

171450

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

Dr. Esen ÖZMEN

DIYARBAKIR - 2006

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KISALTMALAR.....	2
ÖNSÖZ	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	6
- ÇOĞUL DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER.....	6
- DİRENÇ MEKANİZMALARI.....	19
MATERYAL VE METOD.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	51
SONUÇ.....	56
ÖZET	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

SAM: ampisillin-sulbaktam

AK: amikasin

GM: gentamisin

CRO: seftriakson

CTX: sefotaksim

CAZ: seftazidim

TLC: tikarsillin-klavulanik asit

ATM: aztreonam

CIP: siprofloksasin

CL: kloramfenikol

TE: tetrasiklin

I: imipenem

MER: meropenem

TS: trimetoprim-sulfametaksazol

FEP: sefepim

CEP: sefaperazon

GNB: Gram Negatif Bakteri

ÖNSÖZ

Gram negatif bakterilerde hızla artan antimikrobiyal direnç özellikle biz klinisyenler için büyük problemler oluşturmaktadır. Hastanelerde başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere yoğun antibiyotik kullanımı özellikle bu grup bakterilerde dirençli suşların seleksiyonuna neden olmakta, bu dirençli suşlarla oluşan nozokomiyal enfeksiyonlar artmakta, bunun sonucunda hastanın hastanede kalış süresi, maliyet, morbidite ve mortalite artmaktadır.

Gram negatif bakterilerde oluşan direnç oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, şehirden şehire, hastaneden hastaneye hatta servisten servise farklılıklar gösterebilir. Bundan dolayı her hastanenin kendi direnç oranlarını bilmesi başlanacak ampirik tedavi için gereklidir. Direnç oranları yıldan yıla değişiklik göstereceğinden, sürekli takibi de gerekmektedir. Böyle önemli ve güncel bir konuda hastanemizin durumunu ortaya koymaya yönelik bu çalışmayı yapmanın benim için önemli olduğuna inanıyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları olan Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Fikri Canoruç'a, Dekan Vekilimiz Sayın Prof. Dr. Ramazan Çiçek ve Dekan Yardımcılarımız Prof. Dr. Birsal Baç ve Doç. Dr. Abdurrahman Önen'e, asistanı olmaktan büyük mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Celal Ayaz'a, Değerli Hocam Prof. Dr. Salih Hoşoğlu'na, her konuda desteğini ve anlayışını esirgemeyen, tezimi hazırlamamda bilgileriyle bana büyük katkıları olan Değerli Hocam Doç. Dr. Mehmet Faruk Geyik'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal Çelen'e, annem ve babam başta olmak üzere eşime ve çocuklarım Bora ve Nehir'e teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca asistan arkadaşım Dr. Mehmet Uluğ'a, kliniğimizdeki diğer meslektaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz Uysal Erşen'e, poliklinik hemşiremiz Hülya Turan'a ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esen ÖZMEN

Diyarbakır-2006

GİRİŞ VE AMAÇ

Bakterilerdeki artan antimikrobiyal direnç bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Buna bağlı olarak mortalite ve morbiditedeki artışın yanı sıra tedavi maliyetindeki artış gün geçtikçe daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Özellikle nozokomiyal enfeksiyonlardan GNB'ler önemli oranlarda sorumludur. Çoğu zaman pnömoni, sepsis gibi hayatı tehdit eden önemli enfeksiyonlardan sorumludurlar. Gram negatif enterik bakteriler toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da sıklıkla izole edilmektedir.

Direnç gelişimi tüm antibiyotikler için geçerli olan bir sorundur. Hastanede gelişen enfeksiyonlardan sorumlu olan bakterilerin, hastane dışında gelişen enfeksiyon etkenlerine göre daha dirençli olduğu bilinmektedir. GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç giderek yaygınlaşmakta, tedavi seçimi ve etkinliğinde sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık sonuçları bölgesel olarak değişebilmekte, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin birimleri arasında dahi farklılıklar göstermektedir. Ayrıca antibiyotik kullanım prensiplerine göre yıllar içerisinde oranlar değişmektedir. Bu nedenle belirli aralıklarla duyarlılık testleri yapılarak bölgesel antibiyotik direnç paternleri belirlenmelidir.

Escherichia coli, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Proteus spp.* gibi enterik basiller hem toplum kaynaklı hemde nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilmekte, bunun yanı sıra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi non-fermantatif GNB'ler önemli nozokomiyal enfeksiyon etkenleri olmaktadır. GNB'ler arasındaki çoğul ilaç direnci nedeniyle tedavide kullanılabilecek antibiyotik sayısı giderek azalmakta, tedavi sırasında direnç gelişimi kimi zaman problem yaratmakta ve neredeyse tedavisi imkansız enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Beta laktam antibiyotiklerin çoğu, aminoglikozitler, kinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol,

sulfonamidler ve trimetoprim GNB enfeksiyonlarında kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Özellikle 3. kuşak sefalosporinlerin profilaktik ve ampirik tedavide çok kullanılması başta bu grup olmak üzere çoğu antibiyotiğe direnci artırmaktadır.

Özellikle nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan GNB'lerde antibiyotiklere karşı direnç oranlarının bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmada hastanemizde yatan hastalardan elde edilen klinik örneklerden izole edilen GNB'lerin Türkiye'de klinik kullanımda olan antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeyi ve hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

ÇOĞUL DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

E. coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* hastane enfeksiyonlarında en sık karşılaştığımız GNB'lerdir (1).

Bu bakterilerin genellikle birden fazla antibiyotik grubuna dirençli olmaları (çoğul direnç) tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır (2).

Bu çoğul dirençli sorun oluşturan bakterilerle en sık karşılaşılan ortamlar yoğun bakım üniteleridir. 1970'li yıllarda başlayan Gram negatif mikroorganizmalardaki direnç sorunu, günümüzde oldukça ciddi boyutlara ulaşmıştır. Yapılan çalışmalarda direnç sorunlarının antibiyotik kullanımı ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (3,4).

Escherichia coli

E. coli'nin doğal yaşama ortamı, insan ve hayvanların barsaklarıdır. Barsaklardaki Gram negatif aerobik bakterilerin en büyük kısmını oluştururlar. *E. coli* hastane ortamında güç yaşayan bakteri olduğundan, bu bakteriye bağlı nozokomiyal enfeksiyonların çoğu endojendir ve barsak florasından köken almaktadır (2).

E. coli üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ), bakteriyemi, turist ishali, yeni doğan menenjit gibi toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir. Pnömoni gibi klinik tablolarda da etken olabilir (5).

E. coli, nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir etkidir. ÜSİ'lerde en sık rastlanan etkidir ve nozokomial sepsislerin yaklaşık % 15'inin etkeni *E. coli*'dir. *E. coli*'nin neden olduğu diğer enfeksiyonlar arasında cerrahi alan enfeksiyonları, intra abdominal abseler, peritonit ve pnömoni sayılabilir. Genellikle bu enfeksiyonlar sekonder bakteriyemi ile birliktedir. Bağışıklığı kırılmış hastalarda, primer bakteriyemi

etkeni olarak da karşımıza çıkabilirler. Nöroşirürji sonrası oluşan nozokomial Gram negatif basil menenjitinde en sık izole edilen bakterilerdir (6,7).

Hastane kökenli *E. coli*'lerde direnç problemi giderek büyümektedir. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır (8,9).

Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyon etkeni *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) yapımı oranı % 0-27 arasında değişmektedir. Plazmid kontrolünde yapılan bu enzime sahip olan bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler (10,11).

E. coli'de aminoglikozidlere duyarlılık hastane kökenli izolatlarda % 76.8-% 89.0 arasında değişmektedir. Aminoglikozidlere dirençte en çok rol oynayan enzimler AAC(3)-II, AAC(6')-I ve AAC(6')-IV olarak saptanmıştır (11,12).

Ülkemizde 1998 yılında siprofloksasin direnci, hastane kökenli *E. coli* suşlarında % 20 düzeyinde saptanmıştır (11). *E. coli*'de direnç mutasyonları GyrA'nın amino terminalinde kinolon direncini belirleyen bölge (QRDR) olarak tanımlanan 67. ve 106. aminoasitler arasında oluşmaktadır. Bunun sonucunda, enzimin kinolona bağlandığı bölgede değişim oluşmakta ve enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Sadece GyrB'deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir. ParC mutasyonları yüksek düzeyde dirençli mutantlarda gösterilmiştir (11,13).

E. coli'nin antibiyotiklere çoğul dirençli (multiple antibiotic resistant) Mar mutantları tetrasiklin, kloramfenikol, penisilinler, sefalosporinler, puromisin, nalidiksik asit, rifampin ve florokinolonlara dirençlidir. Bu mutantlarda bir transkripsiyon aktivatörü olan

MarA'nın ifadesi artmakta, bu da sonuçta OmpF'nin miktarında azalmaya yol açmaktadır. Sadece OmpF azalmasının direnç için yeterli olmayıp enerjiye bağımlı bir pompa sisteminin de bulunduğu gösterilmiştir. Bu da AcrAB membran efluks pompasıdır. Bu pompanın *E. coli*'nin beta laktamlara karşı direncinde de etkili olduğu saptanmıştır (13).

Klebsiella spp.

Klebsiella türleri doğada, insan ve hayvanların bağırsaklarında oldukça yaygındır. *Klebsiella* türleri insan dışkıında % 5-38, nazofarenkste ise % 1-6 oranında bulunur. Genellikle bu bölgelerde floranın geçici üyeleri olarak kabul edilirler. *K. pneumoniae* özellikle alkolizm, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum sistemi savunmasını bozan ciddi alta yatan hastalığı olan hastalarda nekrotizan lobar pnömoniye neden olur (5,14).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL pozitif *Klebsiella* türlerinin kolonize olması ve enfeksiyon oluşturmada çok önemli bir risk faktörüdür. YBÜ'lerde sağlık personelinin elleri aracılığı ile hastadan hastaya geçişi önemli bir bulaş yoludur. Hastanede kalma süresinin uzamasına bağlı olarak kolonizasyon oranları artmaktadır (14,15).

K. pneumoniae, nozokomiyal enfeksiyonların önemli etkenlerinden biridir. Nozokomiyal enfeksiyonlarda sık karşılaşılan *Klebsiella* türlerinden biri de *Klebsiella oxytoca*'dır (7,16).

Yapılan bir çalışmada nozokomiyal ÜSİ'lerin % 9'unda ve primer bakteriyemilerin % 14'ünde etken olarak bulunmuştur. *Klebsiella* türleri, nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık % 8'inden sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonları oluşturan en yaygın odaklar; üriner sistem, alt solunum yolu, safra yolları ve cerrahi alandır (5).

Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef

molekölde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır (8,9).

TEM ve SHV tipi beta laktamazların mutasyonları ile oluşan GSBL'ler, ilk olarak 1982 yılında bu bakterilerde tanımlanmıştır. Bu enzimlerin yapımı plazmid aracılığı ile kontrol edilmekte ve sıklıkla aminoglikozidleri modifiye eden enzimleri kodlayan direnç genleri ile kombinasyon halinde bulunmaktadır (7,17).

Kinolon direnci ile GSBL üretimi arasında da güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmid kontrolünde yapılan bu GSBL enzimini yapan bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidirler. GSBL pozitif izolatların yaklaşık % 40'ı, in vitro çalışmalarda en azından bir üçüncü kuşak sefalosporine duyarlı görünmektedir. Bu duyarlılık farklılığı, üçüncü kuşak sefalosporinlerin beta laktamazların hidrolizine karşı koymadaki ve bakteri içine geçme hızlarındaki farklılıklardan kaynaklanır. Ayrıca GSBL yapan bu suşlarda sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşı da yüksek direnç oranları saptanmıştır (10).

Avrupa'da yapılan ve 35 YBÜ'yü içeren bir çalışmada, GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarının % 63'ü piperasilin-tazobaktama dirençli bulunmuştur. Bu mikroorganizmalar birden çok beta laktamaz yaparak tazobaktam veya klavulanat gibi beta laktamaz inhibitörlerinin yaptığı inhibisyona karşı koymaktadırlar. Sefalosporinler için minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) inokulum artışına paralel olarak artar. Sefepim ve piperasilin-tazobaktam MİK değeri de bu inokulum artışından etkilenir. Son zamanlarda karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşları da bildirilmiştir (15).

Ülkemizde GSBL sentezleyen *Klebsiella spp.*'ler ilk kez 1992 yılında Gür ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (18). 1998 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım kökenli *Klebsiella spp.* suşlarında seftazidim direnci % 67 olarak

bulunmuş ve seftazidim dirençli bu suşların % 55.7'sinde GSBL pozitifliği saptanmıştır. Seftazidim dirençli suşlarda imipenem, sefepim, piperasilin-tazobaktam, amikasin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılığı sırasıyla, % 92.8, % 57.5, % 30.5, % 20.4, % 66.9 ve % 66.1 olarak bulunmuştur (11). 1998 yılında yapılan çok merkezli bir başka çalışmada ise, *Klebsiella spp.*'lerde GSBL pozitifliği %33-86 arasında saptanmıştır (10).

Klebsiella spp.'lerde aminoglikozidlere duyarlılık hastane kökenli izolatlarda % 33.7-44.2 arasında değişmektedir. Aminoglikozidlere dirençte ise en çok rol oynayan enzimler AAC(3)-II, AAC(6')-I ve AAC(6')-IV olarak saptanmıştır (11,12).

Enterobacter spp.

Enterobacter türleri toprakta, suda, bitkilerde, süt ürünlerinde ve ayrıca insan ve hayvanların kalın bağırsaklarında ve dışkılarında bulunurlar. *Enterobacter* cinsi, toplum kökenli enfeksiyonlarda da etken olarak karşımıza çıkmakla birlikte, bu mikroorganizma ile oluşan enfeksiyonların büyük bir kısmı nozokomiyal enfeksiyondur (19).

Enterobacter cinsi içerisindeki türler arasında insanlardaki enfeksiyonlardan en sık sorumlu tutulanlar *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'dir (17,20).

Enterobacter agglomerans (*Pantoea agglomerans*) kontamine intravenöz (IV) sıvılardan kaynaklanan epidemilere neden olur ve ayrıca IV uyuşturucu kullananlarda "cotton fever" adı verilen ateşli klinik tablodan sorumludur (5,21).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1976-1989 yılları arasında saptanan hastane kaynaklı bakteriyemilerdeki *Enterobacter* türlerinin oranı % 5-7 olarak bulunmuştur. Yoğun bakım birimlerinde ise solunum yolları, cerrahi alan, üriner sistem ve bakteriyemilerden en sık izole edilen mikroorganizmalardan biri olarak bildirilmiştir (22).

Enterobacter türleri, ülkemizde de hastane Enfeksiyonlarında ve toplum kökenli enfeksiyonlarda nadir olmayarak soyutlanmaktadır. Uzun ve arkadaşları 1983-1989 yılları arasında hastane kökenli ve toplum kökenli bakteriyemilerde *Enterobacter* türlerini GNB'ler içinde ikinci sırada saptamışlardır (23).

Yapılan çalışmalarda genellikle Gram negatif çomaklar arasında *E. coli* ve *K. pneumonia*'dan sonra klinik örneklerden en sık soyutlanan bakteridir (24). Bakteriyemi oranı üniversite hastanelerinde ve özellikle kanser merkezleri gibi hastanelerde diğer hastanelere göre 2-3 kat yüksektir (25,26). Bakteriyemi yenidoğan ve yaşlılarda daha sıktır. Bildirilen raporların çoğunda *Enterobacter cloacae* en sık izole edilen enterobakter türüdür. Enterobakter bakteriyemisi %14-53 oranında polimikrobiyaldir. *E. coli* ve *Klebsiella* türleri ile karşılaştırıldığında daha sık polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde ortaya çıkmaktadır (27,28).

Bakteriyemi için en önemli risk faktörü altta yatan ciddi bir hastalığın olmasıdır. Hemen hemen tüm araştırmacılar, önceden antibiyotik kullanımının bakteriyemiye eğilim yaratan bir etmen olduğunu ortaya koymuşlardır ve bu antibiyotikler arasında beta laktam grubu antibiyotikler ve aminoglikozidler en sık bildirilenler arasındadır (19).

Enterobacter agglomerans kökenleri ampisilin, sefalotin ve sefoksitine duyarlı iken, *E. cloacae* ve *Enterobacter aerogenes* bu üç antibiyotiğe dirençlidir. Bu dirençlilik kromozomal olarak sentezlenen tip 1 indüklenebilir beta laktamazlardan kaynaklanmaktadır, ikinci kuşak sefalosporinler de *E. cloacae* ve *E. aerogenes* üzerine çok etkili değildir (19,29).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere, geniş spektrumlu penisilinlere ve aztreonama karşı oluşan dirençteyse, bu antibiyotiklerle tedavi sırasında ortaya çıkan ve kromozomal olarak yapılan tip 1 beta laktamaz enzimini sürekli olarak yüksek düzeyde sentezleyen konstitütif mutantlar rol oynarlar. Ayrıca plazmid aracılığı ile sentezlenen beta laktamaz enzimleri de beta laktam grubu antibiyotiklere dirençte rol oynarlar. Beta laktam grubu antibiyotikler

içinde *Enterobacter* türlerine en etkili olanlar sefepim gibi dördüncü kuşak bir sefalosporin ve karbapenemlerdir. *E. cloacae*'de kromozomal olarak yapılan, sefoksitin ve karbapenemle indüklenen karbapenemaz da bildirilmiştir. *Enterobacter* türlerinde aminoglikozid direnci enzim aracılığı ile inaktivasyon şeklindedir (19).

