



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

GRAM NEGATİF BASİLLERDE İNDÜKLENEBİLİR BETA
LAKTAMAZ (IBL) AKTİVİTESİNİN VE ANTİBİYOTİKLERE
DİRENÇ PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI

BUSE CUNDA USTA
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi MERİH ŞİMŞEK

Tez No: 2019-012
2019-Afyonkarahisar



**GRAM NEGATİF BASİLLERDE İNDÜKLENEBİLİR BETA LAKTAMAZ
(IBL) AKTİVİTESİNİN VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ PROFİLİNİN
ARAŞTIRILMASI**

BUSE CUNDA USTA

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi MERİH ŞİMŞEK

Tez No: 2019-012

2019-Afyonkarahisar

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**GRAM NEGATİF BASİLLERDE İNDÜKLENEBİLİR BETA
LAKTAMAZ (IBL) AKTİVİTESİNİN VE ANTİBİYOTİKLERE
DİRENÇ PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI**

Buse CUNDA USTA

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Merih ŞİMŞEK

Tez No: 2019-012

2019-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/...../.....

Dr. Öğretim Üyesi Merih ŞİMŞEK
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Beytullah KENAR
Üye

Doç. Dr. Esra ŞEKER
Üye

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Buse CUNDA USTA'nın "Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Basillerde İndüklenebilir Beta Laktamaz Aktivitesinin ve Antibiyotiklere Direnç Profilinin Araştırılması" başlıklı tezi/...../..... günü saat da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim sırasında teorik ve laboratuvar deneyimi yanı sıra tıbbi mikrobiyoloji etik ve kültürünü bizlere yansıtan, bilgi, davranış ve tecrübeleri ile büyük emek veren tez hocam Doktor Öğretim Üyesi Merih ŞİMŞEK'e, asistanlarına ve tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde emeği ve desteği ile yanımda olan, benden emeğini ve özenini esirgemeyen sevgili annem ve babama,

Her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim değerli eşim Adem USTA'ya ve sabrından dolayı sevgili kızım Alya İnci USTA'ya teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Gram Negatif Basiller	4
1.1.1. <i>Enterobacteriaceae</i> Familyası	4
1.1.1.1. <i>Escherichia coli</i>	5
1.1.1.2. <i>Klebsiella</i> Cinsi.....	11
1.1.1.3. <i>Enterobacter</i> Cinsi.....	15
1.1.1.4. <i>Proteus</i> Cinsi.....	17
1.1.1.5. <i>Serratia</i> Cinsi.....	18
1.1.1.6. <i>Citrobacter</i> Cinsi	19
1.1.2. Non-Fermentatif Gram Negatif Basiller	20
1.1.2.1. <i>Pseudomonas</i> Cinsi.....	20
1.1.2.2. <i>Acinetobacter</i> Cinsi.....	25
1.1.2.3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	29
1.2. Beta Laktam Antibiyotikler.....	33
1.2.1. Penisilinler (Penamlar)	34
1.2.1.1. Doğal Penisilinler.....	35
1.2.1.2. Aminopenisilinler	36
1.2.1.3. Karboksipenisilinler	36
1.2.1.4. Üreidopenisilinler	36
1.2.1.5. Penisilinaza Dirençli Penisilinler.....	37
1.2.2. Sefalosporinler (Sefemler).....	37
1.2.2.1. Birinci Kuşak Sefalosporinler.....	38
1.2.2.2. İkinci Kuşak Sefalosporinler.....	38
1.2.2.3. Üçüncü Kuşak Sefalosporinler	39
1.2.2.4. Dördüncü Kuşak Sefalosporinler	39

1.2.3. Monobaktamlar	40
1.2.4. Karbapenemler	40
1.2.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri (Klavulonat, Sulbaktam, Tazobaktam)	41
1.2.6. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Gelişimi	43
1.2.7. Beta Laktamazların Sınıflandırılması	47
1.2.7.1. Kromozomal Beta Laktamazlar	50
1.2.7.2. Plazmid Aracılığı İle Sentezlenen Beta Laktamazlar	50
1.2.7.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar	50
1.2.8. Beta-Laktamaz Testleri	52
1.2.8.1. Direkt Beta-Laktamaz Testleri	52
1.2.8.2. İndirekt Beta-Laktamaz Testleri	54
2. GEREÇ VE YÖNTEM	60
2.1. Gereç	60
2.2. Yöntem	60
2.2.1. Bakterilerin Ayırımı ve Tanımı	61
2.2.2. Araştırmada Kullanılan Besiyerleri ve Cihazlar	63
3. BULGULAR	64
3.1. Verilerin Analizi	64
4. TARTIŞMA	79
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	83
ÖZET	84
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	103

SİMGELER ve KISALTMALAR

a.g.e.	: Adı geçen eser
Akt.	: Aktaran
Ark.	: Arkadaşları
Bkz.	: Bakınız
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C.	: Cilt
ÇDST	: Çift disk sinerji testi
Çev.	: Çeviren
Ed.	: Editör
ESBL	: Extended spectrum beta lactamases
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
IBL	: İndüklenebilir Beta-laktamaz
IM	: Intramusküler
IV	: Intravenöz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
mg.	: Miligram
mm.	: Milimetre
µg	: Mikrogram
µm.	: Mikrometre
nm.	: Nanometre
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
S.	: Sayı
s.	: Sayfa
spp.	: Türleri
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. 1. Çift Disk Sinerji Test Yöntemi	56
Şekil 1. 2. Kombine Disk Test Yöntemi	57
Şekil 1. 3. E-Test Yöntemi.....	58



TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1. 1. <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> beta-laktam direnç fenotipleri.....	44
Tablo 1. 2. <i>Klebsiella</i> spp., <i>C. diversus</i> Beta-Laktam Direnç Fenotipleri	44
Tablo 1. 3. <i>Enterobacter</i> , <i>C. freundii</i> Beta-Laktam Direnç Fenotipleri.....	45
Tablo 1. 4. <i>M. morganii</i> , <i>Providencia</i> spp. Beta-Laktam Direnç Fenotipleri.....	45
Tablo 1. 5. <i>P. vulgaris</i> Beta-Laktam Direnç Fenotipleri.....	45
Tablo 1. 6. <i>Serratia</i> spp. Beta-Laktam Direnç Fenotipleri	46
Tablo 1. 7. Beta-Laktamaz Sınıflaması.....	48
Tablo 1. 8. Beta-Laktamazların Karşılaştırmalı Sınıflandırılması	49
Tablo 1. 9. Direkt Beta-laktamaz Testleri.....	53
Tablo 1. 10. İndirekt Beta-laktamaz Testlerinin Uygulanabileceği Bakteriler ve Test Yöntemleri.....	54
Tablo 2. 1. Bakterilerin izole edildikleri tıbbi birimler.....	62
Tablo 3. 1. Klinik bulgular.....	64
Tablo 3. 2. Bakteri türlerinin izole edildiği klinikler	65
Tablo 3. 3. Bakteri türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı	66
Tablo 3. 4. Bakteri türlerinin amikasin duyarlılık oranları	67
Tablo 3. 5. Bakteri türlerinin ampisilin duyarlılık oranları	67
Tablo 3. 6. Bakteri türlerinin sefepim duyarlılık oranları	68
Tablo 3. 7. Bakteri türlerinin sefoksitin duyarlılık oranları	68
Tablo 3. 8. Bakteri türlerinin siprofloksasin duyarlılık oranları	69
Tablo 3. 9. Bakteri türlerinin kolistin duyarlılık oranları.....	69
Tablo 3. 10. Bakteri türlerinin ertapenem duyarlılık oranları	70
Tablo 3. 11. Bakteri türlerinin gentamisin duyarlılık oranları	70
Tablo 3. 12. Bakteri türlerinin meropenem duyarlılık oranları.....	71
Tablo 3. 13. Bakteri türlerinin SXT duyarlılık oranları	72
Tablo 3. 14. Bakteri türlerinin AMC duyarlılık oranları.....	72
Tablo 3. 15. Bakteri türlerinin PIP/Tazo duyarlılık oranları	73
Tablo 3. 16. Bakteri türlerinin sefazolin duyarlılık oranları	73
Tablo 3. 17. Bakteri türlerinin seftazidim duyarlılık oranları	74
Tablo 3. 18. Bakteri türlerinin seftriakson duyarlılık oranları	74

Tablo 3. 19. Bakteri türlerinin sefuroksim duyarlılık oranları	75
Tablo 3. 20. Bakteri türlerinin sefuroksim-aksetil duyarlılık oranları	76
Tablo 3. 21. Bakteri türlerinin tigesiklin duyarlılık oranları	76
Tablo 3. 22. Bakterilerin İndüklenebilir Beta-Laktamaz (İBL) İle İlişkisi	77
Tablo 3. 23. Antibiyotiklerin İlişkili Olduğu Korelasyon Tablosu	78



1. GİRİŞ

Günümüz tıbbının en önemli problemlerinden olan hastane enfeksiyonları, hem tedavi güçlüğü hem de yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle çağın en önemli sağlık sorunlarından (Konter, 1996). Şimdilerde ‘sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar’ olarak anılan hastane enfeksiyonları, etken ve direnç profili açısından ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebildiği gibi aynı hastanenin farklı servislerinde bile farklılık gösterebilmektedir. Hastane enfeksiyonlarının kontrolü ve deneysel antibiyotik seçimi için hastanelerde her kliniğin kendi floraları ve direnç profilleri belirlenmelidir. Antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmalarının çeşitliliği son yıllarda dünyayı tehdit eden en önemli unsurlardandır. Sayıları 350’ ye ulaşan beta-laktamaz üreten bakteriler, beta-laktam antibiyotiklerini hidrolize ederek inaktif hale getirmektedirler. Beta-laktamaz üretimi başta *Enterobacteriaceae* familyası üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizması haline gelmiştir (Bush ve Eliopoulos, 2001).

Bakterilerin, antimikrobiyal bir ajanın üremeyi durdurucu veya öldürücü etkisine karşı koyabilme yeteneği “direnç” olarak tanımlanmaktadır. Antibiyotiklerin toplumda ve hastanelerde yoğun bir şekilde kullanılmaya başlanması, yıllar içinde mikroorganizmaların tekil direnç mekanizmalarını geliştirerek çoğul dirençli mikroorganizmalara dönüşmesine sebep olmuştur. Çoğul dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarla mücadele ve tedavi oldukça güç bir hale gelmiştir. Günümüzde yeni antibiyotikler geliştiriliyor olsa da mikroorganizmalar bunlara karşı yeni direnç mekanizmaları geliştirmekte ve tedavisi güç enfeksiyonlara neden olmaktadır (Spencer, 1994).

1980 yılından sonra birçok ülkede çoğul dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane enfeksiyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (Voss ve ark., 1994). Gram negatif bakterilerin yol açtığı hastane enfeksiyonlarının mortalite ve morbidite oranlarının ne kadar yüksek olduğu bilinmesine rağmen bu bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarıyla mücadelede yetersiz kalınması endemik salgınlara neden olmuştur (Haley ve ark., 1985).

İnsanların bağışıklık sistemindeki yetmezliklerin, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavilerin ve girişimsel işlemlerin artması, hastane kaynaklı bulaş ile direnç ve tedavide oluşan sorunlar sebebiyle Gram negatif basil enfeksiyonları

artmaktadır. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), 1990-1995 yılları arasında bildirilen hastane kaynaklı pnömonilerde ve üriner sistem enfeksiyonlarında tespit edilen etkenlerin sıklıkla Gram negatif basiller olduğunu bildirmiştir (Fridkin ve ark., 1997).

Hastane enfeksiyonlarının önemli bir kısmının etkenini oluşturan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* türleri (spp), *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* Gram negatif basillerdendir. Bu etkenlerle mücadele zamanla daha da güç bir hal almıştır. Bakteriler, antibiyotik dirençlerini kalıtsal olarak aktarabilmektedirler. Bunun en önemli örneği Gram negatif bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı permeabilite bariyeri oluşturan bir dış membranlarının olması gösterilebilir. Bakterilerin, önceden duyarlı oldukları antibiyotiğe karşı genomundaki değişiklikler sonucunda direnç geliştirebilirler (Bennett ve St. Geme, 1999).

Beta-laktam antibiyotiklerin kullanımıyla beraber Gram negatif basillerde direnç gelişmeye başlamıştır. Bu direnç plazmid aracılıklı beta-laktamazlar olan TEM-1 ve SHV-1 aracılığıyla gelişmektedir. Hastane enfeksiyonları ile mücadelede kullanılan antibiyotiklere dirençli bakterilerin sayısının artması sonucunda beta-laktamaza dayanıklı geniş spektrumlu sefalosporinler geliştirilerek 1980' li yıllarda kliniklerin kullanımına sunulmuştur. Ancak bu durum çok uzun sürmemiş ve 1980' lerin sonlarında Gram negatif basillerde geniş spektrumlu sefalosporinlere beta-laktamaz aracılıklı direnç gelişmeye başlamıştır. Bu tarihten sonra mutasyonal değişikliklere bağlı aminoasit yerlerindeki değişiklikler neticesinde ortaya çıkan 25' ten fazla SHV, 90' dan fazla da TEM varyantı tespit edilmiştir (Bradford, 2001; Sanders ve Sanders, 1996).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL); sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi oksimino beta-laktamlara ve aztreonama direnç kazandıran ve genetik şifresi plazmid üzerinde taşınan enzimlerdir (Jacoby ve Medeiros, 1991; Jacoby ve Sutton, 1991). İlk olarak 1983 yılında Avrupa' da *K. pneumoniae* kökenlerinde tanımlanan bu enzimler, daha sonra *Enterobacteriaceae* familyasının diğer üyelerinde de gösterilmiştir (Büyükbaba ve ark., 1996). Hibridizasyon deneyleri ile GSBL' lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV- 1 beta-laktamaz genlerinde

meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (Thomson ve Sanders, 1992). GSBL' lerin, beta-laktam antibiyotiklerle tedavisi güç olur. Bunun nedeni üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilmeleridir. GSBL' ler genellikle beta-laktamaz etkilerine karşı inhibitörlerle hidrolize edilebilirler ve bu enzimler karbapenemlere, sefamisinlere ve temosiline etkili değildir (Büyükbaba ve ark., 1996). GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama direnç geliştirerek tespit edilirler. Bazen de GSBL kökenli duyarlılık deneylerinde bu antibiyotiklere direnç saptanamayabilir ve bu durum klinikte tedavide başarısızlıklara yol açabilir (Thomson ve Sanders, 1992; Eskiürk ve ark., 1996).

GSBL üreten kökenlerin saptanmasında çift disk sinerji testi (ÇDST), E-test ve üç boyutlu test gibi değişik yöntemler kullanılabilir (Derbentli ve ark., 1996; Bal, 2003). GSBL üretimini saptamak için günümüzde en çok kullanılan yöntemse, uygulaması kolay ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olan ÇDST' dir. Bu yöntemde beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri arasında sinerji varlığı araştırılır (Sanders ve ark., 1993).

Uzun süre hastanede yatılması, yoğun bakım ünitesinde bulunulma, kateter uygulamaları ve çeşitli girişimler, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik kullanımı gibi faktörler GSBL üreten bakterilerin enfeksiyon oluşturma riskini artırmaktadır (Gür, 1997). GSBL üreten bakteriler, nozokomiyal enfeksiyon etkeni görülme sıklığı gün geçtikçe artmakta ve genellikle çoklu ilaç dirençleri nedeniyle de tedavilerinde güçlükler yaşanmaktadır (Berdumes ve ark., 1997). GSBL üreten kökenlerin penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli oldukları halde rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilmeleri ve bu antibiyotiklerin kullanıldığı tedavilerde sorunlarla karşılaşılması nedeniyle, bu enzim üretiminin gösterilmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir (Livermore, 1995).

Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavilerinde karşılaşılan en büyük sorun bakterilerin çoklu antibiyotik direnç artışları sonucunda antibiyotik seçim güçlüğü ve etkinliğin beklenenin altında kalmasıdır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşması sonucunda bakterilerin çoklu direnç mekanizmaları oluşturmalarına sebep olmuştur.

1.1. Gram Negatif Basiller

Bu bölümde çalışmaya konu olan ve sık görülen Gram negatif basiller ile ilgili bilgiler verilmiştir.

1.1.1. *Enterobacteriaceae* Familyası

Tıp dünyasını yakından ilgilendiren, toplumsal ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen, tedavisi zaman zaman oldukça güç olabilen, Gram negatif basillerin en büyük ve en heterojen topluluğu *Enterobacteriaceae* familyasıdır. Kırktan fazla cins ve yüzlerce tür ve alt tür tanımlanmıştır. Bu türler biyokimyasal özelliklerine göre, antijenik yapılarına, DNA-DNA hibridizasyon ve 16S rRNA dizilimlerine göre sınıflandırılmışlardır (Gür ve ark., 2009).

Enterobacteriaceae familyası Gram negatif basillerin %80' ini oluşturur. Geniş dirençli karma yapılarıyla Gram negatif basiller içinde tıbben en önemlileridir. Doğada, insan ve hayvan vücudunda flora olarak yer alan bakteriler, insanlar için patojen özellik taşırlar. Bazıları ise bitkilerde bulunan heterojen geniş bir gruptur. *Enterobacteriaceae* familyasında tıbbi önemi olan başlıca cinsler, *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* ve *Yersinia* türleridir (Erdem, 1999; Baykan, 2004; Baysal, 2004).

Enterobacteriaceae familyası dünyanın canlı ve cansız her alanında, hatta insanda bile bulunabilen, çoğu hayvanların doğal bağırsak florasında sıklıkla yer alan mikroorganizmalardır. *Enterobacteriaceae* familyası insanda bakteriyemilerin %30-35' inin, idrar yolu enfeksiyonlarının %70' den fazlasının ve intestinal enfeksiyon gibi birçok hastalığın etkenleridirler. Bazı mikroorganizmalar (örnek: *Salmonella typhi*, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis*) sadece insanda hastalık yaparken bazıları (örnek: *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus mirabilis*) normal kommensal yaşam şeklinde iken fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. *Enterobacteriaceae* familyası ile ilişkili enfeksiyonların bulaş kaynakları; hayvan rezervuarı (örnek: *Salmonella* ve *Yersinia* türleri); taşıyıcı insan (örnek: *Shigella* türleri, *Salmonella serotip typhi* cinsi) ya da duyarlı bir bireyde endojen yayılım (örnek: *E. coli* cinsi) olabilir ve vücudun genel olarak her bölgesinde enfeksiyona neden olabilirler (Murray ve ark., 2010). *Enterobacteriaceae* familyasındaki çoğu bakteriler şu özellikleri paylaşırlar (Erkoç ve Türkmenoğlu, 2007):

- a. Gram negatif basiller
- b. Sporsuzlar
- c. Kapsüllü suşlar dışındakiler hareketlidirler
- d. Fakültatif anaeropturlar
- e. MacConkey agarda iyi ürerler
- f. Glukozu fermente ederek asit oluşturur ve çoğunlukla gaz yaparlar
- g. Katalaz pozitif, Oksidaz negatiftirler
- j. Nitratı, nitrite indirgerler
- k. DNA' da Guanin+Sitozin (G+C) oranı % 39–59 arasındadır.

1.1.1.1. *Escherichia coli*

İlk defa 1855 yılında Alman pediatrist Theodor Escherich isminde bir araştırmacı tarafından ishalleri infantların dışkılarından izole edilen ve *Bacterium coli commune* olarak isimlendirilen *E. coli*, doğada yaygın bir şekilde bulunan, genellikle memelilerin ve kuşların kalın bağırsak florasında yer alan bir bakteridir. Bağırsaktaki birçok fonksiyonunun yanı sıra B ve K vitamini sentezleme görevini de yerine getirmektedir. İçme ve kullanma suyunda *E. coli* tespiti, dışkı ile kontaminasyonun önemli bir göstergesidir. 1982 yılından sonra yapılan çalışmalarda *E. coli* türünün patojenik/toksijenik suşları tespit edilmiş, fekal/oral bulaşlarda zehirlenmelere, böbrek ve beyinde hasara sebep olduğu, hatta ölüme neden olabileceği tespit edilmiştir (Arslan ve ark., 2008).

Enterobacteriaceae familyası içerisinde yer alan ve *Escherichia* cinsi içinde fırsatçı özellik gösteren önemli bir tür olan *E. coli*, insan sağlığını tehdit edebilen bir patojendir. İnsan ve hayvanların bağırsaklarında yaygın olarak bulunan ve bağırsaktaki en baskın fakültatif anaerob bir türdür (Forbes ve ark., 2000).

E. coli, boyları 3-6 µm, enleri 1-1,5 µm olan Gram negatif bir basil olup, her ne kadar hareketsiz suşları olsa da peritriş kirpikleri sayesinde hareketlidirler. Bazı suşlarında kapsül veya mikrokapsül olmaktadır. Spor oluşturmazlar ve fakültatif anaeropturlar (Arslan ve ark., 2008).

