakat bazı *Pseudomonas aeruginosa* türlerine karşı daha az etkinliğe sahipken, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı ise siprofloksasin ve ofloksasinden daha yüksek etkinliğe sahiptir.

Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin, stafilokoklar üzerindeki en etkili kinolonlar arasında yer alır. Ancak, levofloksasin ve moksifloksasinin enterokoklara karşı etkinlikleri sınırlıdır (Günel & Erdem, 2014).

Yeni kuşak kinolonlar arasında yer alan travofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin, özellikle streptokoklar gibi gram-pozitif bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Ayrıca, anaerobik bakterilere karşı da artmış bir etkinlik gösterirler. Travofloksasin, *Legionella pneumophila* üzerinde mükemmel bir etkinliğe sahip olduğu gibi, *Bacteroides fragilis* gibi anaerobik bakterilere karşı da etkindir. Ancak, klinik kullanımdaki kinolonlar arasında sadece moksifloksasin anaerobik bakterilere karşı yeterli aktiviteye sahiptir. Bu özellik, moksifloksasinin özellikle solunum yolu enfeksiyonları gibi anaerobik bakterilerin sıkça bulunduğu durumlarda tercih edilmesini sağlar (Melli, 2018a; Günel & Erdem, 2014).

2.3.3. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, genellikle *Streptomyces* ve *Micromonospora* gibi toprak bakterileri olan *Actinomycetes* cinsinden elde edilen doğal veya yarı-sentetik antibiyotiklerdir (Topçu ve ark., 2008). Streptomisin, aminoglikozidler arasında ilk keşfedilen antibiyotiktir ve bakterilerde protein sentezini inhibe ederek çalışır. Özellikle

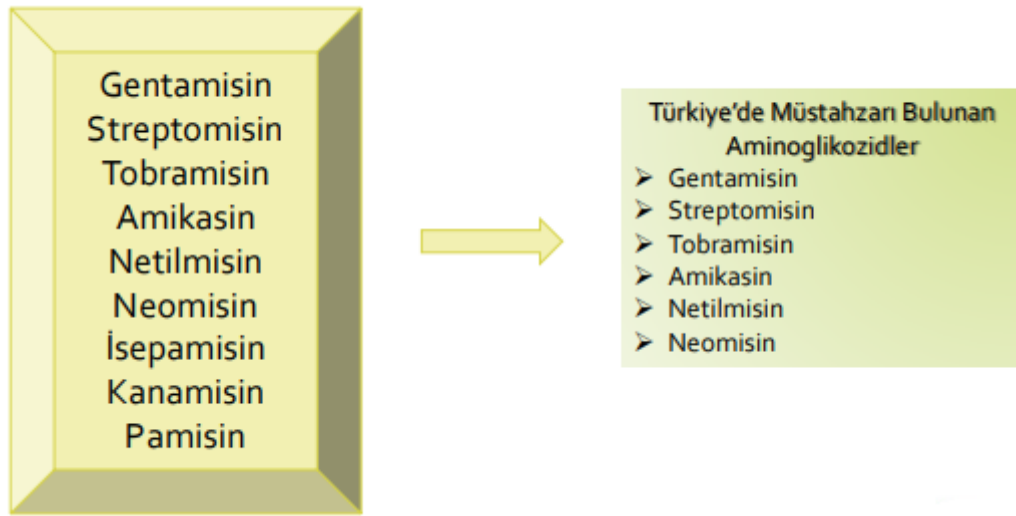
bakteriyel ribozomların 30S alt birimine bağlanarak bu süreci engeller. Diğer aminoglikozidler ise, bu etkinin yanı sıra 50S ribozom alt birimine de bağlanarak protein sentezini daha kapsamlı bir şekilde inhibe ederler (Melli, 2018b). Dar spektrumlu antibiyotiklerdir. aminoglikozidler genellikle Gram negatif aerobik basiller gibi mikroorganizmalara karşı oldukça etkilidir (Kayaalp, 2002; Whalen, 2018). Yeni nesil aminoglikozidlerin etki spektrumu, *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli patojenleri de içerecek şekilde genişletilmiştir (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024a). Aminoglikozidlerin etki spektrumu Tablo 2.11’ de listelenmiştir.

Tablo 2.11. Aminoglikozidlerin Antibakteriyel Spektrumu

Antibakteriyel Spektrum
○ Enterobacteriaceae türleri ○ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ○ <i>Brucella</i> türleri ○ <i>Yersinia tularensis</i>, <i>Yersinia pestis</i> ○ <i>Haemophilus influenza</i>

(Kayaalp, 2002; Whalen, 2018)

Bu grupta; streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, framisetin, gentamisin, apramisin, spektinomisin, amikasin, tobramisin, kanamisin, viamisin, sisomisin, netilmisin (doğal aminoglikozid) antibiyotikleri bulunmaktadır (Melli, 2018b). Kullanılan başlıca aminoglikozidler Şekil 2.4’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Aminoglikozid İlaç Türleri

(Kayaalp, 2002; Whalen, 2018)

Amikasin, kanamisinin yarı sentetik bir türevidir ve aminoglikozidler arasında en geniş spektrumlu olanlarından biridir (Kayaalp, 2002). Bu antibiyotik, *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli patojenlere ek olarak, birçok duyarlı Gram negatif mikroorganizmaya da etki gösterir (Melli, 2018b).

Gentamisin, aminoglikozidler arasında geniş spektrumlu ve bakteriler üzerinde etkili olan bir antibiyotiktir (Kayaalp, 2002). Özellikle *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi çeşitli patojenlere karşı etkilidir.

Neomisin, aminoglikozidler arasında özellikle nefrotoksik (böbrek hasarına neden olabilen) ve ototoksik (işitme kaybına neden olabilen) etkileri en yüksek olan bir antibiyotiktir. Bu nedenle, sistemik kullanımı sınırlıdır ve genellikle topikal formlarda, yani göz damlaları, kulak damlaları veya merhemler şeklinde kullanılır (Kayaalp, 2002; Melli, 2018b).

Tobramisin, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilere karşı gentamisinden daha etkili olarak kabul edilir ve aynı zamanda gentamisine kıyasla daha az nefrotoksik etkiye sahiptir. Klinik uygulamada, tobramisin genellikle gözle ilgili enfeksiyonların tedavisinde kullanılan oftalmik preparatlarda tercih edilir (Kayaalp, 2002).

Netilmisin, özellikle gentamisine karşı direnç geliştirmiş bazı Gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir aminoglikoziddir. Gentamisine göre daha az nefrotoksik (böbrek hasarı yapma riski daha düşük) ve ototoksik (işitme kaybına neden olma riski daha düşük) etkilere sahiptir (Kayaalp, 2002; Whalen, 2018).

2.3.4. Sülfonamidler

Sulfonamidler, antibiyotikler arasında ilk kullanılan ve bakteriyel enfeksiyonların sistemik tedavisi ve profilaksisinde önemli bir rol oynayan ilk gruplardan biridir (Kayaalp, 2002). Bu antibiyotikler, bakterilerde ve bazı protozoonlarda bulunan ve folik asit sentezi için gerekli olan p-amino benzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe ederler. Bu mekanizma, bakterilerin çoğalmasını ve üremesini engelleyerek bakteriyostatik etki göstermelerine yol açar. Şekil 2.5' de görüldüğü üzere yarılanma ömürlerine göre kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili olarak 3 gruba ayrılırlar (Yamazhan, 2007).

Kısa ve orta etkili sülfonamidler	Uzun etkili sülfonamidler	Özel kullanım yeri olan sülfonamidler
•Sülfizoksazol •Sülfametoksazol	•Böbreklerden yavaş elimine edildikleri için etkileri uzundur, toksisiteleri nedeniyle tercih edilmezler	•Lokal: Sülfasetamid konjunktivit tedavisinde kullanılır. •Yanık tedavisi: Gümüş sülfadiazin ve marfanil (mafenid) kullanılır. •Ülseratif kolit tedavisi: Sülfasalazin (mesalazin) kullanılır

Şekil 2.5. Sülfonamidlerin Sınıflandırılması

(Kayaalp, 2002; Whalen, 2018).

Günümüzde klinikte kullanılan sülfonamidlerden sülfametoksazol ve trimetoprimin bir arada kullanımı, sinerjistik etki gösterir ve bu kombinasyon, Ko-trimoksazol adı verilen bir preparat olarak bilinir (Kayaalp, 2002; Whalen, 2018; Yamazhan, 2007). Bu preparat, trimetoprim ve sülfametoksazolün 1'e 5 oranında karışımını içermektedir (Baydan & Yarsan, 2022).

Sülfonamidler, geniş bir etki spektrumuna sahiptirler. Gram pozitif ve Gram negatif aerobik bakterilere, Gram pozitif koklara, *Actinomyces*, *Chlamydia*, *Toxoplasma* ve *Coccidia* gibi mikroorganizmalara karşı etkilidirler. Ancak, *Rickettsia*, *Proteus*, *Salmonella* ve *E. coli* gibi organizmalara karşı zayıf bir bakteriostatik etki gösterirler. Enterobakteriler, *Mycoplasma*, *Leptospira*, *Serratia*, *Klebsiella*, ve *Pseudomonas* gibi bazı bakterilere karşı ise direnç gelişmiş olabilir. Ko-trimoksazol kombinasyonu, geniş bir bakteriyel etki spektrumuna sahiptir. Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Özellikle *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Vibrio cholerae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Y. pestis*, *S. pneumoniae*, *S.*

aureus, *Pneumocystis carinii*, *Brucella* türleri, *N. gonorrhoeae*, *Mycobacterium marinum* gibi birçok patojene karşı etkili olduğu bilinmektedir (Baydan & Yarsan, 2022).

2.3.5. Diğer Antibakteriyel İlaçlar

Daptomisin, yeni bir antibiyotik sınıfı olan siklik lipopeptitlerin ilk ve tek üyesidir. *Streptomyces roseosporus* bakterisi tarafından üretilmiştir. Özellikle stafilokoklar gibi gram pozitif ve dirençli patojenlere karşı hızlı ve yüksek derecede bakterisidal etkinlik gösterir. Daptomisinin etki mekanizması, kalsiyuma bağlanarak aktif hale geçmesini ve bakteri hücre zarı ile etkileşip hücre duvarının bozulmasına yol açarak bakterilerin ölümüne neden olmasıdır. Bu işlem, hücre lizisi olmadan bakterilerin ölümünü sağlar, bu da daptomisinin antibakteriyel etkinliğinin önemli bir özelliğidir (Silverman, ve ark., 2003; Tedesco & Rybak, 2004; Hobbs ve ark., 2008). Daptomisin geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve hem aerobik hem de anaerobik gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bu etkinlik, metisilin dirençli stafilokoklar (MRSA), vankomisin dirençli veya vankomisin ara duyarlı *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere çeşitli stafilokoklar, vankomisin dirençli enterokoklar (*Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* dahil), ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* gibi patojenleri içerir. Ayrıca *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Lactobacillus* gibi vankomisine dirençli kökenlere, *Bacillus* cinsi bakterilere, *Corynebacteria* bakterilerine, peptostreptokoklara, *Clostridium difficile* dahil klostridiumlar gibi anaeroplara da etkinliği bildirilmektedir (Barry ve ark., 2001; Carpenter & Chambers, 2004; Critchley ve ark., 2003; Snyderman ve ark., 2000).

Kolistin (polimiksin E), polipeptid antibiyotiklerden olan polimiksin grubu içinde yer alır ve özellikle gram negatif bakterilere karşı çok etkilidir. Dolaşımdaki serbest lipit A'ya bağlanarak nötralize eder ve bu şekilde anti-endotoksin aktivitesi gösterir. Ancak,

kolistinin kullanımı ciddi toksik etkilere sahip olabilir ve bu nedenle günümüzde genellikle sadece ciddi enfeksiyonları olan hastalarda son seçenek olarak tercih edilir (Koch-Weser ve ark., 1970; Nation & Li, 2009). Kolistimetat sodyum kendiliğinden aktif form kolistine dönüşebilen inaktif bir önilaçtır (Couet ve ark., 2012). Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Legionella* spp, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer bazı *Mycobacterium* türleri üzerinde etkilidir (Biswas ve ark., 2012).

Linezolid, oksazolidinon grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. Bakterilerde ribozomların 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve bu şekilde bakteriyostatik etki gösterir. Özellikle koagulaz negatif stafilokoklara, vankomisin ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*' a, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*' ye, enterokoklara, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* gibi atipik mikobakterilere ve *Nocardia* türlerine karşı etkilidir (Usluer & Ünal, 2010).

Metronidazol, günümüzde etkin ve güvenilir olmasıyla sıklıkla tercih edilen bir 5-nitroimidazol türevi antibakteriyel ve antiprotozoal ilaçtır (Löfmark ve ark., 2010). Metronidazol, bakteri hücrelerine pasif difüzyonla girer ve içeride toksik ürünlere parçalanır. Muhtemelen DNA'ya bağlanarak etkisini gösterir. *Trichomonas vaginalis*, *amebiasis* ve *giardiasis* gibi protozoalara ve anaerobik bakteriyel enfeksiyonlara karşı oldukça etkili bir ilaçtır. *Bacteriodes fragilis* de dahil *Bacteriodes* türlerine, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Selenomonas* türlerine, *Campylovacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Treponema pallidum*'a biraz daha az olmakla birlikte peptokok ve peptostreptokoklara etkilidir. Kolorektal cerrahilerde profilaksi amacıyla ve

Crohn hastalığı, antibiyotik ilişkili ishal ve rosacea gibi durumların tedavisinde endikasyon dışı olarak da kullanılabilir (RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2023; Weir & Le, 2023; Töreci, 2003a).

Polimiksin B sülfat, *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen bir polipeptid antibiyotiktir ve yalnızca Gram negatif bakterilere etkili gösterir. Güçlü bir bakterisit etki sağlar. Genellikle barsak antiseptiği olarak kullanılır. Ancak, nefrotoksik ve nörotoksik etkilerinden dolayı sistemik olarak kullanımı tercih edilmemektedir (RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2023; Yıldız, 2017).

Rifampisin, *Streptomyces mediterranei*, *Nocardia mediterranei* ve *Amycolatopsis mediterranei* bakterileri tarafından üretilen Rifamycin S'den elde edilen yarı sentetik bir antibiyotiktir. DNA'daki genetik kodun mRNA olarak kopyalanmasını engelleyerek ribozomlarda protein sentezini bozarak bakterisit etki gösterir. Etki spektrumu oldukça geniştir. Özellikle stafilokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokokların çoğu, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium difficile*, *Brucella*, *Legionella*, *Chlamydia* gibi organizmalara etkilidir. Ayrıca, metisilin dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterokok enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik kombinasyonları içinde önemli bir yer tutar (Töreci, 2003a; Ang & Hopyüksel, 2013).

Vankomisin, sadece gram-pozitif bakterilere etkili olan dar spektrumlu bir glikopeptid antibiyotiktir. Bakteride hücre duvarı sentezini bozarak etki gösterir. Terapötik dozlarda enterokoklara karşı genellikle bakteriyostatik etki gösterirken, etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkisi vardır. Metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilokoklara, streptokoklara, enterokoklara, *Corynebacterium jeikeum* dahil olmak üzere difteroid basillere, *Listeria monocytogenes*' e, *Clostridium* türlerine,

anaerop gram-pozitif koklara karşı etki gösterir. Özellikle vankomisine dirençli enterokok (VRE) kökenlerinin artması nedeniyle uygun endikasyonlarda kullanımı oldukça önemlidir(Kayaalp, 2002; Ulusoy, 2024b). Günümüzde vankomisin, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* ve ampisilin dirençli enterokokların tedavisinde birinci seçenek olarak kullanılmaktadır (Hatipoğlu, 2017).