Proteus spp.

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesidir. *Proteus* cinsi suda, toprakta ve dışkıda bulunur. *Proteus* cinsi dört tür içerir. Bunlar *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus myxofaciens* ve *Proteus penneri*'dir. *Proteus* türleri flagella sayısının çok olması ve buna bağlı olarak aşırı hareketli olması nedeniyle katı besi yeri yüzeyinde konsantrik halkalar oluşturarak yayılma özelliği gösterir ve karakteristik kokuları (yanık, pişik kokusu gibi) vardır (30).

P. mirabilis ve *P. vulgaris* sıklıkla üriner sistem ve yara enfeksiyonlarına neden olurlar. *P. mirabilis* komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında % 10 a ulaşan oranlarda etken olarak saptanabilmektedir. *P. vulgaris* bağışıklığı kırılmış ve uzun süre antibiyotik alan hastalarda da etken olarak karşımıza çıkmaktadır (30,31). *P. mirabilis* kökenleri genellikle ampisillin ve sefalosporinlere duyarlı iken *P. vulgaris* kökenleri dirençlidir. İndol pozitif proteus türlerinde indüklenabilir tip I beta-laktamaz mevcuttur (30,32). Erdemoğlu ve ark.'ları 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada 230 *Proteus* kökeninin 182'sinin (% 79,1) beta-laktamaz enzimi yaptığını saptamışlardır (33). *P. mirabilis* kökenleri, indol pozitif *Proteus* türleri kadar dirençli olmasalarda, her geçen gün direnç oranları artmaktadır. İndol pozitif *Proteus* türlerinde aminoglikozid direncinin gittikçe arttığı gözden kaçırılmamalıdır (31).

Pseudomonas spp.

Doğada ve hastanelerde (özellikle nemli ortamlarda) yaygın olarak bulunur. İnsanların normal florasında bazen bulunabilir. Hastane dışındaki sağlıklı insanlarda

kolonizasyon prevalansı kısmen düşüktür. Ciltte % 0-2, burun mukozasında % 0-3.3, nazofarenkste % 0-6.6 ve dışkıda % 2.6-24.0 oranında bulunabilir. Hastaneye yatıştan sonra kolonizasyon oranlarında ciddi bir artış olmaktadır. Hastanede yatan hastalarda bu oran ortalama % 18'e ve gastrointestinal sistem cerrahisi geçiren hastalarda ise % 73'e kadar çıkabilir. Bu artış özellikle ciddi yanıkları olan hastaların cildinde, mekanik ventilasyon desteğindeki hastaların alt solunum yollarında, kanser kemoterapisi alan hastaların gastrointestinal sisteminde veya antibiyotik alan hastalarda ise yaygın şekilde olmaktadır (34,35).

Pseudomonas aeruginosa primer olarak nozokomiyal bir patojendir. ABD'de bulunan Ulusal Hastane Enfeksiyonlarını İzleme Servisi (NNIS)'nin 1990-1996 yılları arasındaki nozokomiyal enfeksiyon verilerine göre; pnömonilerde ikinci sırada, ÜSİ'lerde üçüncü, cerrahi alan enfeksiyonlarında dördüncü ve bakteriyemilerde yedinci sırada izole edilen bir bakteridir. Tüm nozokomiyal enfeksiyonlarda ise beşinci sırada (tüm izolatların %9'u) izole edildiği bildirilmiştir (35).

Tıbbi cihazlar üzerinde, hastane ortamında ve dezenfektanlar içinde yaşamını devam ettirebilir. Mekanik ventilasyon ve devrelerinin kontaminasyonu nekrotizan pnömoni ile sonuçlanabilir. Diabetes mellituslu hastalarda malign otitis eksternaya yol açabilir (34).

Çoğu *P. aeruginosa* enfeksiyonunda belirti ve bulgular nonspesifiktir ve tutulan organla ilişkilidir. Bazen ultraviyole floresans ile yara, yanık veya idrarda verdoglobin (hemoglobinin yıkım ürünü) veya floresans veren pigment saptanabilir. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu sepsiste cildin hemorajik nekrozu sıklıkla oluşur ve ektima gangrenozum adı verilen, püy içermeyen ve etrafı eritem ile çevrili lezyonlar görülür. Ektima lezyonlarından yapılan Gram boyalı incelemede bakteri görülebilir ve lezyondan alınan örnekte üretilir (35).

P. aeruginosa onkoloji, hematoloji, yanık, cerrahi ve YBÜ'lerde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan enfeksiyonlar oluşturmaktadır (34). Çapraz kontaminasyon ile hastadan hastaya geçiş bakterinin hastane ortamında yayılmasında en önemli etmenlerden biridir (36).

P. aeruginosa birçok antibiyotiğe dirençlidir. Bu çoğul dirençten sorumlu en önemli mekanizma antibiyotiğe karşı bakteriyel dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa sistemi ile antibiyotiğin dışarı atılmasıdır (35). *P. aeruginosa*'da indüklenabilir kromozomal AmpC tipi beta laktamaz mevcuttur. Bu beta laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere dirençte önemli rol oynarlar. MexAB-OprM aktif pompa sisteminin aktivasyonu; florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve meropeneme direnç gelişimine neden olabilir. MexCD-OprJ ve MexEF-OprN pompa sisteminin aktivasyonu florokinolonlara ve bazı beta laktamlara, MexXY-OprM aktivasyonu ise aminoglikozidlere karşı direnç gelişimine neden olabilir. Florokinolon ve beta laktamlara direnç gelişiminde permeabilite mutasyonları da önemli rol oynamaktadır. Mutasyona bağlı olarak permeabilitede azalma, karbapenemlere direnç gelişiminde önemlidir ve burada OprD porin kaybı söz konusudur. OprD porini, karbapenemleri içeri alan fakat diğer beta laktamları içeri almayan bir özelliğe sahiptir. OprD kaybı imipenem direncine ve meropeneme duyarlılık azalmasına yol açar. MexEF-OprN aktivasyonu OprD porin kaybına neden olur ve florokinolonlar bu pompa sistemini aktive ederler. *P. aeruginosa*'da birçok kazanılmış beta laktamaz ve aminoglikozid modifiye edici enzim tanımlanmıştır. En sık saptanan beta laktamazlar PSE-1 ve PSE-4'tür. PER-1 ve OXA gibi GSBL'ler, ülkemizdeki *P. aeruginosa* suşlarında saptanmışlardır. PER-1'in ülkemizdeki hastane kökenli izolatlarda görülme oranı %10 civarındadır. *P. aeruginosa*'da saptanmış olan IMP ve VIM gibi metallo beta-laktamazlar; penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize ederler, fakat aztreonama etkisizdirler. Karbapenem direnci için aynı zamanda OprD porin kaybı

gereklidir. *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci primer olarak OprD2 porin kaybı sonucu olur (37).

Acinetobacter spp.

Asinetobakterler, moraksella ve psikobakterlerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde bulunan kısa, tombul, daha çok kokkoid formda Gram negatif çomaklardır. DNA hibridizasyon çalışmalarına göre *Acinetobacter* genusu heterojen özellik gösterir. DNA-DNA homolojisine göre şimdiye kadar 19 genomik grup saptanmıştır. *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, genomik tür 3 ve 13TU arasında benzerlik mevcuttur. Bundan dolayı birçok araştırmacı grubu tarafından *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks olarak tanımlanmıştır. *A. baumannii* nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan genomik türdür. *Acinetobacter lwoffii* ve *Acinetobacter johnsonii* de *A. baumannii*'den sonra en sık karşılaşılan türlerdir (38,39).

Acinetobacter türleri toprakta ve suda bulunurlar. Vücudun koltuk altı, kasıklar, parmak araları gibi nemli bölgelerinin florasında yer alırlar. Sağlıklı kişilerin yaklaşık % 25'i normal floralarında bu bakterileri taşırlar. Bazen sağlıklı kişilerin oral kavitesinde ve solunum yollarında da bulunur. Ancak yine de sağlıklı kişilerde taşıyıcılık hastanede yatanlara göre oldukça azdır (39,40).

Hastane çevresinde kalıcı özellik gösterirler. Hastane ortamında birçok farklı materyalden izole edilmişlerdir. Kolonize hasta mevcut değilken hava yoluyla kontaminasyon nadirdir, ancak kolonize veya infekte hastaların çevresindeki respiratör gibi cihazların ve havanın kontamine olabileceği bildirilmiştir. Kolonize kişinin taburcu edilmesinden 13 gün sonra çevre kontaminasyonu gösterilmiştir. Yatak eşyalarının bu bakterinin çevre kontaminasyonu ve kalıcılığında önemli rol oynadığı görülmektedir. Kuru ortamda uzun süre canlılığını koruyabilen bir bakteridir (39).

A. baumannii, nozokomiyal enfeksiyonlarda geniş bir spektrumda etken olarak karşımıza çıkar. Bu enfeksiyonlar; bakteriyemi, menenjitler, ÜSİ'ler ve hastane kökenli pnömonidir (40,41).

Üçüncü kuşak sefalosporinler, üredopenisilinler, aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması ile *Acinetobacter* türleri antibiyotiklere dirençli hale gelmiştir. *A. baumannii* en dirençli türdür. *A. lwoffii*, *A. johnsonii* ve *Acinetobacter junii* gibi türler genellikle daha duyarlıdır. Karbapenemler *Acinetobacter* türlerine en etkili antibiyotikler olarak görünmekle birlikte, direnç oranları giderek artmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının karbapenem dirençli suşların ortaya çıkmasıyla anlamlı olarak birlikteliği gösterilmiştir (42).

Sulbaktam, *Acinetobacter* türleri üzerine bakterisidal etkilidir. Beta laktam antibiyotikle kombine edilmiş sulbaktam (sefoperazon + sulbaktam, ampisilin + sulbaktam) tedavide iyi bir alternatiftir. Polimiksinlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Kinolonlara karşı gelişen direnç ciddi boyutlara ulaşmıştır ve kinolon kullanımının seçici baskısı, bu direnç gelişiminde önemli rol oynamaktadır (38,40).

Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde beta laktamaz yapımı, penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik veya dış membran proteinleri içinden hücre içine girişte azalma sorumludur. Genellikle penisilinleri etkileyen TEM-1, TEM-2 ve CARB-5 gibi beta laktamazlara sahiptir. Sefalosporinleri etkileyen 4 farklı *Acinetobacter* kromozomal enzimi (ACE 1-4) beta laktamlara direnç gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (40).

Dünya'da *Acinetobacter* türleri arasında GSBL'ye bağlı direnç hemen çok az bildirilmektedir. Ülkemizde ise hastane kökenli izolatların % 40'ında PER-I(GSBL) türü direnç bulunmaktadır. Bunun önemi ise, bu tür izolatların ampisilin ve sefoperazonun sulbaktam ile kombinasyonlarına dirençli hale gelmesidir (37).

Aminoglikozidlere direnç gelişiminde temel olarak enzimatik modifikasyon sorumludur. GyrA ve parC genlerindeki mutasyonlar ise, kinolonlara karşı direnç gelişiminde en önemli mekanizmalardır (40).

Karbapenemlere etkili olan enzimler ise ARI-1 (*Acinetobacter* rezistant imipenem) ve ARI-2 enzimleridir. Karbapenemleri inaktive eden bir metallo-beta laktamaz enzimi varlığı da gösterilmiştir (40,43).

Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia

Her iki bakteri; suda, toprakta, bitkilerde, hayvanlarda ve çürümüş organik maddelerde bulunabilirler. Hastane ortamında musluklardan, distile sudan, nebulizerlerden, su banyolarından, diyaliz makinelerinden, kontamine dezenfektanlardan ve çeşitli tıbbi cihazlardan izole edilmişlerdir. Nozokomiyal *S. maltophilia* enfeksiyonlarında dezenfektan solüsyonlar ve hastane suyu çok önemli iki kaynaktır. *S. maltophilia* epidemilerinde çapraz kontaminasyondan çok antibiyotik baskısı altında seçilen suşlara maruz kalım söz konusudur. *B. cepacia*'nın kistik fibrozlu hastalara, bu bakteri ile kolonize hastalardan yakın temas ile geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca çevreden geçiş de söz konusudur. *S. maltophilia* ve *B. cepacia* ile oluşan enfeksiyonlar, yüzeysel bir enfeksiyondan derin ve yaygın bir enfeksiyona kadar oldukça geniş bir spektrumda karşımıza çıkarlar. Solunum sistemi her iki bakteri içinde en yaygın izolasyon yeridir ve genellikle bu kolonizasyonu gösterir. *S. maltophilia* pnömonilerinde mortalite oldukça yüksektir. *S. maltophilia* ve *B. cepacia*'nın neden olduğu bakteriyemilerin insidansında son 20 yılda önemli artış gözlenmiştir. *S. maltophilia* bakteriyemisini izleyen metastatik selülit, dissemine mantar enfeksiyonunu taklit edebilir ve çevresinde ve uzak bölgede selülitte birlikte olan nodüller cilt lezyonları şeklinde ortaya çıkar (44).

S. maltophilia'nın özellikle karbapenemlerin yoğun olarak kullanıldığı ünitelerdeki görülme sıklığında artış söz konusudur. *S. maltophilia*, antipsödomonal etkili beta

laktamlara, aminoglikozidleri de içeren birçok antibiyotiğe dirençlidir. Metallo beta laktamazları ile karbapenemlere ve diğer beta laktam antibiyotiklere direnç gösterir. Trimetoprim (TMP)-sülfametoksazol (SMX) bu bakteriye karşı etkilidir. Ciddi *S. maltophilia* enfeksiyonların tedavisinde, TMP-SMX + tikarsilin-klavulanat veya üçüncü kuşak sefalosporin ya da TMP-SMX + minosiklin + tikarsilin-klavulanat kombinasyonu kullanılabilir (9).

B. cepacia'nın hemen hemen tüm suşları penisilin, ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidlere dirençlidir. TMP-SMX, kloramfenikol, minosiklin, üreidopenisilinler, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, temosilin, imipenem, meropenem, sulbaktam, fosfomisin ve siprofloksasinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Bazı suşların karbapenemaz yaptığı saptanmıştır (9,45).

DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakteriler er ya da geç antibiyotiklere karşı direnç kazanmaktadırlar. Antibiyotiklere direnç, hem hasta hem de hekim için bazı sorunları beraberinde getirmektedir. Antibiyotiğe dirençli bir bakteri ile infekte olan kişilerin tedavi süreleri, dolayısıyla hastanede yatış süreleri, duyarlı bir bakteri ile infekte olan kişilere göre daha uzun olmaktadır. Dirençli bir bakterinin etken olduğu enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı, duyarlı bir bakterinin etken olduğu enfeksiyonlardaki oranın iki katı fazladır. Ayrıca, antibiyotik direnci, hastalarda daha toksik, daha geniş spektrumlu ya da daha pahalı olan antibiyotiklerin kullanımına yol açmaktadır (46,47).