Üremeleri için zengin besiyerlerine ihtiyaç duymazlar. Aerobik şartlarda 37°C' de genel kullanım besiyerlerinde 16-24 saatte, türe özgü genellikle 2,5-3,5 mm çapında parlak, gri beyaz renkte S tipi koloniler oluşturarak ürer. Kanlı agarda hafif nemli görünümlü 2,5-3,5 mm çapında gri koloniler oluştururlar. Bazı tipleri kanlı

agarda beta hemolitiklerdir. Kapsüllü suşlar ise mukoid koloniler oluşturabilirler. *E. coli*, MacConkey agarda laktozu fermente ettiğinden pembe-kırmızı renkte koloni, eozin metilen blue (EMB) agarda da laktoz pozitif mavi-siyah yeşilimsi parlaklık oluşturan koloniler oluştururlar (Erdem, 1999).

E. coli, glikozu fermente ederek asit ve gaz oluştururlar. Laktoz ve sakkarozu fermente eder. H₂ S ve üreaz oluşturmaz fakat indol oluşturan *E. coli* türüdür. Metil kırmızısı, lizin dekarboksilaz reaksiyonları pozitifdir. Voges-Proskauer, fenilalanin deaminaz ve DNaz aktiviteleri negatifdir. Tek karbon kaynağı olarak sitratta üreme yapmaz. Ayrıca oksidaz negatif olup katalaz pozitifdir. *E. coli* türünün ısıya dayanıklı lipopolisakkarit yapıda O, protein yapıda H (kirpik) ve polisakkarit yapısında K (kapsül) antijenleri bulunmaktadır. Serotiplendirmede genellikle O ve H antijenleri kullanılır. *E. coli* türünün meydana getirdiği çeşitli hastalık tabloları ile özel antijen tipleri arasında ilişkileri vardır (Erdem, 1999).

E. coli, farklı dokularda enfeksiyon oluşturabilmek için gerekli yapısal faktörleri veya toksinleri, enzimler gibi bir çok virülans faktörü taşımaktadır. Adezyon molekülleri sayesinde bir çok değişik dokulara tutunabilirler. Tip II (mannoz resistant) fimbriyalardan olan kolonizasyon faktör antijenleri, P fimbria ve X faktör üropatojen, *E. coli* kökenlerindeki önemli virülans faktörlerindendirler (McNally ve ark., 2013). Sistite sebep olan çoğu *E. coli* suşları Tip I (mannoz sensitif) fimbriaya sahiptirler. Kolonizasyon faktör antijenleri (CFA I ve CFA II) ve Tip I (Mannoz sensitif) fimbrialar ile *E. coli* gastrointestinal sistem hücrelerine yapışarak, intestinal sistem hareketi esnasında emlimine edilmekten kurtulurlar (Paradise ve ark., 1998). S fimbria ise sepsis ve menenjitli yeni doğanlardaki *E. coli* suşları ile ilişkilidir. N-asetil nöraminik asit polimerinden olan K1 kapsülü yeni doğan menenjitli, bakteriyemiler ve üriner enfeksiyonlarda rol oynarlar. O somatik antijenleri de *E. coli* türünün çeşitli dokulardaki reseptörlere bağlanmasına da katkıları sağlayabilirler (McNally ve ark., 2013). Gastroenterit etkeni olan kökenlerde Shiga toksinleri, ısıya duyarlı veya dirençli enterotoksinler gibi virülans faktörler bulunmaktadır. Endotoksin, hücre duvarının lipopolisakkaritinin lipid A kısmıdır ve toksik aktiviteye sahiptirler. Bakteriyemili hastalarda ölümlere de yol açmaktadır (McNally ve ark., 2013).

E. coli suşların salgıladığı penetrasyonu da sağlayan faktörleri, hemolizinler, demir bağlamakta rol oynayan enterobaktini ve aerobaktini tip sideroforlar virülansta etkilidirler. Hemolizin aktivasyonu ile eritrositlerden bol miktarda hemoglobinin açığa çıktığı için bakteriyemi yapan *E. coli* suşlarında sideroforlara ihtiyaç yoktur. Sitotoksik nekrotizan faktör denen toksinler virülansta etkilidir (Thran ve ark., 2001).

E. coli günümüz hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenleri arasındadır. Mikrobiyoloji laboratuvarında en fazla izole edilen ve hemen tüm doku ve organda hastalık yapabilen patojen *E. coli* türü enfeksiyonlarının mukozal yüzeylerde sınırlı kalabildikleri gibi tüm vücuda da yayılabildikleri tespit edilmiştir. İmmün sistem bozuklukları, sindirim sistemi savunma mekanizmasındaki bozukluklar gibi durumlarda fırsatçı *E. coli* türü de patojen enfeksiyon etkeni olabilir. Enteropatojenik suşlarla meydana gelen ishaller, üropatojenik suşlarla oluşan idrar yolu enfeksiyonları, neonatal menenjit, sepsis, karın içi enfeksiyonları, yara yeri ve akciğer enfeksiyonları *E. coli* türlerinin meydana getirdiği başlıca hastalıklardır (Laupland, 2013).

E. coli türünün neden olduğu inflamatuvar bağırsak enfeksiyonlarına bağlı gelişen bağırsak dışı (ekstraintestinal) enfeksiyonlardan sonra en sık rastlanılanı idrar yolları enfeksiyonu (İYE) olarak bildirilmiştir. Toplum kökenli İYE' nin %65-82' sinden, hastane kaynaklı İYE' nin ise % 50' sinden *E. coli* türü sorumludur (Gür, 2004). Üropatojenik suşlar virülans faktörleri ile önce üriner sistem mukoza hücrelerine yapışarak kolonize olmaktadır, daha sonra invazyon göstererek asemptomatik bakteriüri, akut semptomatik İYE, tekrarlayan İYE gibi hastalık tabloları oluşturmaktadırlar (Arslan ve ark., 2008). Toplum kökenli İYE genellikle enfeksiyon şeklinde başlar ve önce üretrit sonra sistit şeklinde görülebilir. Enfeksiyonun yukarıya ilerlemesiyle böbrekte pyelonefrit ve ciddi doku hasarı yapabilirler. Ayrıca pyelonefrit ve sonrası ürosepsis riski yüksektir (Kaper ve ark., 2004).

Kateter işlemleri ve üriner sistemde yapılan girişimsel işlemler hastane kaynaklı İYE' lerin başlıca sebepleri olup sonrasında ürosepsise kadar uzanan bir tabloya sebep olabilirler. Sepsis, komplikasyonlar ve sonrası ölümlere neden olabilen sistemik bir enfeksiyondur. Sepsiste Gram pozitifin kaynağı stafilokok türleri ve

Gram negatif kaynağında ise başta *E. coli* ve *K. pneumoniae* en çok rastlanılan bakterilerdendir (Paradise ve ark., 1998).

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; Gram negatif bakterilerin neden olduğu sepsislerin etkenleri en fazla *E. coli* (%13-18,7), sonrasında *P. aeruginosa* (%8-11,5) ve *K. pneumoniae* (%6-8,5) olarak tespit edilmiştir. *E. coli*, halen toplum tabanlı çalışmalarda da sepsisin en sık nedeni olmaktadır (Laupland, 2013).

E. coli sepsisi tüm yaşlarda problemdir. Üriner sistem başta olmak üzere sindirim sistemi perforasyonu, apandisit, cerrahi girişimler sonrası ve diğer fırsatçı patojenlerde olduğu gibi ilk enfeksiyon bölgesinden kana karışarak bakteriyemi oluşturabilirler (Arslan ve ark., 2008). Hastanede yapılan işlemlerin yanı sıra havalandırma sistemleri, solunum cihazları, test cihazları v.b. sistemler de *E. coli* bulaşları için kaynak olabilmektedir.

Hastanelerde sıklıkla hastane kaynaklı patojen olarak bulunan *E. coli* hastane kaynaklı pnömoniye neden olan başlıca bakteriler arasındadır. Kronik akciğer hastaları, yaşlılar, diyabetliler gibi vücut direnci düşük kişiler *E. coli* kaynaklı pnömoni için riskli gruplardır. *E. coli* kaynaklı pnömonide genellikle akciğerlerin alt loblarında tutulumlar görülür. Hastalarda ampiyem ve bakteriyemi şeklinde de gelişebilir. *E. coli* özellikle hastane ortamında cerrahi yara enfeksiyonları, çeşitli organlarda apse, septik artrit, osteomyelit, endokardit, tromboflebit, prostatit, endoftalmit, sinüzite kadar pek çok klinik tabloya yol açabilir (McNally ve ark., 2013).

E. coli, vücut direnci düşük, immün sistemi henüz yeterli düzeye ulaşmamış yenidoğanlar için de büyük risk oluşturur. Yenidoğan *E. coli* menenjit, dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. *E. coli*, sık görülmemesine rağmen yenidoğan akut bakteriyel menenjitlerinde, *Streptococcus agalactia* türünden sonra en sık karşılaşılabilen etkindir. Etken olan suşların %80 kadarında kapsüler K1 antijeni bulunur. K1 antijenin önemli bir özelliği *E. coli* menenjitini oluşturmaktır. Bu antijenini özelliği; bakteriyi, fagositoza ve serumun bakterisidal etkisine karşı dirençli duruma dönüştürmesidir. Enteropatojenik *E. coli*, hafif ishalden ağır mayi kaybı ile seyreden kolera gibi özellikleriyle, hemorajik kolite neden olabilirler (Erdem, 1999).

E. coli, ortalama olarak 2–6 µm boyunda ortalama 1,0–1,5 µm eninde olan çomak şeklinde sporsuz, kapsülsüz bir bakteridir. Logaritmik üreme fazında genellikle 2–4 µm boyunda ise de eski kültürlerde ve bazen de idrarda daha uzun filamanlar şeklinde görülebilmektedir. Granül içermez ve homojen boyanırlar. M antijeni barındıran bir mikrokapsüller ya da polisakkarit yapısında bir K antijenleri bulunduran slime tabakaları olabilirler. Bunlar mikroskopta görülmeyen ancak bu antijenlere karşı hazırlanmış bağışık serumlarla yapılan serolojik deneylerde ortaya çıkabilen yapılardır (Berkiten, 2005).

E. coli peritrik kirpikleri aracılığıyla hareketli olmakla birlikte hareketleri yavaş ve hatta hareketsiz suşlara da sık rastlanmaktadır. *E. coli* büyyon, peptonlüsu ve jeloz gibi genel besiyerinde kolayca ürerler, fakültatif koşullarda logaritmik üreme fazında bakteri 25 dakikada ikiye bölünebilir (jenerasyon süresi). Optimum pH 7–7,3 dir, fakat 18 – 44,5 °C aralığında, pH 5–8 çizgisinde daha yavaş olarak ürerler. Özellikle 44°C’ de üreyebilmesi aynı olan bir kısım bakterilerden (*Enterobacter* ve *Serratia* cinsleri) ayırıcı bir özelliğidir (Topeli ve Ünal, 2003).

Sıvı besiyerlerinde genellikle homojen bulanıklık meydana getirir, fimbriallı suşlarda yüzeyde ince bir zar, eski kültürlerde ve R şeklindeki suşlarda ise dipte çöküntü oluşturabilirler. Katı besiyerinde S şeklindeki örnekler 24 saat sonra düzgün kenar, ortası kabarık, 2,5–3,5 mm çapında, pigmenti olmayan koloniler oluştururlar. R şeklindeki bakteriler ise üzeri tanecikli, kenarları düzgün olmayan koloniler oluştururlar ve bu suşlar fizyolojik tuzlu suda aglütinin olmadan da spontan aglütinasyon verirler (Kepekçi, 2005).

E. coli türünün bazı suşları çoğalma defektli olup, besiyerinde yavaş üreme eğilimi gösterirler. Bu suşların, CO₂ ’ li ortamda çikolata jeloz besiyerlerindeki üremesi, jeloz veya kanlı jeloz besiyerindeki üremesinden daha iyidir. *E. coli* MacConkey ve Eosin-metilen mavisi (EMB) gibi zenginleştiricilerle hazırlanmış seçici besiyerlerinde üremeleri daha kolaydır. MacConkey besiyerinde laktozu fermente olduğundan büyük, bulanık, kırmızı renkte zon ile çevrili koloniler oluşturur. EMB besiyerinde laktozu fermente olduğundan metalik yeşil, röfle oluşan yeşilimsi/siyah koloni oluşturur. Cistein Laktoz Elektrolit Deficient (CLED) agarı ve Xylose Lysine Deoxicholate (XLD) agarı besiyerlerinde sarımtırak koloni meydana

getirerek çoğalırlar. Bazı türleri özellikle üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilenleri, kanlı jelozda hemoliz oluşturabilirler (Berkiten, 2005; Kepekçi, 2005).

E. coli türünün glikozdan asit ve hava yapması, laktoz, D/mannitol, D/sorbitol, L/arabinoz, L/ramnoz, maltoz, D/ksiloz, trehaloz ve D/mannozu fermente etmesi ve adonitol, inositol, selobioz, eritrol, D/arabinolü fermente etmemesi, nitratri nitrite çevirmesi önemli biyokimyasal özelliklerindendir. *E. coli* bakterilerinin bazı kökenleri dışında üreyi parçalamazlar, genellikle H₂ S için ayıraçlı besiyerlerini siyahlandırarak kadar H₂ S yapmazlarsa da, sisteinli besiyerlerinde az miktarlarda H₂ S yaptıkları gözlemlenmiştir. Hemen hemen tümünde KCN testi olumsuzdur (Söyletir ve Topcu, 2002).

E. coli oldukça dirençli bir bakteridir. 60°C sıcaklıkta 30 dakika, oda sıcaklığında uygun şartlarda uzun süre canlılığını koruyabilir ve soğuğa dirençlidir. Dezenfektanlara karşı ise direnç gösteremez. Malaşit yeşili, Brillant yeşili ve fuksinler gibi boyalar, safra, safra tuzları, sodyum tetratiyonat, bizmut sitrat, sodyum sülfat, sodyum dezoksikolat, selenit tuzlarına karşı *Salmonella* ve *Shigella* gibi bakteriler kadar dirençli değildir. Bu nedenle bu maddelerin belirli konsantrasyonlarda, besiyerlerine ilave edilmesiyle *E. coli* basillerinin inhibisyonunun sağlanması sonucu, birlikte bulundukları *Salmonella* ve *Shigella* türleri için ayırtıcı ve çoğaltıcı özellik kazandırılırlar (Berkiten, 2005).

Bakterilerin direnç geçişleri kromozomal veya plazmid araçlıdır. Kromozomal direnç ya antibiyotiğin hedefinde ya da antibiyotiğin yakalanmasını kontrol eden membran taşıma sistemini kodlayan genlerde mutasyon olur. Direnç plazmidler (r faktörler) kromozom çevresi, dairesel, çift iplikli DNA moleküller olup antibiyotik bozabilen ve membranı taşıma sistemini değiştiren ve enzim çeşitliliğine ait genleri taşır (Todar, 2002).

E. coli kökenlerinin ekserinde bakteriden bakteriye kolayca geçen dirençli plazmidleri taşımalarından dolayı bugün dışkıdan izole edilen *E. coli* bakterilerinin özellikle hastane ortamından ayrılan kökenlerinin önemli bir kısmı ampisilin, sefalotin, streptomisin, tetrasiklinler, sulfonamid, bir kısmı da kloramfenikol, kanamisin ve trimetoprim' e ve başka kemoterapötiklere karşı direnç kazanmışlardır. *E. coli* türü benzilpenisilinlere karşı da doğal dirençlidirler (Berkiten, 2005).

1.1.1.2. *Klebsiella* Cinsi

Enterobacteriaceae familyasının *Klebsiellae* sınıfında yer alan dört etkenden birisi *Klebsiella* cinsidir. Bu sınıfta *Klebsiella* cinsinden başka *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia* isimli etkenler de yer almaktadır. Bu etkenlerin her birinde, insanlar için fırsatçı patojen olan bir kaç cins bulunur. *Klebsiellae* sınıfına 5. cins (*pantoea* cinsi) denilen yeni bir cinsin eklenmesi önerilmiştir (Baykan, 2004; Erdem, 1999). *Klebsiella* cinsi adını 19. yüzyılın sonlarında yaşamış olan Alman mikrobiyologu Edwin Klebs' ten almıştır. Daha sonraları araştırmacı Carl Friedlander, *K. pneumoniae* türünün yaptığı ağır öldürücü pnömoni tablosunu ayrıntılı biçimde tanımlamıştır. Bundan dolayı *K. pneumoniae* yıllarca "*Friedlander basili*" olarak adlandırılmıştır (Baykan, 2004). *Klebsiella* doğal çevresel ortamlarda (su, toprak ve bitkiler gibi) ve memelilerin (insan, at, domuz gibi) mukozal yüzeylerinde bulunabilen bir türdür. Genellikle geniş kapsüllü ve hareketsiz olması birçok diğer cinslerden ayırıcı özelliğidir (Podschun ve Ullmann, 1998; Töreci, 2002).

Klebsiella cinsi için yapılan yeni isimlendirmede *K. pneumoniae* türünün üç alt türü belirlenmiştir. Eskiden yalnızca *K. pneumoniae* diye adlandırılan bakteriler için *K. pneumoniae subspecies pneumoniae* adı uygun görülmüştür. *Klebsiella ozaenae* ve *Klebsiella rhinoscleromatis* genetik çalışmalara göre *K. pneumoniae* türünün alt türleridir (Koçulu, 2010).

Genetik verilerden elde edilen bilgilere göre ikinci grupta yer alan *Klebsiella* türleri, *Raoultella* cinsi olarak adlandırılmıştır. *Klebsiella oxytoca* genetik olarak ayrı bir cins gibi ele alınmasını gerektirecek kadar farklı olduğu için, ayrı bir tür olarak kabul edilmektedir (Töreci, 2002; Baykan, 2004; Koçulu, 2010).

K. pneumoniae, patojenite özelliklerine göre tıbbi açıdan *Klebsiella* cinsinin en önemli türüdür. *Klebsiella* cinsinin etkeni olduğu enfeksiyonların %75-86' sına *K. pneumoniae* neden olmaktadır. Yine *K. pneumoniae* nozokomiyal enfeksiyonların %8' inden sorumludur (Akalin, 2013). *K. pneumoniae* toplum kaynaklı veya hastaneden edinilmiş pnömoninin, bakteriyemi ve idrar yolu enfeksiyonlarının önemli etkenidir. Bunların dışında göz enfeksiyonları, menenjit ve karaciğer absesi gibi ciddi enfeksiyonlara da neden olur (Broberg ve ark., 2014). *K. pneumoniae* türünün sepsise neden olma sıklığı Gram pozitif bakterilere göre daha düşük olsa bile sebep olduğu sepsislerin mortalite oranı 2 kat daha fazladır (Abbott, 2011).

Klebsiella türlerinin boyları 1-2 nm ve enleri 0,5-0,8 nm arasında olup, kısa, hareketsiz, sporsuz bakterilerdir. Genellikle tek veya ikişerli kısa zincirler şeklinde bulunurlar. Etrafında polisakkarit şeklinde geniş bir kapsül bulunur. Polisakkarit kapsülü sayesinde katı besiyerlerinde büyük mukoid koloniler yaparlar. Bazen çok küçük koklara benzer şekiller yanında özellikle eski kültürlerde uzun flaman ve çok yönlü şekil değişiklikleri gösteren kökenleri vardır ve bakteriyolojik boyalarla iyi boyanırlar. Kapsül, Gram boyama yöntemiyle boyanmış preparasyonlarda hücre duvarı dışında boyanmamış ve her zaman düzgün olmayan bir kısım olarak görülür (Töreci, 2002; Baykan, 2004).

Bu suşların, steril vücut bölgelerinden izolasyonu oldukça basittir. Steril olmayan vücut bölgelerinden ve çevreden izolasyonu için ise özel besiyerlerine ihtiyaç olabilir (Abbott, 2009). İdrar yolları enfeksiyonlarında idrar, pnömonide balgam, üst solunum yolu enfeksiyonlarında eküvyonla alınan sürüntüler, menenjitte beyin omurilik sıvısı, irinli hastalıklarda irin ve sepsiste ise kan muayene materyalidir. Tiplendirmeler için elde edilen izolatlarda çeşitli antiserumlar kullanılır. Gram boyası ile boyanan preperatlarda Gram negatif, bir kısmı uç uca, ikişer ikişer duran kalın ve etrafında kapsül boşluğu seçilebilen bakteriler görülebilir (Baykan, 2004).

Bağırsakta bulunan bakteriler gibi genel kullanım besiyerlerinde, 37⁰ C' de ve pH 7' de kolaylıkla ürerler. Aerop ve fakültatif anaeropturlar. Sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte müköz bir çökelti yaparak ürerler. Ürediklerinde ortama bol kapsül maddesi salarlar. *Klebsiella* türlerinin rahatlıkla kapsüllendikleri besiyerleri glikozlu ve kanlı besiyerleridir. Katı besiyerinde, uygun koşullardaki kolonileri tipik mukoid nitelikte, büyük sarımtırak gri renkte ve akıcı iken, uygun olmayan şartlarda S ve R koloni şekillerine dönüşürler. *Klebsiella* türleri farklı ısı derecelerinde üreme özelliklerine göre de ayırt edilebilirler (Baykan, 2004; Bilgehan, 2009).