Teikoplanin, *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilen bir ajandır ve hem yapı hem de antimikrobiyal aktivite açısından vankomisine benzerlik gösterir. Başta metisilin dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* olmak üzere, beta-laktam antibiyotiklere dirençli diğer stafilokoklar, A ve B grubu streptokoklar, viridans streptokok suşları, enterokoklar, *Streptococcus pneumoniae* gibi çeşitli Gram pozitif bakterilere karşı bakterisid etki gösteren bir antibiyotiktir (Öncül, 2010).

2.4 ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMLARI

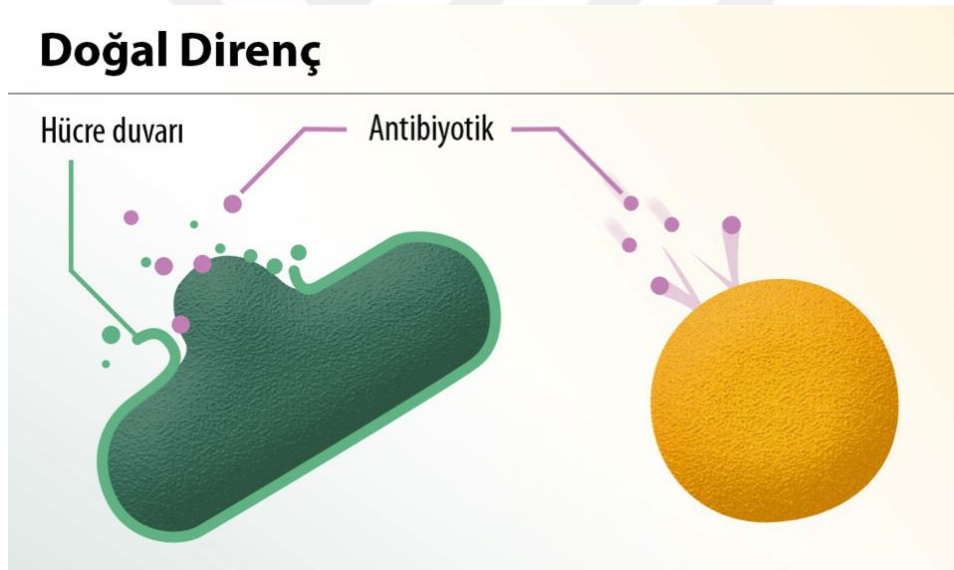
2.4.1 Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, bir bakteri türünün bazı suşlarının antibiyotik tedavisine yanıt vermemesi ya da antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale gelmesi olarak tanımlanır (Töreci, 2003b; Gold & Moellering Jr, 1996). Günümüzde antibiyotiklerin kullanımının artması, bağışıklık sistemi bozulmuş hastaların sayısının artması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ve gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* en çok direnç geliştiren bakterilerdir. Hastaneler, antibiyotik kullanımının daha fazla olması sebebiyle antibiyotik direnç sorununun daha sık yaşandığı

yerlerdir (Töreci, 2003b; Archibald ve ark., 1997). Antimikrobiyal ilaçlara direnç; doğal, kazanılmış ve çapraz olmak üzere 3'e ayrılır.

2.4.1.1. Doğal Direnç

Doğal direnç; bazı antimikrobiyal ilaçların bakteriyi etkileyememesi durumudur ve bu direnç, bakterinin genetik özelliklerinden kaynaklanır, ilaç kullanımına bağlı değildir. Bu durum, mikroorganizmanın ilacın hedeflediği yapıyı taşınamamasından veya ilacın hedefine yapısal özelliklerinden dolayı ulaşamamasından kaynaklanır. Örnek olarak Şekil 2.6' da gösterildiği üzere gram negatif bakterilerde vankomisine karşı doğal direnç, ilacın hücre membranından geçememesi nedeniyle oluşur (Kayaş, 2019; Yüce, 2001).

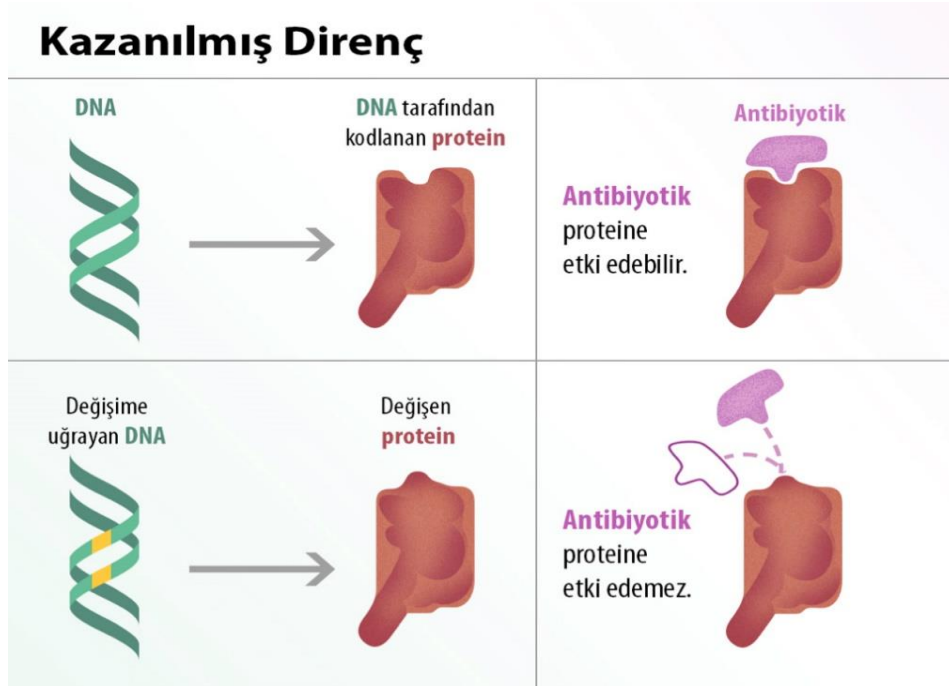


Şekil 2.6. Doğal direnç

(Anonim, 2024a)

2.4.1.2. Kazanılmış Direnç

Kazanılmış direnç, bakterideki genetik özelliklerin değişimiyle oluşur ve bu değişiklikler genellikle transpozon veya plazmid DNA'sındaki mutasyonlarla gerçekleşir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Kazanılmış direnç

(Anonim, 2024a)

Plazmidler, bakterilerde antimikrobiyal ilaçları parçalayan veya ilaçlara karşı direnç sağlayan enzimlerin üretiminden sorumlu olan ve kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. Transpozonlar, bakteri kromozomuna yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA'ya veya bakteriyofaja aktarılabilen DNA dizileridir. Kendileri kendi kendine replike olamazlar ve bu nedenle kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunurlar.

Kazanılmış direnç, dirençli bakterilerin genetik materyali diğer bakterilere aktarması yoluyla meydana gelir. Bu aktarım, konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon adı verilen üç ana mekanizma ile gerçekleşir. Konjugasyon, iki bakteri hücresinin doğrudan teması sonucunda plazmidlerin aktarılması sürecidir. Bu süreç, hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler arasında gerçekleşebilir. Transformasyon,

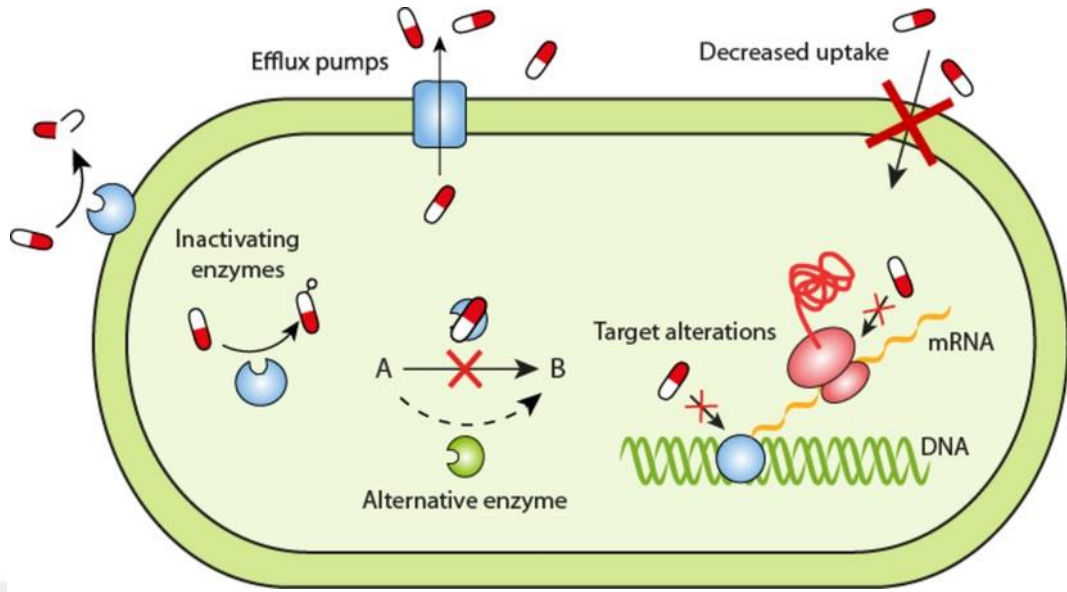
ortamda serbest bulunan DNA'nın bir bakteri hücresi tarafından alınması ve bu DNA'nın bakteri hücresinin genetik materyaline entegre edilmesi sürecidir. Transdüksiyon, direnç genlerinin bakteriyofajlar aracılığıyla bir bakteriden diğerine transfer edilmesidir. Genellikle laboratuvar koşullarında direnç genlerinin aktarımını incelemek veya genetik araştırmalar yapmak için kullanılan bir yöntemdir (Kayış, 2019; Jawetz ve ark., 1995; Eliopoulos, 1992).

2.4.1.3. Çapraz Direnç

Çapraz direnç, genellikle yapıları ve etki mekanizmaları benzer olan iki farklı antimikrobiyal ilaçtan birine karşı dirençli olan mikroorganizmaların, diğer ilaca da direnç göstermesi durumudur (Jawetz ve ark., 1995; Eliopoulos, 1992).

2.4.2 Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Antimikrobiyal direnç Şekil 2.8' de görüldüğü üzere hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması, ilacın enzimatik inaktivasyonu, alternatif metabolik yolun kullanılması, ilaç hedefindeki değişiklik ve aktif pompa sistemi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gelişir (Şanlı, 2022). Direnç mekanizmaları ve örnekleri Tablo 2.12'de listelenmiştir.



Şekil 2.8. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

(Şanlı, 2022)

Tablo 2.12. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Direnç Mekanizması	Etkilediği Antibiyotikler
Antibiyotiğin hedef bölgeye ulaşmasının engellenmesi (içeri girmesini güçleştirerek ya da dışarı atılımını hızlandırarak)	Beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim
Antibiyotiğin etkilediği hedef noktanın değiştirilmesi	Beta-laktamlar, aminoglikozid, eritromisin, klindamisin, kinolonlar, rifampin, sülfanamid, trimetoprim, vankomisin
Antibiyotiğin sentezlenen bir enzimle inaktive edilmesi	Aminoglikozidler, beta-laktamlar, kloramfenikol

(Demirtürk & Demirdal, 2004)

2.4.2.1. İlaç Hedefindeki Değişiklik

Bu direnç mekanizması, genellikle bakterinin kromozomunda meydana gelen mutasyonlar veya bir dizi mutasyon sonucunda veya bakterinin kromozomuna yabancı DNA'nın eklenmesi ile hedef değişikliği gerçekleşir. 30S ribozomal altbirimin S12 proteinindeki mutasyonlar streptomisine, RNA polimerazda meydana gelen hedef nokta mutasyonu sonucu rifamisine, DNA giraz mutasyonlarında meydana gelen hedef nokta

mutasyonu sonucu da kinolonlara, penisilin bağlayan proteinlerde meydana gelen mutasyonlar ile *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında penisilin direnci ortaya çıkar. Bu mekanizma ile genellikle β -laktam, kinolon, glikopeptid, makrolid, tetrasiklin ve rifampisine direnç gelişmektedir (Kayış, 2019; Mayer ve ark., 1995; Ayliffe, 1997; Spratt, 1994).

2.4.2.2. Alternatif Metabolik Yolun Kullanılması

Bazı bakteriler, ilacın hedeflediği hücreyi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirip ilaca karşı direnç oluşturabilirler. Trimetoprim/sulfametoksazol kombinasyonu, bakterinin kromozomal replikasyonunda görev alan enzimleri inhibe eder ve bakteriler folat sentez etme yerine ortamdan hazır folat alarak alternatif bir metabolik yol kullanmış olur (Işık, 2013).

2.4.2.3. İlacın Enzimatik İnaktivasyonu

Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler, bazı durumlarda antibakteriyel ilaçları parçalayan veya modifiye eden enzimler sentezleyerek direnç oluştururlar. Beta laktam antibiyotiklere karşı beta laktamaz enzimleri, aminoglikozidlere karşı adenilaz, fosforilaz, asetilaz enzimleri, eritromisine karşı esteraz enzimi ve kloramfenikole karşı asetil transferaz enzimi direnç oluşmasında rol oynar (Mayer ve ark., 1995; Davies, 1994).

2.4.2.4 Hücre Zarı Geçirgenliğinin Azaltılması

Antimikrobiyal ajanın etkili olabilmesi için bakteri hücrelerine nüfuz etmesi gerekmektedir. Bakteriler, iç ve dış membran permeabilitesindeki değişikliklerle bu nüfuzu engelleyerek ilaca karşı direnç geliştirebilirler. Bu değişiklikler, ilacın hücre içine alınmasını zorlaştırabilir veya ilacın hücre içinden hızla dışarı atılmasını sağlayabilir. Mikroorganizmalar bazı durumlarda bulunduğu ortamın koşullarına göre farklı porinler

üretebilir. Bakteriler membran porin proteinlerinde meydana gelen mutasyon sonucunda hücre geçirgenliğini azaltarak direnç geliştirebilir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın OprD diye bilinen özel bir porindeki değişimi karbapenem direncine sebep olur. Dış zar geçirgenliği kinolon ve aminoglikozid direncinde de önemli rol oynar (Kayış, 2019; Mayer ve ark., 1995; Nikaido, 1994).

2.4.2.5. Aktif Pompa Sistemi

Aktif pompa sistemi proteinleri, normal şartlarda bakterinin doğal direncini desteklerken, yüksek düzeydeki sentezleri ise çoklu ilaç direncini oluşturmaktadır. Bu sistem bakterilerin çoğunda olmakla birlikte kinolonlar, 14 üyeli makrolidler, azalid ve streptograminler, kloramfenikol ve β -laktamlar gibi çeşitli antibiyotik gruplarına karşı direnç oluşmasına neden olur. *Staphylococcus aureus*'un kinolon direnci ve *Escherichia coli*'nin norfloksasin direnci bu sistem sayesinde oluşur (Mayer ve ark., 1995; Nikaido, 1994).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na yoğun bakım ünitelerinden gelen 258 adet alt solunum yolu örneği (balgam, trakeal aspirat vs) dahil edildi. Tekrar edilen örnekler çalışmaya dahil edilmemiş olup, sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

3.1 BAKTERİLERİN TANIMLANMASI

Kliniklerden gelen örnekler standart ekim yöntemi kullanılarak Kanlı agar, Çikolata Agar, EMB (Eosin Methylene Blue Agar) gibi uygun besiyerlerine ekim yapıldıktan sonra, 35-37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Kültürde üreyen bakteri kolonilerinin identifikasyonu amacıyla gram pozitif bakteriler için katalaz, koagülaz, PYR testleri, eskülin hidrolizi, % 6.5'luk NaCl'de üreme özellikleri, gram negatif bakteriler için ise, oksidaz testi ve biyokimyasal testler (TSI agar, İMViC testleri) uygulandı. Kültürde üreyen bakteriler koloni morfolojileri ve gram boyanma özelliklerine göre incelenip konvansiyonel yöntemlerde kullanılarak identifikasyon ve antibiyotik duyarlılığı VITEK 2 (bioMerieux / Fransa) sistemi ile belirlenip sonuçlar değerlendirildi.