Antibiyotik direncinin biyokimyasal mekanizmaları:

Bakterilerin antimikrobik ilaçlara karşı gösterdiği direnç mekanizmaları üç grup altında toplanabilir:

1. İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması
 - a. Reseptörün afinitesinde azalma olması
 - b. İlaçtan etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması
2. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi
3. Hücreye giren ilaç miktarının azaltılması
 - a. Permeabilitenin azaltılması
 - b. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması

(46,47)

Bir bakteri, bu mekanizmalardan bir kaçını aynı anda kullanarak farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere direnç kazanabilmektedir. En sık gözlenen direnç mekanizmaları ve etkilenen antibiyotikler Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Antimikrobik ilaçlara karşı dirençte gözlenen en önemli mekanizmalar (47)

Direnç tipi ve antimikrobik grubu	Özgül direnç mekanizması
HEDEF DEĞİŞİKLİĞİ	
Aminoglikozidler	Ribozomal proteinlerde değişiklik
Beta laktam antibiyotikler	PBP'lerde değişiklik yada yeni bir PBP sentezi
Eritromisin ve Klindamisin	Ribozomal RNA' nın metilasyonu
Kinolon grubu antibiyotikler	DNA girazda değişiklik
Rifampin	RNA Polimerazda değişiklik
Sulfonamidler	İlaçtan etkilenmeyen yeni bir dihidropteroat sentetaz sentezi
Trimetoprim	İlaçtan etkilenmeyen yeni bir dihidrofolat redüktaz sentezi
Tetrasiklin	Ribozomların ilaçtan korunması
Vankomisin	Hücre duvarındaki peptidde değişiklik
ENZİMATİK İNAKTİVASYON	
Aminoglikozitler	AAC*; ANT**; APH***
Beta laktamlar	Beta laktamaz
Kloramfenikol	Asetiltransferaz
İLAÇ GİRİŞİNİN AZALTILMASI	
Geçirgenlikte azalma	
Beta laktam antibiyotikler, kloramfenikol, kinolonlar, tetrasiklin, trimetoprim	Dış membran proteinlerinde değişiklik
Aktif pompalama	
Eritromisin	Yeni bir membran transport sistemi
Tetrasiklin	Yeni bir membran transport sistemi

*AAC: asetiltransferaz, **ANT: nükleotidiltransferaz,***APH: fosfotransferaz

Antibiyotik direncinin genetik mekanizmaları

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu intrinsik (doğal) direnç olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, bir çok Gram negatif bakteri vankomisin ve metisiline, enterokoklar ise sefalosporinlere duvar yapıları nedeniyle intrinsik (doğal) olarak

dirençlidir (46). Aminoglikozidlerin hücre membranından transportu oksijene bağımlı, enerji gerektiren bir olay olduğundan, oksidatif fosforilasyonun olmadığı zorunlu anaerop mikroorganizmalarda ilacın hücreye alınması sırasındaki enerji gerektiren evreler kullanılamaz ve yeterli miktarda ilaç hücre içine giremez, bu nedenle de anaerop mikroorganizmalara karşı aminoglikozid antibiyotikler etki gösteremezler (48). Çeşitli GNB'lerin doğal olarak dirençli olduğu antibiyotikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çeşitli GNB'lerin doğal olarak dirençli olduğu antibiyotikler (49)

Bakteri	Doğal dirençli olduğu antibiyotik
<i>Enterobacteriaceae</i> 'ların tümü	Penisilin G, glikopeptitler, fusidik asit, makrolidler, klindamisin, linezolid, streptograminler, mupirosin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampisillin, amoksisilin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	birinci kuşak sefalosporinler Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, ikinci kuşak sefalosporinler, sefotaksim, seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim
<i>Burkholderia cepacia</i>	Ampisillin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler, kolistin, aminoglikozidler
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Tikarsilin-klavulanik asit dışındaki tüm beta-laktamlar, aminoglikozidler
<i>Flavobacterium</i>	Ampisilin, amoksisilin, birinci kuşak sefalosporinler
<i>Salmonella spp.</i>	Sefuroksim (in vitro olarak aktif,

	in vivo olarak değil)
<i>Klebsiella spp,</i> <i>Citrobacter diversus</i>	Ampisillin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin
<i>Enterobacter spp,</i> <i>Citrobacter frundii</i>	Ampisillin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefoksitin
<i>Morganella morganii</i>	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, kolitsin, nitrofurantoin
<i>Providencia spp.</i>	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, gentamisin, netilmisin, tobramisin, kolitsin, nitrofurantoin
<i>Proteus mirabilis</i>	Kolitsin, nitrofurantoin
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampisilin, amoksisilin, sefuroksim kolitsin, nitrofurantoin
<i>Serratia spp.</i>	Ampisilin, amoksisilin amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim, kolitsin
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin, birinci kuşak sefalosporinler
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	Trimetoprim

Kazanılan direnç ise ya DNA' daki mutasyonlar, ya da yeni bir DNA edinilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar genellikle kromozomal DNA'da oluşmaktadır;

örneğin streptomisin, rifampin ve florokinolonlara karşı gelişen direnç bu yolla olmaktadır, ancak, mutasyonların plazmid veya transpozonlar üzerindeki genlerde de oluşabildiği artık bilinmektedir (46,50).

a. Kromozomal direnç: Bu tip direnç, kromozomda bir spontan (kendiliğinden) mutasyon oluşması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bakteri hücresinin metabolik ara ürünleri ve bazı çevresel faktörlerle oluşabilen spontan mutasyonlar sonucunda hücrelerin ilaca geçirgenliği azalabilir ya da ilacın hedefinde değişiklik olabilir. Ortamda antibiyotik bulunduğunda, duyarlı mikroorganizmalar baskılanacağı için ilaca dirençli olanlar yararına bir seleksiyon oluşacaktır. Ancak spontan mutasyon oluşma olasılığı normal koşullarda çok düşüktür. Bir bakteri hücresinde tek bir genin kendiliğinden mutasyona uğrama oranı, her hücre bölünmesinde 10^{-5} ila 10^{-10} civarındadır ve bu nedenle klinikte bu tip direnç nadirdir (51). Buna karşın, bazı antibiyotiklerde, örneğin, rifampin için bu oran daha yüksektir (10^{-5} - 10^{-7}) ve bu nedenle tedavide tek başına kullanıldığında rifampine dirençli mutantlar çıkmakta ve tedavi başarısız olmaktadır (52).

b. Plazmidlere bağlı direnç: Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak replike olan, kromozom dışı genetik elementlerdir. Klinikte görülen direnç daha çok plazmidlere bağlıdır. R-plazmidi adı verilen direnç plazmidleri, sayıları 10'a varabilen farklı antibiyotiğe karşı direnç genlerini taşımaktadır. R-plazmidi içeren bakteriler bu özelliklerini duyarlı bakterilere aktararak onların dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (50,51). Bulaşıcı tipteki bu direnç, daha çok antibiyotiği inaktive eden veya hücrenin geçirgenliğini değiştiren enzimlerle olmaktadır (52). Antibiyotik kullanımı, direnç genlerini taşıyan bakteriler yararına bir seleksiyona yol açmakta, özellikle hastaneler gibi, antibiyotik kullanımının yoğun olduğu yerlerde dirençli bakteriler artış göstermektedir.

c. Transpozonlara bağlı direnç: Transpozonlar, bir DNA molekülünden diğerine geçebilen DNA dizileridir. Bunların plazmidlerden farkı, bağımsız olarak replike olmamalarıdır. Bu nedenle, kromozom veya plazmid içinde bulunmakta, bunlar arasında yer değiştirebilmektedir. Son yıllarda

bazı transpozon veya plazmidlerde "integron" adı verilen ve yeni genlerin kazanılmasını sağlayan genetik yapılar bulunduğu gösterilmiştir. Bir bakterinin çok kısa bir süre içinde birçok antibiyotiğe birden "çoğul dirençli" duruma gelişinde bu elementlerin rolü olduğu anlaşılmıştır (50,51).

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktam antibiyotikler, bakterilerde hücre duvarının yapımını engellemektedir. Bu antibiyotiklerin hedefi, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden "penisilin bağlayan proteinler" (PBP) dir. Beta-laktam antibiyotikler bu enzimlerle bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanmasını engellemekte, böylece duvar sentezi inhibe olmakta ve bakteri lizise uğramaktadır (53,54). Bakterilerde Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç yolla gelişebilmektedir:

i. PBP'lerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin hedefine bağlanmasının engellenmesi

PBP'lerdeki değişiklikler PBP' nin Beta-laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya B-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir (47). Bunların tümü kromozomal mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. PBP'lerdeki değişiklikler ile oluşan direnç bazı Gram-pozitif koklarda ve *Pseudomonas*'ta gözlenmektedir. *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae*'de gözlenen penisilin direnci bu mekanizma ile oluşmaktadır (50,55). Metisiline dirençli *S.aureus*'da gözlenen direnç mekanizması da bu tiptir. Duyarlı *S.aureus* suşlarında PBP 2 ve PBP 3, peptidoglikan sentezinde rol oynayan proteinlerdir. Metisiline dirençli suşlarda ise bunlara ek olarak PBP 2' (PBP 2a) bulunmaktadır. Kromozomdaki *mecA* geninden sentezlenen bu yeni protein PBP 2 ve PBP 3'ün işlevini yürütebilmekte, ayrıca tüm Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç göstermektedir (56). Metisiline dirençli *S.aureus* suşları tüm dünyada hastane epidemilerine yol açmaktadır. Son yıllarda çeşitli direnç determinantlarını

taşıyan transpozonların integrasyonu sonucunda metisilin ile birlikte bir çok antibiyotiğe çoğul dirençli *S.aureus* suşları ortaya çıkmıştır (56).

ii. ***Dış membran proteinlerinde (OMP) oluşan değişiklikler ile ilacın hücre içine girişinin önlenmesi***

GNB'lerde Beta-laktam molekülleri dış membranı OMP (outer membrane protein) adı verilen, porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla geçmektedir. Porinlerin özellikleri ve sayıları ile antibiyotığın özellikleri (yük,çözünürlük, büyüklük) hücre içine giriş hızını belirlemektedir. Porin eksikliği olan *Enterobacteriaceae* mutantları klinikte nadirdir; büyük olasılıkla bunların besinleri almasında yada yüzeylerinin değişmesi sonucu memeli hücrelere tutunmalarında da bozukluk olmaktadır (55). Geçirgenliğin azalmasına bağlı olan direnç özellikle enzimatik direnç ile birlikte ise önemli düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Klinikte nadir olmakla birlikte son yıllarda özellikle imipeneme dirençli olan *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem antibiyotiklerin kullandığı OprD kanalının eksik olduğu saptanmıştır (55,57). Ancak bu direnç sadece OprD eksikliği kromozomal Beta-laktamazlar ile birlikte ise ortaya çıkmaktadır (57). Son yıllara kadar karbapenem dışındaki Beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte de bu proteinlerin rolü olduğu düşünülmekte iken *P. aeruginosa*'da Beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşmasına yol açan bir "aktif pompalama" mekanizması tanımlanmıştır. Bu mekanizmada genetik olarak farklı, her biri üç proteinden oluşan en az dört farklı sistem bulunmaktadır. Stoplazmik membran proteini MexB, MexD veya Mex F'nin enerjiye bağımlı bir pompa olarak iş gördüğü, İkinci bir proteinin (OprM, OprJ veya OprN) dış membranda bulunduğu, üçüncü proteinin (MexA, MexC veya MexE) periplazmik boşlukta bulunduğu ve diğer iki protein arasında bir bağlantı oluşturduğu düşünülmektedir. Bu pompa sistemlerinden üçü ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Bunlardan MexA-MexB-OprM pompa sistemi imipenem dışında bir çok B-laktama (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve meropenem) direnç oluşturmaktadır. MexC-MexD-OprJ sistemi sefepim ve sefpirom gibi zwitterionik Beta-

laktamlara direnç oluşturmakta, buna karşın diğer Beta-laktamlara duyarlılık artmaktadır. Bu ilginç sonuç, MexC-MexD-OprJ ifadesinin artışıyla MexA-MexB-OprM ifadesinin azalmasına bağlıdır. MexE-MexF-OprN sistemi ise nfxC-tipi mutantlarda aşırı ifade edilmekte ve OprD ifadesinin azalmasıyla bağlantılı olarak karbapenemlere direnç ortaya çıkmaktadır (57).

iii. *Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi*

Beta-laktam antibiyotiklere karşı klinikte en sık gözlenen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden Beta- laktamaz enzimlerini sentezlemesi ile oluşmaktadır (55,58). Gram pozitif bakteriler içinde B-laktamaz sentezleyen en önemli patojenler *S.aureus*' dur. *S.aureus* enzimleri plazmid kontrolundadır ve bakteriyofajlar aracılığı ile duyarlı hücrelere geçebilmektedir (55). GNB'lerde ise Beta-laktamazlar, dış membran ile stoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunmaktadır. Bu enzimlerin sınıflandırmasında son yıllarda biyokimyasal özelliklerini esas kriter olarak alan Karen Bush Sınıflandırması kullanılmaya başlanmıştır (58). Beta laktamazların grupları ve genel özellikleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Beta laktamaz grupları ve genel özellikleri (59)

Beta-laktamaz		Molekül	
Grubu	Alt grup	Sınıfı	Özellik
1		C	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler, ancak plazmidde de kodlanabilir. Karbapenemler dışında tüm beta laktamlara direnç oluşturur. Klavulanik asit ile inhibe olmaz.
2		A, D	Bir çoğu klavulanik asit ile inhibe olur.
	2a	A	Stafilokok ve enterokoklardaki

			penisilinazlar
	2b	A	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki geniş spekturumlu beta laktamazlar (TEM-1, SHV-1)
	2be	A	Oksoiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz lar (GSBL)
	2br	A	İnhibitörlere dirençli TEM (IRT) beta laktamazlar, bir tane SHV türevi
	2c	A	Karbenisilini hidroliz eden enzimler
	2d	D	Oksasilini hidroliz eden enzimler, klavulanik asitle az inhibe olur.
	2e	A	Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar
	2f	A	Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler
3	3a,3b,3c	B	Karbapenemler ve monobaktamlar dışındaki beta laktamlara direnç oluşturan metallobeta-laktamazlar, klavulanik asitle inhibe olmazlar.
4		? ^a	Diğer gruplara girmeyen, dizileri belirlenmemiş enzimler

^a Bilinmiyor.

GNB'lerde beta-laktamaz enzimleri kromozom yada plazmid kontrolunda sentezlenmektedir.

Kromozomal enzimler: Hemen hemen tüm GNB'lerde kromozom kontrolunda sentezlenen beta-laktamazlar bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemli olan enzimler Bush sınıflandırmasında Tip1 olarak tanımlanan enzimlerdir (55,58). Bu enzimler sefalosporinleri penisilinlerden daha hızlı hidroliz etmekte, klavulanik asit ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir. *E. coli*, *P. mirabilis* ve *Shigella* türlerinde enzim sentezi yapısaldır ve genellikle düşük düzeydedir. *P. aeruginosa*, *Enterobacter* türleri, *Serratia* türleri, *Morganella morganii* ve *Citrobacter freundii*'de ise Tip1 enzimlerin ifadesi indüklenebilmektedir (55,60). Enzim normalde bir repressör mekanizma ile düşük düzeyde sentezlenirken ortama bir penisilin yada sefalosporin eklendiğinde enzim sentezinde bir kaç yüz kat artış olabilmektedir. Ortamdan indükleyici uzaklaştırıldığında enzim sentezi normale dönmektedir. Tip1 enzim sentezleyen bakteri toplumlarında 10^{-5} – 10^{-7} sıklığında stabil olarak "dereprese" mutantlar ortaya çıkmaktadır. Bu bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin sentezi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır. Beta-laktamaz sentezleyen dereprese mutantlar, indüklenebilen beta-laktamaz sentezleyen bakteri toplumlarında geniş spektrumlu sefalosporinler, üreidopenisilinler ve karboksipenisilinler gibi bu enzimlere duyarlı olup yayıf indüksiyon yapan antibiyotiklerin kullanımı ile tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, bu antibiyotiklerin indüklenebilen hücreleri öldürmesi, buna karşın dereprese mutantların seleksiyonuna yol açmasıdır. Dereprese mutantların seçilme riski nedeniyle geniş spektrumlu sefalosporinlerin indüklenebilen beta-laktamaz sentezlediği bilinen bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda kullanılmaları sakıncalıdır (55).

Plazmid kontrolundaki beta-laktamazlar: GNB'lerde gözlenen beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç büyük oranda plazmid kontrolundaki beta- laktamazlara bağlıdır. Bu enzimlerin sayısı bugün elliyi aşmaktadır. Bush sınıflandırmasında Grup 2b de yer alan

Geniş spektrumlu (broad spectrum) beta-laktamazlar, plazmid kontrolundaki enzimlerin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bunlar içinde en sık saptanan enzimler TEM-1 ve SHV-1 dir (47). Ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin ve sefamandole direnç oluştururken yeni sefalosporinler, monobaktamlar ve sefamisinlere etkisizdirler. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar (47,55). Bush sınıflamasında Grup 2b'da yer alan genişletilmiş spektrumlu (extended broad spectrum)(ESBL) enzimler ise 1980 de ilk kez Fransa ve Almanya'da tanımlanmış, ülkemizde ise ilk kez 1992 de saptanmış olan, *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında yaygın olan enzimlerdir (61,62). Bu enzimler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara direnç oluşturmakta ve çoğunlukla TEM veya SHV'den köken almaktadır. ESBL'ler sefoksitin, sefotetan ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır ancak TEM türü beta-laktamazları aşırı sentezleyen mikroorganizmaların ve geçirgenliği azalmış mutantların beta-laktam-beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına direnç gösterebildiği bildirilmektedir. Bunlara ek olarak, son yıllarda tanımlanmış olan ve TEM enzimlerinden köken almış olan mutantların da (IRT) bu kombinasyonlara direnç oluşturduğu saptanmıştır (63). TEM ve SHV türevleri olan ESBL'lardan başka son yıllarda bunlardan köken almamış olan yeni enzimler bildirilmiştir. Bunlardan PER-1 enzimi ilk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilmiş, daha sonra Türkiye'de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Salmonella typhimurium*'da saptanmıştır (64). Bu enzim Türkiye'de çok yaygın olmasına karşın ülkemiz dışında çok nadir olarak saptanmaktadır, seftazidime yüksek oranda dirençli olup, klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olmaktadır (55,65). Son yıllarda belirlenen bir ESBL de *P. aeruginosa* 'da saptanan OXA türevleridir. Bu enzimlerden OXA-11, OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17, ilk kez Türkiye'de aynı hastanede izole edilmiştir (66). OXA-17 sefotaksim direncine, diğerleri ise seftazidim direncine yol açmakta ve klavulanik asitten etkilenmemektedir (55,65).

İndüklenebilen kromozomal beta-laktamazlar ve ESBL'lerden başka yeni kuşak beta-laktam antibiyotiklere dirençte rol alan bazı yeni enzimler bildirilmektedir (67,68). Örneğin, kromozom kontrolunda sentezlendiği bilinen Amp-C beta-laktamazların bazı bakterilerde direnç plazmidlerince kodlandığı saptanmıştır. Bunlardan birisi, *K. pneumoniae*'de saptanmış olan MIR-1'dir (84). CMY-1, BIL-1, FEC-1 ve MOX-1 de Amp-C tipteki beta-laktamazların türevleri olarak tanımlanmaktadır (67,68).

GNB'lerde direnç her üç mekanizma ile oluşabilirken, Gram pozitif mikroorganizmalarda dış membran olmadığından direnç sadece enzim ve PBP'lerdeki değişimlere bağlı olabilmektedir (55).

AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ

MEKANİZMALARI

Aminoglikozid'ler *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas*'larda hücre içine hücre duvarındaki porin kanallarından girerek 30s ribozomlarına bağlanmaktadır. Bu antibiyotikler ribozomlara irreversible olarak bağlanarak translasyonu bozmakta ve mRNA'nın genetik kodunun yanlış okunmasına yol açmaktadır (48). Gram pozitif ve GNB'lerde aminoglikozidlere karşı direnç ribozomal, permeabiliteye bağlı veya enzimatik oluşabilir (68,69).

i. *Ribozomal direnç*

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç, bu antibiyotiklerin bakteri hücreesindeki hedefleri olan ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. *N. gonorrhoeae*, *Enterococ*'lar, *S. aureus* ve *Pseudomonas*'larda bildirilmiş olan bu direnç klinikte nadirdir ve diğer aminoglikozid'lere karşı çapraz direnç oluşmamaktadır (69,70).

ii. *Permeabiliteye bağılı direnç*

Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyonlar sonucunda membrandaki geçirgenliğin azalması ile oluşan direnç en sık olarak *P. aeruginosa* suşlarında gözlenmektedir. Bu tip dirençte direnç düzeyinin yüksek olmamasına karşın tüm aminoglikozid'lere karşı çapraz direnç oluşmaktadır (68,69).

iii. *Enzimatik direnç*

Günümüzde aminoglikozidlere dirençli bulunan Gram pozitif ve GNB'lerde en sık gözlenen mekanizma, plazmid tarafından kodlanan enzimlerle antibiyotiğin değiştirilmesidir. Bu enzimler kataliz ettikleri reaksiyona göre 3 sınıfta toplanmaktadır:

- a) **Asetiltransferazlar (ACC):** aminoglikozid molekülündeki amino grubunu asetile etmektedir.
- b) **Nükleotidil transferazlar (ANT):** Aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu adenile etmektedir.
- c) **Fosfotransferazlar (APH):** Aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubunu fosforile etmektedir.

Bir aminoglikozid molekülü birden fazla bölgede modifikasyona uğrayabilir, yani bir çok farklı enzim için substrat olabilir. Ayrıca bir enzim bir çok farklı aminoglikozidi modifiye edebilir (71). Bu enzimler ile modifiye edilen aminoglikozidler, ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedir. Aminoglikozid antibiyotikleri modifiye eden enzimlerin dağılımı ülkeden ülkeye, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir. Bu da antibiyotik kullanımı sonucu oluşan seleksiyon baskısı ile farklı enzimlerin daha yaygın oluşuna bağlanmaktadır. Örneğin, gentamisin'in amikasin'den daha sık kullanıldığı ülkelerde en sık gözlenen enzimler ANT(2") ve AAC(3)'dür. Amikasin'in yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde ise amikasin'i inaktive edebilen AAC(6') enzimi sık bulunmaktadır (72). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada GNB'lerde en sık olarak 6 enzim bulunduğu, bunların AAC(3)-I (gentamisin),

AAC(3)-II (gentamisin-tobramisin-netilmisin), AAC(6')-I (tobramisin-netilmisin-amikasin), AAC(6')-III (tobramisin-netilmisin-amikasin-izepamisin), AAC(6')-IV (gentamisin-tobramisin-netilmisin-amikasin), ve ANT(2'')-I (gentamisin-tobramisin) olduğu saptanmıştır. Ülkemizde gentamisin ve tobramisine direnç amikasine kıyasla daha yüksektir, buna karşın amikasin kullanımının artışına paralel olarak bu ilaca karşı dirençte de artış görölmektedir (73).

SULFONAMİD-TRİMETOPRİM DİRENÇİ

Bakterilerde folik asit metabolizması, protein ve nükleik asit sentezi için gereklidir. Sulfonamidler bu metabolik yolda PABA'dan dihidropteroik asit oluşumunu katalize eden dihidropteroat sentetaz (DPS) enzimini inhibe etmektedir. Trimetoprim ise dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek bu metabolik yolda tetrahidrofolik asit sentezini engellemektedir (67).

i. Sulfonamidlere direnç gelişimi:

Sulfonamidlere direnç kromozom veya plazmidlerce kodlanabilmektedir. Kromozomal mutasyonlar sonucu PABA' nın aşırı sentezi ile folat metabolizmasında sulfonamidlerin oluşturduğu inhibisyon engellenebilirse de klinik olarak bu mekanizma önemli değildir. En sık gözlenen mekanizma, bakterinin sulfonamidlerin düşük afinite gösterdiği değişik bir DPS enzimi sentezlemesidir. Bu enzim sıklıkla plazmid kontrolunda sentezlenmektedir (67,74).

ii. Trimetoprime direnç gelişimi:

Trimetoprime direnç kromozom yada plazmid kontrolunda gelişebilir. DHFR'in aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlar oluşabilmesine karşın bunlar klinikte nadirdir. Trimetoprime karşı kazanılan dirençte en sık gözlenen mekanizma, plazmid veya transpozonlarda bulunan genler tarafından yeni, trimetoprime dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir (67,75).

KLORAMFENİKOL DİRENCİ

Kloramfenikol, bakteri hücresinde ribozomların 50s alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir. Bu antibiyotiğe karşı direnç, kloramfenikolu modifiye eden "kloramfenikol asetiltransferaz" enziminin sentezlenmesi sonucu oluşmaktadır. Gram pozitif ve GNB'lerde bu enzimin sentezi çoğunlukla plazmid kontrolundadır. Modifiye edilen kloramfenikol ribozomlara bağlanamadığı için bakteride protein sentezi normal şekilde devam etmektedir. Kloramfenikol direnci özellikle *Salmonella* suşlarında gözlenmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tedavide başarısızlıklara yol açmıştır. Daha nadir olarak *Haemophilus* suşlarında da bu mekanizma ile oluşan kloramfenikol direnci bildirilmiştir (76,77).

KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki tip topoizomerez; DNA giraz ve topoizomerez IV ile etkileşime girmekte ve DNA sentezini durdurmaktadır (47). Tip 2 topoizomerezlar çift iplikli DNA'nın ipliklerini kırarak kırktan başka bir DNA ipliği geçirip kırılmış iplikleri yapıştırır. İki GyrA ve iki GyrB alt biriminden oluşan DNA giraz , bakteri DNA'sında negatif süper kıvrımlar oluşturan tek enzimdir. Topoizomerez IV, DNA girazdakine homolog olan iki alt birimden oluşmaktadır. ParC (*S.aureus'* da GrlA) GyrA'ya, ve ParE (*S.aureus'* da GrlB) GyrB'ye homologdur. Topoizomerez IV, DNA replikasyonunun sonunda yavru kromozomların yeni hücrelere geçişini sağlar (78). Bu topoizomerezların fizyolojik rolü daha çok *E.coli* ile yapılan çalışmalardan çıkartılmakla birlikte bir çok bakteride benzer şekildedir. Florokinolonların Gram pozitif ve GNB'lerde enzim hedefleri farklıdır. *E.coli*'de DNA giraz, *S.aureus*'da ise topoizomerez IV birincil hedeftir (78).

i. Hedef enzimde değişikliğe bağlı direnç

Hedef enzimdeki değişim ile enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Bugüne değin incelenen GNB'lerde yüksek düzeyde kinolon direncinin daha çok GyrA'daki değişikliklere bağlı olduğu saptanmıştır. Sadece GyrB'deki mutasyonlara bağlı direnç düşük

düzeylemektedir (78). Bir çok Gram pozitif bakteride ise esas hedef topoizomera IV'ün ParC alt birimidir; DNA giraz ikincil hedeftir. GyrA'daki mutasyonlar Gram pozitif bakterilerde sadece ParC veya ParE'de dirence yol açan mutasyon varsa gözlenebilmektedir. GNB'lerde ise ParC veya ParE mutasyonları, GyrA mutasyonu varsa gözlenmektedir. Klinik izolatlarda ParC mutasyonlarının ParE'den daha sık olduğu saptanmıştır. Kinolonlara karşı basamak tarzında gelişen direnç, önce birincil, sonra ikincil hedefteki mutasyonlara bağlıdır. Birincil ve ikincil hedeflerdeki ikinci ve üçüncü mutasyonlar dirençte artışa yol açmaktadır (78).

ii. İlacın hücreye girişinin azalması

Kinolon'lar GNB'lere dış membrandaki porinlerden girmektedir. Kromozomal mutasyonlar sonucu dış membran porinlerinin azalması sonucu kinolonlara karşı direnç oluşmaktadır. Buna karşın son yıllarda bu tip dirençte porinlerdeki azalma ile birlikte enerji gerektiren pompa sistemlerinin gerekli olduğu anlaşılmıştır (78). Bu sistemlerden en fazla incelenmiş olanları, *E.coli* nin çoğul antibiyotik dirençli (Mar) mutantları ve *P.aeruginosa* 'daki pompa sistemleridir. *P.aeruginosa*'da bulunan pompa sistemleri yukarıda beta-laktam direnci konusunda da anlatıldığı gibi, üç operon ile ilişkilidir. MexAB-OprM'nin aşırı ifade edildiği *nalB* mutantları siprofloksasin, nalidiksik asit ve diğer bazı grup antibiyotiklere direnç oluşturur. *nfxB* mutantları (MexCD-OprJ) florokinolonlara, eritromisin ve trimetoprim dirençli, ancak bazı beta-laktamlar ve aminoglikozidlere aşırı duyarlıdır. *nfxC* mutantları ise MexEF-OprN'yi aşırı sentezler ve florokinolonlar, kloramfenikol, trimetoprim ve imipeneme direnç oluşturur. Farklı kinolonların kullanımı ile birlikte, kinolonlar dışında bazı antibiyotikler de farklı mutantların seleksiyonuna yol açmaktadır (78). Gram-pozitif organizmalarda permeabiliteye bağlı direnç ile ilgili bilgi azdır, ancak son yıllarda *S. aureus* suşlarında 50 Kdalton ağırlığında bir transport proteini kodlayan *nor A* geni tanımlanmıştır. NorA mutantlarının enoksasin, norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin gibi hidrofilik kinolonlara

ve kloramfenikole direnç oluşturduğu belirlenmiştir (47). Sparfloksasin ve trovafloksasin gibi hidrofobik kinolonlar NorA'dan daha az etkilenmektedir, *nor A* geni *S.aureus* ve koagölaz negatif stafilokokların klinik izolatlarında gösterilmiştir. *Streptococcus pneumoniae*'de de bir pompa sistemi bulunduğu bildirilmiştir (78).

Shigella'larda nalidiksik aside karşı plazmid kontrolunda direnç uzun zamandır bilinmekte iken florokinolonlara karşı plazmid kontrolunda bakteri direnci klinikte son yıllara değin saptanmamıştır (67,79). İlk kez bir *K.pneumoniae* izolatında plazmid kontrolunda kinolon direnci bildirilmiştir. Bu direncin mekanizması henüz bilinmemekle birlikte diğer *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarına geçirilebilmiştir (80).

TETRASİKLİN DİRENCİ

Tetrasiklin bakterilerde ribozomların 30s alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedir (81,82). Tetrasiklin direnci hem Gram pozitif hem de GNB'lerde gözlenmektedir ve üç farklı mekanizma ile oluşabilmektedir:

i. Enerjiye bağımlı bir pompa sistemi ile ilacın hücre içinde birikmesinin engellenmesi:

Bu tip direnç kromozom yada plazmid kontrolunda oluşabilir. Bu direnç genleri, özgül membran proteinlerinin (Tet proteinleri) sentezlenmesine ve divalent katyonlarla birlikte tetrasiklin'in hücre dışına çıkarılmasına yol açar.

ii. Ribozomun çözünür stoplazmik proteinler ile (tet M-tet O) ilaçtan korunması:

Bu proteinlerin hangi mekanizma ile ribozomları tetrasiklinden korudukları henüz tam ağıklanmamıştır.

iii. İlacın inaktivasyonu:

Tetrasiklin'in modifikasyonu ile oluşan direnç, *Bacteroides fragilis*'de bildirilmiştir (81,82).

Hastanede sık izole edilen GNB'lerin kullandığı direnç mekanizmaları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Sık karşılaşılan GNB'lerde antibiyotik direnç mekanizmaları (83)

Mikroorganizma	Antibiyotik	Mekanizma
<i>Pseudomonas spp.</i>	Beta laktamlar	Sınıf-1 beta laktamaz,ESBL
	İmipenem	Penetrasyon azalması, İmipenemaz
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik, içeri alınmanın azalması
	Aminoglikozid	Enzim ile modifikasyon, penetrasyonun azalması
<i>Enterobacter spp.</i>	Beta laktamlar	Sınıf 1 beta laktamaz
	Aminoglikozidler	Enzim ile modifikasyon
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik, içeri alınmanın azalması
<i>Acinetobacter spp.</i>	Beta laktamlar	Penetrasyonun azalması, hedef molekülde değişiklik, beta laktamaz (indüklenemeyen ve kromozamal), ESBL (PER-1)
	İmipenem	İmipenemaz
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik, penetrasyon azalması, aktif dışarı atma

<i>Klebsiella spp./ E. coli</i>	Aminoglikozid	Enzim ile modifikasyon, içeri alınmanın azalması
	Beta laktamlar	ESBL, penetrasyon azalması
	Florokinolonlar	Hedef molekülde değişiklik içeri alınmanın azalması
	Aminoglikozid	Enzim ile modifikasyon



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, Mayıs 2003 ile Nisan 2005 tarihleri arasındaki 2 yıllık sürede Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları laboratuvarına yatan hastalardan gönderilen klinik materyallerin mikrobiyolojik tetkik sonuçları retrospektif olarak incelendi ve sadece izole edilen GNB'ler çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan GNB'lerde toplum kaynaklı yada hastane kaynaklı ayırımı yapılmadı. Enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla karşılaşılan ve tedavi seçiminde sorun yaşanabilen GNB grupları çalışmada tercih edildi. *Salmonella* ve *Brusella* türleri gibi spesifik GNB enfeksiyonu etkenleri çalışma dışı bırakıldı. Sık enfeksiyon etkeni olarak görülmeyen ve bizim çalışmamızda da az sıklıkta izole edilen GNB'ler 'Diğerleri' başlığı altında toplandı.

Çalışmaya 898 Gram negatif bakteri alındı. Toplam 282 *E. coli*, 215 *Enterobacter spp.*, 101 *P. aeruginosa*, 95 *Klebsiella spp.*, 69 *S. maltophilia*, 52 *Acinetobacter spp.*, 33 *Proteus spp.* ve 51 diğer GNB alındı. Bakteri identifikasyonunda ve antibiyogramında Sceptor (Becton-Dickinson, USA) mikrodilüsyon sistemi kullanıldı.

Kliniklerden gelen örnekler kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerine ekildi. Bakteriyemi düşünülen hastalardan kan kültür şişesine (Bactec 9240; Becton-Dickinson, USA) erişkinler için 8-10 ml, pediatrik hastalar için 4-5 ml kan alındı. Bu şişeler BACTEC 9240 otomatize sisteme yerleştirildi. Pozitif sinyal veren şişeler cihazdan alındıktan sonra bunlarda kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerine ekildi. Tüm besiyerleri etüvde 35⁰ C'de 18-24 saat bekletildikten sonra değerlendirildi. Koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelendi. Gram boyası yapıldı. Gram negatif olan bakterilere oksidaz testi uygulandı ve bunlardan nefelometre cihazında 0.5 McFarland bulanıklık olacak şekilde bakteri suspansiyonu hazırlandı. Her bakteri için 3 kez standart mavi öze ile alınan bakteri suspansiyonu GNB'ler için uygun olan sıvı broth besi yerine ekildi. Sıvı broth besiyerleri 35⁰C de etüvde 1-2 saat bekletildi. Daha sonra her bir sıvı broth otomatik dağıtım sistemiyle

Gram negatif panellerdeki kuyucuklara eşit olarak dağıtıldı. Bu Gram negatif paneller etüvde 35⁰ C de 16-18 saat bekletildi. Bu sürede GNB'ler kuyucuklarda bulunan kimyasallarla ve çeşitli antibiyotiklerle etkileşime girerek renk değişikliğine ve kuyucukların dibinde çökelti oluşmasına göre Sceptor Otomatize Sistemi'nde değerlendirildi. Her GNB'ye ait panel Sceptor cihazında kuyucuklarındaki renk ve çökelti varlığına göre değerlendirildi. Buna göre GNB'ler identifiye edilip antibiyogram sonuçları çıkartıldı. Her bir GNB'nin ampisilin-sulbaktama, amikasinine, gentamisine, seftriaksona, sefotaksime, seftazidime, tikarsilin-klavulanik asite, aztreonama, siprofloksasine, kloramfenikole, tetrasikline, imipeneme, meropeneme, trimetoprim-sulfametaksazole, sefepime ve sefaperazona, duyarlı ya da dirençli oluşu kaydedildi. Orta derecede duyarlı olanlar dirençli olarak kabul edildi. *S. maltophilia* suşları doğal dirençli olduğundan bu bakteride meropenem ve imipenem çalışılmadı. Aynı hastadan birden çok kültürde aynı isimli ve aynı antibiyogram paneline sahip olan GNB'ler izole edilmişse sadece bir tanesi çalışmaya alınıp diğerleri çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada Mayıs 2003-Nisan 2004 1. yıl, Mayıs 2004-Nisan 2005 2. yıl olarak alınmıştır. 1. yada 2. yılda çalışılan GNB'lerden sayısal toplamı 20'den az olanlar değerlendirmeye alınmadı. 1. ile 2. yıl arasında direnç karşılaştırmasında istatistik olarak χ^2 (Fisher's Exact) testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