Kültür için ekim yapılan besiyerleri jelöz, kanlı jelöz ve ayırt edici besiyerleri (Endo, EMB)' dir. Tipik mukoid kolonilerden çeşitli biyokimyasal deneyler ve bağışık antiserumlarla kapsül şişme reaksiyonu, aglütinasyon gibi yöntemlerle tanıya gidilir (Baykan, 2004). MacConkey agarda (M-6) kırmızı, EMB' de (E-6) mor, Hektoen agarda (H-7) turuncumsu, XLD agarda (X-1) sarı, SS agarda (S-4) pembe

koloni oluştururlar. MacConkey agarda kırmızı ve EMB’ de mor parlak refle veren koloniler, laktozu parçalayan bakterilerin onu parçalamayanlara göre değişik koloni oluşturma temeline dayanır (Bilgehan, 1995).

Klebsiella türleri biyokimyasal olarak; anaerop ve düşük oksijenli atmosferde üretildiklerinde karbonhidratları fermente ederler. Fakat yeterli oksijen olduğunda enerji sağlamak için trikarboksilik asit siklusunu ve elektron taşıma sistemini kullanırlar (Erdem, 1999). *Klebsiella* türleri karbonhidratları fermente etme özellikleri kendi içlerindeki türlere göre bile farklılık gösterir. *K. pneumoniae* türü, diğer bağırsak bakterilerinde nişastayı dört gün içinde parçalayıp gaz oluşturması ile ayrılır. *K. oxytoca* türü ise indol oluşturması ile *K. pneumoniae* türünden ayrılır. *K. pneumoniae* çok az suştaki ayrıcalıklarla, asit ve gaz oluşturarak glikoz, laktoz, sakkaroz, D-mannitol, salisin, inositol, sorbitol, L-arabinoz, rafinoz, L-ramnoz, maltoz, D-ksiloz, trehaloz, sellobinoz, mellobinoz, gliserol, D-monnozu fermente eder (Bilgehan, 1995).

K. pneumoniae majör antibiyotiklere dirence yol ačan çeşitli plazmidik genler için genellikle bir rezervuar olarak rol oynar ve *Klebsiella* cinsinin tüm suşları kromozomal yolla taşıınabilen beta-laklamazları üretmektedir (Vahaboęlu, 2005). *K. pneumoniae* 1980’ li yıllardan itibaren genişlemiş spektrumlu beta-laktamların klinik tedavide yaygın kullanımları sonucunda, bu ana enzimleri kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlara bağlı olarak yeni enzimler geliştirmiştir. Bu enzimler genişlemiş spektrumlu beta-laktam ajanları inaktive edebilmekte ve genişlemiş spektrumlu beta-laklamazlar olarak isimlendirilmektedir (Gülay, 1999). GSBL’ ler genellikle mobil genler üzerinde kodlanmakta sıklıkla *K. pneumoniae* ve *E. coli* gibi bazı enterik bakteriler arasında yüksek düzeyde salgılanmakta ve bu bakterilerin yaptığı enfeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklara neden olmaktadır (Gür, 2005).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar penisilinler ve sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiimino-aminotiazolil sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz etmekte, klavulanik aside duyarlıdırlar. GSBL üreten *Klebsiella* türleri aminoglikozidlere, kinolonlara, tetrasiklinlere ve trimetoprimsulfametoksazole (TMP-SXT) dirençlidir. Bu nedenle GSBL yapan enterik bakterilerin tedavisinde seçilecek ilk ilaç karbapenemlerdir (Vahaboğlu, 2005).

Hastane ortamından izole edilenlerde dirençlilik düzeyi çok yüksek, üst solunum yollarından izole edilenlerde bu oran daha düşüktür. *Klebsiella*, organik malzemelerin içerisinde kurutulduğunda direnç gösterir ve aylarca canlı kalabilirler. Yüksek ısıda ve 55°C de nemli ısıda 30 dakikada ölürken oda ısısında haftalarca, daha düşük sıcaklıklarda aylarca canlılıklarını korurlar. Germisit, düşük doz dezenfektanlar ve ısıyla inaktive olurlar. Kemoterapötik maddelere karşı oldukça direnç gösterirler ve bu dirençleri *E. coli* türünden fazladır. *Klebsiella* cinsinde sık karşılaşılan plazmidler antibiyotik direncinden sorumlu olan direnç plazmidleridir (R-plazmidler). Plazmidler bakteri hücresinin kendi kendine replike olabilen kromozom dışı DNA parçalarıdır. İlaç direnci R-plazmid üzerinde transpozon adı verilen gen paketlerinde bulunur. *Klebsiella* cinsi R plazmidleri kolayca kabul eden ve bu şekilde antibiyotiklere karşı çoklu dirençli hale gelebilen bakterilerdir (Baykan, 2004; Baysal, 2004).

K. pneumoniae türü insan vücudunda bağırsaklarda, ciltte ve nazofarekste bulunur. Uygun koşulları bulduklarında patojen özellik göstererek başka organ ve sistemlerde hastalıklara sebep olurlar. *K. pneumoniae* hem toplum kökenli hem de hastaneden kazanılan enfeksiyon etkenidir (Baykan, 2004; (Levinson, 2006). *K. pneumoniae*, hastanede yatan hastalar ve farklı nedenlerle vücut direnci düşmüş kişilerde enfeksiyon oluşturabilen bir patojendir. *K. pneumoniae* türü üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni ve nozokomiyal enfeksiyonlara ek olarak yara yeri enfeksiyonu, intravasküler veya diğer nedenlerle uygulanmış olan cihaz uygulanmasına bağlı enfeksiyonlara, safra yolu enfeksiyonlarına, peritonit ve menejitte de sebep olurlar. *E. coli* türünden sonra idrar yolu enfeksiyonlarının ve Gram negatif bakteriyemilerin en önemli etkenidir (Töreci, 2002).

Friedlander pnömonisi olarak da bilinen *Klebsiella* cinsinin yaptığı pnömoni, 2 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük kimselerde daha sık görülür (Baykan, 2004). Solunum yollarının savunma sistemi bozuk olan alkolizm, diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi ağır bir hastalığı olan kişilerde görülür (Akalin, 2013). Hastalık şiddetli yan ağrısı, titreme ve ateşin yükselmesi ile başlar. Genel durum çok bozuktur. Ağrılı öksürükle birlikte kanlı, yapışkan ve sonrası da paslı ve irinli görünümde balgam çıkar. Alveol parankim dokusunda harabiyete bağlı

nekrotik boşluklar oluşur ve iyileşme sonrasında fizis ve bronşektazi gelişir. Tedavi olmayan hastalarda mortalite oranı %60-80 dolayındadır (Baykan, 2004).

1.1.1.3. *Enterobacter* Cinsi

Hastane enfeksiyonlarının son yıllardaki en önemli suçlusu olan *Enterobacter* türü, bağırsak florasının Gram negatif enterik bakteri üyeleridir. Enfeksiyon etkenleri içinde önemli bir yeri olan Gram negatif basiller, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedir. Bu nedenle hastane enfeksiyonları ile mücadele gün geçtikçe zorlaşmakta, antibiyotik seçiminde güçlükler, etkinliğinde azalma ve süresi uzamaktadır. *Enterobacter* türlerinde nesilden nesile aktarılan direnç mekanizmaları saptanmıştır. Beta-laktam antibiyotiklerin deneysel amaçlarla da kullanım sıklığının artması, farklı dirençler ve çoklu antibiyotik direnç mekanizmaları görülmektedir. *Enterobacter* türleri içerisinde enfeksiyon etkeni olarak en sık *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii* ve *Enterobacter agglomerans* izole edilmektedir. *Enterobacter* türleri, sağlıklı bireylerde enfeksiyon oluşturmazlar ancak uygun şartları bulduklarında enfeksiyon oluşturabilen fırsatçı patojendirler (Zilberberg ve ark., 2010).

Enterobacter cinsinin bugüne kadar 11 türü belirlenmiştir. *Enterobacter* cinsinde bulunan türler:

- *E. aerogenes*,
- *E. cloacae*,
- *E. agglomerans*,
- *Enterobacter amnigenus*,
- *E. sakazakii*,
- *Enterobacter gergoviae*,
- *Enterobacter dissolvens*,
- *Enterobacter nimipressuralis*,
- *Enterobacter asburiae*,
- *Enterobacter taylorae*,
- *Enterobacter hormaechei* türleridir.

Klinik örneklerden en sık izole edilen *Enterobacter* türleri; *E. cloacae* ve *E. aerogenes* türleridir. *Enterobacter* türlerine, 1960 yılına kadar *Klebsiella* ile birlikte

Klebsiella-Aerobacter sınıfında yer verilmiştir. *Enterobacter* cinsi ilk kez 1960 yılında Hormaeche ve Edwards tarafından adlandırılmıştır. *Enterobacter* cinsinin *Klebsiella* cinsinden farkları;

-*Enterobacter* cinsi hareketlidir (peritriş kirpikli)

-Bazıları ince bir kapsüle sahiptir

-*Enterobacter* cinsi TSİ agarda H₂ S oluşturmazlar

-IMVIC testi (--++)' dir.

-Potasyum siyanid (KCN) varlığında üreyebilen ve laktozu fermente ederler.

-Lizin, arjinin, ornitin dekarboksilasyon testleri ile *E. cloacae*, *E. agglomerans* (*Pantoea agglomerans*) ve *K. pneumoniae* ayrımı yapılır (Gür, 2000).

Enterobacter cinsinin sağlıklı bireyleri hasta etmeleri nadiren görülür. İnsanlarda uygun şartların oluşması ile hastalık etkeni olan fırsatçı patojenlerdir. Hayvanların ve insanların bağırsaklarında, toprakta, suda, kanalizasyon atıklarında ve süt ürünlerinde bulunan *Enterobacter* cinsi, klinikte balgam, idrar, yara, kan ve BOS' tan izole edilirler. Birincil enfeksiyon etkeni olmaları nadir olsa da başka bir hastalık etkeninin yanında ikincil etken olarak tespit edilir. *Enterobacter* cinsinin risk grupları arasında hastanede yatan kişiler, yanık ve yara yeri olan hastalar, solunum ve üriner enfeksiyonlarla ilgili antibiyotik tedavisi alan hastalar sayılabilir. Bazen hiçbir enfeksiyona yol açmadan konak organizmada yaşayabilirler. Hastane içerisinde yatay yayılım gösteren bu mikroorganizmaların antibiyotik direnci, gelişen hasta bakımına ve artan girişimsel işlemlere bağlı olarak artış göstermektedir. Yani, enfeksiyon direkt olarak hastadan hastaya, indirekt olarak personelin elleri ile veya kontamine olmuş çevresel yüzeylerden ve hasta bakım setlerinden yayılmaktadır. Hastadan hastaya bulaşın önlenmesi için hastane çalışanlarının hasta bakımı sırasında aseptik koşullar gereği el temizliğine en üst seviyede dikkat etmesi gerekir. Ayrıca girişimsel işlemler öncesinde, esnasında ve sonrasında aseptik koşullar sağlanmalı ve sürdürülmelidir. Yine bu işlemlerde kullanılan aletlerin ve setlerin sterilizasyonuna, yüzeylerin dezenfeksiyonuna azami özen gösterilmelidir. Fırsatçı patojen *Enterobacter* türlerinin yayılmasını önlemek hem hastane enfeksiyonlarının oluşmasını ve yayılmasını önleyecek hem de bakterilerin antibiyotik dirençlerinin oluşmasını ve yayılmasını güçleştirecektir (Keller ve ark., 1998; Aktaş ve ark., 2007).

Enterobacter türlerinden *E. cloacae* ve *E. aerogenes* klinikte en çok izole edilenlerdir. *E. agglomerans* ise kontamine olmuş damar içi (I.V.) sıvılarla salgınlara neden olmuştur. *E. gergoviae*, solunum yolu örneklerinden (mukus, balgam v.b.) izole edilir. *E. sakazakii*, yenidoğanlarda menenjitte ve bakteriyemilere neden olurken, beyin apsesi, solunum yolu ve yara enfeksiyonlarından izole edilir. *E. cloacae* türünün de yenidoğan ünitelerindeki salgın suşlarından izole edilen önemli bir nozokomiyal patojen olduğu rapor edilmiştir (Davin-Regli ve ark. 1996; Dalben ve ark. 2008).

1.1.1.4. *Proteus* Cinsi

Enterobacteriaceae familyasının *Proteeae* sınıfında yer alan üç cinsten birisi *Proteus* cinsidir. *Proteeae* sınıfının diğer türleri de, *Morganella* ve *Providencia* cinsleridir. *Proteus* cinsini *Morganella* ve *Providencia* cinslerinden ayıran en önemli özellikleri; plak besiyerinde yayılma, H₂ S oluşumu ve jelatin oluşumudur. Mannoza etki, *Proteus* cinsinde negatifken diğer cinslerde pozitifdir. Ayrıca bu cinsleri diğer *Enterobacteriaceae* familyası üyelerinden ayıran özellik, fenilalanin deaminaz enzimlerinin olmasıdır. Fenilalanin deaminaz enzimi olan diğer bakteriler, fenilalanini deamine ederek, fenil pürivik asit oluştururlar. Fenilalanin pürivik asite dönüşmüşse, üzerine ferriklorit (FeCl₃) damlatıldığında yeşil renk meydana gelir.

Proteus cinsinde bulunan türler (Çopur ve ark., 2013);

- *Proteus mirabilis*,
- *Proteus vulgaris*,
- *Proteus penneri*,
- *Proteus myxofaciens* tir.

Proteus cinsi insan bağırsağının florasında, doğada toprak, su ve kanalizasyon atıklarında sık olmak üzere çevrede hemen her yerde bulunmaktadır. *P. vulgaris* ve *P. mirabilis*, insanlar için fırsatçı patojenlerdir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, *E. coli* türünden sonra en sık izole edilen *Enterobacteriaceae* familyası üyelerindendir. İdrar, yara, kulak, bakteriyemilerden mikrobiyoloji laboratuvarlarında kolaylıkla izole edilirler. Özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında, idrar kültürlerinden yüksek oranlarda izole edilirler. *Proteus* cinsinin üriner sistemde patojenliklerine katkıda bulunan birkaç özelliği vardır.

Alkali idrarda taş oluşumu çok kolaylaşır, taşlar yabancı cisim gibi davranarak, üriner akımı engeller ve kronik üriner enfeksiyonlara yatkınlık oluştururlar (Çopur ve ark. 2013). Bu türler, seçici olmayan katı besiyerlerine (koyun kanlı agar gibi) ekildiklerinde, yüzeye dalgalar oluşturarak yayılan koloniler oluştururlar. Üreyi hidrolize ederek üreaz oluştururlar ve yanığa benzer kokuları vardır. *P. vulgaris* indol yapar, ancak *P. mirabilis* indol yapmaz. İndol negatif *P. mirabilis*, diğer türlerden farklı olarak ampisilin, penisilin G, aminoglikozidler, trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) başta olmak üzere birçok antibiyotiğe duyarlıdır. Isıya, dezenfektanlara dirençsiz, nemli ve ışıksız ortamlarda uzun süre canlı kalırlar. *P. penneri* türünün de yayılım yapan suşları vardır. *P. myxofaciens* türünde bol miktarda slaym tabakası oluşturur. Üreme ortamında mukus oluşturur (Naas ve ark. 2000).

Proteus enfeksiyonları tedavi edilmedikleri ya da geciken tedavilerde kronikleşme eğilimi gösterirler. Normalde asidik olan idrarı üreaz ile alkalileştirerek, böbrek tübülüslerine toksik etki yaparlar. *Proteus* cinsi bakteriler, üriner sistem epiteline tutunmak için fimbriyalara sahiptir ve çok hareketlidirler. Üriner sistemde ilerlemeye ve yayılmaya katkıda bulunurlar ve komplikasyonsuz üriner sistem enfeksiyonlarının %10' undan sorumludurlar. *Proteus* enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğunun etkeni, *P. mirabilis* türüdür. Yara yeri enfeksiyonlarından, pnömoni ve sepsisemi olgularından da sıklıkla izole edilirler. *Proteus* cinsinin etken olduğu hastane enfeksiyonlarına indol pozitif türler neden olur. Bu türler aminoglikozidlere dirençli olduklarından tedavilerinde amikasin, yeni beta-laktamlar ve kinolonlar kullanılmalıdır (Çopur ve ark. 2013).

1.1.1.5. *Serratia* Cinsi

Serratia cinsi, *Enterobacteriaceae* familyasında *Klebsiellae* sınıfı üyesi, oportunistik Gram negatif bakterilerdir. Doğada yaygın olarak toprak, bitki ve suda, nadir olarak da hayvan ve insanda flora elemanı olarak bulunur. Bu cinsin en önemli türü *Serratia marcescens* olsa da, *Serratia plymuthica*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea* ve *Serratia odorifera* bu cinsin diğer türleridir. Küçük boylu (0,5-0,8 nm ile 0,9-2,0 nm) kokobasil görüntüsünde, peritriş kirpikleri ile hareketli, kapsülsüz, Gram negatif, IMVIC (--++), laktoz, üre ve H₂ S oluşumu negatiftir. Bu bakterinin kolonileri kırmızı pigmentli ve düzensiz kenarlı olabilir. EMB ve ENDO agarda kolaylıkla ürer. *Serratia* cinsi üyelerinin 'marcescin' adı verilen bakteriosinleri ve

O,H antijenleri bulunur. Enfeksiyonlar genellikle hastane kaynaklı olan idrar yolları, yoğun bakım ünitelerinde üst solunum yolları, sepsis, menenjit ve endokardit şeklinde görülür (Bozkurt ve ark., 2005).

Serratia cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae* familyasının diğer türlerinden; gastrointestinal yola daha az yerleşmesi, lipaz, jelatinaz ve DNase enzimlerinin olması ile ayrılırlar (Erdem, 1999). Solunum sistemi ve üriner sistemde yerleşmeye ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlar yapmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir. Bakteriyemi, alt solunum yolları, cerrahi yaralar ve deri ve yumuşak dokularda enfeksiyonlara yol açmakta ve nozokomiyal enfeksiyonların %2' sinden sorumlu tutulmaktadırlar. *Serratia* cinsinin etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda mortalite hızı %26 oranlarında bildirilmektedir (Ania, 2002).

1.1.1.6. *Citrobacter* Cinsi

Citrobacter cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae* familyasının peritrik flagellalarla hareketli, fakültatif anaerob bakterileridir. *Citrobacter* cinsi bakterilerden insan için patojen olanlar *Citrobacter freundii* ve *Citrobacter diversus* türleridir. Glikozu parçalayarak asit ve gaz oluştururlar. IMVIC testleri (-+ -+) olup, H₂ S oluştururlar. MacConkey ve Endo besiyerlerinde ilk gün renksiz iken ikinci günde pembe, EMB besiyerinde hafif mor veya renksiz koloniler yaparlar. Nadiren bağırsak florasında da yer alabilirler. Özellikle immün yetmezliği olan konakta sepsis, yara enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları şeklinde hastane enfeksiyonlarına neden olabilirler. Sebep oldukları hastane enfeksiyonlarında nadiren çoğul antibiyotik dirençleri görülebilmektedir (Bilgehan, 1995).

C. diversus sıklıkla genitoüriner hastalıklarla birlikte dir. *C. freundii* ise dışkıda en sık saptanan *Citrobacter* türü olup safra kesesi hastalıkları ve peritonitlerle ilişkilidir. *Citrobacter* türlerinin neden olduğu bakteriyemilerin öncesinde enfeksiyon yerinde sıklıkla bir invaziv girişim söz konusu olup, *Citrobacter* cinsinin neden olduğu bakteriyemilerin mortalitesi oldukça yüksektir. Mortalite oranı genellikle altta yatan hastalığın şiddetiyle yakından ilişkilidir (Bonten ve ark., 1999).

Citrobacter cinsi bakteriler çok sık hastane enfeksiyonlarının etkeni olmasalar da nadiren, üriner sistem ve solunum yollarında patojen etkindir. Ayrıca

endokardit ve nozokomiyal bakteriyemi etkeni de oldukları da görülmüştür (Eisenstein ve Zaleznik, 2000).

Citrobacter cinsi bakteriler kolay boyanabilen, hareketli Gram negatif basillerdir. Genellikle laktozu fermente edemeyen koloniler oluştursalar da laktozu geç fermente eden türleri de vardır. *Citrobacter* cinsindeki bakterilerde metil kırmızısı reaksiyonu pozitif, Voges-Proskauer reaksiyonu negatif, sitrat kullanımı pozitifdir. İndol yapımı sadece *C. freundii* türünde negatiftir. Üreaz yavaş ve zayıf şekildedir. H₂ S yapımı yalnızca *C. freundii* türünde görülmektedir. KCN varlığında ürerler (Eisenstein ve Zaleznik, 2000).