3.1.1. Gram Boyama

Gram boyama, bakterilerin hücre duvarlarının yapısına göre sınıflandırılmasında kullanılan önemli bir mikrobiyolojik boyama tekniğidir. Bu teknik, bakterilerin hücre duvarlarındaki peptidoglikan tabakasının kalınlığına ve bileşimine bağlı olarak farklı renklerde boyanmasını sağlar. Gram pozitif bakteriler, kalın bir peptidoglikan tabakasına sahip oldukları için kristal violet boyasını tutar ve mavi-mor renkte görünürler. Gram negatif bakteriler ise daha ince bir peptidoglikan tabakasına ve dış zar içeren

lipopolisakkarit zarfına sahip oldukları için, safranin ya da fuksin gibi karşıt boyalarla kırmızı-pembe renkte boyanırlar.

Gram boyama yöntemi şu şekilde yapılır:

- Kültürden mikroorganizma öze ile alınır ve lam üstüne homojen şekilde yayılır.
- Preparat kristal viyole ile boyanır ve 60 saniye bekletilir. Ardından distile su ile yıkanır.
- Lugol çözeltisi eklenir ve 60 saniye bekletilir. Ardından distile su ile yıkanır.
- Preparata %96'lık alkol çözeltisi eklenir, 15 saniye bekletildikten sonra distile su ile yıkanır.
- Sulu fuksin veya safranin eklenir ve yaklaşık 30 saniye bekledikten sonra, preparat distile su ile yıkanır ve kurutma kağıdında kurutulur.
- Preparat, mikroskopta immersiyon merceği kullanılarak incelenir (Taban ve ark., 2024).

3.1.2. Kültür Ekimi

Mikroorganizmaların üreyebilmesi için gerekli maddeleri içeren ve laboratuvar koşullarında üretilebilen cansız ortamlara besiyeri denir (Altanlar ve ark., 2024). Besiyerleri, hedef organizmanın büyümesini en üst düzeye çıkarmak için uygun konsantrasyonlarda gerekli besin maddelerini içermelidir. Uygun besiyerinin seçilmesi, gelen örneğin kaynağına ve muhtemel patojenlere bağlı olarak yapılır (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024b).

Besiyerleri fiziksel özelliklerine göre sıvı, katı ve yarı katı besiyerleri olmak üzere 3 grupta incelenir. Sıvı besiyerlerinde mikroorganizmalar, besin kaynaklarının tamamına erişebildikleri için daha yoğun bir şekilde üreyebilirler. Bu ortamlarda tortu oluşumu,

bulanıklık görünümü, zar oluşumu ve renk değişimi gibi durumlar üreme olduğunu göstermektedir.

Sıvı besiyerine agar ilavesiyle katı besiyeri üretilir. Bu tür besiyerleri, mikroorganizma türlerinin ayırt edilmesi ve saf kültürlerin oluşturulması amacıyla kullanılır. Agar, besiyerinin jel kıvamında olmasını sağlar ve mikroorganizmaların tek tek koloniler halinde gelişmesini kolaylaştırır.

Yarı katı besiyerleri, sıvı besiyerlerine düşük oranlarda agar eklenmesiyle üretilir. Mikroaerofillerin üretilmesi ve mikroorganizmaların hareket özelliklerinin anlaşılması amacıyla kullanılır (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024c).

Çalışmamızda kullanılan örnekler, standart ekim yöntemi kullanılarak kanlı agar, Eosin Metilen Blue agar (EMB) ve Çikolata agar besiyerlerine ekildi ve 35-37°C’de 24-48 saat inkübe edildi. En az bir mikroorganizmanın ürettiği kültürler, değerlendirme için kabul edilmiştir.

3.1.3. Biyokimyasal Testler

3.1.3.1. Katalaz Testi

Aerobik ve bazı fakültatif bakterilerde bulunan katalaz enzimi, hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırır. Bakterilerin identifikasyonunda kullanılan bu test, lam üzerinde yapılıyorsa %30’luk, tüpte yapılıyorsa %3’lük hidrojen peroksit kullanılarak yapılır. Katı besiyerinde üremiş olan mikroorganizma kolonisinden öze ile yeterli miktarda alınır ve lam üstüne homojen bir şekilde yayılır. Hidrojen peroksit solüsyonu damlatıldığında hava kabarcıklarının oluşması pozitif sonuç olarak değerlendirilir. Sıvı tüp besiyerlerinde mikroorganizma üzerine hidrojen peroksit solüsyonu birkaç damla damlatılır ve hava kabarcığı oluşumuyla pozitif sonuç gözlenir. Streptokoklar (katalaz negatif) ve stafilokokların (katalaz pozitif) ayırımında kullanılır (Anonim, 2024b).

3.1.3.2. Koagülaz Testi

Koagülaz, protein yapısında, ekstrasellüler ve ısıya dayanıklı (60 °C'de 30 dakika) bir enzimdir. Ayrıca, DNA'yı ayrıştırma özelliği nedeniyle deoksiribonükleaz karakteri taşır. Bu test, mikorganizmada koagülaz enzimi varlığını tespit etmek ve patojenik ve non-patojenik stafilokokların ayrımı amacıyla kullanılır (Anonim, 2024c).

3.1.3.3. Oksidaz Testi

Oksidaz reaksiyonu, bakterilerde (aerobik) sitokrom oksidaz sisteminin bulunduğunu gösterir. Oksidaz testi, bakterilerin oksidaz enzimini üretilip üretilmediğini belirlemek için kullanılır. Anaerobik bakterilerde ise bu oksidaz sistemi bulunmaz, çünkü oksijen gerektiren bir solunum yoluna sahip değildirler. Esas olarak gram negatif bakterilerin identifikasyonunda kullanılan bu testte; mikroorganizma üremiş besiyeri üzerine oksidaz ayırıcı (%0.5 tetrametil-p-fenilendiamin) damlatılır. 1-2 dakika içerisinde kırmızı renk oluşması pozitif sonuç olarak değerlendirilir. *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacteriaceae* türleri oksidaz negatif, *Pseudomonas* spp. oksidaz pozitif sonuç vermektedir (Fındık, 2020).

3.1.3.4 IMViC Testi

IMViC testleri, özellikle *Enterobacteriaceae* üyelerinin tanımlanmasında kullanılan; indol, metil kırmızısı, Voges - Proskauer ve Sitrat, (Citrat) testlerinden oluşan bir identifikasyon testleridir.

İndol testi; mikroorganizmaların triptofanı ayrıştırma suretiyle indol üretme yeteneğini belirlemek amacıyla kullanılır. Mikroorganizmalar, triptofan içeren besiyerine veya peptonlu sıvıya ekilip 37 °C de 1-5 gün inkube edilir. Ardından Kovacs ayırıcı eklenir ve karıştırılır. Tüplerin üst kısmında 1-2 dakika içerisinde kırmızı halka oluşması pozitif sonuç olarak değerlendirilir (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024d).

Metil kırmızı testi; glikozun fermentatif olarak metabolize olması sonucunda besiyerinde oluşan organik asitlerin varlığını ve bu asitlerin ortam pH'ını düşürdüğünü ortaya koymak için yapılır. Metil kırmızısı çözeltisi 4.4 ve daha düşük pH' larda kırmızı, 6.0 ve daha yüksek pH' larda sarı renk verir.

Voges - Proskauer testi, bakteri türlerini belirlemede kullanılan bu test, glikozun fermente edilmesi sonucu nötral ürünlerin ortaya çıkması esasına dayanır. Glukoz içeren besiyerinde üretilen kültür üzerine 3 ml alfa naftol ve ardından 1 ml %40 KOH eklenir ve karıştırılır. 2-5 dakika içinde besiyerinin üzerinde pembe renk oluşumu pozitif sonuç olarak değerlendirilir (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024e).

Sitrat testi, mikroorganizmaların besiyerinde bulunan sitratı karbon kaynağı ve amonyum tuzlarını da nitrojen kaynağı olarak kullanabilme yeteneğini belirlemek için kullanılır. Simmons citrate agar besiyerine saf kültürlerin ekimi yapılır ve 2-7 gün 37 °C inkube edilir. Ekim hattı boyunca üremenin yanı sıra koyu mavi rengin ortaya çıkması pozitif sonuç olarak değerlendirilir (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2024d).

3.2. ANTİBİYOGRAM

Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standartlarına göre yapıldı (EUCAST, 2013). Gram pozitif ve gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için Vitek 2 Compact (bioMerieux / Fransa) otomatize sisteminde, gram pozitif ve gram negatif antibiyogram kartları kullanıldı.

3.3. ETİK ONAM

Araştırma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.10.2022 tarihinde 22-KAEK-221 kayıt numarasıyla onay alındı.

4. BULGULAR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı' na Mart 2020-Şubat 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden gönderilen alt solunum yolu örneklerinden toplamda 258 adet örnek değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen örneklerin 97 (%37.6)' si kadın, 161 (%62.4)' i erkek hastalardan alınmıştır. İzole edilen bakteriler arasında *Acinetobacter baumannii* % 42.6 oranıyla ilk sırada yer almaktadır. Bu sonucu; %18.6 oranıyla *Pseudomonas aureginosa*, % 16.7 oranıyla *Staphylococcus aureus*, %11.6 oranıyla *Klebsiella pneumoniae*, %6.6 oranıyla *Escherichia coli* ve %1.9 oranlarıyla *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Streptococcus pneumoniae* izlemektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. İzole Edilen Etken Türleri ve Cinsiyet Dağılımı

Bakteri Türü Sayı (%)	Toplam Örnek Sayısı (n=258)	Cinsiyet Dağılımı	
		Kadın	Erkek
<i>Acinetobacter baumannii</i>	110 (%42.6)	36	74
<i>Escherichia coli</i>	17 (%6.6)	9	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30 (%11.6)	6	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48 (%18.6)	17	31
<i>Staphylococcus aureus</i>	43 (%16.7)	25	18
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (%1.9)	3	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (%1.9)	1	4

Çalışmaya dahil edilen 258 örnekten toplamda 110 adet *Acinetobacter baumannii* izole edildi. Bu suşların antibiyotik duyarlılığına bakıldığında, imipeneme %100 ve

sefepim, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, kolistin, doripenem, gentamisin, levofloksasin, meropenem, piperasilin ve tetrasikline %98 ve üzerinde direnç gösterdiği görüldü. Diğer yandan %55.5 oranıyla en duyarlı olduğu antibiyotik minosiklini. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının duyarlı olduğu antibiyotikler sınırlı olup genel olarak antibiyotiklere direnç profili çizmektedir. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.2' de gösterilmektedir.

Tablo 4.2. *Acinetobacter baumannii* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
AMİNOGLİKOZİDLER			
Amikasin	38 (34.6)	69 (62.7)	3 (2.7)
Tobramisin	12 (10.9)	98 (89.1)	
Gentamisin	5 (4.5)	104(94.5)	1 (0.9)
SEFALOSPORİNLER			
Sefepim	1 (0.9)	109(99.1)	
Sefotaksim		109(99.1)	1 (0.9)
Seftazidim	1 (0.9)	108(98.2)	1 (0.9)
FLOROKİNOLONLAR			
Siprofloksasin	1 (0.9)	109 (99.1)	
Levofloksasin	2 (1.8)	108 (98.2)	
PENİSİLİNLER			
Ampisilin/Sulbaktam	1 (0.9)	89 (80.9)	20 (18.2)
Piperasilin	1 (0.9)	108 (98.2)	1 (0.9)
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	11 (10)	97 (88.2)	2 (1.8)
KARBAPENEMLER			
Doripenem		108 (98.2)	2 (1.8)
İmipenem		110 (100)	
Meropenem		109 (99.1)	1 (0.9)
TETRASİKLİNLER			
Tetrasiklin		108 (98.2)	2 (1.8)
Minosiklin	61 (55.5)	27 (24.5)	22 (20)
Tigesiklin	57 (51.8)	53 (48.2)	
POLİMİKSİNLER			
Kolistin	58 (52.7)	52 (47.3)	

Balgam örneklerinin 48'inden elde edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının %89.6 oranıyla en duyarlı olduğu antibiyotik kolistin olup, genel olarak %50 ve üzeri oranda duyarlı profil çizmektedir. Elde edilen suşların sadece %39.6' sını piperasiline dirençli, %62.5'u aztreonama karşı yüksek dozda duyarlıydı. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.3' de gösterilmektedir.

Tablo 4.3. *Pseudomonas aeruginosa* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
AMİNOGLİKOZİDLER			
Amikasin	36 (75)	8 (16.7)	4 (8.3)
Tobramisin	38 (79.2)	10 (20.8)	
Gentamisin	37 (77.1)	11 (22.9)	
SEFALOSPORİNLER			
Sefepim	34 (70.8)	14 (29.2)	
Seftazidim	37 (77.1)	10 (20.8)	1 (2.1)
FLOROKİNOLONLAR			
Siprofloksasin	28 (58.3)	16 (33.3)	4 (8.3)
Levofloksasin	32 (66.7)	11 (22.9)	5 (10.4)
MONOBAKTAMLAR			
Aztreonam	1 (2.1)	17 (35.4)	30 (62.5)
POLİMİKSİNLER			
Kolistin	43 (89.6)	5 (10.4)	
PENİSİLİNLER			
Piperasilin/Tazobaktam	35 (72.9)	13 (27.1)	
Piperasilin	28 (58.3)	19 (39.6)	1 (2.1)
KARBAPENEMLER			
Doripenem	28 (58.3)	6 (12.5)	14 (29.2)
İmipenem	29 (60.4)	17 (35.4)	2 (4.2)
Meropenem	28 (58.3)	5 (10.4)	15 (31.3)

Tablo 4.4. *Staphylococcus aureus* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
AMİNOGLİKOZİDLER			
Amikasin	34 (79.1)	5 (11.6)	4 (9.3)
Kanamisin	36 (83.7)	7 (16.3)	
Tobramisin	36 (83.7)	7 (16.3)	
Gentamisin	37 (86.1)	6 (13.9)	
SEFALOSPORİNLER			
Seftarolin	43 (100)		
FLOROKİNOLONLAR			
Siprofloksasin	39 (90.7)	4 (9.3)	
Ofloksasin	40 (93)	3 (7)	
Moksifloksasin	38 (88.4)	4 (9.3)	1 (2.3)
Levofloksasin	41 (95.3)	2 (4.7)	
PENİSİLİNLER			
Penisilin	7 (16.3)	36 (83.7)	
Metisilin	30 (69.8)	13 (30.2)	
Oksasilin	30 (69.8)	13 (30.2)	
MAKROLİDLER			
Azitromisin	34 (79.1)	6 (13.9)	3 (7)
Eritromisin	38 (88.4)	5 (11.6)	
DİĞER ANTİBAKTERİYELLER			
Fosfomisin	39 (90.7)	4 (9.3)	
Daptomisin	43 (100)		
Rifampin	41 (95.3)	2 (4.7)	
Teikoplanin	42 (97.7)	1 (2.3)	
Fusidik asit	37 (86.1)	2 (4.7)	4 (9.3)
Mupirosin	41 (95.3)	2 (4.7)	
Vankomisin	43 (100)		
Linezolid	43 (100)		
LİNZOLİDLER			
Klindamisin	39 (90.7)	4 (9.3)	
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	42 (97.7)	1 (2.3)	
STREPTOGRAMİNLER			
Pristinamisin	43 (100)		
Dalfopristin/Kinupristin	43 (100)		
TETRASİKLINLER			
Tetrasiklin	31 (72.1)	11 (25.6)	1 (2.3)
Tigesiklin	42 (97.7)	1 (2.3)	

Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalardan gelen solunum yolu örneklerinden yapılan mikrobiyolojik değerlendirme sonucunda 43 adet *Staphylococcus aureus* suşu elde edildi. Bu izolatların 13 tanesi Metisilin dirençli (MRSA) ve 30 tanesi Metisilin duyarlı (MSSA) olarak tespit edildi. Antibiyogram sonuçlarına bakıldığında %83.7 oranıyla penisiline dirençli olduğu görüldü. *Staphylococcus aureus* izolatlarının tamamı; seftarolin, daptomisin, linezolid, vankomisin, pristinamisin ve dalfoprstin-kinupristin kombinasyonuna %100 duyarlı bulundu. *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyogram sonuçları Tablo 4.4’ de gösterilmektedir.