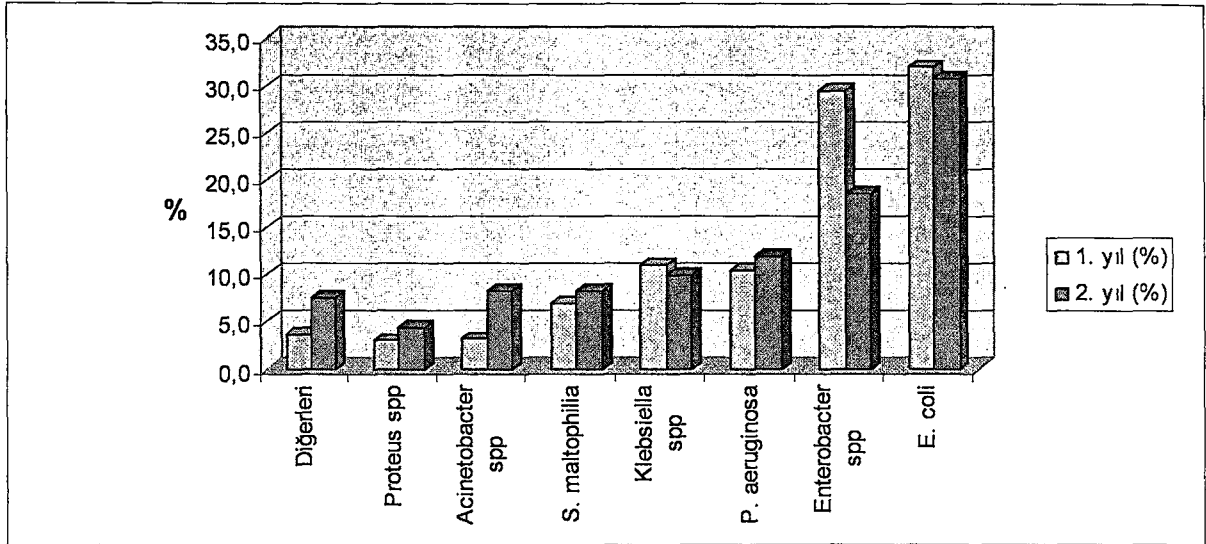
Çalışmada 2003 Mayıs ile 2005 Nisan döneminde iki yıl boyunca Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına kliniklerde yatan hastalardan gelen materyallerden izole edilen 898 GNB'nin tanımlanması sonucu 282 *E. coli* % 31, 215 *Enterobacter spp.* % 24, 101 *P. aeruginosa* % 11, 95 *Klebsiella spp.* % 11, 69 *S. maltophilia* % 8, 52 *Acinetobacter spp.* % 6, 33 *Proteus spp.* % 4 ve 51 diğer GNB'nin % 6 etkenleri oluşturduğu belirlendi. 1. yıl ve 2. yıl GNB dağılımları Tablo 5 ve Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 5. GNB'lerin yıllara göre dağılımı

Bakteri Adı	1. yıl n (%)	2. yıl n (%)
<i>E. coli</i>	141 (32)	141 (31)
<i>Enterobacter spp.</i>	130 (30)	85 (19)
<i>P. aeruginosa</i>	46 (11)	55 (12)
<i>Klebsiella spp.</i>	49 (11)	46 (10)
<i>S. maltophilia</i>	31 (7)	38 (8)
<i>Acinetobacter spp.</i>	14 (3)	38 (8)
<i>Proteus spp.</i>	13 (3)	20 (4)
Diğerleri*	16 (4)	35 (8)
TOPLAM	440 (100)	458 (100)

* Diğerleri: *Serratia spp.* 12, *Edwardsiella spp.* 11, *Citrobacter freundii* 9, *Yersinia spp.* 9, *Pasteurella spp.* 4, *Ewingella americana* 3 ve *Hafnia alvei* 3 adet izole edilmiştir.

Grafik 1. GNB'lerin yıllara göre dağılımı



GNB'ler en çok sırasıyla Çocuk Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve İç Hastalıkları kliniklerinden izole edildi. GNB'lerin kliniklere yöre dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. GNB'lerin kliniklere göre dağılımı

Klinik	n	%
Çocuk Hastalıkları	152	17
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	137	15
İç Hastalıkları	134	15
Reanimasyon ve Genel Yoğun Bakım	88	10
Ortopedi ve Travmatoloji	63	7
Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi	48	5
Çocuk Cerrahisi	40	5
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi	39	4
Nöroloji	38	4
Yanık Ünitesi	32	4
Üroloji	32	4
Genel Cerrahi	31	4
Nöroşururji	28	3
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	17	2
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz	8	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	4	0
Dermatoloji	4	0
Kardiyoloji	3	0
TOPLAM	898	100

Not: Göz Hastalıkları Kliniği, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Psikiyatri Kliniği ve Genel Ameliyathaneler'den GNB izole edilmedi.

GNB'lerin izole edildiği klinik materyaller sırasıyla en çok idrar, kan ve yara akıntısı idi. GNB'lerin izole edildiği klinik materyallere göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. GNB'lerin izole edildiği klinik materyallerin dağılımı

Materyal cinsi	n	%
İdrar	281	31
Kan	273	30
Yara akıntısı	188	21
Derin trakeal aspirat	34	4
Katater	27	3
Plevra mayii	27	3
Beyin omurilik sıvısı	26	3
Periton mayii	22	2
Diren	13	1
Diğerleri*	7	1
Toplam	898	100

* Diğerleri: semen 1, nefrostomi sıvısı 4, eklem sıvısı 1, kemik iliği 1 adet dir.

İdrardan en sık izole edilen GNB'ler sırasıyla *E. coli* 139 adet, *Enterobacter spp.* 62 adet ve *Klebsiella spp.* 31 adet idi. Kandan en sık izole edilen GNB'ler *E. coli* 84 adet, *Enterobacter spp.* 71 adet ve *Klebsiella spp.* 42 adet idi. Yara akıntısından en sık izole edilen GNB *Enterobacter spp.* 48 adet, *P. aeruginosa* 43 adet ve *E. coli* 31 adet idi.

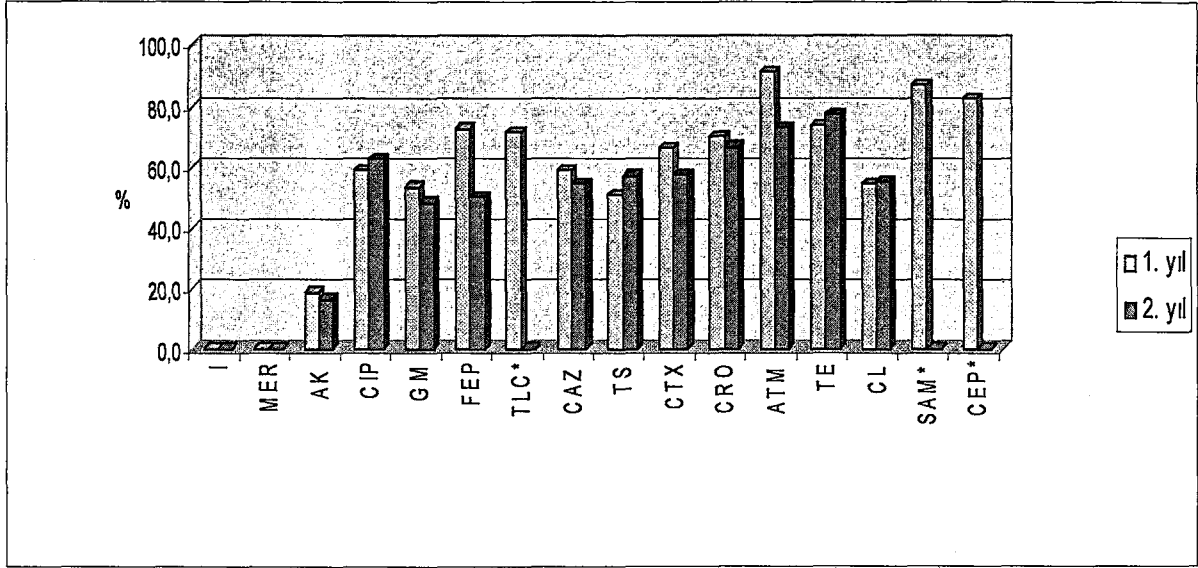
Dördüncü en sık materyal olan derin trakeal aspiratta en sık izole edilen GNB'ler sırasıyla *P. aeruginosa* 15 adet, *S. maltophilia* 5 adet, *E. coli* 4 adet, *Klebsiella spp.* 3 adet ve *Acinetobacter spp.*, *Proteus spp.* ve *Edwardsiella spp.* 2'şer adet, *Yersinia spp.* 1 adet idi.

Yoğun bakım ünitesinden 88 GNB izole edilmiş olup 1. sırada *P. aeruginosa* 23 adet, 2. sırada *Enterobacter spp.* 19 adet, 3. sırada *E. coli* 17 adet, 4. sırada *S. maltophilia* 9 adet, 5. sırada *Acinetobacter spp.* 8 adet, 6. sırada *Klebsiella spp.* 7 adet, 7. sırada *Proteus spp* 1 adet bulunmuştur.

En sık izole edilen ilk altı GNB'nin ve tüm GNB'lerin 1. yıl ile 2. yıl direnç oranlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$).

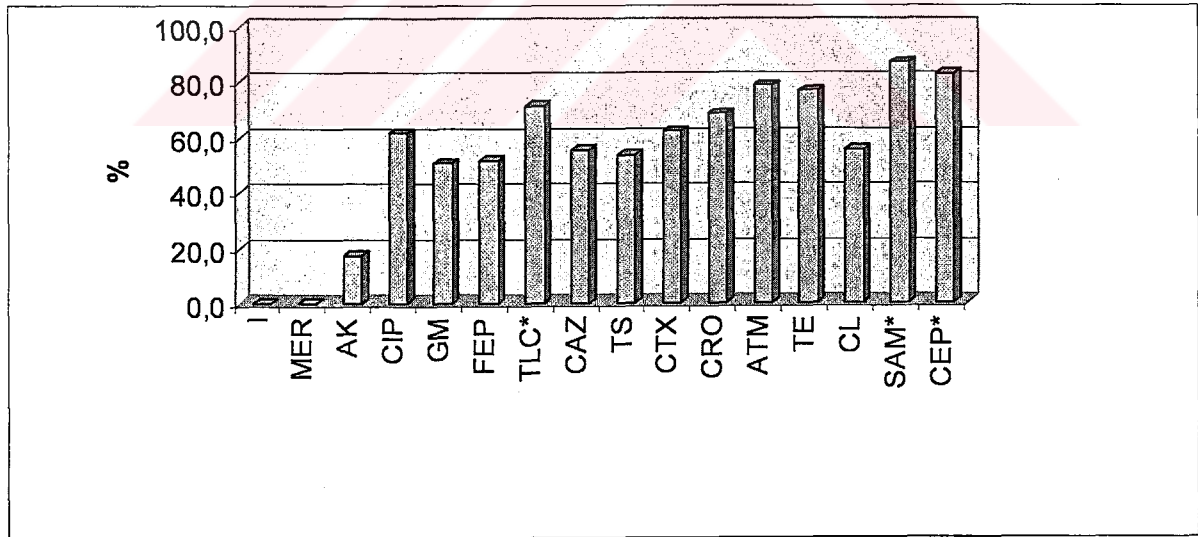
En sık izole edilen 6 GNB'nin ve tüm GNB'lerin çalışılan antibiyotiklere direnç oranları aşağıda gösterilmiştir (Grafik 2-17).

Grafik 2. Yıllara göre *E. coli*'de direnç oranları

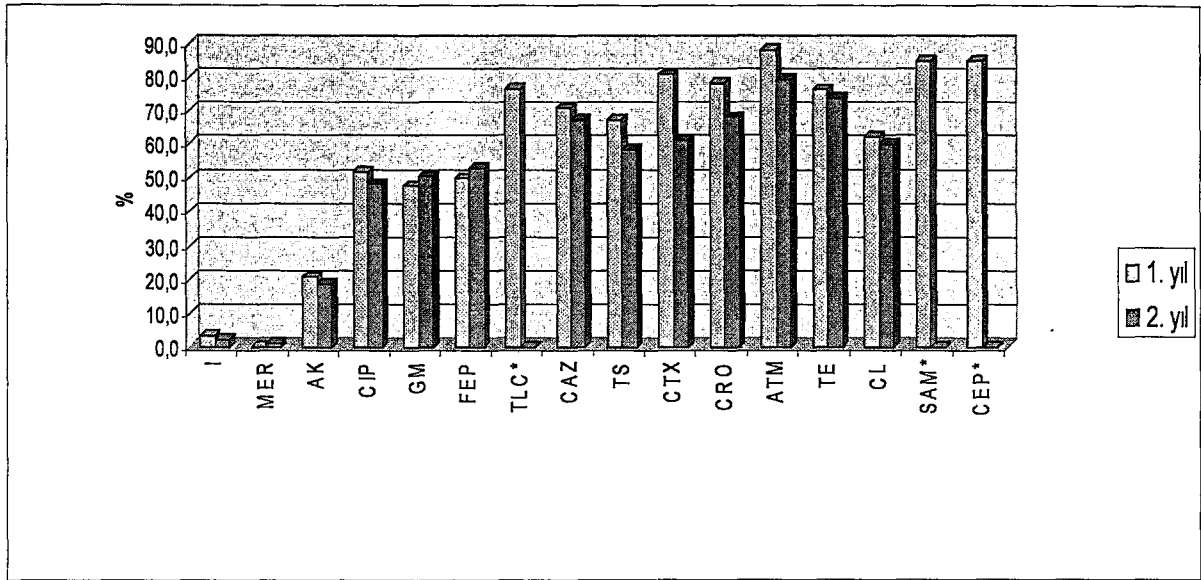


* TLC, SAM ve CEP 2. yıl çalışılmamıştır.

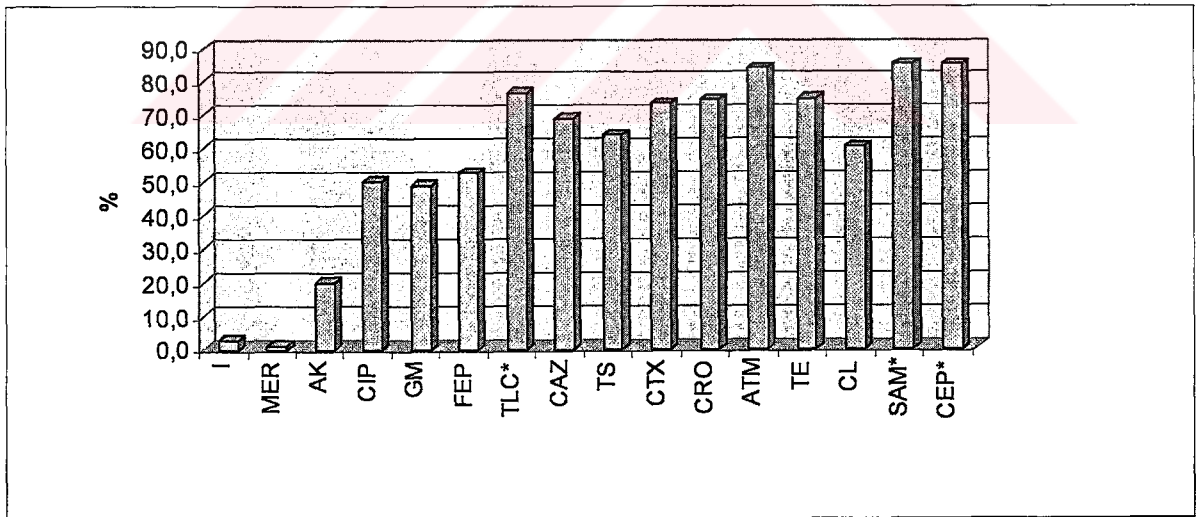
Grafik 3. *E. coli*'de 2 yıllık toplam direnç oranları



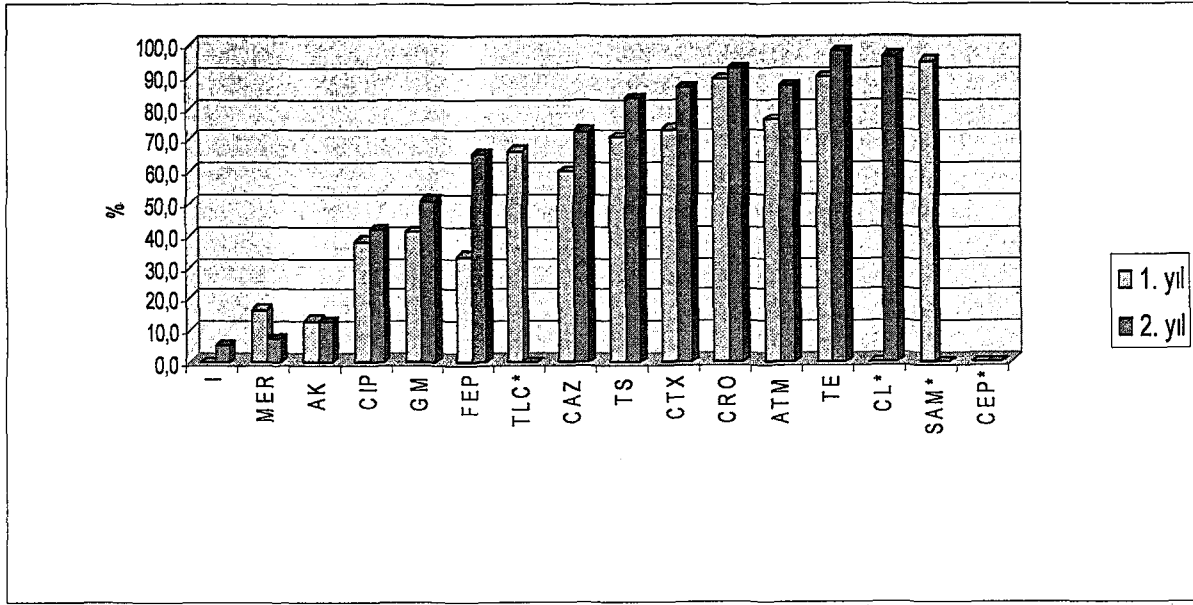
Grafik 4. Yıllara göre *Enterobacter spp.*'de direnç oranları