Yenidoğanlarda *Citrobacter* cinsinin bazı türleri (özellikle *C. diversus* türü) menenjit ve beyin absesine neden olabilmektedir. *C. freundii* türü özellikle immün yetmezliği olan bireylerde diareye ve ağır sepsislere neden olurlar (Eisenstein ve Zaleznik, 2000). Çoğu *Citrobacter* cinsi bakteri aminoglikozitlere duyarlıdır. *C. freundii* ve *C. diversus* antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre de ayırt edilebilir. *C. freundii* karbenisiline duyarlı, sefalotine dirençlidir. *C. diversus* ise ampicilin ve karbenisiline dirençli, sefalotine duyarlıdır. Özellikle *C. freundii* sefamisin grubuna karşı direnç kodlayan çoğul dirençli kromozomal genlerini transpozon yoluyla plazmide aktararak başta *Klebsiella* cinsi olmak üzere diğer Gram negatif basillere de geçirebildiği tespit edilmiştir (Anđ ve Bal, 1996).

1.1.2. Non-Fermentatif Gram Negatif Basiller

Non-fermentatif bakteriler immün sistemi zayıflamış hastalarda fırsatçı patojen özelliği gösterirler. Bu hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlara, sağlıklı bireylerde ise toplum kökenli enfeksiyonlara neden olurlar (Tetik, 2008). Hastane enfeksiyonlarının %10-25' inden sorumlu olup yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (Özdemir ve ark., 2009).

1.1.2.1. *Pseudomonas* Cinsi

Pseudomonas cinsi bakteriler doğada çok yaygın olarak bulunur ve organik materyalin yeniden düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çoğu *Pseudomonas* cinsi, insanları enfekte etmekle birlikte, bazıları özellikle savunma sistemleri bozulmuş bireyler için önemli fırsatçı patojenlerdir (Eisenstein ve Zaleznik, 2000).

Pseudomonas cinsinde en sık izole edilen insan patojeni *Pseudomonas aeruginosa* türüdür. *P. aeruginosa* ilk kez 1882 yılında Gessard tarafından tanımlanmıştır. *Pseudomonas* cinsi bakteriler hareketli, sporsuz, kapsülsüz, kolay üreyen, Gram negatif ve zorunlu aerob bakterilerdir. Karbonhidratları fermente edemeseler de glikoz, ksiloz gibi şekerlere oksidatif etki gösterirler. Ancak maltozu etkileyemezler. Nitrattan gaz yaparlar. L-lizin dekarboksilaz ve L-ornitin dekarboksilazı negatiftir. TSI de H₂ S yapmazlar ve indol negatiftir. Piyoverdin (yeşil-sarı), piyosyanin (mavi) adı verilen floresan pigment yaparlar. Bazı suşlar piyorubin (koyu kırmızı) veya pyomelanin (kahve-siyah) pigment yapabilirler (Eisenstein ve Zaleznik, 2000).

P. aeruginosa 1.5-3.0 µm boyunda, 0.5-0.8 µm eninde, Gram negatif, sporsuz, düz veya hafif kıvrık bir bakteridir. Polar flagellaları sayesinde hareket yeteneğine sahip olup zorunlu aerob basillerdir. En iyi ürediği ısı 37°C olup 42°C’ de üreyebilme özelliği *Pseudomonas fluorescens* ve *Pseudomonas putida* suşlarından ayırımında önemlidir (Çakar, 2009). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında birçok besiyerinde 1-2 gün içinde kolaylıkla ürerler. Katı besiyerlerine yapılan ekimlerde 3-5 mm boyutlarında yuvarlak koloniler yaparken, koyun kanlı agar besiyerinde beta-hemoliz zonu oluştururlar (Albayrak Topçu, 2008).

P. aeruginosa suşlarını diğer bakterilerden ayıran en önemli spesifik özelliği yapılan kültürlerinde tatlı üzüm kokusunun alınması ve piyosyanin pigmentine bağlı gelişen mavi-yeşil renkte olmalarıdır. Bunların dışında *P. aeruginosa* suşlarından bazıları piyoverdin (sarı-yeşil), piyorubin (kırmızı), piyomelanin (siyah) pigmentleri de üretirler (Çakar, 2009).

P. aeruginosa oksidasyon ile glikoz ve ksiloza etki edebilirken maltoz şekerine karşı etkinliği yoktur. *P. aeruginosa* türünün diğer bakterilerden kolaylıkla ayrılmasını sağlayan en önemli özellikleri; katalaz ve oksidaz testlerinin pozitif olması, nitratlardan gaz yapması, sitrata etki etmesi, üreaz pozitif olması, jelatini hidrolize edebilmesi, triptofana etki edememesi, üç şekerli demir besiyerinde H₂ S oluşmaması, metil kırmızısı ve Voges Proskauer testlerinin negatif oluşu gibi biyokimyasal özellikleridir (Albayrak Topçu, 2008).

P. aeruginosa suşlarına bağlı gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik dirençlerine bağlı olarak tedavi giderek zorlaşmaktadır. Dış membran geçirgenliğinin azalması,

aktif pompa sisteminin uyarılması bu bakterilerde dirence yol açan etmenler arasındadır. Bunların dışında AmpC beta-laktamaz, GSBL, metallo-beta-laktamaz, aminoglikozid modifiye eden enzimler, DNA giraz ve DNA topoizomera 4' de oluşan mutasyonlar sonucu beta-laktam, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı çoğul antibiyotik direnci görülmektedir (Tünger ve ark., 2005). Karbapenem direnci *P. aeruginosa* suşlarında önemli bir yer tutmakta olup OprD kanalının kaybı bu bakterilerde meropeneme karşı duyarlılığın azalması, imipeneme karşı direncin gelişmesi şeklinde ortaya çıkabilmektedir (Borsa, 2009).

P. aeruginosa türünün etkeni olduğu enfeksiyonlarda birçok yapı ve enzim rol oynamaktadır. *P. aeruginosa* suşları polar flagellalar ile hareket yeteneği kazanmış olsalar da birçok suşta polar flagellalar bulunmaktadır (Çakar, 2009). Epitel hücre yüzeyinde kolonizasyonu sağlayan piluslar, filamentöz yapılardır (Karatuna ve Yağcı, 2008). Slime veya glikokaliks tabaka olarak da adlandırılan lipopolisakkarit yapıdaki kapsül, bakteriyi fagositoza karşı korumakla kalmayıp, antibiyotiklerin ölümcül etkilerini azaltır ve virülansını artırır (Albayrak Topçu, 2008). *P. aeruginosa* duvarının dış kısmında bulunan lipopolisakkarit yapının bileşiğinin yapı taşlarını oluşturan Lipid A endotoksin özelliğine sahip olup inflamatuvar öncü hücre aktivasyonunu sağlarken, O-antijeni ise bakterinin antijenik özelliklerine göre tanımlandırılmasında rol alır (Karatuna ve Yağcı, 2008). Aljinat, mannuronik ve glukuronik asit moleküllerinin tekrarlayan yapıları sonucu oluşur. Aljinat, bakteriye epitel hücresi yüzeyine tutunma özelliği kazandırır. Bu özelliği sayesinde *P. aeruginosa*, solunum yolları enfeksiyonlarında önemli bir yere sahiptir (Albayrak Topçu, 2008).

P. aeruginosa elastaz ve proteaz enzimlerine sahip bakterilerdir. Akciğerlerin genişleyip daralmasını sağlayan elastin proteininin yıkımını sağlayan enzime elastaz, akciğer alveollerinde oluşan fibrinin eritilmesini sağlayan enzime de proteaz denir. *P.aeruginosa* elastaz ve proteaz enzimleri sayesinde akciğerlerde doku ve organ hasarına neden olmaktadır. Bu özellikleri sayesinde akciğer enfeksiyonlarının önemli bir etkeni durumundadır (Çakar, 2009).

Ekzotoksin A, *P. aeruginosa* suşları tarafından tip 2 salgı sistemi ile hücre dışına salgılanan bir toksindir. ADP-ribozil transferaz özelliği sayesinde elongasyon faktör 2 (EF2) inhibisyonu sonucu konak hücrede protein sentezini durdurarak

ölümüne yol açar (Tünger ve ark., 2005). Ayrıca bu toksinin doku hasarı, invazyon ve konak cevabını baskılayıcı özellikleri de bulunmaktadır. Bundan başka bir diğer önemli toksini de sitotoksin olup bunlar lökositlerin fonksiyonlarını bozarak işlev görmesini engellerler (Albayrak Topçu, 2008).

Bu etkenler dışında; siliyer fonksiyona etkisi olan piyosiyenin, protein sentezinin inhibe olmasını sağlayan ekzotoksin S ve inflamasyonun başlatılmasını sağlayan fosfolipaz C, *P. aeruginosa* suşlarının diğer önemli virülans faktörleridir (Karatuna ve Yağcı, 2008).

P. aeruginosa türünün yaşam koşulları genellikle nemli ortamlardır. Bunun yanı sıra ısıya ve birçok antiseptiğe dayanıklı olduğundan hastanelerde ve dış ortamlarda canlılığını kolaylıkla sürdürebilmesini sağlar. Bu bakteriler solunum cihazları, göz damlaları, diyaliz sıvıları, uygun koşullarda bekletilmeyen dezenfektanlar, çeşitli sabunlar, lavabolar, duş başlıkları, havalandırma cihazları, diş fırçaları ve hasta odalarında bulunan çiçekler aracılığıyla kolaylıkla bulaşabilirler (Berktas ve ark., 2011). Birçok fiziki şartlara direnç gösterebilen ve kolay bulaş yolları bulan *P. aeruginosa* sıklıkla cerrahi servisler, yoğun bakım ve yanık ünitelerinde hastane, halk arasındaki kontaminasyon kolaylıkları nedeniyle de toplum kökenli enfeksiyonun etkenidir (Çakar, 2009).

P. aeruginosa türünün yol açtığı önemli enfeksiyonlar şunlardır (Emody ve ark., 2003);

- 1- İntravenöz ilaç kullananların doğal kalp kapaklarında veya protez kapaklarında endokardit,
- 2- Lokal solunum ve sistemik savunmasında defekt olan konakların alt solunum yollarında enfeksiyonlar,
- 3- Hastaneden kazanılan primer Gram negatif bakteriyemiler,
- 4- Menenjit ve beyin abseleri,
- 5- Sıklıkla yüzücülerde olmak üzere dış kulak enfeksiyonları,
- 6- Bakteriyel kornea ülseri, keratit, endoftalmit,
- 7- Kemik eklem enfeksiyonları,
- 8- Hastaneden kazanılmış idrar yolu enfeksiyonları,
- 9- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları.

P. aeruginosa türünün etkeni olduğu solunum sistemi enfeksiyonlarında altta yatan primer bir enfeksiyon ya da patolojik bir durumun olduğu belirtilmiştir. Ayrıca solunum cihazı kullanan hastalar ile yoğun bakımda yatan hastalarda *P. aeruginosa* türünün etken olduğu solunumyolu enfeksiyonları görülebilmektedir (Tünger ve ark., 2005). *P. aeruginosa* türüne bağlı gelişen pnömonide nötropenik ve kistik fibrozlu hastalar risk grubudur (Yılmaz, 2007).

İntravenöz ilaç kullanan hastalar ve protez kalp kapağı taşıyan kişiler *P. aeruginosa* türüne bağlı endokardit yönünden risk grubudur (Tünger ve ark., 2005). Bakteri kişinin yapay kalp kapaklarına yerleşerek subakut bakteriyel endokardite yol açabilir (Çakar, 2009).

Nötropeni, diabet, organ nakli, ağır yanık, AIDS, hematolojik kanserler gibi immünosupresif ilaç kullanımı, immün yetmezlikler ve çeşitli immünglobulinlerin eksikliği gibi altta yatan sebepler *P. aeruginosa* türüne bağlı bakteriyemi yönünden risk grubu olarak değerlendirilmektedir. *P. aeruginosa* türüne bağlı bakteriyemi, klinik diğer Gram negatif bakteriyemilere benzer fakat mortalite oranları daha yüksektir (Tünger ve ark., 2005).

Cilt bütünlüğünün bozulduğu travmalar, yanık, dekübit ülseri ve dermatit gibi durumlarda *P. aeruginosa* türüne bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gelişebilmektedir. Ektima gangrenozum bunlar içinde en önemlisi olup deri ve müköz membranların lezyonudur. Bunun dışında görülen derin apseler, sellülit, püstüler lezyonlar, bül ve nekrotizan fasiit *P. aeruginosa* türüne bağlı gelişen diğer cilt enfeksiyonlarıdır (Alan ve ark., 2009).

P. aeruginosa türüne bağlı gelişen menenjit veya beyin apsesi merkezi sinir sisteminde en sık görülen enfeksiyonlarıdır. Kafa travması, invaziv girişimler gibi direk yolla enfeksiyon oluşturabildiği gibi, bulaşabileceği gibi paranazal sinüsler aracılığıyla komşuluk yoluyla da beyine ulaşarak enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Baştürk, 2005).

Kateterizasyon veya cerrahi işlemler sırasında sterilizasyon şartlarına dikkat edilmemesine bağlı hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına da neden olmaktadır. *Pseudomonas* cinsi bakteriyemilerinde primer odak % 40 oranla üriner sistemdir (Azık ve ark., 2007).

Kulak enfeksiyonları daha çok bir yaralanmaya bağlı olarak dış kulakta meydana gelir. Dezenfeksiyon koşullarının yetersiz olduğu yüzme havuzlarından bulaş, yüzücü kulağı da denilen dış kulak yolu iltihabına yol açar. Bunların haricinde malign otit externa *P. aeruginosa* türüne bağlı gelişen dış kulak yolu enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon yönünden risk grubu ise yaşlılar ve diabet hastalarıdır (Tünger ve ark., 2005).

Bakteriyel keratit yapan etkenler arasında *P. aeruginosa* önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle kontakt lens kullanan, göz radyasyonu alan, yoğun bakımda tedavi gören hastalar ile AIDS' li kişiler büyük risk altındadır. Keratit dışında endoftalmit, blefarokonjunktivit, skleral apse ve orbital selülit *P. aeruginosa* türüne bağlı görülebilen diğer göz enfeksiyonlarıdır (Yılmaz, 2007).

P. aeruginosa suşlarında artan antibiyotiklere direnç oranları son yıllarda dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Bu kökenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç kazanma mekanizmaları farklıdır (Chen ve ark., 1995). *P. aeruginosa* türü yapısında bulunan Amp-C genleri sayesinde kromozomal beta-laktamaz salgılamaktadırlar. Daha az oranda da plazmid kaynaklı beta-laktamaz üretirler (Dunne ve Hardin, 2005).

Kromozomal beta-laktamazlar, sefalosporinler ve penisilinler tarafından indüklenebilir ve beta-laktam antibiyotiklere artan direncin nedenidirler. Ayrıca gelişen kromozomal mutasyonlar sonucu florokinolonlara karşı da direnç artışı gösterirler (Hooper, 1995).

Son yıllarda bu bakterilerde gözlenen dirençte daha çok deprese kromozomal enzimlerin sorumlu olduğu belirtilmiştir. Deprese mutantlar karakteristik olarak karbapenemler dışındaki beta-laktamlara direnç göstermektedir (Chen ve ark., 1995).

1.1.2.2. *Acinetobacter* Cinsi

Acinetobacter cinsi bakteriler, hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir. İlk kez 1911 yılında Alman mikrobiyolog Martinus Willem Beijerinck tarafından tanımlanan *Acinetobacter* cinsi, çok farklı tanımlamaların sonunda 1954 yılında Brisou ve Prevot tarafından bugünkü ismine ulaşmıştır. Günümüze kadar tanımlanmış 59 türü bulunan *Acinetobacter* cinsinin en önemlileri *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus* ve *Acinetobacter lwoffii* türleridir. Çeşitli epidemilerle ilişkisi giderek artmaktadır ve dünya çapında birçok hastanede sorun

oluşturan önemli patojenlerden biridir. Günümüzde, özellikle çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik önemi büyük bir patojendir. Yüksek ölüm oranları ile ilişkili hastane kaynaklı salgınlarda *A. baumannii* türünün hastane ortamında yayılımının rolü olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir. Bununla birlikte diğer *Acinetobacter* cinsi bakteriler de hastane kaynaklı enfeksiyonlara da neden olabilirler (Nemec ve ark., 2011).

Acinetobacter cinsi bakteriler genellikle enterik bakterilerden biraz daha küçük, opak, pigmentsiz, S tipi koloniler oluştururlar. Oksidaz ve indol negatif, katalaz pozitif, hareketsiz, tween 80 esteraz aktivitesine sahip, nitratları redükte etmeyen, zorunlu aerob ve Gram negatif mikroorganizmalardır. Bazen dekolizasyon zorluğu nedeniyle Gram pozitif olarak da değerlendirilebilir. Üremenin logoritmik fazında basil (0.9-1.6 x 1.5-2.5 µm boyutlarında), duraklama fazında ise kok şeklindedir. Genellikle kokobasil ve diplokok olarak görüldüğünden *Nesissaria* türleri ile karıştırılabilir. Çoğu tür 20-37°C’ de, klinik önemli türler ise 37°C’ de ürerler (Esen, 2017). Besiyerinin zenginliğine göre de özelliklerinin değişim gösterdiği, adherensin basit besiyerinde oluşan kok formlarında arttığı, kompleks besiyerlerinde oluşan basil formlarında ise azaldığı belirlenmiştir (Dijkshoorn ve ark., 2009).

Acinetobacter türleri, besiyerlerinde genellikle 1-2 mm boyutlarında, renksiz veya bej renginde, kubbeli, S veya M tipi koloniler oluştururlar. MacConkey agarda üreyen koloniler pembe renkli görülür. *Acinetobacter* türleri Gram negatif, kokobasil, katalaz pozitif, oksidaz negatif, indol negatif, sitrat pozitif ve hareketsiz olmalarıyla cins düzeyinde tanımlanabilirler (Peleg ve ark., 2008).

Acinetobacter türleri genelde deri, mukoz membranlar veya orofarinks ve insan solunum sekresyonlarının normal florasının bir parçası olarak kabul edilir ve pnömoni, sepsis ve yara enfeksiyonlarını içeren geniş bir yelpazede lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Hastanede yatan hastalarda bu mikroorganizmanın en sık bulunduğu alanlar deri, orofarinks ve sindirim sistemidir. Seifert tarafından yapılan bir çalışmada, *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı kişilerin alın, burun, kulak, boğaz, trakea, konjunktiva, el, vajina, perine gibi çeşitli vücut alanlarından izole edildiği, aksilla ve kasık gibi nemli alanlarda yaşadığı gösterilmiştir (Almasaudi, 2018). *Acinetobacter* türlerinin insan derisinde %25

oranla kolonize olabildiği ve bu durumun özellikle hastanede yatan hastalardaki salgınlarda sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (Hartzel ve ark., 2007).

A. baumannii türünün besin sınırlı koşullar altında kuru yüzeylerde yaşama yeteneği, onların doğal ve medikal çevrede yayılımı ve sürekliliğini kolaylaştırır. Buna ek olarak, tıbbi aletlerin ve ekipmanların kolonizasyonu uzamış hastane salgınları için kaynak oluşturur. Kuru yüzeylerde *A. baumannii* suşlarının çoğunluğu *E. coli* türünden daha uzun süre yaşar, hatta bazıları dört aydan daha fazla canlı kalabilir. İlave olarak, *A. baumannii* oda sıcaklığında hem nemli hem de kuru cam yüzeylerde 20 günden daha fazla yaşadığı gösterilmiştir. Bu özellik bu mikroorganizmanın hastane ortamında yaşamasını ve yaygın enfeksiyonlara neden olmasını sağlar. *Acinetobacter* türleri yoğun bakım ünitesi çalışanlarının ellerinde ve cansız nesnelerde sıklıkla bulunur. Enfeksiyondan ziyade sıklıkla kolonizasyon olması nedeniyle klinik materyallerden *Acinetobacter* türleri izolasyonunda klinik önemini tespit etmek zordur (Almasaudi, 2018).

Acinetobacter cinsi bakteriler tüm organlarda süpüratif enfeksiyonlara neden olabilir. Genellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla görülen problemlerden biri olan ventilatör ilişkili pnömonilerin en sık sebeplerindendir. Bunun yanında sağlık bakım ilişkili bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olabilir (Dijkshoorn ve ark., 2009).

Birçok birimde *A. baumannii* izolatlarının çoğu solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir. Yoğun bakımda gelişen pnömonilerin %5 ile %10' u *A. baumannii* kaynaklıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde *A. baumannii* türünün, ventilatör ilişkili pnömonilerin %29,2' sinde görüldüğü ve en sık karşılaşılan etken olduğu görülmüştür. *Acinetobacter* cinsi kaynaklı pnömonili hastalar genellikle yoğun bakım ünitesinde yatışı uzamış hastalardır (Leblebicioğlu ve ark., 2007).