Solunum yolu örneklerinin 30’undan *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Bu izolatların 7’sinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi (ESBL) üretimi saptandı. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına bakıldığında izolatlarda 16 adet etkene çoklu ilaç direnci yaygındı. Ampisiline %100 dirençli bulunurken, en duyarlı olduğu antibiyotik %80 oranıyla tigesiklin oldu. Minosiklin ve tetrasikline yüksek dozda duyarlı bulundu. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.5’ de gösterilmektedir.

Tablo 4.5. *Klebsiella pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
AMİNOGLİKOZİDLER			
Amikasin	14 (46.7)	16 (53.3)	
Tobramisin	10 (33.3)	18 (60)	2 (6.7)
Gentamisin	12 (40)	17 (56.7)	1 (3.3)
SEFALOSPORİNLER			
Sefepim	4 (13.3)	26 (86.7)	
Sefotaksim	4 (13.3)	26 (86.7)	
Sefoksitin	6 (20)	20 (66.7)	4 (13.3)
Seftazidim	4 (13.3)	26 (86.7)	
Sefuroksim	3 (10)	27 (90)	
FLOROKİNOLONLAR			
Siprofloksasin	6 (20)	23 (76.7)	1 (3.3)
Levofloksasin	11 (36.7)	19 (63.3)	
MONOBAKTAMLAR			
Aztreonam	4 (13.3)	26 (86.7)	
POLİMİKSİNLER			
Kolistin	12 (40)	18 (60)	
PENİSİLİNLER			
Amoksisilin/Klavulanik Asit	6 (20)	24 (80)	
Ampisilin		30 (100)	
Ampisilin/Sulbaktam	6 (20)	24 (80)	
Piperasilin/Tazobaktam	9 (30)	21 (70)	
Piperasilin	2 (6.7)	28 (93.3)	
DİĞER ANTİBAKTERİYELLER			
Kloramfenikol	22 (73.3)	8 (26.7)	
Fosfomisin	21 (70)	9 (30)	
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	8 (26.7)	21 (70)	1 (3.3)
KARBAPENEMLER			
Doripenem	13 (43.3)	14 (46.7)	3 (10)
İmipenem	12 (40)	17 (56.7)	1 (3.3)
Meropenem	11 (36.7)	18 (60)	1 (3.3)
Ertapenem	6 (20)	23 (76.7)	1 (3.3)
TETRASİKLİNLER			
Tetrasiklin	12 (40)	8 (26.7)	10 (33.3)
Tigesiklin	24 (80)	4 (13.3)	2 (6.7)
Minosiklin	15 (50)		15 (50)

Tablo 4.6. *Escherichia coli* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
AMİNOGLİKOZİDLER			
Amikasin	17 (100)		
Tobramisin	16 (94.1)	1 (5.9)	
Gentamisin	17 (100)		
SEFALOSPORİNLER			
Sefepim	12 (70.6)	4 (23.5)	1 (5.9)
Sefotaksim	15 (88.2)	2 (11.8)	
Sefoksitin	16 (94.1)		1 (5.9)
Seftazidim	13 (76.5)	4 (23.5)	
Sefuroksim	11 (64.7)	6 (35.3)	
FLOROKİNOLONLAR			
Siprofloksasin	9 (52.9)	7 (41.2)	1 (5.9)
Levofloksasin	11 (64.7)	6 (35.3)	
MONOBAKTAMLAR			
Aztreonam	13 (76.5)	4 (23.5)	
POLİMİKSİNLER			
Kolistin	17 (100)		
PENİSİLİNLER			
Amoksisilin/Klavulanik Asit	13 (76.5)	4 (23.5)	
Ampisilin	7 (41.2)	10 (58.8)	
Ampisilin/Sulbaktam	10 (58.8)	7 (41.2)	
Piperasilin/Tazobaktam	16 (94.1)	1 (5.9)	
Piperasilin	9 (52.9)	7 (41.2)	1 (5.9)
DİĞER ANTİBAKTERİYELLER			
Kloramfenikol	15 (88.2)	2 (11.8)	
Fosfomisin	15 (88.2)	2 (11.8)	
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	10 (58.8)	7 (41.2)	
KARBAPENEMLER			
Doripenem	17 (100)		
İmipenem	17 (100)		
Meropenem	17 (100)		
Ertapenem	17 (100)		
TETRASİKLİNLER			
Tetrasiklin	10 (58.8)	7 (41.2)	
Tigesiklin	17 (100)		
Minosiklin	15 (88.2)	1 (5.9)	1 (5.9)

Çalışmaya dahil edilen 258 adet örneğin 17'sinde *Escherichia coli* suşu saptandı. On yedi *Escherichia coli* izolatının 4 tanesinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimi (ESBL) varlığı tespit edildi. Yapılan incelemeler sonucunda antibiyotiklere karşı genel olarak duyarlı profil çizen *Escherichia coli* izolatları, %58.8 oranıyla en fazla ampisiline, ikinci sıklıkta ise ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin, piperasilin, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonuna direnç gösterdiği gözlemlendi. *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.6' da gösterilmektedir.

Bu çalışmada alt solunum yolu örneklerinin 5 tanesinde *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Streptococcus pneumoniae* izole edildi. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının levofloksasin, minosiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonuna %80 oranında duyarlı ve seftazidime %80 oranında dirençli olduğu belirlendi. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.7' de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. *Stenotrophomonas maltophilia* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
SEFALOSPORİNLER			
Seftazidim		4 (80)	1 (20)
FLOROKİNOLONLAR			
Levofloksasin	4 (80)	1 (20)	
DİĞER ANTİBAKTERİYELLER			
Kloramfenikol	1 (20)	3 (60)	1 (20)
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	4 (80)	1 (20)	
TETRASİKLİNLER			
Tetrasiklin	1 (20)	3 (60)	1 (20)
Minosiklin	4 (80)		1 (20)

Streptococcus pneumoniae izolatlarının antibiyogram sonuçlarına bakıldığında, penisilin G' ye %100 dirençli, diğer yandan levofloksasin, rifampisin, teikoplanin, vankomisin, kloramfenikol ve linezolide %100 duyarlı olduğu gözlemlendi. *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 4.8' de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. *Streptococcus pneumoniae* Antibiyotik Duyarlılık Durumları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI n (%)	DİRENÇLİ n (%)	DUYARLI, YÜKSEK DOZ n (%)
MAKROLİDLER			
Eritromisin	3 (60)	1 (20)	1 (20)
FLOROKİNOLONLAR			
Levofloksasin	5 (100)		
LİNZOLİDLER			
Klindamisin	4 (80)	1 (20)	
PENİSİLİNLER			
Penisilin G		5 (100)	
DİĞER ANTİBAKTERİYELLER			
Teikoplanin	5 (100)		
Linezolid	5 (100)		
Kloramfenikol	5 (100)		
Vankomisin	5 (100)		
Rifampisin	5 (100)		
SÜLFONAMİDLER			
Trimetoprim/Sülfametoksazol	1 (20)	3 (60)	1 (20)
TETRASİKLİNLER			
Tetrasiklin	3 (60)	2 (40)	

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi, 2019 yılının sonlarında Çin'in Hubei eyaletinde ortaya çıkan ve SARS CoV-2 olarak bilinen virüsün neden olduğu, halk sağlığını ciddi şekilde etkileyen bir salgındır. Bu durum, tüm dünyada sağlık sistemlerini ve sağlık çalışanlarını acil duruma geçirmiş ve halk sağlığını korumak için bazı kişisel önlemler ve kısıtlamalar getirilmiştir. Koronavirüs tedbirleri kapsamında karantina uygulamaları, maske takma ve dezenfektan kullanımı gibi önlemler günlük yaşamın bir parçası haline gelmiştir.

Salgın döneminde artan hasta yükünü karşılayabilmek amacıyla sağlık kuruluşlarının kapasitesi artırılmaya çalışılmıştır. Ancak, COVID-19'un ortaya çıkmasıyla birlikte artan sekonder enfeksiyon vakaları, yoğun bakım ünitelerinde ve hastanelerde yatış sürelerini uzatmıştır. Bu sekonder enfeksiyonlar, COVID-19 tedavisinin yanı sıra antibiyotik kullanım oranını da artırmıştır. Bu durum, yanlış veya aşırı ve uzun süreli antibiyotik kullanımı nedeniyle antibakteriyel direnç gelişme riskini artırmaktadır (Rawson ve ark., 2020).

Yaptığımız çalışma, dünya genelinde etkili olan COVID-19 pandemisinin Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde kullanılan antibiyotik profilini ve ortaya çıkan antibiyotik direnç durumlarını incelemektedir.

Çalışmamızda izole edilen bakteriler arasında %42.6 oranıyla *Acinetobacter baumannii* en yaygın olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla %18.6 ile *Pseudomonas aeruginosa*, %16.7 ile *Staphylococcus aureus*, %11.6 ile *Klebsiella pneumoniae*, %6.6 ile *Escherichia coli* ve %1.9 oranlarıyla *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Streptococcus pneumoniae* takip etmektedir. Koçak ve ark., (2020) Adana'da bir üniversite hastanesinde yaptıkları benzer bir çalışmada, en sık görülen bakteriler arasında *A. baumannii* (%25),

P. aeruginosa (%12.6) ve *Klebsiella spp.* (%14.7) bulunurken, çalışmamızdan farklı olarak *S. aureus* daha düşük oranda (%5.5) izole edilmiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak, Mutlu ve ark.'nın (2022) Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirdikleri çalışmada, gram-negatif bakterilerden *A. baumannii* (%47.8), *K. pneumoniae* (%13.4) ve *P. aeruginosa* (%12.0) ve gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* (%4.5) ve *Enterococcus spp.* (%2.1) tespit etmişlerdir. Kayabaşı ve ark.'nın (2021) 207 hastadan alınan alt solunum yolu örneklerini incelediklerinde izole edilen etkenlerin 160'ı (%48) *Pseudomonas spp.*, 145'i (%44) *Acinetobacter spp.*, 27'si (%8) *S. maltophilia* olarak rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara bakıldığında bizim çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* görülme sıklığı daha fazladır. Altınbaş ve ark., (2023) Eskişehir Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde yaptıkları çalışmada en sık üreyen bakterilerin *Acinetobacter baumannii* (%13.3) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%13.3) olduğunu tespit ederek çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Çaycı ve ark., (2022) yaptıkları çalışmada balgam örneklerinde %40 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve trakeal aspirat örneklerinde %19.4 ile *Acinetobacter baumannii* izolatlarını etken olarak saptamışlardır. Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* % 42.6 ve *Pseudomonas aeruginosa* %18.6 oranlarıyla bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda, izole edilen bakterilerin yüzdeleri değişkenlik gösterse de, en sık izole edilen türler *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* olup bizim çalışmamızla uyum göstermektedir. Ayvalık ve ark., (2022) Ocak 2018-Ocak 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların endotrakeal aspirat örneklerini incelemişler ve çalışmamızla benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmada; gram negatif bakterilerden en sık *Acinetobacter baumannii* (%43.9), gram pozitif etkenlerden en sık *Staphylococcus aureus* (%5.9) elde

edilmiş olup, *A. baumannii* izolatının %96.6 oranıyla karbapenem grubuna yüksek direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Mızrakçı, (2022) Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında özel bir hastanenin yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan aldığı 288 derin trakeal aspirat örneklerini incelemiş, çalışma sonucunda %45 *Acinetobacter* spp, %21.4 *Pseudomonas aeruginosa*, %16.4 *Klebsiella pneumoniae*, %6.4 *Enterobacter* spp., %5 *Staphylococcus aureus*, %2.8 *Escherichia coli* izole ederek bizim elde ettiğimiz değerlere yakın sonuçlar bildirmiştir . Aygar, (2023) Nisan 2020-Nisan 2022 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 679 hastadan alınan trakeal aspirat örneklerinde; en sık izole edilen bakteriyel etkenlerin sırasıyla, *A. baumannii* (%39.6), *K. pneumoniae* (%35.5) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%3.5) olduğunu tespit etmiştir.

Asya ülkelerine bakıldığında Dargahi ve ark. (2022) Ahvaz İran' da Haziran 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan gelen endotrakeal tüp örneklerini inceledikleri çalışmalarında 593 örnekte gram pozitif bakteri üremesi rapor etmiş ve bizim bulgularımızdan farklı olarak en sık *Streptococcus* spp. (%46) ve *Staphylococcus aureus* (%14) izolatlarını saptamışlardır. Diğer yandan; 546 gram negatif bakteri üremesinden *Klebsiella* spp (%36) başta olmak üzere, *Pseudomonas aeruginosa* (%35) ve *Acinetobacter baumannii* (%22) izole edilmiştir.

Jamnani ve ark., (2022) Babolsar İran'da Şubat-Eylül 2021 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada, yoğun bakımda yatan hastalardan alınan endotrakeal aspirat örneklerini incelemişlerdir. Otuz sekiz hastanın dahil olduğu çalışmada %41 oranında *Acinetobacter* spp., %9.1 oranında *Pseudomonas aeruginosa* ve %4.5 oranında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* izolatı saptanmıştır.

Pourajam ve ark., (2022) Isfahan İran’da 6 Mart - 7 Eylül 2020 tarihleri arasında yoğun bakım hastalarından alınan örnekleri inceledikleri çalışmalarında, hastalardan alınan ve pozitif sonuç veren 70 örneğin 62’sinin solunum yolu örneklerinden alındığını ve bu örneklerden 86 bakteri izole edildiğini bildirmişlerdir. Bu bakterilerin dağılımı şu şekildedir: 43 örnekte *Klebsiella pneumoniae*, 33 örnekte *Acinetobacter baumannii*, 1 örnekte *Pseudomonas aeruginosa* ve 1 örnekte *Enterobacter cloacae*.

Sarwar ve ark. (2023) Rawalpindi Pakistan’ da birçok merkezin yoğun bakım ünitelerinden toplanan alt solunum yolu örneklerini incelediğinde gram negatif bakterilerden en sık izole edilen patojen *A. baumannii* (n=261, %31.9) olarak saptanırken, bunu *P. aeruginosa* (n= 256, %31.3) ve *K. pneumoniae* (n=251, %30.6) takip etmiştir.

Arun ve ark., (2023) Patna Hindistan’da Şubat 2021-Temmuz 2021 tarihlerini kapsayan çalışmalarında, bizim çalışmamızdan farklı olarak solunum numuneleri dışında; kan, idrar, irin ve hastaneye kabul edilen COVID-19 olan ve olmayan hastalardan alınan diğer numuneleri incelemişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 105 örneğin içinde 26 adet solunum yolu örneğinin(%24.8) 16’sında (%61.53) üreme görülmüş ve baskın patojen *Klebsiella pneumoniae* (9/16, %56.25) olurken, bu sonucu *Escherichia coli* (5/16, %31.25), *Acinetobacter baumannii* (1/16, %6.25) ve *Enterococcus spp.* (1/16, %6.25) izlemiştir.