Grafik 5. *Enterobacter spp.*'de iki yıllık toplam direnç oranları

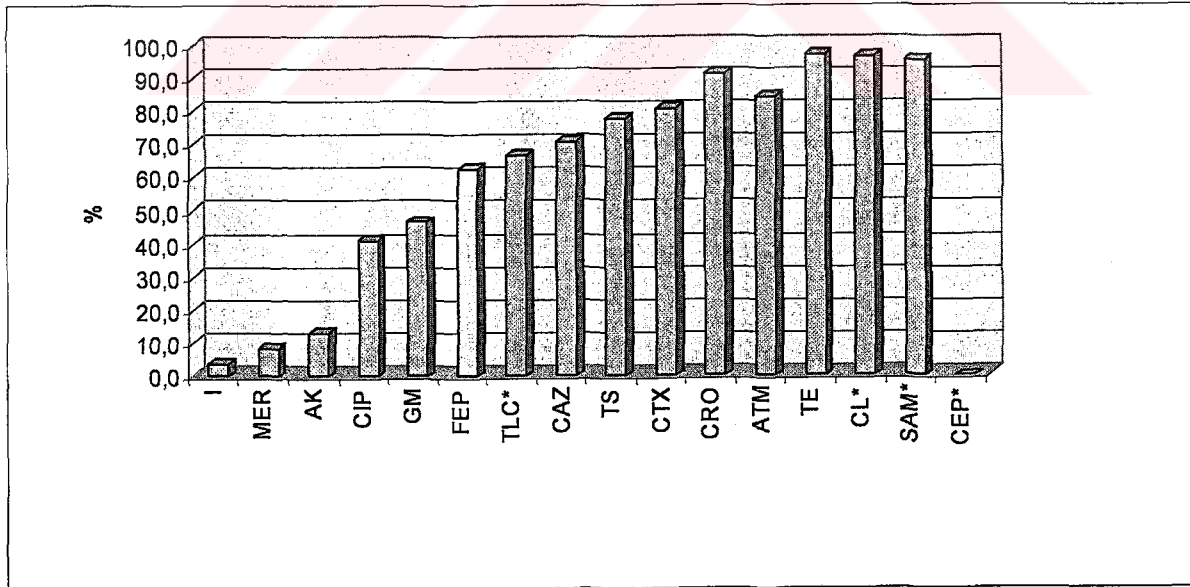


Grafik 6. Yıllara göre *P. aeruginosa*'nın direnç oranları

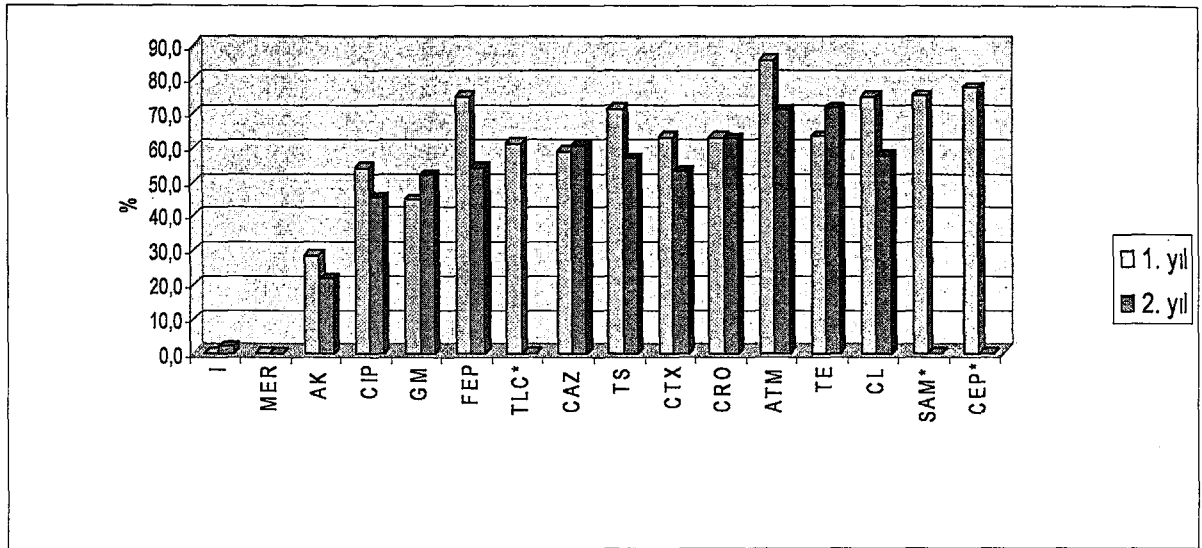


* TCL ve SAM ikinci yıl, CL birinci yıl, CEP her iki yılda çalışılmamıştır.

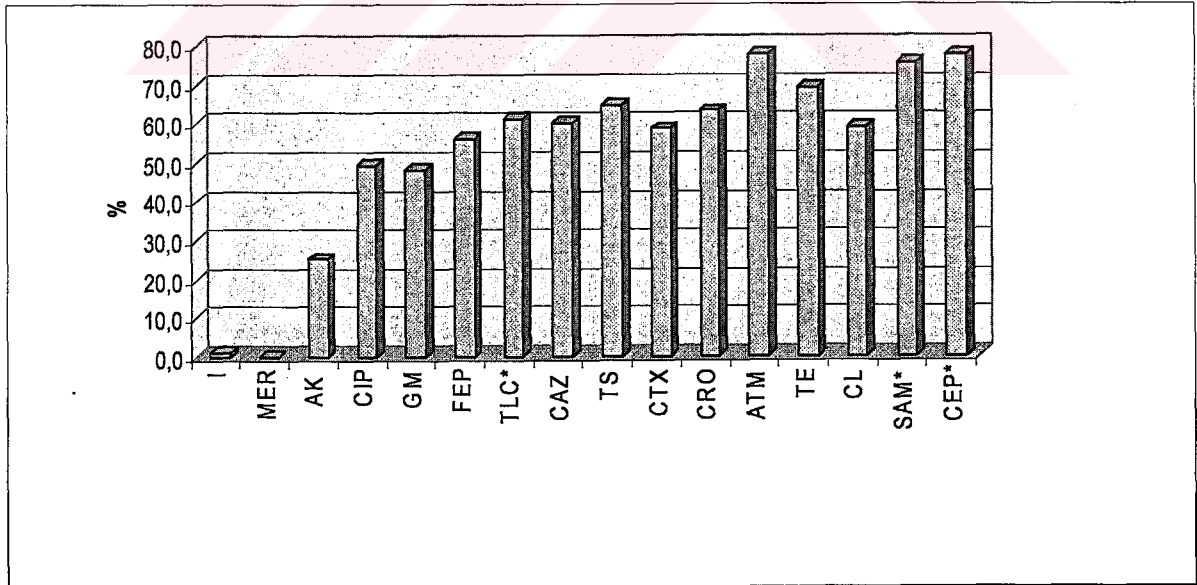
Grafik 7. *P. aeruginosa*'da iki yıllık toplam direnç oranları



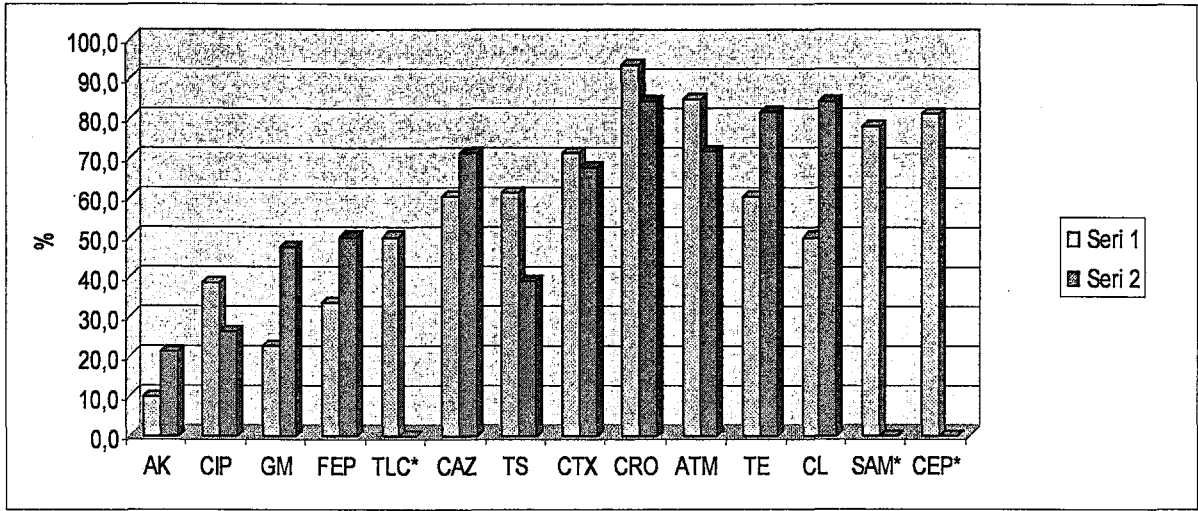
Grafik 8. Yıllara göre *Klebsiella spp.*'lerde direnç oranları



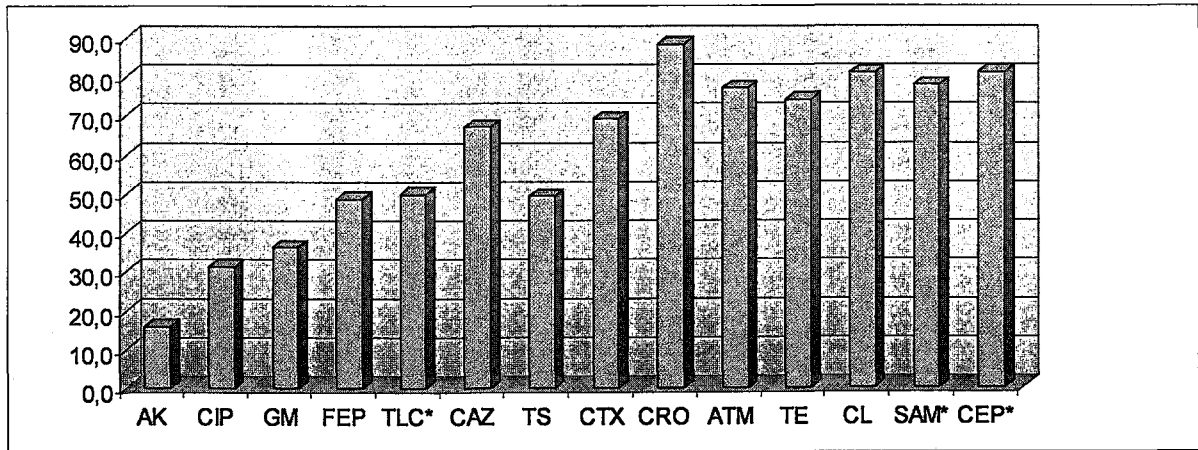
Grafik 9. *Klebsiella spp.*'de iki yıllık toplam direnç oranları



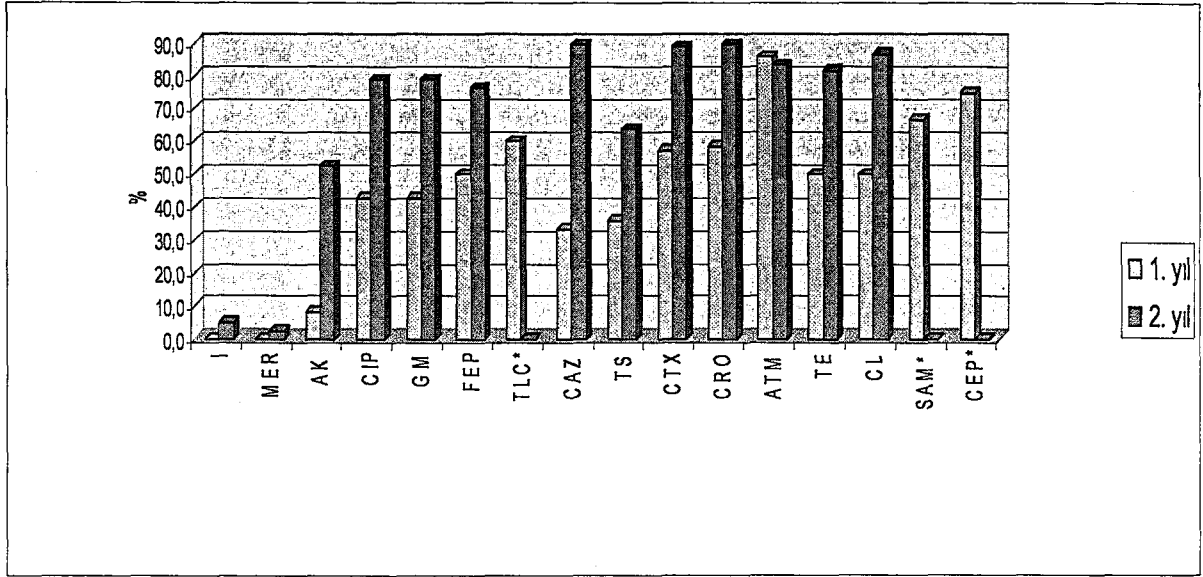
Grafik 10. Yıllara göre *S. maltophilia*'da direnç oranları



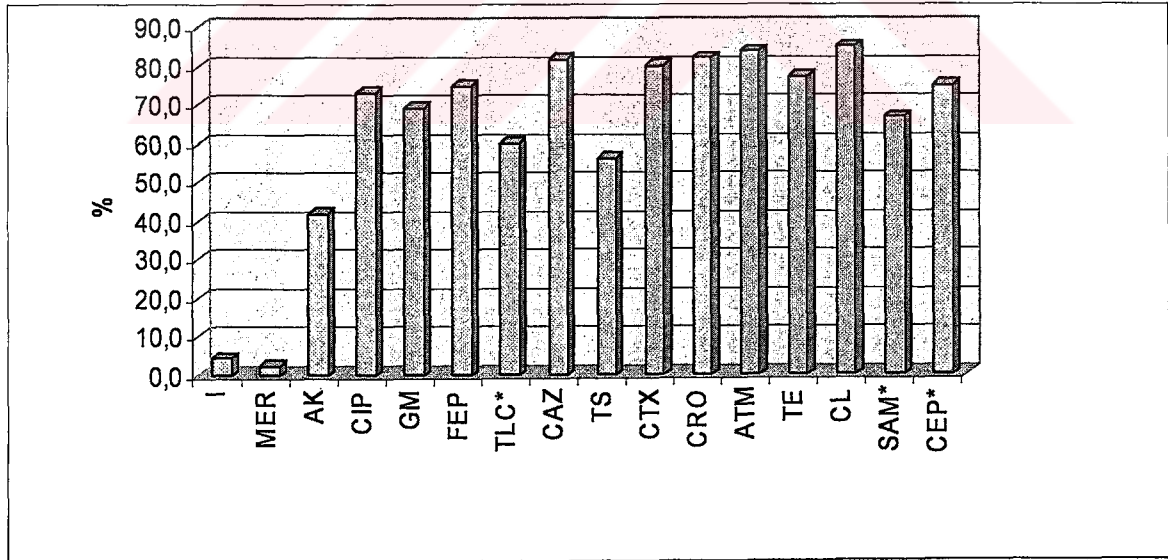
Grafik 11. *S. maltophilia*'da iki yıllık toplam direnç oranları



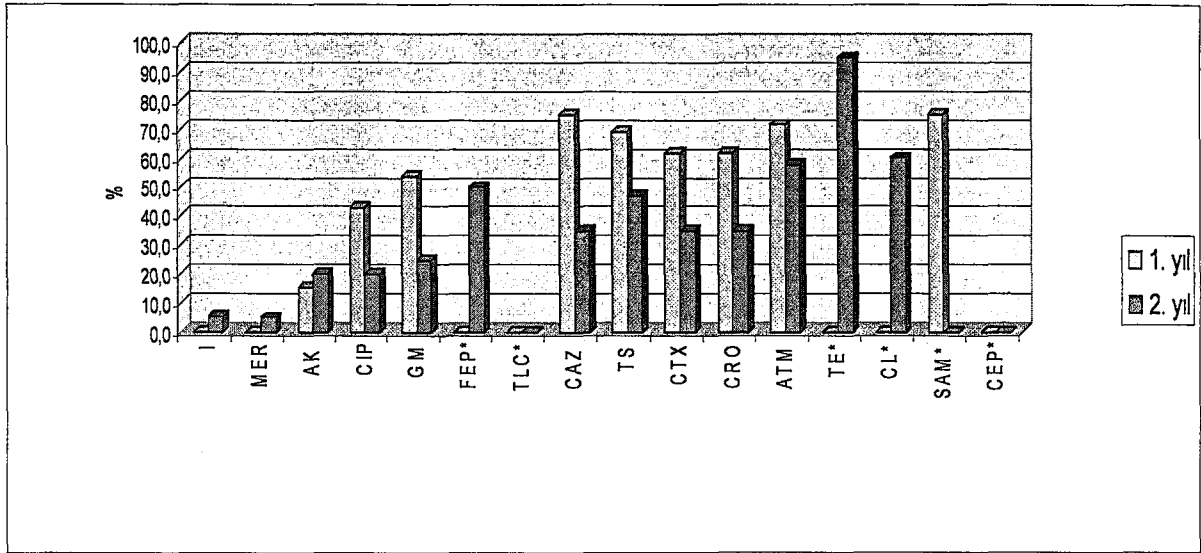
Grafik 12. Yıllara göre *Acinetobacter*'de direnç oranları