A. baumannii, tek başına ya da polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilmektedir. *A. baumannii* türüne bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları, geçici bakteriyemiden septik şoka kadar geniş bir klinik dağılım gösterir. Hastalarda bakteriyeminin kaynağı genellikle solunum yolu enfeksiyonu daha ön planda olmakla birlikte damar içi kateter kullanımı, üriner sistem kateterizasyonu, yaralar,

deri ve abdominal enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir. Hastane kökenli primer bakteriyemilerin yaklaşık %87' sinin santral kateterlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunların yanı sıra menenjit, üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, peritonit, konjunktivit, keratit ve mortalitesi çok yüksek endokardite neden olmaktadır (Bouvet ve Grimont, 1986)

1970' li yıllarda başlayan Gram negatif mikroorganizmalardaki direnç sorunu günümüzde oldukça ciddi boyutlara ulaşmış ve hastane ortamında yeni, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı hem *Acinetobacter* türleri ile gelişen nozokomiyal enfeksiyon oranını arttırmış, hem de bu bakterilerin birçok antibiyotiğe direnç geliştirmesine neden olmuştur (Başustaoğlu ve Özyurt, 1998).

Acinetobacter türlerinde görülen direnç mekanizmaları şöyledir (Akalin, 1999):

-Beta-laktamlar;

Penetrasyonun azalması

Hedef molekülde değişiklikler

Beta-laktamaz yapımı (indüklenemeyen ve kromozomal), ESBL (PER1)

-İmipenem; Metallo-beta-laktamaz

-Florokinolonlar;

Hedef molekülde değişiklik

Penetrasyonun azalması

Aktif dışarı atma

-Aminoglikozidler;

Enzim ile modifikasyon,

İçeri alınımının azalmasıdır.

A. baumannii oldukça hızlı bir şekilde direnç geliştiren bir bakteridir. Bu direnç genellikle çok ilaca karşıdır ve tedavide ciddi problemlere yol açmaktadır. YBÜ' nde antibiyotik kullanımının fazla olması nedeniyle daha fazla dirençli suşla karşılaşmaktadır. *A. baumannii* türünün antimikrobiyallere duyarlılığı ülkeler, hastaneler ve hatta aynı hastane içinde klinikler arasında bile değişiklik gösterebilmektedir. Bu değişiklik farklı antibiyotik kullanım şeklini ve antibiyotik kullanım politikalarını yansıtmaktadır. İzolatların direnç paternlerindeki farklılık

Acinetobacter enfeksiyonlarında etkin ampirik tedaviye karar verilebilmesi için lokal sürveyansın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Genel olarak imipenem, *A. baumannii* türüne karşı en etkin antibiyotiktir. Ancak imipenem dirençli suşlar giderek artmaktadır (Cisneros ve ark., 2002). Karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları Kuzey Avrupa’ da genellikle sporadik, bazı Güney Avrupa ülkelerinde ise endemiktir (Bou ve ark., 2000).

A. baumannii türünde çoklu ilaç direnci; antipseudomonal penisilinlere, antipseudomonal sefalosporinlere, antipseudomonal kinolonlara, aminoglikozitlere veya trimetoprim sulfamethoksazole direnç bulunması ancak karbapenmlere duyarlılık olarak tanımlanmaktadır. İmipenem dirençli *A. baumannii* izolatları genellikle çoklu ilaca dirençlidir. *A. baumannii* türünün antimikrobiyal ajanlara direnç geliştirmesi durdurulamaz görünmektedir. Etkin olmayan antibiyotik tedavisi ile mortalite artmakta olduğundan, direnç verileri oldukça rahatsız edicidir (Cisneros ve Rodriguez-Bano, 2002).

A. baumannii bakteriyemisinin tedavisinde duyarlı olan bir beta-laktam antibiyotiğin tek başına ya da bir aminoglikozid ile birlikte kullanılması tercih edilmektedir (Cisneros ve ark., 1996).

1.1.2.3. *Stenotrophomonas maltophilia*

Latince “üremesi için çok az besine ihtiyaç duyan ve malt seven bakteri” anlamına gelen *Stenotrophomonas maltophilia* ilk kez 1943 de J. L. Edwards tarafından plevral sıvıdan izole edilmiş ve “*Bacterium bookeri*” olarak isimlendirilmiştir (Denton ve Kerr, 1998). 1958 yılında Hugh tarafından oral karsinomalı bir olguda tespit edilmiştir ve *Pseudomonas maltophilia* adı verilmiştir (Hugh ve Leifson, 1963). 1981 yılında Swings ve arkadaşları tarafından DNA-rRNA hibridizasyon teknikleri kullanılarak *Xanthomonas* cinsine ait olduğu düşünülmüştür. 1993 yılında Palleroni ve Braudbury tarafından yapılan çalışmalarda saptadıkları genomik farklılıklar nedeniyle bakterinin “*Pseudomonas*” ve “*Xanthomona*” cinsine ait olmadığı gösterilmiştir. Böylece *Stenotrophomonas* olarak yeni bir cins tanımlanmıştır (Palleroni ve Bradbury, 1993).

S. maltophilia türü düz ya da hafif kıvrık şekilli 0.5-1.5 µm uzunluğunda Gram negatif basildir. Tek veya çiftler halinde görülebilirler ve spor oluşturmazlar. Polar flajelleri nedeniyle hareketlidirler. Koloniler parlak, pürüzsüz ve sarı beyaz

şekillidirler. Genellikle beta hemoliz yapmazlar. %5 koyun kanlı agarda açık sarı yada lavanta yeşili; Eozin Metilen Blue (EMB) agar ve MacConkey agar gibi besiyerlerinde laktoz negatif şeffaf, Mueller Hinton agar (MHA) gibi besiyerlerinde kahverengimsi pigmenti olan düzgün kenarlı, parlak koloniler oluşturur. *S. maltophilia* zorunlu aerob bir bakteridir. 5⁰ C' nin altında ve 40⁰ C' nin üzerinde üreyemezler. Üreme için ortalama en iyi sıcaklık 35⁰ C' dir. Steril olmayan bölgelerden alınan örneklerde üretilebilmesi için diğer bakterilerin baskılanarak VIA agar (Vankomisin, İmipenem, Amfoterisin B) gibi antibiyotik içeren selektif besiyerleri de kullanılabilir (Denton ve Kerr, 1998).

Non-fermentatif bakteri olan *S. maltophilia* maltozdan asit yapabiliyor olmasına rağmen glukozu fermente edemez. Katalaz testi pozitif olan bakteri eskülin hidrolizi yapar ve DNaz üretir. Oksidaz, fenillalanin deaminaz, indol, metil red ve üreaz testleri negatiftir. *S. maltophilia* O somatik antijenleri ve H flagella antijenleri tanımlanmıştır. En sık görülen O3 antijeni olmakla birlikte 31 tane O antijeni tanımlanmıştır. Bunlar epidemiyolojik çalışmalarda tiplendirme amaçlı kullanılmaktadır. *S. maltophilia* O antijenleri nedeniyle *Brucella* türleri, *Renibacterium salmoninarum* ve *Legionella pneumophila* ile çapraz reaksiyon görülmüştür (Denton ve Kerr, 1998).

S. maltophilia çevresel ortamda yaygın olmakla birlikte toprak, su, bitkilerden, hayvansal kaynaklar ve kanalizasyondan izole edilebilir. Hastane ortamında yaygın olarak bulunur. *S. maltophilia* türünün sağlık çalışanlarında solunum yolu, orofarengeal sürüntü ve ellerinde taşıyıcılığı saptanmıştır. Hastane geçişlerini değerlendirmek için serotiplendirme, kütle spektrometri, biotiplendirme, jel elektroforezi, RAPD (Random Amplified Polimorfik DNA) tekniği gibi incelemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte kaynakları ve bulaşma yollarını aydınlatmak zordur. Nozokomiyal geçişte hastane suları, kullanılan dezenfektanlar, sağlık çalışanlarının elleri bazı salgınlarda kaynak olarak gösterilmiştir (Şenol, 2004).

Genel olarak *S. maltophilia* enfeksiyonları için risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (Holmes ve ark., 1979):

- 1) Malignensi (özellikle hematolojik)
- 2) HIV enfeksiyonu

- 3) Kistik fibrosis
- 4) İntravenöz ilaç bağımlılığı
- 5) Travma (cerrahi travma veya kaza)
- 6) Uzamış hospitalizasyon
- 7) Yoğun bakım ünitesinde yatış ve mekanik ventilasyon
- 8) Damar içi kateterler ve üriner kateterler
- 9) Kortikosteroid ve immünosüpresif tedavi
- 10) Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- 11) Gastrointestinal kolonizasyon ve mukozit
- 12) Hematopoietik kök hücre nakli olanlardır.

Yatan hastalarda solunum yolları, *S. maltophilia* türünün en sık izole edildiği bölge olup izolatların %56-69' unun kaynağını oluşturmaktadır. *S. maltophilia* türüne bağlı nozokomiyal pnömoniler mekanik ventilasyon, trakeostomi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, nebulizatör gibi solunum yolu cihazlarının kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca çoğu hastada KOAH, bronşiektazi, kifoskolyoz veya endobronşiyal obstrüksiyon gibi altta yatan akciğer problemleri bulunmaktadır (Tatman Otkun ve ark., 2003).

Bakteriyemi, *S. maltophilia* enfeksiyonlarının sık görülen şekli kan dolaşımı olup ve sıklığında artış izlenmektedir. Bakteriyeminin en önemli kaynağı santral venöz kateterlerdir. Ayrıca pulmoner, üriner veya gastrointestinal kaynağa sekonder olarak da bakteriyemi ortaya çıkabilmekte, ancak giriş yerinin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. *S. maltophilia* bakteriyemilerinin %76' sı hastane kaynaklıdır. Kritik hastalarda, santral venöz kateterlerle ilişkili enfeksiyonlar nozokomiyal bakteriyemilerin en sık sebebidir. *S. maltophilia*, infüze kontamine edebilmekte, katetere tutunup kateter yüzeyinde biyofilm meydana getirebilmektedir. Bunların yanı sıra seyrek olarak endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, oftalmolojik enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem ve abdominal enfeksiyonlara neden olmaktadır (Tatman Otkun ve ark., 2003).

Beta-laktam antibiyotikler, hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisidal etkili ajanlardır. Yapılarında ortak bir beta-laktam halkası içerdikleri için bu isimle anılırlar. Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar ve beta-

laktamaz inhibitörleri bu grupta yer almaktadır. Bakteriyel hücre duvarının majör yapısal bileşeni peptidoglikan tabakadır. Peptidoglikan sentezi transpeptidazlar, transglikozilazlar ve karboksipeptidazlar gibi enzimler tarafından katalize edilmektedir. Bu düzenleyici enzimler, beta-laktam antibiyotiklerin hedefi olduğundan penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) olarak da adlandırılırlar. Çoğalmakta olan bakterilerde beta-laktamların bu proteinlere bağlanması ile peptidoglikan sentezi inhibe edilmiş olur (Parent ve Mitchell, 1978).

Genel olarak beta-laktam antibiyotikler *S. maltophilia* üzerinde düşük etkinliğe sahiptir. *S. maltophilia* türünde, tüm karbapenemlere ve çoğu penisilin ve sefalosporine yüksek düzey doğal direnç söz konusudur. Klavulonat gibi bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon, bu antimikrobiyal ajanların *S. maltophilia* üzerine olan etkinliğini artırmaktadır. Seftazidim ve tikarsilin-klavulonat, beta-laktam antibiyotikler içerisinde *S. maltophilia* türüne en etkili ajanlar olarak bilinmekteyken geçen on yıl içerisinde direnç oranlarında artış kaydedilmiştir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından *S. maltophilia*, seftazidime doğal olarak dirençli kabul edilmektedir (Tatman Otkun ve ark., 2003).

Beta-laktam direncinden sorumlu 2 beta-laktamaz mevcuttur. L1 ve L2 beta-laktamaz enzimleridir. L1 Ambler B sınıfı Zn^{+2} bağımlı metalloenzimdir. Monobaktamlar hariç tüm beta-laktamları hidrolize eder. Karbapenemler dâhil çoğu düzeyde değişen dirençten sorumludur (Denton ve Kerr, 1998). L2 Ambler A sınıfı serin aktif beta-laktamazdır. Klavulanik asidi inhibe eder. Beta-laktamazlara ek olarak bazı izolatlarda TEM-2 penisilinaz ve CTX-M-1 beta-laktamaz (ESBL ye mensup) da bulunabilir (Looney ve ark., 2009).

1.2. Beta Laktam Antibiyotikler

Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı, toplumsal ve hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, bakterisid olmaları nedeniyle günlük hayatta en çok kullanılan antibiyotik grubudur. Bakterinin peptidoglikan tabakasını sentezini bozup etkisini gösterir. Bakterinin hücre duvarında bulunan peptidoglikan (murein) tabakası mikroorganizmanın bütünlüğünü ve yapısını sağlarlar. Bu tabaka da çapraz bağlanmış kısa peptid zinciri ile sağlamlaşmıştır (Gülay, 2003). Antibiyotiklerin klinik hayata girmesinin hemen mukabilinden bakterilerde de direnç meydana gelmiştir. Yenilenen ve gelişen her antibiyotikle beraber bakterilerin de yenilenen direnç mekanizmaları görülmüştür.

Şu bir gerçektir ki; bilinçsizce antibiyotik kullanılması dirençli bakterilerin hızla oluşmasına yardımcı olmaktadır (Kizirgil ve ark., 2005). Günümüzde özellikle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibakteriyel ajanlar beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Ancak bu durum bu gruba karşı gelişen direnci de arttırmaktadır. Bakteri hücre duvarının yapısında bulunan peptidoglikan tabakası mikroorganizmaya şekil verir ve bütünlüğünü sağlar.

Beta-laktam antibiyotikler yapılarında bir beta-laktam halkası bulunan ve hücre duvarı sentezini de engelleyen bakterisidal ajanlardır. Peptidoglikan zincirindeki pentapeptidlerin terminalinde yer alan D-alanil D-alanine yapısal benzerlikleri nedeniyle transpeptidasyon işlemini yürüten enzimlere (Penisilin bağlayan protein (PBP) (transpeptidaz ve karboksipeptidaz) bağlanarak bakteri hücre duvarında transpeptidasyonu engeller, böylece peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Beta-laktam antibiyotiklerin PBP ile reaksiyona girmelerinin nedeni kimyasal yapılarının D-alanil D-alanin molekülüne çok benzemesidir. D-alanil D-alanin molekülünün yerini alarak transpeptidasyonu engellemeleri sonucunda peptidoglikan sentezi tahrip olan bakteri osmotik direnç kaybına uğrayarak ölür (Saba ve Usluer, 2008).

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 sınıftan oluşurlar:

1. Penisilinler
2. Sefalosporinler
3. Monobaktamlar
4. Karbapenemler

5. Beta-laktamaz inhibitörler (klavulonat, sulbaktam, tazobaktam)

Beta-laktam ajanlara kazanılmış direnç mekanizmaları arasında önde geleni beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlar kromozom, plazmid veya transpozonlar tarafından ifade edilebilen, yapısal olarak veya indüksiyon sonucunda sentezlenen enzimlerdir. İntegronla kodlanan çok sayıda beta-laktamaz enzimi bulunmuştur (Karbapenemlere direnç oluşturan OXA ve metallo enzimler). İlk kez stafilokok' un beta-laktamaz geni penisilinin klinik kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra tanımlanmıştır (Gür, 2005a). 1960' lı yıllarda beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler (metsilin, oksasilin, ampisilin) ve birinci kuşak sefalosporinler bulunmuş fakat klinik kullanımlarıyla birlikte Gram negatif bakteri beta-laktamazlarının sayısında da artışlar olmuştur.

1980' li yıllardan başlayarak genişlemiş spektrumlu beta-laktam ajanların klinik tedavide yaygın kullanımları sonucunda, beta-laktamazların sayı ve çeşidinde ani bir artış gözlenmiştir (Vahaboğlu, 2005).

Gram pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz üreten en önemli türler stafilokok türleridir. Tüm dünyada stafilokok türlerinin %80-90' ı beta-laktamazlar nedeni ile penisilinlere dirençli hale gelmiştir. Gram negatif bakterilerde ise beta-laktamaz üretimi çok daha yaygın ve çeşitlidir. Bunun nedeni birçoğunun plazmid ve transpozon kontrolünde olması ve direnç genlerini duyarlı bakterilere geçirebilmesidir (Gür, 2005a).

Beta-laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasını açar, amid bağıyı hidrolize ederek “enzim-penisilloil” veya “enzimsefalosporil” molekülünü oluştururlar. Beta-laktamazlar Gram pozitif bakterilerde çevresini saran ortama salgılanmaktadır. Gram negatif bakteri beta-laktamazları ise periplazmik aralıkta yer almaktadır. Hücre duvarının dış tabakasındaki porlardan geçen antibiyotiği inaktive ederek, stoplazma zarındaki PBP' lerle birleşmesini önler. Bugün tanımlanan 500' den fazla beta-laktamaz vardır, bunlardan 213' ü GSBL' dir (Cengiz, 2004).

1.2.1. Penisilinler (Penamlar)

1940' lı yıllarda saflaştırılmış olarak klinik kullanıma girmiştir. Tüm penisilinlerin temel yapısını 6-aminopenisilanik asit (6-APA) oluşturur. Bu çekirdek bir beta-laktam halkası ve buna bağlı beşli tiazolin halkasından oluşur. Bu temel

yapıya değişik yan zincirlerin eklenmesiyle antibakteriyel etki alanları ve farmakolojik özellikleri farklı birçok penisilin türevi elde edilir (Çolak, 1999). Penisilinler beş grupta incelenirler.

1. Doğal penisilinler (penisilin G, penisilin V)
2. Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin, bakampisilin)
3. Karboksipenisilinler (tikarsilin, karbenisilin)
4. Üreidopenisilinler (azlosilin, piperasilin, mezlosilin)
5. Penisilinaza drençli penisilinler (metisilin, oksasilin, nafsilin)

1.2.1.1. Doğal Penisilinler

Klasik doğal penisilinler penisilin G ve penisilin V' dir (fenoksimetilpenisilin). Doğal penisilinlerden sadece penisilin G parenteral yolla alınabilir. Çünkü mide asidi penisilin G' yi inaktive ediyor olsa da klinikte kullanılabilir 3 formu vardır. Özellikle kristalize penisilin G formu klinikte menenjit, endokardit gibi hızlı ve yüksek etki gerektiren durumlarda tercih edilir. Kristalize penisilin G sadece intravenöz (IV) yoldan uygulanır. Kristalize penisilin G' nin yarılanma ömrünün kısa olması klinikte sık (4-6 saat aralıklarla) kullanımlara uyumlu olma şansını sağlar. Diğer bir form olan prokain penisilin G ise uzun süreli etki gerektiren durumlarda (penisiline duyarlı pnömokok pnömonisi gibi) yüksek kan düzeyi gerektirmeden kullanılabilir. Prokain penisilin G ise sadece intramusküler (IM) yolla uygulanabilir. Bezatin penisilin ise pratikte depo penisilin olarak bilinir ve uygulanır. Uygulama yöntemi IM yolla 3-4 haftalık aralıklardır. Klasik kullanım alanları arasında sifiliz tedavisi ve akut romatizmal ateş profilaksisi sayılabilir.

Doğal penisilinler içerisinde oral yolla kullanılabilen tek form Penisilin V (fenoksimetilpenisilin) dir. Penisilin V, yüksek serum düzeylerine ulaşamaz. Bu nedenle hafif ve orta şiddetli ÜSVE ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılır. Ciddi sistemik enfeksiyonlarda kullanılması tavsiye edilmez. Doğal penisilinlerine duyarlı bakteri grubu sık rastlanılır Gram pozitiflerdir. A grubu beta-hemolitik streptokok' larda henüz dünyada penisilin direnci bildirilmemiştir. Diğer streptokok' lara da çok etkindir. Ancak, pnömokok' larda penisilin direnci giderek artmaktadır. Penisilin direnci pnömokok' larda iki düzeyde görülür (orta düzey MGK: 0.1-1 mg/L) ya da yüksek düzey (MGK: 1 mg/L' nin üzeri) ve ülkeler arası farklılıklar

gösterir. Ülkemizdeki orta düzey direnç ortalama %20-25, yüksek düzey direnç ise %1 civarındadır. Orta düzey penisilin direncinde penisilin dozu artırımı ile aşılabılırken yüksek düzey penisilin direncinde penisilin kullanımından vazgeçilmelidir. Stafilokok türlerinin ise %90' ından fazlası salgıladıkları penisilinaz enzimi ile penisilinleri inaktive eder. Bu nedenle stafilokoksik olduğu tahmin edilen bir enfeksiyonun ampirik tedavisinde penisilin asla tercih edilmez. Penisilinlerin Gram negatif enterik bakterilere de etkisi yoktur. Yalnız meningokok ve gonokok türlerine, ayrıca *Bacillus anthracis*, *Clostridium* türleri ve *spiroket* türlerine karşı etkindir (Çolak, 1999).