Reema ve ark., (2019) Punjab Hindistan’da 1 Ocak-29 Nisan 2019 tarihlerini kapsayan çalışmalarında hastalardan alınan alt solunum yolu örneklerini incelediklerinde 147 örnek dahilinde gram negatif bakterilerden bizim sonuçlardan farklı olarak en sık *Klebsiella pneumoniae* (%47.63) izole edilmiş ve bunu *Pseudomonas aeruginosa* (%23.21) ve *Acinetobacter baumannii* (%19) izolatları izlemiştir. Gram pozitif bakteri

türlerinden ise, %60 oranında *Staphylococcus aureus* ve %40 oranında *Streptococcus pneumoniae* saptanmıştır.

Hindistan Chandigarh şehrinde, Sharma ve ark., (2021) Mayıs-Ekim 2020 tarihleri arasında yaptıkları çalışmalarında, 124 solunum yolu örneğinin (trakeal aspirat ve balgam) 63' ünde pozitif sonuç gözlemlenmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların dağılımı şu şekildedir: %44.4 *Acinetobacter* spp., %22.2 *Klebsiella pneumoniae*, %11.1 *Pseudomonas* spp., %3.2 *Escherichia coli* ve %6.3 oranında *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia*. Elde ettikleri bu sonuçlar bizim çalışmamız ile tür dağılımı açısından benzerlikler göstermektedir.

Hao ve ark., (2023) Çin' de 2018-2022 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan gelen çeşitli örnekleri incelemiştir. *Pseudomonas aeruginosa*, balgam örneklerinde daha sık bulunurken (15.63%), *Acinetobacter baumannii* %14.9 oranında, *Klebsiella pneumoniae* %11,6 oranlarında tespit etmişlerdir.

Polemis ve ark., (2021) Ocak 2018 - Mart 2021 tarihleri arasında Yunanistan'da bulunan 9 hastanenin verilerini topladıkları çalışmalarında, kan ve solunum sistemi örneklerini incelemiştir. İzole edilen 6002 mikroorganizma arasında *Acinetobacter baumannii* %34,6, *Klebsiella pneumoniae* %22.8 ve *Pseudomonas aeruginosa* %18.6 oranında bulunmuştur(159). Çalışmamıza göre elde edilen izolatların dağılım yüzdesi farklılık gösterse de tür bazında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Gysin ve ark., (2021) Mart-Mayıs 2020 tarihlerinde Zürih, İsviçre'de yaptıkları çalışmada, toplam 314 solunum örneği (289 trakeobronşiyal salgılar ve 25 bronkoalveolar lavaj) analiz etmişler ve 40 hastanın 19'unda (%48) 168 gram negatif bakteri izolatu tespit etmişlerdir. Temsili bir alt küme olarak, 17 hastadan tekrarlayan izolatlar dahil 70 gram negatif bakteri daha ileri analiz için seçilmiştir. İzole edilen bakterilerin dağılımı şu

şekildedir: %46 *Pseudomonas aeruginosa*, %36 Enterobacterales grubu (*Klebsiella pneumoniae* %28, *Escherichia coli* %4). Gram negatif bakteri etkeni ve oranları çalışmamıza göre farklılık göstermektedir.

Bizim çalışmamızda Gram-negatif bakteriler arasında en çok *A. baumannii* (%42,6) üremesi saptanmıştır. *A. baumannii* enfeksiyonlarının; hastanın yaş durumu, altta yatan hastalığının olması, uzun süreli hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı, kontaminasyon, hastanın entübe edilmesi veya cerrahi ve invaziv girişimler gibi durumlara bağlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (Dal ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar, alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklıkla *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* kaynaklı olduğunu gözler önüne sermektedir. Önceki çalışmalara bakıldığında bizim bulduğumuz sonuçlarla benzer veriler elde edilmiş olsa da, gerçekleştirilen çalışmaların bölgesel değişiklikleri, izolatların farklı oranlardaki sonuçlarına etki etmiş olabilir.

Acinetobacter baumannii izolatı yaptığımız çalışmada imipeneme maksimum dirençliyen (%100) , sefepim, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin, doripenem, gentamisin, levofloksasin, meropenem, piperasilin ve tetrasikline %98 ve üzerinde direnç göstermiştir. Kolistine (%52.7) ve minosikline (%55.5) en yüksek duyarlılığı göstermektedir.

Çaycı ve ark.'larının (2022) çalışmasında *Acinetobacter baumannii* izolatının imipeneme(%86.6), meropeneme (%86.6) ve levofloksasine (%93.3) karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Koçak ve ark., (2019) 245 balgam ve 396 derin trakeal aspirat örneğini inceledikleri çalışmalarında *Acinetobacter baumannii* direnç oranlarını sefotaksim için %92.9, meropenem ve piperasilin/tazobaktam için %92.3 olarak bildirmiştir. Mutlu ve ark., (2022) *A. baumannii* izolatlarında amikasin, gentamisin,

meropenem, seftazidim ve siprofloksasin için sırasıyla %88.5, 94.2, 98.2, 98.6 ve 99.3 olmak üzere yüksek düzeyler tespit etmişlerdir. Kayabaşı ve ark., (2021) *Acinetobacter spp.*'nin en duyarlı olduğu antimikrobiyalin kolistin olduğunu belirtmişlerdir. Mızrakçı, (2022) *Acinetobacter baumannii* izolatının hepsinin piperasilin/tazobaktama dirençli olduğunu ve bu sonucu % 98 oranıyla trimetoprim/sulfametoksazol ve %97.4 oranıyla siprofloksasin ve seftazidimin izlediğini ortaya koymuştur. Buna ek olarak %87.3 oranıyla karbapenem grubuna da direnç gösterdiğini belirtmiştir. Aygar, (2023) 2022 yılında yaptığı çalışmada *A. baumannii* izolatında amikasin (%86.6), gentamisin (%92.7), meropenem (%96.8), imipenem (95.5), levofloksasin (97.8), siprofloksasin (%97.5) ve seftazidim (%97.1) gibi antibiyotiklerin çoğuna karşı yüksek oranda direnç tespit etmiştir. Havuz, (2022) Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan gelen endotrakeal aspirat örneklerini incelediği çalışmasında, *Acinetobacter baumannii* için %98.6 oranıyla piperasilin/ tazobaktam, seftazidim, siprofloksasin ve imipeneme yüksek oranda dirençli olduğunu bulmuştur.

İran'daki direnç oranlarına bakıldığında Dargahi ve ark., (2022) Ahvaz' da yaptıkları çalışmada *A. baumannii* izolatının ampisilin (%93) ve amikasin (%83) yüksek oranlarda dirençli olduğunu göstermiştir. Diğer bir çalışmada; Jamnani ve ark., (2022) Babolsar' da yaptıkları çalışmalarının sonucunda *Acinetobacter spp.* için antimikrobiyal direnç durumunu incelediklerinde, amikasin, gentamisin, sefiksim ve imipenem etkenlerine karşı %100 direnç tespit etmişlerdir. Pourajam ve ark., (2022) Isfahan'da yaptıkları çalışma sonucunda *A. baumannii*, kolistine %100 duyarlılık gösterirken, diğer birçok antimikrobiyale karşı dirençli bir profil sergilemiştir. Seftazidim, seftriakson, sefepim, piperasilin/tazobaktam, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin antibiyotiklerine %100 direnç göstermiştir.

Sarwar ve ark., (2023) Rawalpindi Pakistan’da yaptıkları çalışma sonucunda 2018-2020 yılları arasında *Acinetobacter baumannii* etkeninde, karbapenemlere (%92'den %97.4'e), polimiksinlere (%0'dan %5.3'e), siprofloksasine (%94’ den %98.2’ ye) ve gentamisine (%70’ den % 93’ e) karşı direnç oranlarının arttığını belirtmişlerdir.

Hindistan’da yapılan çalışmalardan Patna’da Arun ve ark., (2023) *Acinetobacter baumannii* patojeninde sırasıyla %83.33 ve %66.66 oranlarıyla seftriakson ve gentamisin direnci varlığını rapor etmişlerdir. Reema ve ark., (2019) Punjab’ da *A.baumannii* izolatını incelediğinde sefepime (%89.2) karşı maksimum dirençli olduğunu, bunu levofloksasin, karbapenemler ve gentamisin aynı oranda (%85.7) izlediğini belirtmektedir. Sharma ve ark., (2021) Chandigarh’ da tüm klinik örneklerden (kan, solunum, vücut sıvısı) elde edilen bakterilerin direnç durumlarına baktıklarında, *Acinetobacter baumannii*'nin sefepim ve imipeneme %78.4, piperasilin/tazobaktam etkenine %80.4 oranında direnç gösterdiğini belirlemişlerdir. Ayrıca, *Acinetobacter baumannii*'nin siprofloksasin ve sefoperazon/sulbaktama karşı %76.5 oranında dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Çin’ de Hao ve ark.’nın (2023) yaptıkları çalışmada *Acinetobacter baumannii* izolatları %91.7 ve %91.1 oranlarıyla piperasilin/tazobaktam ve meropeneme karşı yüksek direnç göstermiştir. Polemis ve ark., (2021) Yunanistan’da solunum yollarından alınan örnekleri incelediklerinde, *Acinetobacter baumannii* için tigesiklin direnç oranının COVID-19 öncesi dönemde %57.8'den %29'a azaldığını, ancak COVID-19 döneminde %30.5'ten %28.7'ye düştüğünü gözlemlemişlerdir. Kolistin için bu oranlar pandemi öncesi dönemde %31.7'den %41.6'ya yükselirken, pandemi döneminde %65'ten %50'ye düşmüştür. Meropenem için direnç oranı ise pandemi öncesi ve pandemi dönemi boyunca çok yüksek seviyelerde seyretmiştir ve 2018'in ilk çeyreğinde %97.7'den 2021'in ilk

çeyreğinde %99.2'ye kadar değişim göstermiştir. Çalışma sonuçları *Acinetobacter baumannii* izolatının çoklu ilaç direnci gösterdiğini doğrulamaktadır. Karbapenemlere, siprofloksasine ve levofloksasine olan direnç çalışmaların çoğunda görülmektedir. Bu durum *Acinetobacter baumannii* etkenli enfeksiyonların tedavisini zorlamakta ve çoklu antibiyotik kullanımına neden olabilmektedir. Buna ek olarak uzun süren tedavi kapsamında sekonder enfeksiyon gelişme oranı yükselmektedir.

Elde ettiğimiz veriler sonucunda *Pseudomonas aeruginosa* izolatı %89.6 oranıyla en yüksek duyarlılığı kolistine karşı göstermiş olup, genel olarak %50 ve üzeri oranda duyarlı profil çizmektedir. Bunun yanı sıra %39.6 oranıyla piperasiline ve %35.4 oranıyla imipeneme karşı dirençli olduğunu çalışma sonucunda gösterdik. Bizim sonucumuzdan farklı olarak Çaycı ve ark., (2022) *P. aeruginosa* izolatlarında direnç oranını levofloksasine karşı %55.5 ve piperasilin/tazobaktama karşı % 44.4 saptamıştır. Koçak ve ark., (2019) imipeneme %26.9 oranıyla dirençli olduğunu belirtmiştir. Mutlu ve ark., (2022) *P. aeruginosa* izolatının %31.4 ve %48 oranlarında sırasıyla meropenem ve piperasilin-tazobaktama karşı direnç gösterdiğini kaydetmiştir. Kayabaşı ve ark., (2021) çalışmamızla benzer olarak *Pseudomonas spp.*'nin en duyarlı olduğu antimikrobiyalin kolistin olduğunu saptamıştır. Mızrakçı, (2022) yaptığı çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa* izolatının %93.7 oranıyla trimetoprim/ sülfametoksazole yüksek direnç gösterdiğini tespit etmiştir.

İran'da Dargahi ve ark., (2022) yaptıkları çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında sefepim direncini %66 olarak saptamışlardır. Yaptığımız çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa*'nın kolistin direnci %10.4 iken, Dargahi ve ark., (2022) *Pseudomonas aeruginosa* için kolistin direncini %76 olarak bildirmişlerdir. Babolsar'da Jamnani ve ark., (2022) *Pseudomonas aeruginosa* için

trimetoprim/sülfametoksazol ve sefiksimine karşı %100 direnç oranı tespit etmişlerdir. Ayrıca *Pseudomonas aeruginosa*'nın seftriaksona karşı %75 oranında dirençli olduğunu belirtmişlerdir. Pourajam ve ark., (2022) Isfahan'da yaptıkları çalışmada *Pseudomonas aeruginosa*'nın seftazidim, seftriakson, ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin ve levofloksasine karşı %100 dirençli olduğunu, sefepim, piperasilin/tazobaktam, meropenem, amikasin, gentamisin ve kolistine ise %100 duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Pakistan'da Sarwar ve ark.'nın (2023) yaptıkları çalışmada 2018-2020 yılları arasında *Pseudomonas aeruginosa* izolatında imipenem (%33.3'ten %46.9'a), meropenem (%27.3'ten %43.6'ya), levofloksasin (%33.3' den %46.9' a) ve polimiksin (%0'dan %3'e) direncinin arttığını göstermiştir. Hindistan'da Reema ve ark.'nın (2019) elde ettiği verilerde maksimum direnç Sefoperazon-Sulbaktam'a (%58.8) karşı görülürken, bunu sefepim (%55.9) ve levofloksasin (%52.9) izlemiştir. Sharma ve ark., (2021) Chandigarh'da yaptıkları çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa*'nın imipenem ve sefoperazon/sulbaktama karşı %50 oranında direnç gösterdiğini, piperasilin/tazobaktam'a karşı ise %43.7 oranında dirençli olduğunu belirtmişlerdir.

Hao ve ark.'nın (2023) Çin'de 2018-2022 yılları arasında yatan hastalardan gelen çeşitli örnekleri incelediklerinde, *P. Aeruginosa* en yüksek direnci levofloksasine (%31.3) gösterirken, bunu siprofloksasin (%22.2) takip eder ve sefoperazon/sulbaktam ve imipenem üçüncü sırada yer alır (%19.1). Yunanistan'da Polemis ve ark., (2021) çalışmalarında *Pseudomonas aeruginosa* için pandemi öncesi ve pandemi dönemlerinde direnç oranlarını değerlendirmişlerdir. Pandemi öncesi dönemde imipenem için direnç oranı %45.5'ten %61.5'e, meropenem için %44'ten %59'a ve levofloksasin için %45.8'den %65.6'ya yükselmiştir. Pandemi döneminde ise bu oranlar sırasıyla %61.3'ten %37'ye,

%62.9'dan %37.2'ye ve %66.7'den %37.1'e düşmüştür. İsviçre' de Gysin ve ark., (2021) yaptıkları çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa*'nın sefepim, seftazidim ve meropenem'e karşı sırasıyla %56.3, %46,9 ve %50 oranında direnç gösterdiğini, piperasilin/tazobaktam'a ise %65.6 oranında dirençli olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalar farklı direnç durumlarını göstermektedir. Bölgesel farklılıklardan kaynaklı oluşan farklı enfeksiyonlara farklı tedavi yaklaşımı bu sonuca etki etmiş olabilir.

Yaptığımız çalışmanın antibiyogram sonuçlarına bakıldığında *Staphylococcus aureus* izolatlarının %83.7 oranıyla penisiline dirençli ve seftarolin, daptomisin, vankomisin, linezolid, pristinamisin ve dalfoprstin-kinupristin kombinasyonuna %100 duyarlı olduğunu görmekteyiz. Koçak ve ark., (2019) çalışmamıza çok yakın bir sonuç olarak *Staphylococcus aureus*' un %82.9 oranıyla penisiline dirençli olduğunu göstermiştir. Aygar (2023) ve Mutlu ve ark.'nın (2022) yaptıkları çalışmalar *S. aureus* izolatının vankomisin direncinin olmadığını göstermektedir.