Grafik 13. *Acinetobacter* spp.'de iki yıllık toplam direnç oranları

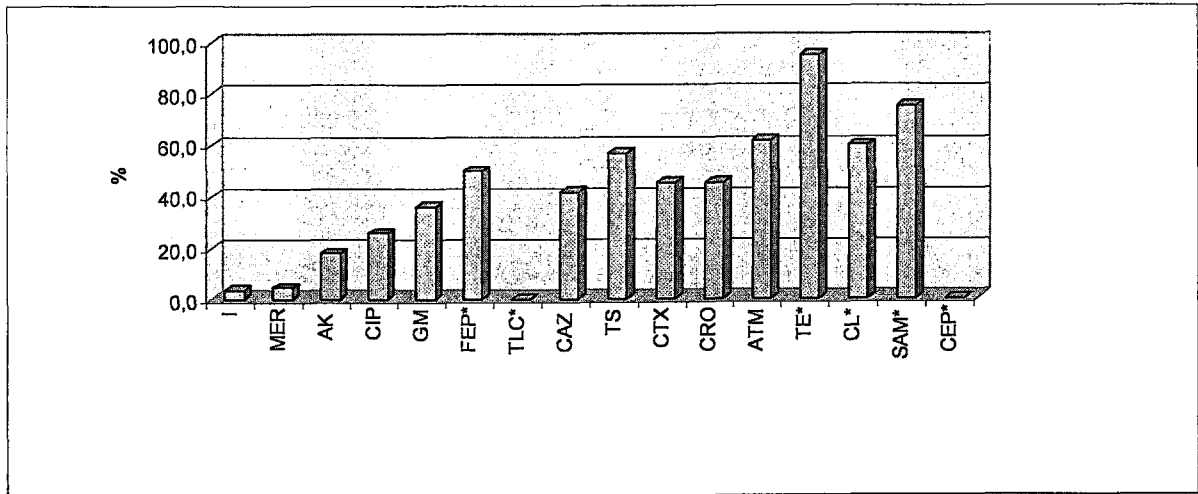


Grafik 14. Yıllara göre *Proteus spp.*'de direnç oranları

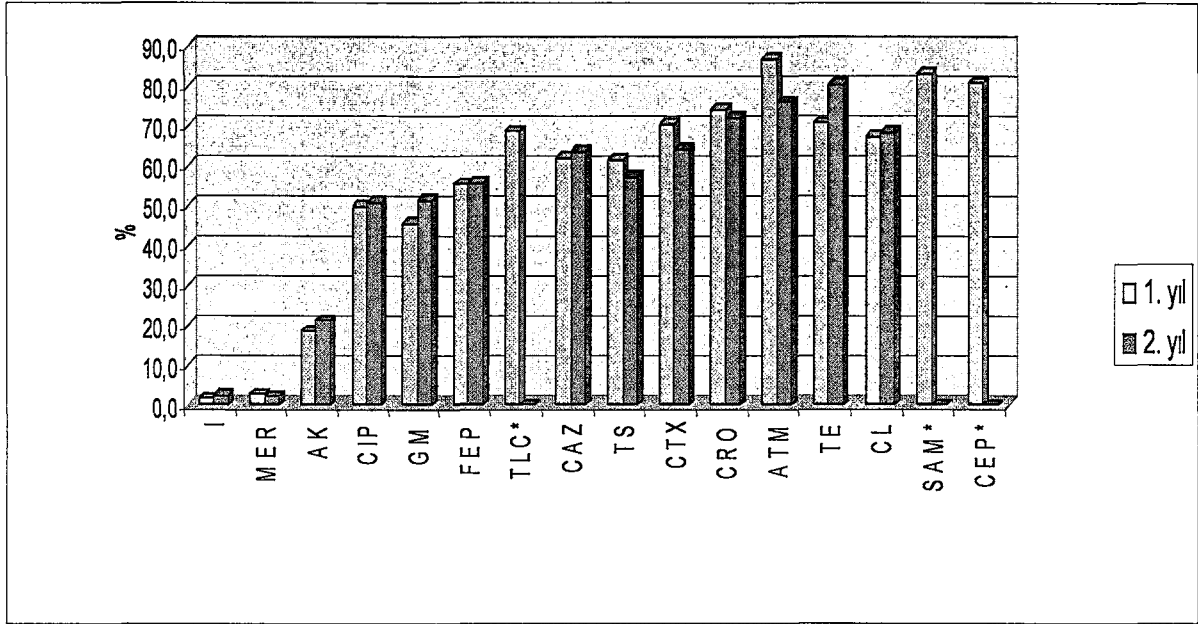


* FEP, TE ve CL 1. yıl çalışılmamıştır, TLC ve CEP her iki yılda da çalışılmamıştır. SAM 2. yıl çalışılmamıştır.

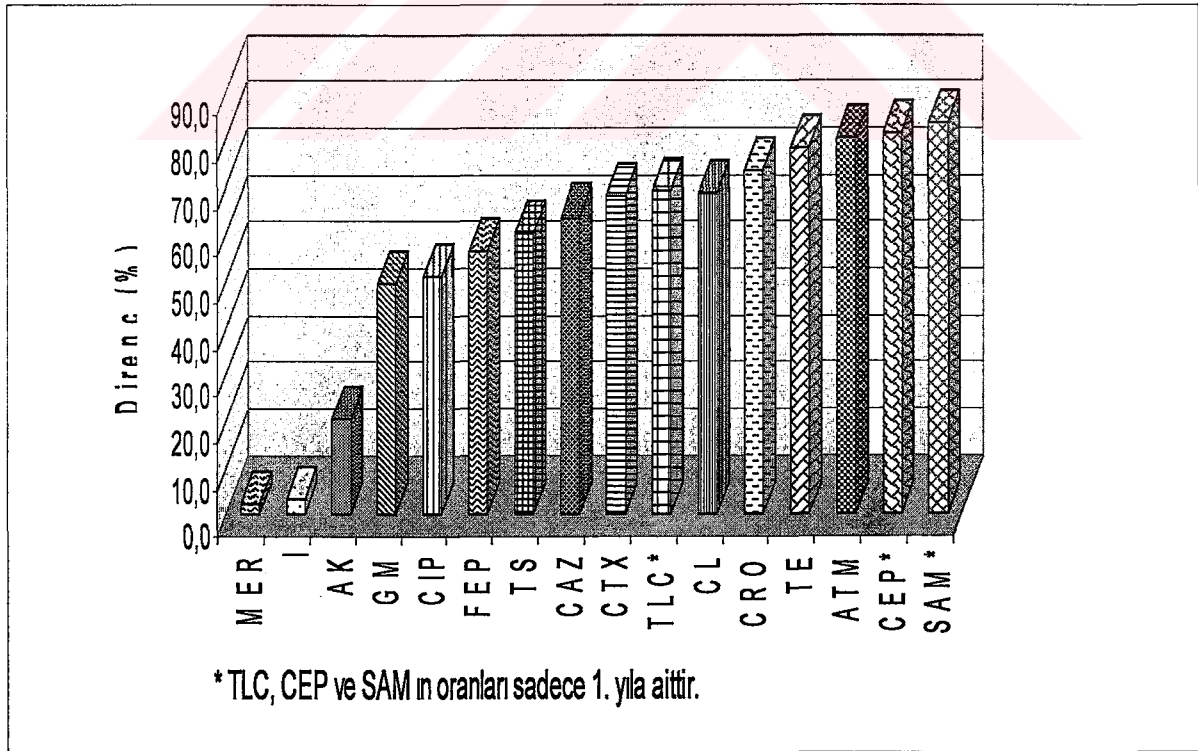
Grafik 15. *Proteus spp.*'de iki yıllık toplam direnç oranları



Grafik 16. Yıllara göre GNB'lerde direnç oranları



Grafik 17. GNB'lerde 2 yıllık direnç oranları



TARTIŞMA

GNB'lerde etken dağılım oranları ve antibiyotik direnci yıllar içerisinde değişiklikler göstermektedir (85). Bu nedenle her merkezin kendi enfeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarını gösteren düzenli ve sürekli sürveyans çalışmalarına ihtiyacı vardır.

Çalışmamızda GNB'lerin Çocuk ve İç Hastalıkları Kliniklerinden sık izole edilmesi bu bölümlere giriş çıkış yapan hasta sayısının fazla olmasına bağlandı. Diğer kliniklere nazaran yatan hastalardan daha çok sayıda kültür alınması Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinin ikinci sırada yer almasının sebebi olarak düşünüldü. GNB'lerin en sık idrar ve kandan izole edilmesi bu materyallerin kolay temininden ve idrar ve kan kültürü almanın yaygın olmasından olabilir şeklinde yorumlandı.

GNB'lerde antibiyotiklere direnç hem toplum hemde nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır (88). Toplum kaynaklı GNB'lerin antibiyotik direnç oranları nozokomiyal GNB'lerin direnç oranlarından daha düşük olmaktadır. Direnç oranlarının nozokomiyal GNB'lerde daha yüksek olması hastanelerde yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir.

GNB'lerin hastane içindeki oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, şehirden şehire hatta aynı hastanenin birimleri arasında dahi farklılıklar göstermektedir (85). Ülkemizde Kuzucu ve ark.'larının 2001 yılında Malatya'dan yaptıkları çalışmada, yatan hastalarda sırasıyla *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* ve *P. aeruginosa* en sık izole edilen GNB'ler olmuştur (86). Öksüz ve ark. ile Şener ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda da *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *P. aeruginosa* ilk üç sırada yer almıştır (87,89). *E. coli* ve *P. aeruginosa* bizim çalışmamızda da ilk üç sırada yer alırken, *Enterobacter spp.* ise farklı olarak 2. sırada yer almıştır. Bu farklılık her hastanenin etken dağılımının değişebileceği fikrini desteklemektedir.

E. coli nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan bakterilerdendir (90). Toplum kökenli *E. coli* suşlarında yapılan çalışmalarda karbapenemlere direnç bulunmazken, üçüncü kuşak sefalosporine % 8'den az, aminoglikozidlere % 5'in altında, siprofloksasine ise % 7'lerde, kotrimaksazole ise % 25'in üstünde direnç saptanmıştır (91,92). Nozokomiyal *E. coli* suşlarında 1995 yılında İstanbul'dan yapılan bir çalışmada sefotaksime % 24, İmipeneme % 5, siprofloksasine % 16 ve amikasinine % 19 direnç bulunmuştur (93). Ülkemizde nozokomiyal suşlarla çok merkezli olarak yapılan MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışması 2000-2003 sonuçlarında ise *E. coli* suşlarında karbapenemlere direnç yokken sefotaksime % 26, siprofloksasine % 42 ve aminoglikozidlere % 28 oranında direnç bulunmuştur (94). Çalışmamızda da MYSTIC sonuçlarında olduğu gibi karbapenem direnci saptanmazken, üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasine nozokomiyal suşlarla yapılan çalışmalardan daha yüksek direnç oranları bulunmuştur. Aminoglikozid direnci nozokomiyal suşlardaki direnç oranlarına yakın bulunmuştur.

Enterobacter spp.'ler genellikle toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olmaktadır (95). Kaygusuz ve ark.'nın 2001 yılında Kırıkkale'den toplum kökenli suşlarda yaptıkları çalışmada seftazidime % 5, imipeneme % 10, amikasinine % 3, kotrimoksazole % 18 ve siprofloksasine % 3 direnç bulunmuştur (91). MYSTIC sonuçlarına göre *Enterobacter spp.* ' lerde ise, imipeneme % 3, seftazidime % 5, siprofloksasine % 13 ve aminoglikozidlere % 27 oranında direnç bulunmuştur (94). Çalışmamızda özellikle 3. kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç oranlarımız toplum ve hastane kaynaklı *Enterobacter spp.* ' lere göre daha yüksek bulunmuştur, aminoglikozid direnci toplum kaynaklıdan yüksek, nozokomiyal suşlardan daha düşük saptanmıştır. Kaygusuz ve ark.'larının çalışmasındaki imipenem direncinin çalışmamızdaki suşların antibiyotik direncinden yüksek çıkması her merkezin verilerinin kendi içinde değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha vurgulamıştır.

P. aeruginosa, özellikle Yoğun Bakım Ünitelerinde olmak üzere, büyük oranda nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmakta ve bu tip enfeksiyonlarda etken bakteriler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (90). Cevahir ve ark.'larının 2003 yılında Denizli'de yaptıkları çalışmada toplum kaynaklı *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranları amikasinine % 47, seftazidime % 53, siprofloksasine % 37 ve meropeneme % 33 olarak bulunmuştur (96). MYSTIC sonuçlarında ise *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranları aminoglikozidlere % 56, seftazidime % 48, siprofloksasine % 54 ve meropeneme % 45 olarak bulunmuştur (94). Çalışmamızda aminoglikozid ve karbapenem direnci hem toplum hem de nozokomiyal *P. aeruginosa* suşlarına göre daha düşük bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporin direnç oranları hem toplum hem de nozokomiyal olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Karbapenem direncinin diğer çalışmalardan belirgin derecede düşük çıkması dikkat çekicidir.

Klebsiella spp.'ler çoğunlukla fırsatçı enfeksiyonlara yol açan GNB'lerdir (90). Demirci ve ark.'larının 2000 yılında Isparta'dan yaptıkları çalışmada toplum kaynaklı *Klebsiella spp.* lerde seftriaksona % 25, amikasinine % 6 direnç saptanırken, karbapenemlere ve siprofloksasine direnç bulunmamıştır (97). Diğer bir çalışmada da toplum kaynaklı *Klebsiella spp.*' lerde karbapenem ve siprofloksasin direnci bulunmamıştır (91). MYSTIC sonuçlarına göre *Klebsiella spp.* suşlarında karbapenemlere % 2'lerde, üçüncü kuşak sefalosporine % 44, siprofloksasine % 27 ve aminoglikozidlere % 34 oranında direnç bulunmuştur (94). Çalışmamızda 3. kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç diğer iki gruba göre yüksek bulunmuştur, aminoglikozid direnci diğer iki grubun arasındadır.

S. maltophilia, antibiyotik tedavisi alan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara neden olması ile önem kazanmıştır. Sefalosporin, antipseudomonal penisilinler, aminoglikozidler, imipenem ve kinolonlar gibi sıklıkla kullanılan antibiyotiklere dirençli kotrimoksazole duyarlıdır (95). Hastane ortamında önem kazandığından toplum kaynaklı *S. maltophilia* yok denecek kadar azdır. Çaylan ve

ark.'larının 2003 yılında nozokomiyal suşlarda yaptıkları çalışmada imipeneme % 82, kotrimoksazole % 10, siprofloksasine % 65, seftazidime % 75 ve amikasinine % 68 direnç bulmuşlardır (98). Çalışmamızda, kotrimoksazol dışında belirtilen antibiyotik direnç oranlarına göre daha düşük direnç oranları bulunmuştur. Kotrimoksazol direncinin % 50 civarında olması tedavide kullanabileceğimiz antibiyotik seçeneklerini kısıtlamaktadır.

Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda uygulanan invaziv girişimler ve antibiyotik kullanımı, *Acinetobacter* suşlarının kolonize olmasına ve enfeksiyonlara neden olmasına zemin hazırlamaktadır (90). Toplum kaynaklı *Acinetobacter spp.* lerle yapılan bir çalışmada seftazidime % 40, imipeneme % 7 ve siprofloksasine % 20 direnç bulunmuştur (99). MYSTIC sonuçlarına göre *Acinetobacter* suşlarında meropeneme % 42, imipeneme % 48, seftazidime % 84, siprofloksasine % 79 ve aminoglikozidlere % 57 oranında direnç bulunmuştur (94). Çalışmamızda karbapenem direnci diğer iki gruptan da düşük bulunmuştur, 3. kuşak sefalosporin, siprofloksasin ve aminoglikozid direnci nozokomiyal suşlara yakın bulunmuştur. Karbapenem direncinin belirgin düzeyde düşük olması, hastanemizde gelişen *Acinetobacter spp.* enfeksiyonlarında karbapenemlerin iyi bir alternatif olmasına imkan verir.