1.2.1.2. Aminopenisilinler

Aminopenisilinler, penisilin etki ettiği bakteri grubuna ek olarak *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri gibi bazı Gram negatif bakterilere de etki ederler. Ayrıca penisilinle karşılaştırıldığında enterokok türlerinde daha etkili oldukları görülmüştür. *Listeria monocytogenes* türüne karşı da oldukça etkili olsalar da beta-laktamaz üreten bakterilerin tümüne ve *P. aeruginosa* türüne karşı etkisizdirler. Ampisilin ve amoksisilin bulunduğu bu grupta ampisilin hem oral hem parenteral yolla uygulanabilir (Gülay, 2005).

1.2.1.3. Karboksipenisilinler

Karboksipenisilinler günümüzde yüksek direnç düzeyleri ve yüksek tuz içerikleri nedeniyle çok tercih edilmezler. Tikarsilin ve karbenisilin bulunduğu bu grubun etki alanı, aminopenisilinlerin etki alanına ilaveten *P. aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* cinsleridir. Türkiye' de tikarsilin kullanımı yoktur. Karbenisilin ise sadece üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilir. Bunun nedeni de karbenisilin indanil sodyum tuzunun (karindasilin) yüksek idrar konsantrasyonlarına ulaşabilmesidir (Cengiz, 2004).

1.2.1.4. Üreidopenisilinler

Antipsödomonal veya geniş spektrumlu penisilinler olarak da bilinen bu grupta azlosilin, piperasilin ve mezlosilin vardır. Bunlar ampisilin yarı sentetik türevleridir. Hepsisi monosodyum tuzu şeklinde kullanılsa da karboksipenisilinlere göre tuz içerikleri daha azdır. Etkin oldukları ve öncelikli tercih edildikleri alanlar

Gram negatif bakteriler ve *P. aeruginosa* cinsinin etkeni olduğu orta ve yüksek düzey enfeksiyonlardır (Öncül, 2002).

1.2.1.5. Penisilinaza Dirençli Penisilinler

Penisilinaz üreten bakterilerin enzimlerine dayanıklı tek penisilin grubudur. Penisilinaz enzimini stafilokok türlerinin hemen hemen hepsi salgılar. Bu nedenle stafilokok etkenli enfeksiyonlarda tercih edilirler. Etki alanlarının içerisinde streptokok türleri olsa da bu türlere karşı penisilin kadar etkili olmaları tercih edilmemelerine neden olur. Stafilokok türlerine karşı oldukça etkili olmaları ve sadece bu türler üzerinde tercih edilmeleri nedeniyle “antistafilokoksik penisilinler” olarak da bilinirler. Ancak, metisiline dirençli stafilokok türlerine karşı, diğer beta-laktamlar gibi bunların da etkisi yoktur. Bu grupta nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin vardır. Bu gruptan sadece nafsilin Türkiye’ de bulunur ve parenteral yolla kullanılır. Metisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarında ilk tercih edilen ilaçtır (Öncül, 2002).

1.2.2. Sefalosporinler (Sefemler)

Sefalosporin, *Cephalosporicum acremonium* adlı bir mantarda elde edilen daima geliştirilip antimikrobiyal tedavinin en çok kullanılan antibiyotik sınıfındandır. Beta-laktam halkasının yanında penisilinde olan beş üyeli tiazolidin halka yerine sefalosporinlerde altı üyeli bir dihidrotiazini halka içeren bileşiklerdir. Bu halkada fazladan olan karbon atomu nedeniyle üçüncü pozisyona yeni yan dalların eklenmesi yoluyla değişik türevler elde oluşmuştur. Sefalosporinler de bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Bunda da, bazı bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimlerinin inaktive edici etkisine karşı fazla dayanıklıdır (Çalangu, 2003).

Sefalosporinler birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak şeklinde sınıflandırılır. Ayrıca son yıllarda özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) etkinliği nedeniyle bazı sefalosporinler beşinci kuşak olarak isimlendirilmiştir. Seftobiprol ve seftarolin bu gruptaki başlıca antibiyotiklerdir (Şensoy, 2011).

Sefalosporinler, birçok yönden penisilinlere çok benzeyen ve çok sayıda ilacı içeren bir gruptur. 1945 yılında *Cephalosporium acremonium*’ dan elde edilen

sefalosporin C, bu grubun ilk örneği olarak bilinir. Kimyasal yapısı bir beta-laktam halkası ve buna bağlı altılı dihidrotiazin halkasından oluşur. Bu temel çekirdek 7-amino-sefalosporinik asittir (7-APA). Bu çekirdekte yapılan modifikasyonlarla çok sayıda sefalosporin türevi üretilmiştir. Sefalosporinler etki spektrumları başta olmak üzere bazı temel özellikleri göz önüne alınarak dört kuşağa ayrılırlar (Cengiz, 2004).

1.2.2.1. Birinci Kuşak Sefalosporinler

Birinci kuşak sefalosporinler grubunda ölkemizde sefalotin, sefazolin, sefalekssin, sefadroksil ve sefradin gibi bileşikler kullanılmaktadır. Sefatolin ve sefazolin parenteral yolla, sefalekssin ve sefadroksil oral yolla, sefradin ise oral ve parenteral yolla uygulanır. Gram pozitif bakterilere en etkili sefalosporin grubudur. Streptokok türleri, metisiline duyarlı *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* türlerine karşı etkili olduklarından antistafilokoksik sefalosporinler olarak da bilinirler. Gram negatif etkinlikleri *E. coli*, *P. mirabilis* ve *K. pneumoniae* gibi bakterilerle kısıtlıdır. Enterokok türleri tüm sefalosporinlere dirençli olduklarından bu türlere etki gösteremezler. Bu özellikler göz önüne alındığında, yumuşak doku enfeksiyonları gibi stafilokoksik enfeksiyonlarda ilk seçilecek ilaçlar arasındadır. Ayrıca, idrar yolu enfeksiyonları ve safra yolu enfeksiyonlarında da kullanılabilirler. Duyarlı bakterilerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları kullanılabilecekleri diğer bir endikasyondur. Ancak, *Hemofilus influenzae* türüne etkilerinin iyi olmadığı dikkate alınmalıdır. Sefazolin, cerrahi profilaksinin seçkin ilacıdır (Çalangu, 2010).

1.2.2.2. İkinci Kuşak Sefalosporinler

Sefaklor, sefuroksim, sefuroksim aksetil, sefprozil bu gruptandır. Ayrıca, aslında bir sefamisin olan sefoksitin ve bir karbasefemolan lorakarbef de 2. kuşak sefalosporinler arasında sayılır. Gram pozitif etkinlikleri sınırlıdır. Ancak Gram negatif etkinlikleri biraz daha fazladır. En önemli özellikleri *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi solunum yolu patojenlerine etkinlikleri üst düzeydedir. Bu gruptan sefaklorun *H. influenzae* türüne etkinliği diğerlerine göre daha azdır. Sefoksitin ise diğer tüm sefalosporinlerden farklı olarak oldukça iyi bir anti-anaerob etkinliğe sahiptir. Ama akut otitis media ve akut sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* türlerine olan üst

düzyey etkinlikleri nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçlar arasındadır. Ayrıca, komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında da oldukça iyi etkinlik gösterir. Sefoksitin anti-anaerob etkinliğı nedeniyle intraabdominal enfeksiyonlar gibi anaerobik patojenlerin söz konusu olduğı enfeksiyonlarda kullanılır (Öncül, 2002).

1.2.2.3. Üçüncü Kuşak Sefalosporinler

Türkiye’ de 3. kuşak sefalosporinlerden sefiksim, sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim ve sefodizim bulunur. Sefiksim dışındaki antibiyotikler parenteral yolla uygulanırken, sefiksim oral yolla kullanılır. 3. kuşak sefalosporinlerin en etkili olduğı bakteriler Gram negatif basillerdir. Ancak, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* cinslerine etkinlikleri sınırlıdır ve bu türlerin etkeni olduğı enfeksiyonların tedavisinde tek başlarına etkinlikleri yeterli değildir. Ayrıca, *P. aeruginosa* türüne sadece seftazidim etkili olup diğerlerinin etkili değildir. Gram pozitif bakterilerde asıl etkili olan grup 1. kuşak sefalosporinler olsa da 3. kuşak sefalosporinler de az seviyede etkilidir. Gram pozitif bakterilere en iyi etkili olan 3. kuşak sefalosporin sefotaksim iken, en az etkili olan ise seftazidimdir. Hiç birinin iyi bir antianaerob etkinliğı yoktur. 3. kuşak sefalosporinler Gram negatif sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda, Gram negatif bakterilerle oluşan nozokomiyal enfeksiyonlarda genellikle aminoglikozidlerle kombine olarak, beyin-omurilik sıvısına iyi geçtiklerinden ve başlıca menenjit etkenlerinin tümüne etkili olduklarından akut bakteriyel menenjitlerde kullanılır. *P. aeruginosa* türü kuşkulu enfeksiyonlarda seftazidim tercih edilmelidir. Intraabdominal ve pelvis enfeksiyonlarında bir anti-anaerob ilaçla kombine edilmelidirler (Çalangu, 2010).

1.2.2.4. Dördüncü Kuşak Sefalosporinler

Bu grupta yer alan sefepim ve sefpirom içerisinde Türkiye’ de sadece sefepim klinik kullanımda olup, uygulama yöntemi parenteral uygulamadır. Sefepimin Gram negatif bakterilere etkinliğı üst düzeydedir. 3. kuşak sefalosporinlerden farklı olarak *Enterobacter* cinsine etkili olmaları ve Gram pozitif bakterilere daha iyi etki göstermeleridir. *P. aeruginosa* türüne karşı etkinliğı seftazidim ile eş değerdedir. 4. kuşak sefalosporinlerin etki alanı daha geniş ve dengelidir. Ancak, anti-anaerob bakterilere etkinliğı sınırlı olup, tüm

sefalosporinlerde olduğu gibi metisiline dirençli stafilokok ve enterokok türlerine etkinliği de yoktur (Çalangu, 2010).

1.2.3. Monobaktamlar

Bu grup antibiyotikler içinde klinik kullanımda olan tek örnek aztreonamdır. Yapısında beta-laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaması ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Aztreonam, özellikle Gram negatif bakterilerin PBP-3' üne yüksek afinite gösterir. Bu nedenle çok güçlü Gram negatif etkinliğe sahiptir. Ayrıca *P. aeruginosa* türüne karşı üst seviyede etkilidir. Ancak, Gram pozitif bakteriler ve anaerob bakterilere karşı etkinliği hiç yoktur. Geniş spektrumlu olmayan bir antibiyotiktir. Duyarlı Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteremi/sepsis, nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonları, osteomiyelit, septik artritler başlıca klinik kullanım alanlarını oluşturur. Kistik fibrozisli hastalarda *P. aeruginosa* türüne bağlı pnömonilerde mutlaka bir aminoglikozidle kombine olarak kullanılır. Avantajı, aminoglikozidler gibi toksik olmayışıdır. Bir diğer önemli avantajı da penisilinlere allerjisi olan hastalarda da kullanılabilmesidir (Pais, Khurana ve George, 2002).

Aztreonam klinik kullanımdaki tek monobaktamdır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak içerisinde beta-laktam halkaya ekli başka bir halkası olmaz. Sadece Gram negatif bakterilere karşı etkinliği vardır. PBP3' e bağlanarak hücre duvarı sentezini tahrip eder. Ancak Gram pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkisi yoktur. Dar spektrumundan dolayı polimikrobiyal enfeksiyonlarda tek başına kullanılmamalıdır (Pais, Khurana ve George, 2002).

1.2.4. Karbapenemler

Karbapenamazlar; penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlardır. GSBL' lerin tüm dünyada artan prevalansı karbapenem direncini arttırmış ve karbapenem direnci gelişimine zemin hazırlamıştır. *Enterobacteraceae* familyası üyelerinde karbapenem direnci, yüksek düzey AmpC veya GSBL yapımı ve porin kaybı gibi birleşik mekanizmalarla görülebildiği gibi, günümüzdeki esas sorun karbapenamaz yapımıdır. *Enterobacteraceae* familyası üyelerinde A, B, D sınıfı karbapenamazlar görülebilmektedir. Bunlar arasında en ünlüleri A sınıfından

KPC, B sınıfından metalloenzim NDM ve ülkemiz içinde D sınıfından OXA-48' dir. OXA-48 özellikle hastane kökenli *K. pneumoniae* izolatlarında giderek yayılmaktadır. Örneğin Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi' nde 2013 yılı için kan kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının %44' ü karbapenemlere dirençlidir ve bunların %90' ı OXA-48' i üretmektedir (Gülay, 2014). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* türü ilk kez dünyada 1996 yılında raporlanmış ve sonrasında dünyanın birçok bölgesinde görülmeye başlamıştır (Yiğit ve ark., 2001).

Beta-laktam grubu antibiyotikler içerisinde en yaygın etki spektrumlu grubu olan karbapenemler de PBP' lere bağlanarak hücre duvarı sentezini engellerler. Klinik olarak önemli birçok Gram negatif ve Gram pozitif, aerobik veya anaerob bakteriye karşı etkilidir. Klinik kullanımdaki iki üyeleri imipenem, meropenemdirler. Karbapenemler sentetik beta-laktam antibiyotiklerdir. Diğer beta-laktam antibiyotik gibi bir beta-laktam halka içermekte ancak altıncı pozisyonda trans bağlantılı bir hidroksietil yan zinciri varlığı ile diğer beta-laktamlardan ayrılırlar. Bu yapısal farkları sebebiyle metallo-beta-laktamazlar dışındaki beta-laktamaz enzimlerine son derece dayanıklıdır. Ancak *S. maltophilia*, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *Enterococcus faecium* imipeneme dirençlidir (Saunders, 1984).

1.2.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri (Klavulonat, Sulbaktam, Tazobaktam)

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklikamid bağı parçalayan, böylelikle beta-laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler, beta-laktamaz ailesindeki enzimlerden biri veya birkaçı tarafından inaktive edilebilirler. Beta-laktamazlar Gram pozitif bakterilerde hücre dışı enzimler olup hücre dışında faaliyet gösterirler. Gram negatif bakterilerde de periplazmik boşluk içinde yer alırlar. Beta-laktamazlar, hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerce üretilmelerine karşın, beta-laktamaz yapımı başta *Enterobacteriaceae* familyası üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizmadır (Öncül, 2007).

Günümüzde substrat profili, moleküler yapı, inhibitörlere duyarlılık, hidrolitik etkinlik gibi özellikler açısından farklı 350' ye yakın beta-laktamaz tanımlanmıştır. Özellikle Gram negatif basillerce üretilen grup I sefalosporinazlar, grup 2be genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve grup 3 metallo-beta-laktamazların tüm dünyada yaygın olarak bulunduğu ve klinik tedavi sorunlarına yol

açtığı izlenmektedir. A, B, C grubu beta-laktamazların aktif merkezinde serin enzimi varken, D grubunda çinko bulunmaktadır (Bush, Jacoby ve Medeiros, 1995).

Bugün klinik kullanımda olan üç tane beta-laktamaz inhibitörü vardır. Bunlar klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam' dır (Cengiz, 2004). Sulbaktam ve tazobaktam penisilanik asit sulfon yapısındadır. Daha önce de belirtildiği gibi tüm inhibitörler, tüm beta-laktamaz enzimlerine karşı etkili değildir. Özellikle de Gram negatif bakterilerin kromozomal kaynaklı enzimlerine karşı bu söz konusudur. Klavulanik asit, stafilokok türlerinin plazmid kökenli beta-laktamazlarına, *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* gibi Gram negatif bakterilerin plazmid kaynaklı beta-laktamazlarına ve *Bacteroides fragilis* başta olmak üzere hemen tüm anaerob bakterilerin enzimlerine karşı etkilidir. Buna karşılık *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Morganella* cinsleri gibi indüklenabilir beta-laktamaz üreten bakterilere karşı etkili değildir. Sulbaktamın etki alanı da klavulanik asit gibidir. Tazobaktam ise diğerlerine ek olarak *Morgenalla morganii* ve *C. freundii* gibi bakterilere de bir miktar etkilidir. Ayrıca, özellikle *B. fragilis* başta olmak üzere anaerob bakterilerin beta-laktamazlarına en etkili olan inhibitördür. Genel olarak en etkili inhibitör tazobaktamdır. Bunu klavulanik asit ve sulbaktam izler. Ancak, klavulanik asitin beta-laktamaz indüksiyonu yapması gibi bir dezavantajı vardır. Diğer ikisi beta-laktamaz indüksiyonuna neden olmazlar (Sili ve Mert, 2010).

Günümüzde klinik kullanımda olan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları şunlardır:

- a) Ampisilin/Sulbaktam
- b) Amoksisilin/Klavulanik Asit
- c) Sefoperazon/Sulbaktam
- d) Tikarsilin/Klavulanik Asit
- e) Piperasilin/Tazobaktam (Cengiz, 2004).

Toplum kaynaklı enfeksiyonların oral veya parenteral yolla tedavilerinde Ampisilin/sulbaktam ve amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonları kullanılır. Özellikle *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve *S. aureus* türlerinin ürettikleri beta-laktamaz enzimlerine karşı etkili olduklarından üst solunum yolu enfeksiyonları (akut sinüzit ve akut otitis media gibi) ile alt solunum yolu enfeksiyonlarında

(pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri gibi) etkileri üst düzeydedir. Ayrıca, metisiline duyarlı stafilokok kaynaklı yumuşak doku ve deri enfeksiyonlarında, diyabetik ayak enfeksiyonlarında, toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında oral veya parenteral yolla uygulanırlar. Tikarsilin/klavulanik asit, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonları ise Ampisilin/sulbaktam ve amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonlarına oranla etki alanları daha geniş olduğundan hastane kaynaklı enfeksiyonlarda tercih edilebilirler (Lee, Yuen ve Kumana, 2001).

1.2.6. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Gelişimi

Bakteriler çeşitli yollarla antibiyotiklere direnç sağlarlar. Direnç mekanizmaları doğal olarak yapısal direnç ve sonradan kazanılmış direnç olarak iki grupta değerlendirilir. Bir türün bütün suşlarının bazı antibiyotiklerden etkilenmemesi “doğal direnç” veya “duyarsızlık” olarak ifade edilmektedir. Bu direnç tipi genellikle yapısal ve biyokimyasal özellikler sayesinde bakterinin doğasına bağlı olarak oluşmaktadır. Bu direnç tipini gösteren bakteriler doğal olarak antibiyotiklerin bağlanma hedef bölgesini içermeyebilir ya da antibiyotiklerin kimyasal yapısındaki farklılıklar nedeniyle doğal olarak bunlara karşı düşük seviyede geçirgenlik gösterebilir.