İran' da Dargahi ve ark., (2022) *Staphylococcus aureus* izolatlarının; sefotaksim ve sefepime tamamen direnç gösterdiğini ve amikasin (%57) ile penisilinin (%53) bunları takip ettiğini tespit etmişlerdir. Babolsar'da Jamnani ve ark., (2022) *Staphylococcus aureus*'un ampisilin ve penisilin G'ye karşı %100 dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. Hindistan' da yapılan çalışmalarda Reema ve ark., (2019) *S. aureus*' un eritromisin ve levofloksasine karşı %100 dirençli olduğunu belirterek farklı bir sonuç elde etmiştir. Cahndigarh şehrinde Sharma ve ark., (2021) yaptıkları çalışma sonucunda tüm *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin ve linezolid'e karşı duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek direnç profili çizdiğini görmekteyiz. İzolatlar; amikasine %100 direnç

gösterirken; amoksisilin/klavulanik asit, ampicilin/sulbaktam, aztreonam, sefepim, sefotaksim, seftazidim, sefuroksim ve piperasiline karşı %80 ve üzerinde dirençliyidiler. Diğer yandan izolatların %80'i tigesikline %73.3'ü kloramfenikol ve %70'i fosfomisine duyarlıydı. Çaycı ve ark., (2022) *K. pneumoniae* izolatlarında amoksisilin/klavulanik asite direncini %90 olarak bulurken, gentamisin ve trimetoprim/sulfametaksazol dirençlerini % 25 olarak saptamışlardır. Koçak ve ark., (2019) çalışma bulgularımızla uyumlu olarak *Klebsiella spp.*' nin ampiciline karşı %94.1 oranında dirençli olduğunu belirtmiştir. Mutlu ve ark., (2022) yaptıkları çalışmada pandemi döneminde *K. pneumoniae* izolatında (%66.7) amoksisilin/klavulanat, (%35.9) meropenem, (%64.1) piperasilin-tazobaktam ve (%56.4) siprofloksasine karşı direnç göstermiştir. Mızrakçı, (2022) yaptığı çalışma sonucunda *Klebsiella pneumoniae* izolatı için %90 oranında trimetoprim/ sülfametoksazol direnci bildirmiştir. Aygar, (2023) yaptığı çalışmada *K. pneumoniae* izolatında amoksisilin-klavulanat (%97.2), sefuroksim (%95.7) ve piperasilin-tazobaktam (%94.7) gibi antibiyotiklere karşı direnç geliştiğini belirtmiştir.

İran' da yapılan çalışmalarda Dargahi ve ark., (2022) Ahvaz şehrinde endotrakeal tüp örneklerini incelemişler ve *Klebsiella spp.*' nin siprofloksasin (%71) ve amikasin (%67) yüksek oranlarda dirençli olduğunu göstermiştir. Babolsar' da Jamnani ve ark., (2022) *Klebsiella pneumoniae*' nin sefiksim, amikasin, trimetoprim/sülfametoksazol, gentamisin, siprofloksasin ve seftazidime karşı %100 direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir. Pourajam ve ark., (2022) Isfahan'da yaptıkları çalışmada *Klebsiella pneumoniae*'nin kolistine karşı yüksek duyarlılık gösterdiğini (%89.4), ancak seftazidim, seftriakson, sefepim, amipisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin etken maddelerine %97.9 oranında direnç gösterdiğini rapor etmişlerdir.

2018-2020 yılları arasında Sarwar ve ark. (2023) Pakistan’ da yaptıkları çalışmada *Klebsiella pneumoniae*'de, karbapenemlere karşı direnç Imipenem için %60.5'ten %79.2'ye ve meropenem için %68.4'ten %83'e yükselmiştir. Polimiksin direnci diğer patojenlere göre *K. pneumoniae*'de çok daha yüksektir (%22'den %24.5'e yükselmiştir).

Hindistan’da yapılan çalışmalarda Arun ve ark., (2023) Şubat 2021-Temmuz 2021 tarihlerini kapsayan araştırmalarında baskın patojen olarak (%56.25) *Klebsiella pneumoniae* izolatı saptanmıştır. *Klebsiella pneumoniae*’ nin antibiyogram sonuçlarına bakıldığında siprofloksasine %100 direnç görülürken; sefepim, ertapenem, meropenem, amikasin ve gentamisine (%83.3) yüksek oranda direnç gösterdiği bildirilmiştir. Reema ve ark., (2019) Punjab’ da yaptıkları çalışmada *K. pneumoniae* için sefoperazon, sulbaktam (%97.2), sefepim (%97.2) ve karbapenemlere karşı yüksek direnç göstermiştir. Chandigarh’ da Sharma ve ark., (2021) *Klebsiella pneumoniae* izolatının sefepim ve siprofloksasin'e karşı %69.2 oranında, piperasilin/tazobaktam, meropenem ve sefoperazon/sulbaktam'a karşı ise %65.4 oranında direnç gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Çin’ de Hao ve ark., (2023) 5 yıllık ilaç direncini inceledikleri çalışmalarında *Klebsiella pneumoniae* izolatının %75.2 ve %70.9 oranlarıyla siprofloksasin ve levofloksasine dirençli olduğunu belirtmiştir. Yunanistan’da Polemis ve ark., (2021) *Klebsiella pneumoniae* için pandemi öncesi ve pandemi döneminde tigesiklin direnç durumunu şu şekilde rapor etmişlerdir: Pandemi öncesi dönemde %49.1 iken pandemi döneminde %81,8'e yükselmiştir. Meropenem, imipenem ve levofloksasin direnç oranları ise 2020'nin ikinci çeyreğinde sırasıyla %20, %21.6 ve %19.5 oranında artmıştır. Çalışmalar *Klebsiella pneumoniae* izolatının genel direnç profilini göstermektedir. Ortaya çıkan sonuçlar, çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda; *Escherichia coli* izolatlarının, en dirençli olduğu antibiyotik %58.8 ile ampisilindi. Bunu %41.2 ile ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin, piperasilin, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonları izlemekteydi. İzolatlar amikasin, kolistin, doripenem, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem ve tigesikline karşı % 100 duyarlıydı. Çaycı ve ark.'nın, (2022) çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak *E. coli*'de en yüksek direnç ampisiline (%63.15) ve en yüksek duyarlılık karbapenemlere [Ertapenem (%0), imipenem (%10.5), meropenem (%5.2)] ve amikasinine (%5.2) olarak saptanmıştır. Koçak ve ark.; (2019) *E. coli*'de ampisilin direncini %86.9 oranında bulmuştur. Mutlu ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada pandemi döneminde *E. coli* izolatlarında amoksisilin-klavulanat direncini %61.5 ve siprofloksasin direncini %76.9 olarak bildirmişlerdir. Mızrakçı, (2022) yaptığı çalışma sonucunda *Escheria coli* izolatının %80 oranıyla trimetoprim/ sülfametoksazole yüksek direnç gösterdiğini tespit etmiştir.

İran'da Jamnani ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada *E. coli*'nin trimetoprim/sülfametoksazol ve sefiksimine karşı %100 direnç gösterdiği belirtilmiştir. Pakistan'da yapılan çalışmada Sarwar ve ark.; (2023) *Escherichia coli*'de 2 yıllık süreçte direnç oranlarının imipenem için %23.5'ten %41.7'ye, meropenem için %35.5'ten %50'ye ve polimiksinler için %0'dan %8.3'e yükseldiğini, tigesiklin için azalan direnç eğilimi olduğunu göstermiştir.

Hindistan' da yapılan çalışmalardan Arun ve ark., (2023) *Escherichia coli* izolatlarının tamamının siprofloksasine, %93.75'i ampisiline, %90.62'si sefepim ve trimetoprim/sülfametoksazole dirençli olduğunu bulmuştur. Reema ve ark., (2019) Punjab' da yaptıkları çalışmada *E.coli* izolatlarının sefepim ve siprofloksasine (%81.8) ve ardından sefoperazon, sulbaktam ve gentamisine (%72.7) karşı direnç gösterdiğini

belirtmiştir. Sharma ve ark., (2021) Chandigarh’ da *E. coli*'nin direnç durumunu değerlendirdiklerinde, %69.3 oranında direncin siprofloksasin'e karşı geliştiğini, %53.8 oranında sefepime karşı direnç gösterdiğini ve piperasilin/tazobaktam, imipenem ve sefoperazon/sulbaktam karşı ise %46.1 oranında direnç geliştirdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarının levofloksasin, minosiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonuna %80 oranında duyarlı ve seftazidime %80 oranında dirençli olduğu belirlendi. Çaycı ve ark.’nın (2022) çalışmasında *S. maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametoksazol’e karşı direnç saptanmaması çalışmamızı destekler niteliktedir. Kayabaşı ve ark., (2021) *S. maltophilia*’nın trimetoprim/sülfametoksazole %96 oranında duyarlı olduğunu bildirmiştir. *S. maltophilia* izolatlarında levofloksasin (%78) duyarlılığının seftazidimden (%48) yüksek olduğunu saptamıştır. Hindistan’ da Sharma ve ark., (2021) *Stenotrophomonas maltophilia*’nın en yüksek direncini %60 oranında meropeneme karşı gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının penisilin G’ ye %100 dirençli, levofloksasin, rifampisin, teikoplanin, vankomisin, kloramfenikol ve linezolidde %100 duyarlı olduğu gözlemlendi. Koçak ve ark.; (2019) *S. pneumoniae* izolatlarının eritromisine %48.5 oranında dirençli bulurken, çalışmamız bu sonucu %60 duyarlı olarak göstermektedir. İran’da yapılan çalışmada Dargahi ve ark., (2022) inceleme sonucunda *Streptococcus* spp izolatlarının sefepime %65, penisiline %94, klindamisine %59 ve tetrasikline %68 oranında direnç gösterdiğini belirtmektedir. Hindistan’da Reema ve ark., (2019) yaptıkları çalışma sonucunda *S.pneumoniae* izolatının eritromisin'e (%100) karşı maksimum dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım ünitelerinden gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen etkenlerin dağılımı, antimikrobiyal direnç oranları ve bu verilere COVID-19 pandemisinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, pandemi sürecinde yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyon etkenlerinin ve bunlara karşı gelişen direnç profillerinin incelenmesi açısından önemli veriler sunmaktadır.

Çalışmanın amaçları arasında şunlar yer almaktadır:

- 1) Yoğun bakım ünitelerinden gelen alt solunum yolu örneklerinde izole edilen mikroorganizmaların türlerini belirlemek
- 2) Bu mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç oranlarını tespit etmek.

Bu kapsamda elde edilen verilerin, hastane enfeksiyon kontrol politikalarının geliştirilmesine ve tedavi protokollerinin optimize edilmesine katkı sağlaması beklenmektedir. Çalışmanın sonuçlarının, pandeminin yoğun bakım ünitelerinde oluşturduğu ek yük ve enfeksiyon kontrolünde karşılaşılan zorluklar hakkında da önemli bilgiler vereceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma kapsamında elde ettiğimiz verilere bakacak olursak;

- 265 alt solunum yolu örneğinden 258 tanesi çalışmaya dahil edildi ve en sık *Acinetobacter baumannii* izolatı görüldü. Bunu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* izledi.
- *Acinetobacter baumannii* için antibiyogram sonuçlarına bakıldığında çoklu ilaç direnci doğrulandı. Karbapenemlere, sefalosporinlere, tetrasiklinlere,

fluorokinolonlara genel olarak direnç tespit edildi. Bu durum yoğun bakım ünitelerinde ciddi tedavi zorlukları yaratmaktadır. Antibiyogram sonuçlarına göre uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter baumannii* patojeni ile enfekte veya kolonize olmuş hastaların, hem enfeksiyonun bulaş riskini düşürmek hem de direnç oranını azaltabilmek için izole edilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra hastane ekipmanları steril edilmeli, çalışan personel kişisel hijyen kapsamında eğitim almalıdır.

- *Pseudomonas aeruginosa* ikinci sıklıkta bulunurken antibiyogram sonuçlarına bakıldığında duyarlı profil çizmektedir. Bu durum *Pseudomonas aeruginosa*'nın farklı suşları arasında farklı antimikrobiyal duyarlılık profilleri olduğunu ve bu nedenle, bir hastanenin veya bölgenin yaygın olarak karşılaştığı suşların duyarlı olabileceği ile açıklanabilir. Diğer yandan *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik direnci geliştirme eğiliminde olan bir bakteridir. Ancak bazen, antibiyotik kullanımının azalması veya değiştirilmesi gibi nedenlerle, bakterinin direnç mekanizmaları kısa sürede etkisiz hale gelebilir ve duyarlı hale gelebilir. Çalışma sonucunda maksimum direnç %39.6 oranıyla piperasiline karşı tespit edildi. Bu bilgiler ışığında tedavi planlanırken antibiyotik seçimi ve enfeksiyonların yönetimi hakkında dikkatli olunmalı ve hastanın klinik durumu ve enfeksiyonun ciddiyeti göz önünde bulundurulmalıdır.
- Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* izolatı çalışma sonucunda baskın patojen olarak karşımıza çıktı. 43 adet *Staphylococcus aureus* suşu içinde 13 tanesi Metisilin dirençli (MRSA) ve 30 tanesi Metisilin duyarlı (MSSA) olarak tespit edildi. MRSA, yaygın olarak yoğun bakım ünitelerinde görülen ve tedaviyi zorlaştıran bir problem haline gelmiştir. Bu suşlar, birçok antibiyotiğe dirençli

olabilir ve enfeksiyonların tedavisini karmaşıklştırabilir. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların seçimi, yerel direnç verilerine ve hastanın klinik durumuna göre yapılmalıdır. Antibiyogram sonuçlarında duyarlı profil çizmesi olumlu bir durumdur ve tedavi seçeneklerini genişletir. Çalışmamız sonucunda *Staphylococcus aureus* patojeni %83.7 oranıyla penisiline direnç gösterirken, antistafilokokal penisilinlere karşı %69.8 oranında duyarlıdır. Tedavi seçiminde ve antibiyotik kullanımında dikkatli olunması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının yönetiminde başarı sağlayacaktır.

- Gram negatif bakterilerden *Klebsiella pneumoniae*, patojenler arasında %11.6 oranıyla elde edildi. Hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir etkeni olan *Klebsiella pneumoniae*, antibiyotik direnci geliştirme eğilimindedir. Antibiyogram sonuçları direnç profili çizmektedir. Bu durum ciddi tedavi zorluklarına neden olabilir ve alternatif tedavi seçeneklerini kısıtlayabilir. Karbapenem direnci maksimum olmamakla birlikte amikasin karşı %100 direnç geliştirmiştir. Sefalosporinlere, beta-laktam antibiyotiklere, fluorokinolonlara direnç gösterme eğilimindedir. Bu durum tedavide kullanılan antibiyotik seçiminin önemini vurgulamaktadır. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması, antimikrobiyal dirençle mücadele için stratejilerin geliştirilmesi ve sağlık personelinin eğitimi *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının yönetiminde başarıya ulaşmada kritik öneme sahiptir.
- *E.coli* alışmamız sonucunda 258 örneğin 17'sinde karşımıza çıkmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarının ana etkenlerinden biri olan *E.coli*; yoğun bakım ünitelerinde ventilatör kullanımıyla, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olma

potansiyelini artırabilir. Antibiyogram sonuçlarında genel olarak duyarlı profil çizmektedir. Ampisilin, ampisilin/sulbaktam, siprofloksasin, piperasilin, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazole direnç gösterme eğilimindedir. *E. coli* enfeksiyonlarının tedavisinde, antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Ventilatörlerin düzenli olarak temizlenmesi ve bakımının yapılması, solunum yolu enfeksiyonlarını önleyebilir.