Gram negatif bakterilere genel olarak bakacak olursak, Kaygusuz ve ark.'larının 2001 yılında Kırıkkale'den yaptıkları çalışmada toplum kaynaklı GNB'lerde % 5'in altında direnç oranları saptanırken, kotrimoksazol direnci % 38 olarak bulunmuştur (91). Şahin ve ark.'larının 2004 yılında toplum kaynaklı GNB'lerle yaptıkları çalışmada ise, seftazidime % 47, imipeneme % 1, amikasinine % 14, siprofloksasine % 14 ve kotrimoksazole % 59 oranında direnç bulunmuştur (100). Toplum kaynaklı GNB lerdeki direnç oranları çalışılan merkezlere göre farklılık göstermekle birlikte karbapenem direnci birbirine yakındır. Erdem ve ark.'larının Taksim Hastanesinde 1993-1994 yılları arasını kapsayan nozokomiyal GNB'lerde yaptıkları çalışmada üçüncü kuşak sefalosporine % 63, imipeneme % 13, siprofloksasine %

31 ve amikasinine % 30 direnç bulunmuştur (93). Geyik ve ark.'ları 1998 yılında, hastanemizde nozokomiyal GNB'lerde imipeneme % 27 ve diğer antibiyotiklere Erdem ve ark.'larının buldukları direnç oranlarına yakın oranlar bulmuşlardır (101). Amerika Birleşik Devletleri'nde Rhomberg ve ark.'larının 2003 yılında yaptıkları çalışmada nozokomiyal GNB'lerde karbapenemlere % 4, seftazidime % 10, gentamisine % 11 ve siprofloksasine % 18 oranında direnç bulunmuştur (102). Nozokomiyal GNB'lerde direnç oranlarında ülkeler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Çalışmamızda GNB'lerde karbapenemlere ve amikasinine direnç oranları, beklenildiği gibi toplum kaynaklı ve nozokomiyal GNB suşlarında yapılan çalışmalardaki direnç oranlarının arasında bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç oranları toplum ve nozokomiyal suşlarla yapılan çalışmalardaki direnç oranlarından daha yüksek saptanmıştır. Direnç oranlarının yüksek çıkması hastanemizde, başta sefalosporin ve siprofloksasin olmak üzere, antibiyotiklerin rasyonel olmayan kullanımına bağlanabilir.

SONUÇ

GNB enfeksiyonu düşünölen hastada uygun ampirik antibiyotik seçimi o merkezde sık gözlenen GNB'leri kapsayacak şekilde ve direnç oranları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu çalışmada bölgesel olarak bazı farklılıklar olmakla birlikte, ölkemizdeki diğör bazı hastanelerde olduğı gibi hastanemizde de üçüncü kuşak sefalosporine, siprofloksasine ve kotrimoksazole direncin yüksek oranda olduğı göröldü. Hastanemizde GNB'lerde, bu antibiyotiklere % 50'leri aşan direnç oranları saptanmıştır. Saptanan direnç oranları göz ardı edilemeyecek boyutlardadır. Bu çalışmanın bulguları, ölkemizden ve yurt dışından bildirilen diğör bulgularla birlikte değörlendirildiğinde, yatan hastalarda karbapenemlerin ve aminoglikozidlerin GNB enfeksiyonlarında dirençli suşlarda etkili bir alternatif olduğunu göstermiştir. Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi göz önüne alındığında direnç oranlarının yüksek olması hastanemizde antibiyotik kullanma alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşöndörmektedir. Ayrıca 'rasyonel antibiyotik kullanımı' politikalarının geliştirilmesi gerekmektedir. Özellikle ampirik antibiyotik kullanımında çok dikkatli olunmalı ve belirlenen antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır. Bu nedenle her hastanede periyodik olarak antibiyotik direnç oranlarının gösterilmesi tedavide yol gösterici olacaktır.

ÖZET

Gram negatif bakteri (GNB)'lerde antibiyotik direnci tüm dünyada artmaktadır. Çalışmamızda yatan hastalardan izole edilen GNB'lerin bazı antibiyotiklere karşı direnci değerlendirildi. Bu çalışmanın amacı ampirik antibiyotik tedavisi için yol gösterici sonuçlar elde etmektir. Diyarbakır, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2003 ile Nisan 2005 yılları arasında klinik örneklerden izole edilen 898 GNB toplandı. Antibiyotik direncini saptamak için mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. *E. coli* (282), *Enterobacter spp.* (215), *P. aeruginosa* (101), *Klebsiella spp.* (95), *S. maltophilia* (69) ve *Acinetobacter spp.* (52) en sık izole edilen GNB'lerdi. Tüm izolatlarda antibiyotik direnç oranları seftriaksona % 73, sefotaksime % 68, seftazidime % 63, trimetoprim-sulfametaksazole % 60, siprofloksasine % 51, amikasine % 20, imipeneme % 3 ve meropeneme % 2 idi. Bu hastanede 3. kuşak sefalosporine, trimetoprim-sulfametaksazole ve siprofloksasine karşı direnç diğer antibiyotiklere göre daha yüksek bulundu. Sonuç olarak uygun ampirik antibiyotik tedavisi için her hastanenin kendi direnç oranlarını izlemesi gerekmektedir. Surveyans çalışmaları ampirik tedavi yaklaşımı için yol gösterici olacaktır.

SUMMARY

Resistance to gram negative bacilli is increasing all over the world. In our study, the resistance of gram negative bacilli, which were isolated from inpatients, were evaluated for selected antibiotics. The aim of this study was to acquire the significant results for empiric therapy. Eight hundred ninety eight strains were collected between May 2003 and April 2005 from clinical specimens at Dicle University Hospital, Diyarbakır. The microdilution test was used to determine for antibiotics resistance. *Escherichia coli* (282), *Enterobacter spp.* (215), *Pseudomonas aeruginosa* (101), *Klebsiella spp.* (95), *Stenotrophomonas maltophilia* (69) and *Acinetobacter spp.* (52) were the most frequent isolates. The resistance ratio among whole isolates against ceftriaxone was 73%, cefotaxime 68%, ceftazidime 63%, trimetoprim/sulfamethoxazole 60%, ciprofloksasin 51%, amikasin 20%, imipenem 3% and meropenem 2%. The resistance to the third generation cephalosporins, trimetoprim/sulfamethoxazole and ciprofloxacin was found higher than other antibiotics at the hospital. In conclusion, antimicrobial resistance must be monitored for each hospital for a reasonable empirical antibiotic therapy. Surveillance studies might be useful for empirical treatment approach.

KAYNAKLAR

1. Horon T, Culver D, Harvis WR. Pathogens causing nosocomial infections. Antimicrob Newsletter 1988;5:67-77.
2. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000;4:218-21.
3. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriquez J, et al. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. Clin Microbiol Infect 1997;3(Suppl 1):21-35.
4. Courcol RJ, Pinkas M, Martin GR. A seven year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. Antimicrob Chemother 1989;23:441-51.
5. Eisenstein BI, Zaleznik DF. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2294-310.
6. Anğ Küçüker M, Tümbay E, Anğ Ö, Erturan Z (çevirenler). Enterobacteriaceae. Tıbbi Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:274-95.
7. Rozenberg.Arska M, Visser MR. Enterobacteriaceae. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. London: Mosby, 1999;17:1-12.
8. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999;29:245-52.
9. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor Gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:202-11.
10. Gür D, Gültekin M, Ögünç D, et al. Comparative in vitro activity of piperacillin-tazobactam against Gram-negative nosocomial pathogens. 21st International Congress of

Chemotherapy. 1999; Poster no: 149. 4-7 July, Birmingham, UK.

11. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çalangu S and study group. Antimicrobial resistance of Gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. J Chemother 2000;12:294-8.

12. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH ve Aminoglikozid Direnci Çalışma Grubu. Gram-negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 2000;3:168-78.

13. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. Drug Resistance Updates 1999;2:38-55.

14. Aydoğan H, Başustaoğlu A. Nozokomiyal patojen olarak *Klebsiella* türlerinin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 2000;4:135-43.

15. Paterson DL. Extended spectrum beta-lactamases in Gram-negative sepsis. In: Vincent JL (ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer, 2002:407-14.

16. Gilchrist MJR. Enterobacteriaceae: Opportunistic pathogens and other genera. In: Murray PR (ed). Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1995:457-64.

17. The Enterobacteriaceae. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckanberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1997:171-251.

18. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *Klebsiella* with extended-spectrum beta-lactarnases at a Turkish University Hospital. J Hosp Infect 1992;22:163-78.

19. Sanders WE, Sanders CC. *Enterobacter* spp. Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 1997;10:220-41.

20. Rubinstein EM, Klevjer Anderson P, Smith CA, Drouin MT, Patterson JE. *Enterobacter tylorae*, a new opportunistic pathogen: Report of four cases. J Clin Microbiol 1993;31:249-54.
21. Ferguson R, Feeney C, Chirurgi VA. *Enterobacter agglomerans* associated cotton fever. Arch Intern Med 1993;153:2381-2.
22. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992;29(Suppl A):19-24.
23. Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to Gram-negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. Clin Infect Dis 1992;15:866-73.
24. Açıkgöz ZC, Sancak B, Haşçelik C. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarları'nda klinik örneklerden izole edilen Gram-negatif basillerde geniş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin araştırılması. Mikrobiyol Bült 1998;32:285-93.
25. Flaherty JP, Garcia-Houchins S, Chudy R, Arnow PM. An outbreak of Gram-negative bacteremia traced to contaminated origins in reprocessed dialyzers. Ann Intern Med 1993;119:1072-8.
26. Giamarellou H, Koratzanis G, Kanellakopoulou K, Daikos GK. Epidemiological study of *Enterobacter cloacae* resistant to 3rd generation cephalosporins: A preliminary report. Chemioterapia 1985;4:43-6.
27. Bouza E, Torre MG, Erice ELA, Diaz-Borrego JM, Buzon L. *Enterobacter* bacteremia an analysis of 50 episodes. Arch Intern Med 1985;145:1024-7.
28. Weischer M, Kolmos HJ. Retrospective 6-year study of *Enterobacter* bacteremia in a Danish University Hospital. J Hosp Infect 1992;20:15-24.
29. Muytjens HL, Repe J. Comparative in vitro susceptibilities of eight *Enterobacter* species with special reference to *Enterobacter sakazakii*. Antimicrob Agents Chemother

1986;29:367-70.

30. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. The *Enterobacteriaceae*. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott;1997:171.

31. Eisenstein BI. *Enterobacteriaceae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Newyork Churchill Livingstone;1995:1964.

32. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriquez J, et al. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. Clin Microbiol Infect 1997;3(suppl.1):21.

33. Erdemoğlu A, Gün H, Bilgin M. Proteus suşlarının beta-laktamaz etkinlikleri ve beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. Enfeksiyon Dergisi 1991;5:35.

34. Fluit AC, Verhoef J, Schimitz FJ, and the European SENTRY Participants. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol and Infectious Dis 2000;19:370-4.

35. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2310-35.

36. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. Intensive Care Med 2001;27:1263-8.

37. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2265-9.

38. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* As nosocomial pathogens: Microbiological,

clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;9:148-65.

39. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998;2:88-93.
40. Towner KJ. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter spp.* J Med Microbiol 1997;46:721-46.
41. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dünder İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları. Flora 1999;4:170-6.
42. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000;31:101-6.
43. Livermore DM. Acquired carbapenemases. J Antimicrob Chemother 1997;39:673-6.
44. Vartivarian S, Anaissie E. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000:2335-44.
45. Muder RR, Harris AP, Muller S, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: A prospective, multicenter study of 91 episodes. Clin Infect Dis 1996;22:508-12.
46. Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. J Infect Dis 1991;163:1185-94.
47. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. New Engl J Med 1991;324:601-12.
48. Davies JE. Aminoglycoside-aminocyclitol antibiotics and their modifying enzymes. In: Lorian V ed. Antibiotics in laboratory medicine, Baltimore: Williams and Wilkins, 1986:790-809.

49. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretive reading. Recognizing the unusual and inferring resistance mechanism from resistance phenotypes. J. Antimicrob Chemother 2001;48(Suppl.1):87-102.
50. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. New Engl J Med 1996;335:1445-53.
51. Akman M. Bakteri Genetiği. 2. Baskı.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Sivas, 1983.
52. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN (eds). Javetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 19th edition. Connecticut: Appleton & Lange, 1991:152-3.
53. Neu HC: Relation of structural properties of β -lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985;79(Suppl.2A):1-13.
54. Livermore DM, Williams JD. β -lactams:Mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In Lorian V (Ed) Antibiotics in Laboratory Medicine.Williams & Wilkins, Baltimore 1996:502-78.
55. Livermore DM. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8(4):557-84.
56. Witte W. Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria:epidemiological aspects. J Antimicrob Chemother 1999;44:1-9.
57. Pech re JC, K hler T. Patterns and modes of β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect 1999;5(Suppl 1):15-8.
58. Bush K. Classification of β -lactamases: Groups 1, 2a, 2b, and 2b'. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:264-70.
59. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Gram-negatif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp yayınevi 2004:69-83.
60. Lindberg F, Normark S. Contribution of chromosomal β -lactamases to β -lactam

resistance in *enterobacteria*. Rev Infect Dis 1986;8:292-304.

61. Gür D, Pitt TL, Hail LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of *klebsiellae* with extended-spectrum β -lactamases at a Turkish university hospital. J Hosp Infect 1992;22:163-78.

62. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl.1):17-29.

63. Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant β -lactamases. J Antimicrob Chemother 1997;40:1-3.

64. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995;35:281-94.

65. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1998;42:128-31.

66. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalın HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) Beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1637-44.

67. Amyes SGB, Gemmell CG. Antibiotic resistance in bacteria. J Med Microbiol 1992;6:4-29.

68. Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Ichiyama S, Wacharotyakun R, Kato N. Plasmid-mediated AmpC-Type β -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum β -lactams, including moxalactam. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:984-90.

69. Phillips I, Shannon K. Aminoglycoside resistance. Br Med Bull 1984;40:28-35.

70. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents-The aminoglycosides. In: Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990:1098-116.

71. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:727-37.
72. Sanders CC. Bacterial proteins involved in antimicrobial drug resistance. *Current Topics in Infectious Diseases and Clinical Microbiology* 1988;2:115-21.
73. Gür D, Ünal S, Miller GH, Hare RS, Naples L, Sabatelli FJ, Shaw KJ. Prevalence of aminoglycoside resistance mechanisms in Turkish hospitals in 1996. 37th ICAAC, Poster no. C-32, september 28-October 1, 1997, Toronto, Ontario, Canada.
74. Then RL. Resistance to sulfonamides. In: Bryan LE,ed. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol.91.Berlin: Springer-Verlag, 1989:291-312.
75. Elwell LP, Fling ME. Resistance to trimethoprim. In: Bryan LE,ed. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 91.Berlin: Springer-Verlag, 1989:249-90.
76. Neu HC. The emergence of bacterial resistance and its influence on empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1983;5(Supp.1):9-20.
77. Shaw W V, Leslie AGW. Chloramphenicol acetyltransferases. In: Bryan LE, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol.91.Berlin: Springer-Verlag, 1989:313-24.
78. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. *Drug resistance Updates* 1999;2:38-55.
79. Piddock LJV. Resistance to quinolones and fluoroquinolones. In Bryan LE, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 91. Berlin: Springer-Verlag, 1989:169-92.
80. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
81. Neu HC. The biochemical basis of antimicrobial and bacterial resistance. *Bull NY Acad Med* 1987;63:295-317.
82. Reynolds EP. Resistance of the antibiotic target site. *Br Med Bull* 1984;40:3-10.
83. Akalın H. Yoğun Bakım Ünitelerinde *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve Diğer Tedavisi Zor Gram Negatif Bakteriler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1999;3:202-11.

84. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-16, a further extended-spectrum variant of OXA-10 β -lactamase, from two *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:3117-22.
85. Arman D. Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1997;1:144-52.
86. Kuzucu Ç, Durmaz B, Ayan M, Abut L, Bayraktar M. Yatan hastalardan izole edilen Gram negatif basillerde antibiyotik direnci. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;8(4):193-96.
87. Öksüz L, Genç L, Günel S, Öngen B, Gürler N. 2002 yılında kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg 2003;17(No. 2).
88. Sümerkan B. Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri ve sonuçların yorumu. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Editörler: Ulusoy S., Leblebicioğlu H., Arman D. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004:133-47.
89. Şener AG, Er H, Türker M. Hemokültürlerden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2001;15(No.4):714-17.
90. Geyik MF, Mendeş H. Hastane ve Toplum Kaynaklı Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Direnci. Uzmanlık Tezi.2001-Diyarbakır.
91. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2001;15(No.4):753-9.
92. Ertuğrul MB, Çolak N. İdrardan izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004;18(3):161-5.
93. Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, Güldüren S, Dodanlı S, Vahaboğlu H. Taksim Hastanesi'nde 1993-1994 yıllarında izole edilen GNB'lerin antibiyotik direnç paternleri β -laktamaz türleri. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 1995;25:58-61.

94. Korten V. Gram negatif etkenler ve sürveyans: MYSTIC Türkiye 2000-2003 sonuçları. 6. Febril nötropeni simpozyumu 2003:67-70.
95. Günaydın M. Gram negatif bakteri infeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. Editörler: Ulusoy S., Leblebicioğlu H., Arman D. Önemli ve sorunlu Gram negatif bakteri infeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004:45-67.
96. Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2003;17(No.1):16-9.
97. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Derg 2000;14(No.4):576-9.
98. Çaylan R, Yılmaz G, Kaklıkkaya N, Aydın K, Aydın F, Köksal İ. Nozokomiyal *S. maltophilia* infeksiyonları. Klimik Kongresi 2003 İstanbul.
99. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2004;18(3):137-40.
100. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004;18(2):101-4.
101. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Hoşoğlu S, Ayaz C. Nozokomiyal infeksiyonlarda Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnci. Dicle Tıp Dergisi (Journal Of Dicle Medical School) 2001;28:2.
102. Rhomberg PR, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. The MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance rates and clonality results from the Meropenem Yearly

Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme: report of year five (2003).

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2004;49:273-81