Kazanılmış direnç, doğal olarak antibiyotiklere duyarlı olan bakterilerin antibiyotiklerden etkilenmeyecek duruma gelmeleri için geliştirdikleri değişikliklerdir. Bu değişiklikler biyokimyasal ve genetik değişiklikler olarak değerlendirilir. Bunlar;

- Antibiyotik inaktivasyonu sonucu gelişen direnç
- Hedef molekülün değişmesi sonucu gelişen direnç
- Aktif pompa sistemleri ve hücre duvarı permeabilite değişimi sonucu gelişen direnç (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

Gram negatif basillerde beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminden sorumlu başlıca mekanizma, beta-laktamaz üretimidir. Çeşitli bakteriler tarafından üretilen 350’den fazla beta-laktamaz enzimine, her geçen gün yenileri eklenmektedir (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

Tablo 1. 1. *E. coli*, *P. mirabilis* beta-laktam direnç fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S*	Klasik	Sık	
R	S	R	S	r*	S	r	S	S	S	S	S	S	S	Penisilinaz (düşük)	Sık	ÜSİ hariç C1-R
R	r/R	R	r/R	R	r/R	R	S	S	S	S	S	S	S	Penisilinaz (yüksek)	Sık	"
R	R	r	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	r/R	S	AMP-C	Nadir	
R	Her***	R	Her	R	Her	R	S	R	R	R	R	R	S	ESBL	Nadir	ESBL testi(+)'ise C2,3,4-R
R	Her	R	Her	R	Her	R	S	r	R	r	r	r	S	ESBL-seftazidimaz	Nadir	"
R	R	R	R	R	r/R	S	S	S	S	S	S	S	S	IRT****	???	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	R	!!!	!!!	Doğrula

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dünder, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

R: Dirençli

S: Duyarlı

* *P. mirabilis* te düşük düzey IMP direnci olabilir

** Zon çapında azalma olmasına karşın duyarlı sınırlarda

*** Her: Herhangi bir

**** IRT: Inhibitor-Resistant

Tablo 1. 2. *Klebsiella* spp., *C. diversus* Beta-Laktam Direnç Fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
R	S	R	S	r	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Klasik/ Düşük SHV-1 /K1	Sık	Temo hariç pen.ler-R
R	r/R	R	Her	R	r/R	R	S	S	S	S	S	S	S	Penisilinaz (yüksek)	Sık	
R	Her	R	Her	R		R	S	R	R	R	R	R	S	ESBL	Sey.	ESBL testi(+)'ise C2,3,4-R
R	Her	R	Her	R	Her	R	S	r	R	r	r	r	S	ESBL-seftazidimaz	Sey.	"
R	R	R	R	R	r/R	S	S	S	S	S	S	S	S	IRT	???	
R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	K1 (yüksek) <i>K. oxytoca</i> için	Sey.	CTX-R ???CAZ
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	r/R	S	AmpC	Nadir	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	R	!!!	!!!	Doğrula

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dünder, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

Tablo 1. 3. *Enterobacter*, *C. freundii* Beta-Laktam Direnç Fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
R	R	S	S/r	S	S	R	R	S/r	S	S	S	S	S	Klasik indAmpC	Sık	C2,3 uyar
R	R	R	Her	R	S/r	R	R	S	S	S	S	S	S	Penisilinaz	Sık	C2-3 uyar
R	R	R	Her	R	S/r	R	R	R	R	R	R	R	S	ESBL	Nadir	C2,3,4-R
R	R	R	Her	R	S/r	R	R	r	R	r	R	r	S	ESBL-seftazidimaz	Nadir	C2,3,4-R
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	Dereprese AmpC	Sık	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	!!!	!!!	Doğrula

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dünder, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

Tablo 1. 4. *M. morganii*, *Providencia* spp. Beta-Laktam Direnç Fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
R	R	S	S/r	S	S	R	r	R	S	S	S	S	S	Klasik	Sık	C2,3 uyar
R	R	R	S	R	S/r	R	r	R	S	S	S	S	S	Penisilinaz	Sık	C2,3 uyar
R	R	R	R	R	S	R	r	R	R	R	S	R	S	Dereprese AmpC	Sey.	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	R	!!!	!!!	Doğrula

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dünder, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

Tablo 1. 5. *P. vulgaris* Beta-Laktam Direnç Fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
R	S	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S	Klasik	Sk	
R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	Penisilinaz	Sık	
R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	Dereprese Krom.β-lak.	Nadir	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	R	!!!	!!!	Doğrula

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dünder, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

Tablo 1. 6. *Serratia* spp. Beta-Laktam Direnç Fenotipleri

AMP	AMC	TIC	T/K	PIP	P/T	CEF	FOX	CXM	CAZ	CTX, CRO	CPR, FEP	ATM	IMP MEM	Yorum	Sıklık	Yorum
R	R	S	S	S	S	R	r	R	S	S	S	S	S	Klasik	Sık	C2,3 uyar
R	R	R	Her	R	Her	R	r	R	S	S	S	S	S	Penisilinaz	Sık	C2,3 uyar
R	R	R	R	R	r/R	R	r	R	S	R	S	R	S	Dereprese AmpC	Nadir	
Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	Her	R	!!!	!!!	Doğru

Kaynak: (Livermore, Winstanley ve Shannon, 2001, Akt: Devrim Dündar, Erişim Tarihi: 01.02.2019)

Gram negatif basiller beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç mekanizması üç şekilde gelişmektedir. Bunlar;

1- Antibiyotiğin İnaktivasyonu: Gram negatif basillerin periplazmik boşluğunda yer alan beta-laktamazları hücre membranından geçen beta-laktamları inaktive eder ya da porlardan beta-laktamları geçiren sağlayan dış membran (porin) proteinlerinin (OMP) yapısını değiştirerek membranı geçmesini engeller. Bunun yanında gelişen mutasyonlar nedeniyle antibiyotiğin reseptörlere ulaşması engellenmiş olur. *E. coli* türünde OMP F ve OMC mutasyonları dirençten sorumludur. *Enterobacter* cinsi bakteriler, fazla beta-laktamaz üretimi yaparak 3. kuşak sefalosporinleri hidroliz etmeden engellerler. *Pseudomonas* türleri ise penisilini, 1. ve 2. kuşak sefalosporinleri bu şekilde hidrolize ederler (Cengiz, 2004).

2- Penisilini Bağlayan Proteinin (PBP) Moleküler Mutasyonu: Bakterilerin hücre membranının peptidoglikan yapısı beta-laktamlar için uygun bir etki alanıdır. PBP' lerin bazıları sitoplazmik alanda yer alırken bazıları da periplazmik alana uzanır. Periplazmik alanda yer alan beta-laktamaz enzimi yer almaktadır. Beta-laktamazlar da PBP gibi antibiyotiğe tutunarak antibiyotiği hidrolize eder. Ayrıca PBP' ler farklı aminoasit dizilişlerine sahiptir. Bu nedenle antibiyotik taşıma kapasiteleri farklılık gösterir. Bakterinin kromozomal mutasyonlar sonucunda gelişen PMP' deki yapısal değişiklikler beta-laktam antibiyotiklerin bakteriye bağlanmasını engeller. Bu direnç mekanizması ile sıklıkla Gram pozitif

bakterilerde karşılaşılsa da Gram negatif bakterilerde de görülmez denilemez (Cengiz, 2004).

3- Aktif pompa sistemleri ve hücre duvarı permeabilite değişimi:

Bakterilerin kendilerini antibiyotiklerden korumak için geliştirdikleri bir sistem olan aktif pompa sistemleri, hücre içerisine giren antibiyotiğin seyreltilmesi esası ile çalışır. Bu işlem, membran proteinlerinin antibiyotiği hücre dışına atması, membran geçirgenliğini azaltması ile sağlanır. Aktif pompa sistemleri tekli ya da çoklu oluşlarına göre değerlendirilir. Tekli aktif pompalar hem Gram pozitif bakterilerde hem de Gram negatif bakterilerde görülürken, çoklu aktif pompa sistemi Gram negatif bakterilerde görülürler. Gram negatif basillerde aktif pompalar membran füzyon proteini ve dış membran proteini ile çalışır (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

Beta-laktamazlar Gram pozitif bakterilerde hücre dışı enzimler olup hücre dışında faaliyet gösterirler. Gram negatif bakterilerde de periplazmik boşluk içinde yer alırlar. Beta-laktamazlar, hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerce üretilmelerine karşın, beta-laktamaz yapımı başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizmadır (Öncül, 2007).

1.2.7. Beta Laktamazların Sınıflandırılması

İlk olarak biyokimyasal ve genetik temellere dayandırılarak tiplmesi yapılan beta-laktamazların, 1940 yılında Abraham ve Chain tarafından penisilinazın bildirilmesi ile sınıflandırmaları yapılmaya başlanmıştır. Beta-laktamazlar için; aminoasit ve nükleotid dizilerine göre moleküler sınıflandırma, substrat profillerine göre de biyokimyasal sınıflandırma yapılmıştır. Moleküler sınıflandırmada 4 farklı grup (A, B, C, D) yer almaktadır. A, B, C grubu beta-laktamazların aktif merkezinde serin enzimi varken, D grubunda çinko bulunmaktadır. Özellikle Gram negatif basiller tarafından üretilen grup 1 sefalosporinazlar, grup 2be genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve grup 3 metallo-beta-laktamazların tüm dünyada yaygın olarak bulunduğu ve klinik tedavi sorunlarına yol açtığı izlenmektedir (Bush, Jacoby ve Medeiros, 1995).

A sınıfı beta-laktamazlar, penisilinleri, 1. kuşak sefalosporinleri ve karbapenemleri parçalar. Sefotaksim, seftazidim, aztreonam gibi GSBL' lere karşı

çok etkili değildir. Gram negatif bakterilerin TEM, SHV (Grup 2b, 2br, 2c, 2e, 2f) enzimleri bu gruptadır. Beta-laktamların yaygın kullanımı yeni beta-laktamazların çıkmasına (GSBL-2be) neden olmaktadır. Bu yeni enzimler klavulanik asit ile inhibe edilmektedir.

B sınıfı beta-laktamazlar, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize ederlerken, klavulanik asitle de inhibe olmazlar.

C sınıfı beta-laktamazlar, sadece Gram negatif bakterilerde bulunan kromozomda yer alan, sadece sefalosporinleri hidrolize eden bir gruptur. Bu grubun indüklenebilir olmaları önemli olup, klavulanik asit ile inhibe olmazlar.

D sınıfı beta-laktamazlar, oksasilinaz enzimlerdir. Klavulanik asit ile inhibe olurlar (Bush, Jacoby ve Medeiros, 1995).

Tablo 1. 7. Beta-Laktamaz Sınıflaması

Ambler'in genetik sınıflaması	Grup	Enzim tipleri	Hidroliz spektrum özellikleri	Organizma	Lokalizasyon
A	2b	Dar spektrumlu beta-laktamazlar: TEM-1, TEM-2, SHV-1.	Aminopenisilinler ve karboksipenisilinler. Klavulanik aside duyarlı.	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> (+)	Plazmid ve kromozomal aracı (<i>K. pneumoniae</i> , SHV-1).
A	2be	Geniş spektrumlu beta-laktamazlar: TEM-3...TEM-29, 42, 43, 47, 48, 49, 50, 52, 60, 61, SHV-2...SHV-12.	Geniş spektrumlu beta-laktamazlar. Klavulanik aside duyarlı.	Enterobacteriaceae, <i>K. pneumoniae</i> (++), <i>P. aeruginosa</i> (+)	Plazmid aracı
A	2br	Inhibitör dirençli beta-laktamazlar: TEM-30...TEM-41, 44, 45, 51, 59.	Aminopenisilinler ve karboksipenisilinler. Klavulanik aside dirençli.	Enterobacteriaceae, <i>E. coli</i> (++)	Plazmid aracı
A		Inhibitör dirençli ve geniş spektrumlu beta-laktamazlar: SHV-10, isimlendirilmemiş TEM serisi (TEM-33 ve TEM-15).	Geniş spektrumlu beta-laktamazlar (Düşük basamak). Klavulanik aside dirençli.	<i>E. coli</i>	Plazmid aracı
A		Karbapenemazlar: NmcA, Sme-1, IMI-1.	Karbapenemler, aztreonam. Klavulanik aside duyarlı.	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Kromozomal
B	3	Karbapenemaz: IMP-1.	Geniş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenemler. Klavulanik aside dirençli.	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>	Plazmid ve kromozomal aracı
D	2d	OXA-11...21	Penisilinler, kloksasilin. Klavulanik aside dirençli.	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i>	Plazmid aracı
C	1	Plazmid aracı sefalosporinazlar: MIR-1, MOX-1, CMY-1...5, LAT-1, BIL-1, FOX-1, ACT-1.	Sefamisinler, oksiminosefalosporinler ve aztreonam. Klavulanik aside dirençli (MOX-1 hariç).	Enterobacteriaceae, <i>K. pneumoniae</i> (++)	Plazmid aracı

Kaynak: (Bush, Jacoby ve Medeiros, 1995)

Beta-laktamaz sınıflamasına farklı farklı şekillerde, birçok literatürde rastlanmaktadır. 1995 yılında Karen Bush, George A. Jacoby ve Antone A. Medeiros tarafından yapılan sınıflandırma geçerliliğini halen korumaktadır. Ayrıca bu

sınıflamanın yanı sıra ortaya koydukları karşılaştırmalı sınıflandırma tablosu literatürde farklı bir yaklaşım olmuştur.

Tablo 1. 8. Beta-Laktamazların Karşılaştırmalı Sınıflandırılması

Bush Jacoby Medeiros	Sykes ve Richmond	Molekül Sınıf	Tercih Edilen Substrat	İnhibisyon		Temsilci Enzimler
				Klav.	EDTA	
1	Ia, Ib, Id	C	Sefalosporinler	-	-	Gram negatif bakterilerin kromozomal ve plazmis kökenli AmpC enzimleri (MIR-1, BIL-1, MOX-1, CMY-1...5, LAT-1...2, FOX-1...3, ACT-1)
2a		A	Penisilinler	+	-	Gram pozitif bakterilerin penisilinazları; NPS-1 (P), <i>S.aureus</i> (P), <i>B.cereus</i> 569 (K)
2b	III	A	Penisilinler, Sefalosporinler	+	-	TEM-1 (P), TEM-2 (P), SHV-1 (HI)
2be	IV	A	Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar	+	-	TEM-3...29 (P), TEM-42, 43, 47, 48, 49, 50, 52, 60, 61 (P), SHV-2...12 (P), K-1 (K)
	(Sadece K1)					
2br		A	Penisilinler	+	-	TEM-30...41, 44, 45, 51, 59
2c	II, V	A	Penisilinler, Karbenisilinler	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4, HMS-1, ROB-1, OHIO-1, LXA-1, SAR-1, TLE-1, BRO-1
2d	V	D	Penisilinler, Kloksasilin	+	-	OXA 1.21 (P), PSE-2 (P)
2e	1c	A	Sefalosporinler	+	-	<i>P.vulgaris</i> 'in indüklenebilir sefalosporinazları
2f		A	Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler	+	-	<i>Enterobacter cloacea</i> 'nın NMC-A ve <i>Serratia</i> 'nın Sme-1 enzimi
3		B	Karbapenemler de dahil birçok betalaktam	-	+	
4		?	Penisilinler	-	?	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nın L 1 (?K) ve <i>Bacteriodes fragilis</i> 'in CerA enzimi (K)

Klav: Klavulanat, P: Plazmid Kaynaklı, K: Kromozomal Kaynaklı, HI: Her İkisi Kaynaklı

Kaynak: (Bush, Jacoby ve Medeiros, 1995)

Beta-laktamaz enzimler kromozomal ya da plazmid kontrolünde sentezlenirler. Plazmidler, direncin yayılmasında rol oynayan kromozom dışı genetik elemanlardır. Gram negatif bakterilerde direnç genleri plazmidler aracılığı ile konjugasyonla yayılır ve Gram pozitif bakterilerden farklı olarak beta-laktamazlar hücre dışında değil periplazmik boşlukta bulunurlar. Bu nedenle Gram negatif bakterilerde az miktarda beta-laktamaz enzimi bile antibiyotikleri etkisiz bırakabilir (Lee, Yuen ve Kumana, 2001).

1.2.7.1. Kromozomal Beta Laktamazlar

Gram negatif basillerin büyük bir çoğunluğu kromozomal kaynaklı beta-laktamaz üretirler. Beta-laktamazların aşırı üretimi indüksiyona veya mutasyona bağlıdır. Enzimin aktivitesi sonucu sefalosporinleri parçalar ve klavulanik aside direnç sağlarlar. Kromozomal beta-laktamazları indüklenebilen Gram negatif basiller; *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia* ve *Citrobacter* cinsleridir (Sanders ve Sanders, 1992).

Kromozomal beta-laktamazlar, 3. kuşak sefalosporinler tarafından az oranda indüklenebilir. Konstitütif mutantlar fazla miktarda beta-laktam salgılayabildiklerinden bu kuşağa karşı direnç gösterirler. Bu nedenle tedavinin ilk aşamalarında cevap alınabiliyor gibi görünse de mutantların hızlı çoğalmasına bağlı olarak enfeksiyon dirençli bir hale gelir (Sirot, 1995).

1.2.7.2. Plazmid Aracılığı İle Sentezlenen Beta Laktamazlar

Plazmid aracılığı ile sentezlenen beta-laktamazların başlıcaları *E. coli* cinsinde sıklıkla görülen TEM-1 ve TEM-2 ve *Klebsiella* suşları tarafından sentezlenen SHV-1' dir. Bu enzimleri sentezleyen Gram negatif basiller tüm penisilinlere ve 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere dirençlidirler. Ancak 3. kuşak sefalosporinlere, aztreonama ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar. Bu etki spektrumunun genişliğinden dolayı bu enzimlere “genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar” (GSBL) denir (Dever ve Dermoney, 1991). TEM ve SHV enzimleri salgılayabilen basillerin enzim miktarı çoğalmış plazmidlere bağlı olarak artabilir. Bu artış penisilin türevlerine, beta-laktamaz inhibitörlerine, 1. ve 2. kuşak sefalosporinlere karşı direnç oluştururken karbapenem türlerini etkileyemez (Akova, 2004).

1.2.7.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

1940 yılında sınıflandırılmaya başlanan beta-laktamazlar, GSBL olarak ilk 1983 yılında Almanya' da, 1987 yılında Fransa'da ve 1991 yılında tüm dünyada bildirilmeye başlanmıştır. Beta-laktamazlar, beta-laktamantibiyotikleri hidrolize ederek inhibe eden enzimlerdir. TEM ve SHV kökenli GSBL' ler çoğunlukta olsalar da son yıllarda yeni plazmid kökenlileri bildirilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, sınıf A' da yer alan grup 2be, grup 2e ve sınıf D (grup 2d) beta-

laktamazlardan oluşur. Bu yeni türlerin geniş spektrumlu penisilinlere, 3. kuşak sefalosporinlere ve sefepime bir miktar dirençli, karbapenemlere, sefamisinlere ve beta-laktamaz inhibitörlerine dirençsizdirler. Türkiye’de en çok görülen GSBL türü SHV-2 enzimidir (Jacoby ve Medeiros, 1991; Gür, 2000).

Literatürde bildirilmiş 350’ ye yakın beta-laktamaz vardır. Bunların 180’ den fazlası genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlardır. Klasik olarak tanımlanan GSBL’lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV ve OXA enzimlerinden köken almıştır. Günümüzde TEM türü beta-laktamazların sayısı 130’ u SHV türü beta-laktamazlarınki 50’ yi geçmiştir. Bu üç enzimin türevleri dışında son yıllarda bunlardan köken almayan CTX-M, PER, VEB vs. genişlemiş spektrumlu enzimlerde büyük bir artış olmuştur (Gür, 2005b).

- **TEM Grubu:** GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türevi TEM-3’ tür ve 1987 yılında bildirilmiştir. TEM-1 Gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve ampisiline dirençli *E. coli* türlerin %90’ ında dirençten bu enzim sorumludur. TEM-1 ve TEM-2 enzimleri sıklıkla transpozonlar tarafından kodlanan dar spektrumlu enzimlerdir; penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilirler. Ancak oksiiimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur. TEM grubu beta-laktamazlar *E. coli* ve *K. pneumoniae* başta olmak üzere *E. aerogenes*, *M. morganii*, *P. mirabilis* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır (Gür, 2005b; Gür, 2004).

- **SHV Grubu:** Genellikle kromozomal bir enzim olan bu grubun öncüsü, sıklıkla *K. pneumoniae* cinsinde bulunan SHV-1’ dir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline dirençli, oksiiimino-sefalosporinlere etkisizdir. SHV grubu enzimler *K. pneumoniae* başta olmak üzere *C. diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* cinslerinde görülmüştür. TEM grubuna göre daha az görülür (Bradford, 2001).

- **OXA Grubu:** Ambler’ in sınıflandırmasında grup D’ de yer alan bu enzimler sıklıkla *P. aeruginosa* cinsinde bulunur. Aminoasit dizilimlerindeki nokta mutasyonlar TEM ve SHV grubu enzimlerde olduğu gibi OXA grubu enzimlerde de görülür. Bu şekilde oksiiimino-sefalosporinlere hidrolize edebilen genişlemiş spektrumlu enzimler haline dönüşmüşlerdir. OXA-11,14,15,16 grubu enzimler seftazidime direnç sağlarken, OXA-17 sefotaksime direnç sağlar. OXA-31 ise sefepime dirençli, seftazidime duyarlıdır (Bradford, 2001; Livermore, 1995). Sıklıkla görülen bu GSBL’ ler dışında daha az karşılaşılan diğer GSBL enzim grupları MBL,

MEN-1 (CTX-M1), PER-1 ve PER-2, TOHO-1, GES-1 ve GES-2, BES-1, TLA-1 ve VEB-1' dir.

GSBL' ler plazmidik özellikleri sayesinde bakteriler arası transfer olabilirler. Gram negatif basillerin, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı direnç sağlamasında GSBL' ler önemli role sahiptirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin son yıllarda sıklıkla tercih edilir olmaları, GSBL' lerin başta *Klebsiella* cinsi bakterilerde ve *E. coli* türünde hızlı gelişimine neden olmuştur. Bu durum patojenlerle mücadeleyi güçleştirmiş, ciddi enfeksiyonların yayılmasına neden olmuştur. Hastane yatış sürelerinin uzaması, uzun süreli YBÜ tedavileri, kateter uygulamaları gibi invaziv girişimlerin artması beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaşma ihtimalini artırmaktadır. Ayrıca tedavilerde geniş spektrumlu antibiyotik tercih edilmesi GSBL üreten bakteriler kaynaklı enfeksiyonların tedavilerini gün geçtikçe daha güç hale getirmektedir. GSBL üreten bakterilerin canlı, cansız yüzeylerde bulunma ve yaşama becerileri düşünüldüğünde, nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmaları kaçınılmaz olmaktadır. Çoklu antibiyotik dirençlerinin olması da bu enfeksiyonların tedavilerinde güçlükler yaşanmasına neden olmaktadır (Akalin, 2013).