- Yoğun bakım ünitelerinde nadiren bulunan *Streptococcus pneumoniae* patojeni, çalışmamızda %1.9 gibi çok düşük bir oranla izole edildi. Yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalar, hastaneye bağlı olarak enfekte olmuş veya toplumdan gelen bu tür bir enfeksiyonu beraberinde getirmiş olması oranın düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Antibiyogram sonucunda penisilin G ajanına %100 direnç gösterirken diğer antimikrobiyal ajanlara duyarlı profil çizmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde ciddi komplikasyonlara neden olmaması için hızlı tanı ve uygun antibiyotik seçimi ile tedavi rejiminin belirlenmesi önem taşır.
- *Stenotrophomonas maltophilia*, yoğun bakım ünitelerinde nadir görülen ancak önemli bir patojendir. Bu bakteri, özellikle zayıf bağışıklık sistemine sahip hastalarda ve uzun süreli antibiyotik kullanımına maruz kalan hastalarda enfeksiyonlara neden olabilir ve tedaviyi zorlaştırabilir. Elde ettiğimiz verilere göre %1.9 oranıyla izole edilmiştir. Seftazidime karşı %80 oranıyla direnç gösterirken; levofloksasin, minosiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol tedavide tercih edilebilir antimikrobiyal ajanlardır. Yoğun bakım ünitelerinde *Stenotrophomonas maltophilia* enfeksiyonlarının izlenmesi ve rapor edilmesi, enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Pandemi öncesi dönemi çalışmamıza dahil etmediğimiz için çalışma sonucunda pandemi/pandemi öncesi dönem analizi yoktur. Covid-19 pandemisinin yoğun bakım ünitelerindeki hasta yoğunluğunu artırması ve uzun süreli ventilatör kullanımı gibi faktörler enfeksiyon etkenlerine ve antimikrobiyal dirence etki etmiş olabilir. Yoğun bakım ünitelerinde yoğun antibiyotik kullanımı, patojenlerin direnç geliştirmesi riskini artırabilir.

Hastanemizin yoğun bakım ünitelerindeki sınırlı kapasite ve pandemi hastanesi olarak hizmet vermemiş olma durumu, elde edilen verilerin kapsayıcılığını etkileyebilir. Daha fazla örnekle çalışma, araştırmamızın kalitesini ve güvenilirliğini artırabilir ve elde edilen verilerin daha geniş bir popülasyonu ve zaman aralığını temsil etmesine yardımcı olabilir ve sonuçların daha kapsayıcı ve genelleştirilebilir olmasını sağlayabilir.

Bu amaçla, daha büyük örneklem boyutlarına veya farklı kaynaklardan veri toplamak gibi yöntemlere odaklanmak yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Ada, M., Aksaray, N., Alhan, E., & Bakır, M. (2002). Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği*, 3, 3-7663.
- Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., ... & Denison, M. R. (2018). Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS- 5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*, 9(2), e00221-18.
- Akçakaya, N. (2004). Pnömoni. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special Topics*, 2(3), 207-209.
- Akyıldız, Ö., Beşli, Y., & Kocagöz, A. S. (2019). Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal*, 44, 521-528.
- Altanlar, N., Kaşkatepe, B., & Eryılmaz, M. (2024). *Besiyerleri, mikroorganizmaların üreme dönemleri, mikroorganizmalarda hareket muayenesi* [PDF belgesi]. Ankara Üniversitesi Açık Ders Notları. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/183818/mod_resource/content/1/BesiyerleriMikroorganizmalar%C4%B1n%20%C3%9Creme%20D%C3%B6nemleri-Mikroorganizmalarda%20Hareket%20Muayenesi.pdf. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.
- Altınbaş, R., Yağmuroğlu, A., Çetin, E., Çaprak, S., Türkay, S., Karkaç, E., ... & Uncu, A. (2023). COVID-19 tanılı hastalarda koenfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç. *Eskişehir Medical Journal*, 4(2), 95-101.

Ang, Ö., & Hepyüksel, G. (2013). Çeşitli bakterilerin rifampicine hassasiyetleri. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 5(1), 23-28.

Anonim. (2020). *Coronavirus symptoms and prevention explained through medical animation*. <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/> (Erişim tarihi: 3 Mart 2023)

Anonim. (2021). Solunum yolu enfeksiyonu. *Wikipedia*. https://tr.wikipedia.org/wiki/Solunum_yolu_enfeksiyonu (Erişim tarihi: 5 Mayıs 2023)

Anonim. (2022). *Interim guidelines for COVID-19 antibody testing*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/113738> (Erişim tarihi: 25 Mart 2023)

Anonim. (2024a). Antibiotic resistance. *Learn Genetics*. <https://learn.genetics.utah.edu/content/microbiome/resistance/> (Erişim tarihi: 20 Mart 2024)

Anonim. (2024b). *Katalase testi*. <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FF0F295E8538674CF8>. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.

Anonim. (2024c). *Koagülaz testi*. <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FF3DB31F6A1D609AA7>. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.

Archibald, L., Phillips, L., Monnet, D., McGowan, J. E. Jr., Tenover, F., & Gaynes, R. (1997). Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*, 24(2), 211-215.

- Arun, N., Saurabh, K., Muni, S., Kumari, N., & Dev, A. (2023). A comparative study of bacterial infections between COVID-19 and non-COVID-19 patients with respect to different isolates and their antibiotic sensitivity pattern. *Cureus*, 15(6).
- Atalay, S., & Ersan, G. (2020). COVID-19 tedavisi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 30, 126-134.
- Aygar, I. S. (2023). The effects of SARS-CoV-2 pandemic on the distribution of secondary bacterial pneumonia agents and antibiotic resistance profile in intensive care units. *Life Med Sci*, 2(2), 92-100.
- Ayliffe, G. A. J. (1997). The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Supplement_1), S74-S79.
- Ayvalık, T., Çetin, E. S., Şirin, M. C., Arıdoğan, B., & Yağcı, S. (2022). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik direnç oranları. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 29(3), 398-404.
- Ball, P. (1989). Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. *Clinical and Investigative Medicine*, 12(1), 28-34. *Medicine Clinique et Experimentale*.
- Barry, A. L., Fuchs, P. C., & Brown, S. D. (2001). In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(6), 1919-1922.

- Batirel, A. (2020). COVID-19'un özgün tedavisi. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*.
- Baydan, E., & Yarsan, E. (2022). Sülfonamidler. (PDF belgesi). *Ankara Üniversitesi Ders Notları*. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/9457/mod_resource/content/0/Sulfonamidler.pdf (Erişim tarihi: 3 Mart 2024)
- Bisno, A. L. (1996). Acute pharyngitis: Etiology and diagnosis. *Pediatrics*, 97(6), 949-954.
- Biswas, S., Brunel, J. M., Dubus, J. C., Reynaud-Gaubert, M., & Rolain, J. M. (2012). Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(8), 917-934.
- Blinkhorn, R. J., Jr. (1998). Upper respiratory tract infections. In *Textbook of pulmonary diseases* (6th ed., pp. 309-317). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Bluestone, C. D., & Klein, J. O. (2007). Otitis media in infants and children. In *PMPH-USA* (4th ed., pp. 195-211).
- Blumer, J. (1998). Clinical perspectives on sinusitis and otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(8), S68-S72.
- Braman, S. S. (2006). Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129(1), 95S-103S.
- Brook, I. (1998). Microbiology of common infections in the upper respiratory tract. *Primary Care*, 25(3), 633-648.

- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., & Mietzner, T. A. (2015). *Jawetz, Melnick ve Adelberg tıbbi mikrobiyoloji* (O. Ş. Yenen, Çev.). İstanbul: Nobel.
- Buonamico, E., Quaranta, V. N., Boniello, E., Dimitri, M., Di Lecce, V., Labate, L.,... & Resta, O. (2021). Risk factors for transfer from respiratory intermediate care unit to intensive care unit in COVID-19. *Respiratory Investigation*, 59(5), 602-607.
- Buran, D., & İlhan, M. N. (2021). COVID-19: Korunma stratejileri. *Turkey Health Literacy Journal*, 2(2), 136-143.
- Carpenter, C. F., & Chambers, H. F. (2004). Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 38(7), 994-1000.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Castora, F. J., Vissering, F. F., & Simpson, M. V. (1983). The effect of bacterial DNA gyrase inhibitors on DNA synthesis in mammalian mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, 740(4), 417-427.
- Chernick, V., & Kendig, E. L. (2006). Bronchiolitis. In *Kendig's disorders of the respiratory tract in children* (5th ed., pp. 360-370). Philadelphia: WB Saunders.

- Chu, D. T., & Fernandes, P. B. (1989). Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(2), 131-135.
- Cillóniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., San José, A., & Torres, A. (2016). Microbial etiology of pneumonia: Epidemiology, diagnosis, and resistance patterns. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2120.
- Couet, W., Grégoire, N., Marchand, S., & Mimoz, O. (2012). Colistin pharmacokinetics: The fog is lifting. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(1), 30-39.
- Critchley, I. A., Blosser-Middleton, R. S., Jones, M. E., Thornsberry, C., Sahm, D. F., & Karlowsky, J. A. (2003). Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000- 2001. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(5), 1689-1693.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192.
- Çaycı, Y. T., Seyfi, Z., Vural, D. G., Bilgin, K., & Birinci, A. (2022). COVID-19 tanısı alan hastaların bakteriyel kültür örneklerindeki üremelerin ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(2), 203-207.
- Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği. (2001). Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları* (ss. 1-43). Bursa.

- DaL T., DaL MS, & Ağır I. (2012). *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 19(2), 137-148.
- Dargahi, Z., Hamad, A. A., Sheikh, A. F., Ahmad Khosravi, N., Samei Fard, S., Motahar, M., & Asareh Zadegan Dezfuli, A. (2022). The biofilm formation and antibiotic resistance of bacterial profile from endotracheal tube of patients admitted to intensive care unit in southwest of Iran. *PLoS One*, 17(11), e0277329.
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157), 375-382.
- Demireller, A. (2002). Paranasal sinüs enfeksiyonları. In A. Topçu, G. Söyletir, & M. Doğanay (Eds.), *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi* (2. baskı, ss. 478-480). Nobel Tıp Kitabevi.
- Demirtürk, N., & Demirdal, T. (2004). Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2).
- Diken, Ö. E. (2021). SARS-CoV, MERS-CoV neler öğrendik? SARS-CoV-2 ile farklılıkları. In M. Karadağ (Ed.), *ASYOD güncel göğüs hastalıkları serisi kitapları* (pp. 35-43). Dünya Tıp Kitapevi.
- Doğan, A., Bilgili, A., & Dağoğlu, G. (1991). Veteriner hekimlikte klinik kullanıma yeni giren antibakteriyel ilaçlar: Kinolonlar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2(1-2), 141-151.

- Eliopoulos, G. M. (1992). Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. In *Infectious Diseases* (s. 280-286). WB Saunders Co.
- Ellen, R. W. (1999). Paranasal sinusitis. In J. A. M. Oski, C. D. Julia, R. D. F. Ralph, & J. B. Joseph (Eds.), *Oski's pediatrics* (pp. 1278-1284).
- Ertuğrul, T., & Tanman, B. (2002). Solunum sistemi enfeksiyonları. In O. Neyzi & T. Ertuğrul (Eds.), *Pediatrici* (Vol. 2, pp. 870-916). Nobel Tıp Kitabevleri.
- EUCAST. (2013). *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters* (Version 3.1). <http://www.eucast.org>
- Faden, H., Doern, G., Wolf, J., & Blocker, M. (1994). Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy: Implications for the management of otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 13(7), 609-611.
- Fındık, A. (2020). *Biyokimyasal testler* [PDF belgesi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları. [https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/oktay.genc/127108/Biyokimyasal % 20testler.pdf](https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/oktay.genc/127108/Biyokimyasal%20testler.pdf). Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.
- Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & Del Rio, C. (2020). Mild or moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(18), 1757-1766.
- Gold, H. S., & Moellering, R. C. Jr. (1996). Antimicrobial-drug resistance. *New England Journal of Medicine*, 335(19), 1445-1453.

- Groneberg, D. A., Poutanen, S. M., Low, D. E., Lode, H., Welte, T., & Zabel, P. (2005). Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(3), 147-155.
- Güdül Havuz, S. (2022). Samsun Bafra Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal aspirat kültüründe üreyen *Acinetobacter baumannii* suşları ve COVID-19 etkisi (2019-2020). *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 79(2).
- Gülaçtı, U. (2022). *COVID-19 ve sağlık araştırmaları-6*. Efe Akademi.
- Günel, E., & Erdem, H. (2014). Kinolonlar. *İç Hastalıkları Dergisi*, 21, 69-85.
- Gysin, M., Acevedo, C. T., Haldimann, K., Bodendoerfer, E., Imkamp, F., Bulut, K., & Hobbie, S. N. (2021). Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram- negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 20, 1-10.
- Hanson, K. E., Caliendo, A. M., Arias, C. A., Englund, J. A., Lee, M. J., Loeb, M., ... & Mustafa, R. A. (2020). Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*.
- Hao, L., Yang, X., Chen, H., Wei, S., Xu, B., & Zhao, Z. (2023). Distribution and drug resistance of bacterial infection in hospitalized patients at the respiratory department before and after the COVID-19 pandemic in Guangzhou, China. *Microorganisms*, 11(10), 2542.
- Hatipoğlu, Ç. A. (2017). Eski antibiyotikler, yeni dozlar. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2017/05/Eski-Antibiyotikler->

Yeni-Dozlar-%C3%87i%C4%9Fdem-Ataman-Hatipo%C4%9Flu.pdf (Erişim tarihi: 12 Mart 2024)

Hellinger, W. C., & Brewer, N. S. (1999, Nisan). Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(4), 420-434. Elsevier.

Hobbs, J. K., Miller, K., O'Neill, A. J., & Chopra, I. (2008). Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(5), 1003-1008.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.

Hong, K. H., Lee, S. W., Kim, T. S., Huh, H. J., Lee, J., Kim, S. Y., ... & Yoo, C. K. (2020). Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Annals of Laboratory Medicine*, 40(5), 351-360.

Hooper, D. C., & Wolfson, J. S. (1985). The fluoroquinolones: Pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28(5), 716-721.

Işık, Y. (2013). *Pseudomonas aeruginosa kökenlerinde kinolon direncinin moleküler olarak saptanması* (Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, 2008).

- Iwu, C. J., Jordan, P., Jaja, I. F., Iwu, C. D., & Wiysonge, C. S. (2020). Treatment of COVID-19: Implications for antimicrobial resistance in Africa. *The Pan African Medical Journal*, 35(Suppl 2).
- James, D. G. (1989). Therapeutic focus: The fluoroquinolones. *The British Journal of Clinical Practice*, 43(2), 66-67.
- Jamnani, A. N., Montazeri, M., Mirzakhani, M., Moosazadeh, M., & Haghighi, M. (2022). Evaluation of bacterial coinfection and antibiotic resistance in patients with COVID-19 under mechanical ventilation. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 4(1), 19.
- Jawetz, E., Melnick, J. L., & Adelberg, E. A. (1995). *Medical microbiology* (s. 137-167). Appleton & Lange.
- Kayaalp, O. (2002). *Tıbbi farmakoloji* (2. cilt, 13. baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık.
- Kayabaşı, E., Öksüz, Ş., Memiş, N., Kaya, S., & Aslan, V. (2021). Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Journal of Health Sciences of Kocaeli University/Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2).
- Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.
- Kazak, E. (2022). *Solunum yolu enfeksiyonları*. https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2022/12/ESRA.KAZAK_.SOLUNUM.YOLU_.INFEKSIYONLARI.KUTEP_.2022_compressed.pdf (Erişim tarihi: 18 Nisan 2023)

- Kesson, A. M. (2007). Respiratory virus infections. *Paediatric Respiratory Reviews*, 8(3), 240-248.
- Kingsburg, D. T., & Wagner, G. E. (1990). *Microbiology* (2nd ed., pp. 251-252). New York
- Koch-Weser, J. A. N., Sidell, V. W., Federman, E. B., Kanarek, P., Finer, D. C., & Eaton, A. E. (1970). Adverse effects of sodium colistimethate: Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Annals of Internal Medicine*, 72(6), 857-868.
- Koçak, A. A., Yayla, B., Güçlü, A. Ü., Mirza, H. C., İştär, E. H., Alışkan, H. E., & Başustaoğlu, A. (2019). Adana'da bir üniversite hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(4), 226-232.
- Koulenti, D., Tsigou, E., & Rello, J. (2017). Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: Perspectives from the EU-VAP/CAP study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36, 1999-2006.
- Löfmark, S., Edlund, C., & Nord, C. E. (2010). Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical Infectious Diseases*, 50(Supplement_1), S16-S23.
- MacLean, O. A., Orton, R. J., Singer, J. B., & Robertson, D. L. (2020). No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2. *Virus Evolution*, 6(1), veaa034.

- Mayer, K. H., Opal, S. M., & Medeiros, A. A. (1995). Mechanisms of antibiotic resistance. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (4th ed., s. 212-225). Churchill Livingstone.
- McCreary, E. K., & Pogue, J. M. (2020). Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(4), ofaa105.
- Melli, M. (2018a). Florokinolonlar. (PDF belgesi). *Ankara Üniversitesi Ders Notları*.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/112331/mod_resource/content/0/2018-Florokinolonlar.pdf (Erişim tarihi: 15 Şubat 2024)
- Melli, M. (2018b). Aminoglikozidler. (PDF belgesi). *Ankara Üniversitesi Ders Notları*.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/9451/mod_resource/content/0/Aminoglikozid.pdf (Erişim tarihi: 28 Şubat 2024)
- Mızrakçı, S. (2022). Bir özel hastanenin yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların derin trakeal aspirat örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 7(3), 441-445.
- Murray, P. R., Landry, M. L., Pfaller, M. A., Jorgensen, J. H., & Baron, E. J. (2009). *Medical microbiology* (s. 1308-1329). Atlas Kitapçılık.
- Mutlu, O., Uygun, İ., & Erden, F. (2020). Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 167-173.

- Mutlu, T. A., & Bozok, T. (2022). COVID-19 hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenlerin identifikasyonu ve antibakteriyel direnç paternlerinin incelenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 52(1), 48-55.
- Nation, R. L., & Li, J. (2009). Colistin in the 21st century. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 22(6), 535-543.
- Neer T.M. (1988): Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 193, 577-580.
- Neyzi, O., & Ertuğrul, T. (2020). *Pediatric* (s. 899-907). Nobel Yayınları.
- Nikaido, H. (1994). Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. *Science*, 264(5157), 382-388.
- Noris, M., Benigni, A., & Remuzzi, G. (2020). The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney International*, 98(2), 314-322.
- Oh, H. M. (1995). Upper respiratory tract infections-otitis media, sinusitis, and pharyngitis. *Singapore Medical Journal*, 36(4), 428-431.
- Okatan, A. (2020). *Koronavirüs enfekte edeceği hücreleri nasıl seçiyor?* <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/koronavirus-enfekte-edecigi-hucreleri-nasil-seciyor> (Erişim tarihi: 3 Mart 2023)
- Ondokuz Mayıs Üniversitesi. (2024a). Aminoglikozidler. (PDF belgesi). *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları*. [https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/ykdas/72864/05 %20 Aminoglikozidler.pdf](https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/ykdas/72864/05%20Aminoglikozidler.pdf) (Erişim tarihi: 28 Şubat 2024)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi. (2024b). *Genel mikrobiyoloji* [PDF belgesi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/aslihan.kizildogan/68938/Hafta%205-besiyerleri%20%20ve%20%20tipleri.pdf>. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi. (2024c). *Besiyeri ve besiyeri tipleri* [PDF belgesi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/ozkoci/124108/BES%C4%B0YER%C4%B0%20ve%20BES%C4%B0YER%C4%B0%20T%C4%B0PLER%C4%B0d%C3%B6n%C3%BC%C5%9Ft%C3%BCr%C3%BCld%C3%BC.pdf>. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi. (2024d). *IMViC testi (indol ve sitrat)* [PDF belgesi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/kamilis/61036/5.Hafta.pdf>. Erişim tarihi: 11 Ağustos 2024.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi. (2024e). *IMViC testi (VP, metil kırmızı testi)* [PDF belgesi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Açık Ders Notları. <https://avys.omu.edu.tr/storage/app/public/kamilis/61036/6.Hafta.pdf>. Erişim tarihi: 11 Ağustos 2024.

Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Annals of Internal Medicine*, 173(5), 362-367.

Ozma, M. A., Maroufi, P., Khodadadi, E., Köse, Ş., Esposito, I., Ganbarov, K., ... & Kafil, H. S. (2020). Clinical manifestation, diagnosis, prevention, and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med*, 28(2), 153-165.

- Öncül, O. (2010). Vankomisin ve teikoplanin hikayesi. *Ankem Dergisi*, 24, 101-109.
- Öztürk, R., Kınıklı, S., & Cesur, S. (2015). Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 6(2), 63-72.
- Özyıldırım, B. (2010). *Solunum sistemi hastalıklarının epidemiyolojisi*. İstanbul. http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/ogrenciistanbultip.istanbul.edu.tr/wpcontent/uploads/2010/05/079_solunumsistemhastaliklariepi20131.pdf (Erişim tarihi: 17 Nisan 2023)
- Panitch, H. B., Callahan, C. W., Jr., & Schidlow, D. V. (1993). Bronchiolitis in children. *Clinics in Chest Medicine*, 14(4), 715-731.
- Patel, R., Babady, E., Theel, E. S., Storch, G. A., Pinsky, B. A., St. George, K., ... & Bertuzzi, S. (2020). Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*, 11(2), e02203-20.
- Polemis, M., Mandilara, G., Pappa, O., Argyropoulou, A., Perivolioti, E., Koudounnakis, N., & Tryfinopoulou, K. (2021). COVID-19 and antimicrobial resistance: Data from the Greek electronic system for the surveillance of antimicrobial resistance—WHONET-Greece (January 2018–March 2021). *Life*, 11(10), 996.
- Pourajam, S., Kalantari, E., Talebzadeh, H., Mellali, H., Sami, R., Soltaninejad, F., & Solgi, H. (2022). Secondary bacterial infection and clinical characteristics in patients with COVID-19 admitted to two intensive care units of an academic hospital in Iran during the first wave of the pandemic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 784130.

- Rawson, T. M., Moore, L. S., Castro-Sanchez, E., Charani, E., Davies, F., Satta, G., ... & Holmes, A. H. (2020). COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 1681-1684.
- Reema, K., Nandi, D., & Saxena, S. (2019). Bacterial profile and antibiotic susceptibility pattern of lower respiratory tract infections in critically ill patients of Amritsar, Punjab. *Think India Journal*, 22(16), 4316-4330.
- Robin, T. (2002). The ear, nose, pharynx, and larynx. In C. D. Rudolph & A. M. Rudolph (Eds.), *Rudolph's pediatrics* (pp. 1239-1280). McGraw-Hill.
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433.
- RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. (2023). *Genel editör Prof. Dr. Levent Üstüines*. GEMAŞ Genel Mühendislik A.Ş. ISBN: 978-975-6168-20-2. Bornova, İzmir.
- Salman, N. (2004). Akut otitis media tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special Topics*, 2(3), 198-200.
- Sarwar, M., Mirza, I. A., Imtiaz, A., Hussain, W., Khurshid, U., & Chaudhry, A. H. (2023). Changing trends of antimicrobial resistance in clinical isolates yielded from lower respiratory tract specimens of ICU patients: A two-year study. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 73(4), 968-972.

- Sharma, B., Sreenivasan, P., Biswal, M., Mahajan, V., Suri, V., Singh Sehgal, I., & Angrup, A. (2021). Bacterial coinfections and secondary infections in COVID-19 patients from a tertiary care hospital of northern India: Time to adhere to culture-based practices. *Qatar Medical Journal*, 2021(3), 62.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., ... & Baric, R. S. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 11(1), 222.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98.
- Silverman, J. A., Perlmutter, N. G., & Shapiro, H. M. (2003). Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(8), 2538-2544.
- Snydman, D. R., Jacobus, N. V., McDermott, L. A., Lonks, J. R., & Boyce, J. M. (2000). Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(12), 3447-3450.
- Spratt, B. G. (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 264(5157), 388-393.
- Stowell, S. R., & Guarner, J. (2020). Role of serology in the coronavirus disease 2019 pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1935-1936.

Şanlı, Z. (2022). Sessiz ölüm: Antimikrobiyal direnci nedir? Abartılı ve yanlış antibiyotik tüketimi, nasıl küresel bir tehdit haline geldi. *Evrım Ağacı*. <https://evrimagaci.org/sessiz-olum-antimikrobiyal-direnci-nedir-abartili-ve-yanlis-antibiyotik-tuketimi-nasil-kuresel-bir-tehdit-haline-geldi-11501> (Erişim tarihi: 20 Mart 2024)

Şenol, A., & Balın, Ş. Ö. (2021). Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar, gram negatif mikroorganizmalar, antibiyotik direnci. *KSU Medical Journal*, 16(1), 35-39.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020a). *Covid-19 nedir?* <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66300/covid-19-nedir-.html> (Erişim tarihi: 1 Mart 2023)

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020b). *Covid-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) rehberi bilim kurulu çalışması*. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (Erişim tarihi: 23 Mart 2023)

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020c). *COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) erişkin hasta tedavisi*. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> (Erişim tarihi: 5 Nisan 2023)

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020d). *COVID-19 rehberi: Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı*. [PDF Belgesi]. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_Rehberi_Genel_Bilgiler_Epidemiyoloji_ve_Tani.pdf. Erişim tarihi: 30 Mart 2023.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2021). *Bakan Koca, Turkovac'ın acil kullanım onayı aldığını açıkladı*. <https://www.saglik.gov.tr/TR,86920/bakan-koca-turkovacinacil-kullanim-onayi-aldigini-acikladi.html> (Erişim tarihi: 15 Nisan 2023)

- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Genel koronavirus tablosu 2022*.
<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (Erişim tarihi: 20 Mart 2023)
- Taban, B., Gürsoy, A., Şenel, E., & Şanlı, T. (2024). *Bakterilerin boyanması ve boyama metotları* [Word dosyası]. Ankara Üniversitesi Ders Notları.
https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/97485/mod_resource/content/0/12.hafta_Bakterilerin%20Boyanmas%C4%B1%20ve%20Metotlar.pdf. Erişim tarihi: 9 Ağustos 2024.
- Tang, Y. W., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. (2020). Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6), e00512-20.
- Tedesco, K. L., & Rybak, M. J. (2004). Daptomycin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(1), 41-57.
- Tekol, S. D. (2020). SARS-CoV-2: Virolojisi ve tanıda kullanılan mikrobiyolojik testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 31(Suppl), 8-12.
- Topçu, A. W., Söyletir, G., & Doğanay, M. (2008). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji* (ss. 294-302, 2126-2149). İstanbul: Nobel Kitabevi.
- Toprak, M. (2003). Rinosinüzitler. 5(2), 81-84.
- Töreci, K. (2003a). Kinolonlar dışında nükleik asit sentezini ve sitoplazma zarını etkileyen antibakteriyeller. *ANKEM Dergisi*, 17(3), 212-215.
- Töreci, K. (2003b). The relationship between antibiotic use and resistance. *Flora*, 8(2), 89-110.

- Tunçbilek, M. (2024). Sefalosporinler. (PDF belgesi). *Ankara Üniversitesi Ders Notları*.https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/210943/mod_resource/content/1/SEFALOSPORiNLER.pdf (Erişim tarihi: 20 Ocak 2024)
- Ulusoy, S. (2024a). Beta-laktam antibiyotikler. (PDF belgesi). *Ege Üniversitesi* <https://infekmed.ege.edu.tr/files/infekmed/icerik/dersnotlari/betalaktam.pdf> (Erişim tarihi: 15 Ocak 2024)
- Ulusoy, S. (2024b). Beta-laktam dışı antibiyotikler. (PDF belgesi). *Ege Üniversitesi*.
<https://infekmed.ege.edu.tr/files/infekmed/icerik/dersnotlari/betalaktamdisi.pdf> (Erişim tarihi: 12 Mart 2024)
- Usluer, G., & Ünal, S. (2010). Linezolid. *ANKEM Dergisi*, 24(Ek 2), 114-118.
- Ustaçelebi, Ş. (1999). Viral hastalıklarda patogenezi ve immünite. In *Temel ve klinik mikrobiyoloji* (ss. 767-773). Güneş Kitabevi.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- Verbist, L. (1990). What and where are the pathogens. *Research and Clinical Forums*, 12, 9-14.
- Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, 76, 14-20.

- Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6), 105948.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269-271.
- Warsi, I., Khurshid, Z., Shazam, H., Umer, M. F., Imran, E., Khan, M. O., ... & Goodson, J. M. (2021). Saliva exhibits high sensitivity and specificity for the detection of SARS-CoV-2. *Diseases*, 9(2), 38.
- Weir, C. B., & Le, J. K. (2023). Metronidazole. In *StatPearls* (Internet). StatPearls Publishing. <https://www.statpearls.com> (Erişim tarihi: 10 Mart 2024)
- Whalen, K. (2018). Opioids. In *Lippincott® illustrated reviews: Pharmacology*. Wolters Kluwer India Pvt Ltd.
- Winter, A. K., & Hegde, S. T. (2020). The important role of serology for COVID-19 control. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), 758-759.
- World Health Organization. (2020a). *Coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19> (Erişim tarihi: 1 Mart 2023)
- World Health Organization. (2020b). *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: Interim guidance, 2 March 2020* (No. WHO/COVID-19/laboratory/2020.4). World Health Organization.
- World Health Organization. (2020c). *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance, 11 September*

2020 (No. WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1). World Health Organization.

World Health Organization. (2023). *Weekly epidemiological update on COVID-19 – 16 March 2023*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--16-march-2023> (Erişim tarihi: 20 Mart 2023)

Yamazhan, T. (2007). Sulfonamidler ve aminoglikozidler. *ANKEM Dergisi*, 21 (Ek 2), 52-56.

Yanık, S. (2003). Klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomaklarda β -laktamaz aktivitesi ve antibiyotiklere direnç durumları (Uzmanlık tezi). *İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, İstanbul.

Yavuz, E. (2020). COVID-19 aşıları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 24(4), 223-234.

Yavuz, S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(9), 611-619.

Yıldız, İ. (2017). Aminoasit antibiyotikler. (PDF belgesi). *Ankara Üniversitesi Ders Notları*.

https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/10743/mod_resource/content/1/Aminoasit%20Antibiyotikler.pdf (Erişim tarihi: 10 Mart 2024)

Yip, M. S., Leung, H. L., Li, P. H., Cheung, C. Y., Dutry, I., Li, D., ... & Jaume, M. (2016). Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Medical Journal*.

- Yu, X., Sun, S., Shi, Y., Wang, H., Zhao, R., & Sheng, J. (2020). SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Critical Care*, 24, 1-4.
- Yüce, A. (2001). Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, 14(2), 41-46.
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., ... & Zhang, Z. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Nature Communications*, 11(1), 1-8.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Öğrenim Bilgileri

İş Deneyimi