1.2.8. Beta-Laktamaz Testleri

Bakterilerin antibiyotik dirençlerini saptamak için yapılan testler, duyarlılık testleri olarak adlandırılır (Sanders ve Sanders, 1992). Direnç testleri olarak da algılanan bu testlerin, direnç göstergeleri sayılabilecek kriterleri içermesi önerilmektedir (Livermore, 1995). Bugünkü testler bu beklentiyi karşılayamadığından standart antibiyogram disk dizilimi gibi yöntemlerle direnç değerlendirmeleri yapılmaktadır.

1.2.8.1. Direkt Beta-Laktamaz Testleri

Beta-laktamaz üretimini saptamaya yönelik kullanılan direkt beta-laktamaz test yöntemleri aşağıdaki gibidir;

- *İyodometrik Yöntem*
- *Asidometrik Yöntem*
- *Kromojenik Yöntem*

İyodometrik ve asidometrik yöntemler beta-laktam halkasının, bakterinin beta-laktamazı ile parçalanması sonucunda ortaya çıkan penisiloik asidin indikatör yardımıyla tespit edilmesi esasına dayanır. İyodometrik ve asidometrik yöntemler ucuzluğu ve uygulama kolaylığı gibi gerekçelerle tercih edilebilseler de testlerin çoğu zaman yanlış sonuç vermeleri nedeniyle tercih edilmemektedirler. Bu test yöntemleri içerisinde daha duyarlı, güvenilir ve hızlı sonuç veren kromojenik yöntem diğerlerine göre daha pahalıdır. Yaygın olarak kullanılan kromojenik yöntem nitrosefinidir. Kromojenik bir sefalosporin olan nitrosefinin beta-laktam halkasının, bakterinin beta-laktamazı tarafından parçalanması sonucunda pozitif reaksiyonda sarı renkten kırmızı rene dönüşmesi ile tespit edilir. Kromojenik sefalosporinlerden bir diğeri de PADAC olsa da düşük miktarlardaki beta-laktamazları tespit edememesi nedeniyle çok tercih edilmez (Hindler, 1998).

Tablo 1. 9. Direkt Beta-laktamaz Testleri

YÖNTEMLER	ASİDOMETRİK YÖNTEM	KROMOJENİK YÖNTEM	İYODOMETRİK YÖNTEM
SUBSTRAT	Sitrat tamponlu penisilin Fenol Kırmızı	Nitrosefin	Fosfat tamponlu penisilin Nişasta-iyot kompleksi
REAKSİYON	Penisiloik asit pH'ı düşürür	Beta-laktam halkası açılınca renk değişir	Penisiloik asit iyodu indirger, Nişasta ile birleşmesini önler
SONUÇ	Pozitif=Sarı Negatif=Kırmızı	Pozitif=Kırmızı Negatif=Renk değiştirmez	Pozitif=Renksiz Negatif=Mavi-Mor

Kaynak: (Bal, 1997, Erişim Tarihi: 11.02.2019)

Direkt beta-laktamaz testleri günümüzde çok tercih edilmemekle birlikte rutin laboratuvarlarda *H. influenza*, *N. gonorrhoeae* ve *M. catarrhalis* tespitinde kullanılmaktadır.

1.2.8.2. İndirekt Beta-Laktamaz Testleri

İndirekt beta-laktamaz testleri “İndüklenebilir ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Testleri” olarak iki alt başlıkta ele alınmaktadır. Bir izolatin GSBL oluşturup oluşturmadığını tespit etmek için; kombine disk difüzyon yöntemi, çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, klavulonik asit kombinasyonlu mikrodilüsyon testi, klavulonik asit kombinasyonlu disk diffüzyon testi, E-test, otomatize sistemler ve moleküler teknikler kullanılmaktadır.

• *İndüklenebilir Beta-Laktamaz (IBL) Testi:*

IBL testleri, bir grup Gram negatif basillerin tespit edilmesi için kullanılan bir testtir. Bakterinin antibiyotik ile karşılaştığı anda kromozomal değişiklik yaparak beta-laktamaz miktarını çok yüksek seviyelere yükseltip, antibiyotiğin inaktive olması ile birlikte beta-laktamaz seviyesini tekrardan düşürme esasına dayalı kullanılır. Bazılarında ise hücreler mutasyona uğrayarak konstitütif beta-laktamaz üretmeye devam eder. Bu duruma “*deprese mutantlar*” denilir ve en sık *Enterobacter* ve *Citrobacter* cinslerinde görülür (Sanders, Thomson ve Bradford, 1993).

Tablo 1. 10. İndirekt Beta-laktamaz Testlerinin Uygulanabileceği Bakteriler ve Test Yöntemleri

Bakteri	Test yöntemi	Direnç
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	İndüklenebilir beta laktamaz testi	III.kuşak sefalosporinler ve aztreonam
<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Morganella spp.</i>	Çift disk sinerji testi	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	Çift disk sinerji testi	Sefalosporinler (sefamisinler dışında) ve Aztreonam

Kaynak: (Bal, 1997, Erişim Tarihi: 11.02.2019)

IBL testinin rutin antibiyograma uygulanabilmesi için disk diziliminde düzenleme yapılması gerekir. Güçlü bir indükleyicinin (İmipenem veya sefositin gibi) yanına, merkezleri arasında 1,5-2 cm mesafe olacak şekilde zayıf bir indükleyici (Aztreonam veya sefotaksim, sefuroksim gibi 3. kuşak sefalosporinler) disk yerleştirildiğinde, zayıf indükleyicinin inhibisyon zonu güçlü olan tarafından kesintiye uğratıldığında indüklenebilir beta-laktamazın varlığı gösterilmiş olur. Pozitif testte bu kesinti sonucunda zayıf indükleyicinin zonun yarıçapı güçlü olanının ¼' ü kadardır (Sanders ve Sanders, 1996).

• **Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Testi:**

GSBL saptama yöntemleri “*Fenotipik ve Moleküler Yöntemler*” olarak iki grupta incelenebilir (Chaudhary ve Aggarwal, 2004).

-Fenotipik Yöntemler: Bu yöntemler, oksiminino-beta-laktamlara karşı (örneğin seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve aztreonam) GSBL’ lerin gösterdiği direnç ve bu direnci engellemek için beta-laktamaz inhibitör yeteneğine (genellikle klavulonat) bağlıdır (Chaudhary ve Aggarwal, 2004). GSBL saptama yöntemleri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kuralları doğrultusunda tarama ve doğrulama olmak üzere iki aşamalıdır. Tarama testinde zon çapı seftazidim için ≤ 22 mm veya sefotaksim için ≤ 27 mm veya seftriakson için ≤ 25 mm veya aztreonam için ≤ 27 mm veya sefpodoksim için ≤ 17 mm bulunursa GSBL kuşkusu duyulur. GSBL doğrulama testi olarak;

- a-) Çift Disk Sinerji Testi
- b-) Kombine Disk Yöntemi
- c-) E test Yöntemi
- d-) Mikrodilüsyon Yöntemi
- e-) Üç Boyutlu Test kullanılmaktadır (Delialioğlu, Öcal ve Emekdaş, 2005).

a) Çift Disk Sinerji Testi: Jarlier çift disk yaklaştırma veya çift disk sinerji 1980’ li yıllarda tanımlanan ilk belirleme testi olup, en yaygın kullanılan testlerden biridir. Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılan bakteri süspansiyonunun McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda olması önemlidir. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10Mg) ile disk merkezleri arasındaki

uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirilir. 35° C’ de 24 saatlik inkübasyonu takiben sefalosporin veya ATM etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskinin doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL varlığını gösterir (Akçam ve ark., 2004).

Şekil 1. 1. Çift Disk Sinerji Test Yöntemi

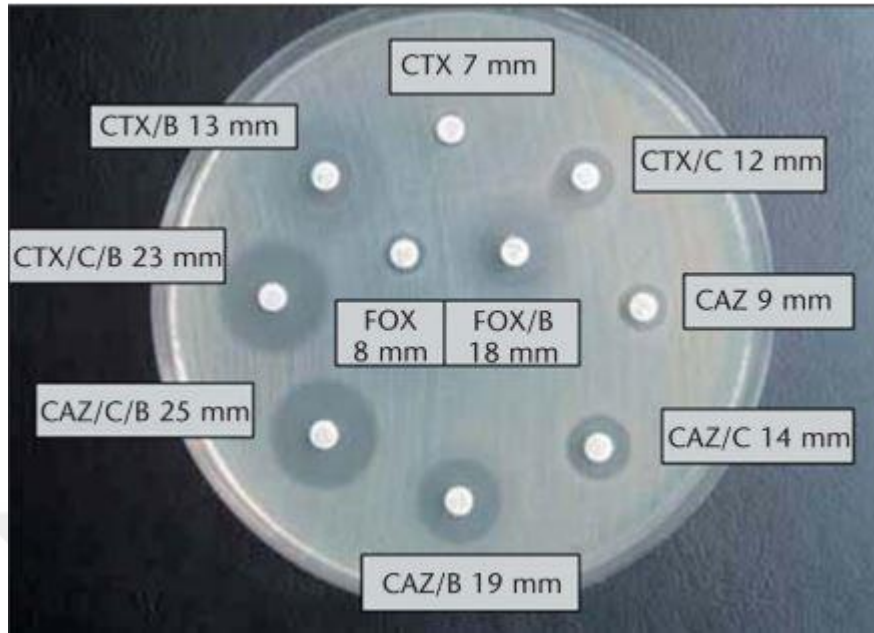


Kaynak: Çağan Aktaş ve ark., 2014

GSBL (+) suşlarda amoksisilin/klavulanik asit diskinin etrafına (20-30 mm) yerleştirilen seftazidim, sefepim, sefoksitin, aztreonam inhibisyon zon çaplarının genişlemesi ile teşhis edilir.

b) Kombine Disk Yöntemi: Mueller-Hinton Agar (MHA) plağına McFarland 0,5 standardı yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonu yayılır. Yayma işleminden sonra plaklara klavulanik asit içeren ve içermeyen CTX ve CAZ diskleri yerleştirilir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

Şekil 1. 2. Kombine Disk Test Yöntemi



Kaynak: Baykal ve ark., 2012

Besiyeri, 35⁰ C’ de 24 saatlik inkübasyondan sonra CTX ve CAZ disklerinin etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek karşılaştırılır. Kombinasyon diskleri etrafındaki zon, klavulanik asit içermeyen disk etrafındaki zona kıyasla ≥ 5 mm ise izolat GSBL üretimi açısından pozitif kabul edilir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

c) E test Yöntemi: Katı besiyerinde difüzyon yoluyla MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerlerinin saptanmasına olanak sağlayan yöntemlerdendir. Bir mikroorganizmanın üremesini engelleyen asgari ilaç konsantrasyonuna MİK değeri denir. E-test yönteminde MİK değerini elde edebilmek için izlenen uygulama şu şekilde yapılır; test edilecek bakteri 0.5 McFarland yoğunluğuna getirilerek steril bir eküvyonla Mueller Hinton agar yüzeyine yayılır. Sonrasında agar yüzeyine, belli bir antibiyotik gradienti içeren E-test şeritleri yerleştirilir. Plaklar 18-24 saat süreyle 35°C’ de inkübe edilip MİK değeri belirlenir. MİK değeri şerit etrafında oluşan inhibisyon elipsinin şerit üzerindeki ölçekle kesişme noktalarıdır (Demirpek, 2012).

Şekil 1. 3. E-Test Yöntemi



Kaynak: <https://microbeonline.com/e-test-epsilometer-test-principle-purpose-procedure-results-and-interpretations/> Erişim Tarihi: 01.02.2019

d) Mikrodilüsyon Yöntemi: Antimikrobiyal ajanların MİK değerlerinin tespit edilmesi için dilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler antimikrobiyal duyarlılık testleri için referans yöntemlerdir. Dilüsyon testlerinde, antimikrobiyal ajanın dilüsyonlarını içeren mikropak kuyucuklarında ya da agar yüzeyinde üremenin gözle görülebilir olması temel alınır. Bir mikroorganizmanın gözle görülebilir olarak üremesinin inhibe olduğu en düşük antimikrobiyal ajan konsantrasyonu “Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK)” olarak belirlenir. Dilüsyon testleri sonucunda elde edilen MİK değerleri klinisyene, enfeksiyona neden olan mikroorganizmayı inhibe etmek için gerekli olan antimikrobiyal ilaç konsantrasyonunu vermektedir. Sefotaksim ve seftazidim MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulonik asit varlığında saptanır. Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde $\geq 3 \log_2$ (8 kat) azalma GSBL göstergesi olarak kabul edilir (Çoban, 2012).

e) Üç Boyutlu Test: Denenecek mikroorganizma agar yüzeyine yayıldıktan sonra agarda bir yarık açılır. Yarığın içi test edilecek mikroorganizmanın üretildiği sıvı besiyeri ile doldurulur. Antibiyotik diskleri bu yarıktan 3 mm uzak olacak

şekilde dizilir. Yarığa bakan tarafta inhibisyon zonunda bozulma ya da daralma pozitif olarak değerlendirilir (Gülay, 2004).

-Moleküler Yöntemler: Bu test yöntemleri; teknolojinin mikrobiyoloji alanına getirdiği yeniliklerdendir. Maliyet ve deneyimli personel sorunları olsa da geleneksel yöntemlerle belirlenmesi zor olan enfeksiyöz ajanları tespit etme açısından önemini korumaktadır. Modern seroloji, akım sitometrisi, elektron mikroskopi ve kütle spektrometri ile kombinasyonları medikal uygulamalarda sık karşılaşılan patojenlerin ve yeni veya yeniden ortaya çıkan patojenlerin hızlı ve güvenilir tespitini sağlar. Fenotipik test yöntemlerde tespit edilen GSBL varlığına yönelik değildir. Nozokomiyal enfeksiyonların etkeni olan ve direnci yüksek patojenlerin tiplendirilmesinde en iyi yöntem kromozomal DNA polimorfizmine dayalı olanlardır. GSBL enzimlerin varlığını tespit etmekte kullanılsa da beta-laktamaz enzimlerin cinsini tespit etmede kullanılır. Bu amaçla plazmid kaynaklı beta-laktamazlara oligonükleotid primerler kullanılarak PZR yöntemi uygulanır. PZR, oligotiplendirme yöntemleri içerisinde en sık kullanılanıdır. PZR yöntemini uygulayabilmek için sekans analizi yapılmalıdır (Karahan ve ark., 2006).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nin farklı kliniklerinde tedavi olan hastalara ait çeşitli kültür örneklerinden izole edilen Gram negatif basiller incelenerek, antibiyotik duyarlılık profillerinin ve İndüklenebilir Beta-Laktamaz (İBL) direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 02.02.2018 tarih ve 2018/57 toplantı numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

2.2. Yöntem

İdrar, kan, balgam, beyin omurilik sıvısı (BOS), yara yeri ve abse lavajından alınan kültür örnekleri steril şartlarda hastadan alınıp, laboratuvar şartlarında çalışma gününe kadar -80 °C' de muhafaza edilen izolatlar sıvı buyyon besi yerinde 37°C etüvde 48 saat enkübe edilerek canlandırılmıştır. Canlandırılan bakterilerden Gram boyama yöntemi uygulanmak üzere örnekler alınmıştır.

İzole edilen kültürlerden alınan örnekler lam üzerine ince bir tabaka şeklinde yayılıp, havada kurutulmuştur. Kuruyan lam alevden geçirilerek tespit edilmiştir. Tespit edilen örnek üzerine kristal viyole dökülerek iki dakika beklenmiştir. Lam üzerindeki kristal viyole boyası dökülür kalan boya üzerine Lugol solüsyonu dökülmüştür. Lugol solüsyonunda iki dakika beklendikten sonra alkol ve su ile renk giderilinceye dek yıkanmıştır. Sulu fuksin dökülerek bir dakika bekletildikten sonra su ile yavaşça yıkanmış ve kurutulmaya bırakılmıştır. Işık mikroskopunda immersiyon objektifi (100x objektif) ile incelenmiş ve mor renkli bakteriler Gram pozitif, kırmızı renkli bakteriler Gram negatif bakteriler olarak belirlenmiştir.

Gram negatif görünümü olan bakteriler çalışmaya alınmış, Gram pozitif görünümlü bakteriler çalışma dışında bırakılmıştır. Gram negatif görünümlü örnekler kanlı agar, çikolata agar, EMB agar ve sabouraud dekstroza agar besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Etüvde 37°C' de 16-24 saat inkübasyon sonrasında EMB agarda gerçekleşen üremeler çalışmaya alınmıştır. Çikolata agar, kanlı agar ve sabouraud dekstroza agar besiyerlerindeki üremeler çalışma dışında bırakılmıştır. Gram negatif

bakterilerin ileri identifikasyonu amacıyla EMB agarda üreyen suşlar VITEK-2 tam otomatize cihazına uygun şekilde yerleştirilmiştir. 4-6 saat sonrasında cihaz Gram negatif bakterilerin ileri biyokimyasal analizlerini otomatik olarak yaparak identifikasyonu sağlamıştır.

VITEK-2 cihazı 16-24 saat sonra EMB agar besiyerlerinde yer alan ve çalışmaya dâhil edilen *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae complex*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *Serratia liquefaciens group* ve *Providencia rettgeri* türü Gram negatif basillerin antibiyogram duyarlılık test sonuçlarını otomatik olarak vermiştir.

IBL araştırması için ise Müeller-Hinton agara ayrı ayrı ekimleri yapılmıştır. İndükleyici ajan olarak imipenem (10 µg) ve hedef antibiyotik olarak da seftazidim (30 µg) kullanılmıştır. IBL araştırması için çift disk test yöntemi uygulanmış ve disklerin aralarındaki uzaklık 20 mm olacak şekilde besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Kültürler 18 saat 37°C’ de etüvde enkübe edilmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda elde edilen veriler SPSS 22.0 For Windows paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum değer-maksimum değer) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasında ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda Friedman testi kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi, değişkenler arası ilişkiyi incelemek için ise Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

2.2.1. Bakterilerin Ayırımı ve Tanımı

Bu çalışmaya, 75 tane *P. aeruginosa*, 12 tane *E. cloacae complex*, 8 tane *P. mirabilis*, 5 tane *S. marcescens*, 2 tane *M. morganii*, 1 tane *P. rettgeri* ve 1 tane *S. liquefaciens group* olmak üzere toplam 104 adet bakteri izolatu dâhil edilmiştir. Bu örneklerin 40 tanesi yara yeri, 30 tanesi balgam, 21 tanesi idrar, 11 tanesi kan, 1 tanesi abse ve 1 tanesi de BOS örneği olarak belirlenmiştir.

Bakteri türleri kategorilendirilmesi aşamasında 1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii* sayı düşüklüğü incelendiğinde istatistiksel

analiz aşamasında sapma oluşturacağı için diğer bakteriler olarak kategorilendirilmiştir.

Tablo 2. 1. Bakterilerin izole edildikleri tıbbi birimler

	P. aeruginosa	E. cloacae complex	P. mirabilis	S. marcescens	M. morganii	P. rettgeri	S. liquefaciens group	Toplam
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniği	2				1			3
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi	3		2					5
Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi	1							1
Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakım	6					1		7
Göğüs Hastalıkları Poliklinik	5	2						7
Göğüs Hastalıkları Servisi	3			1				4
Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım	3							3
Çocuk Acil Servisi	1							1
Çocuk Hastalıkları Servisi	3							3
Çocuk Hematoloji Servisi	1	5	1					7
Nefroloji Polikliniği	1							1
Nefroloji Servisi	1				1			2
Tıbbi Onkoloji Servisi	1	1						2
Anestezi Yoğun Bakım	5			1				6
Genel Cerrahi Servisi	1							1
Ortopedi ve Travmatoloji Polikliniği	4	1						5
Ortopedi ve Travmatoloji Servisi	8							8
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniği	2							2
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Servisi	1							1
Plastik Cerrahi Polikliniği	7							7
Plastik Cerrahi Servisi	2		1	1				4
Dâhiliye Yoğun Bakım	5							5
Nöroloji Yoğun Bakım	1							1
Dermatoloji Servisi	1			1				2
Üroloji Polikliniği	5		1					6
Üroloji Servisi	2							2
Yenidoğan Yoğun Bakım				1			1	2
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi		1	1					2
Hematoloji Servisi			2					2
Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi		2						2
Toplam	75	12	8	5	2	1	1	104

Tablo 4.1’ de çalışmada kullanılan bakterilerin izole edildikleri birimler görülmektedir. Toplam değerler göz önüne alındığında en fazla bakteri, Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinden izole edilmiştir.

2.2.2. Araştırmada Kullanılan Besiyerleri ve Cihazlar

Bakterilerin Gram boyama yöntemi ile Gram pozitif veya Gram negatif ayrımı yapılmıştır. Bu işlem sırasında lam, kristal viyole boyası, lugol solüsyonu, sulu fuksin, ışık mikroskobu ve immersiyon objektifi (100x objektif) kullanılmıştır.

İdentifikasyon işlemi için kanlı agar, çikolata agar, EMB agar ve sabouraud dekstroz agar besiyerleri kullanılmıştır. Ayrıca tam otomatize kan kültür cihazı kan kültürlerinin enbasyonunda kullanılırken VITEK-2 tam otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı identifikasyon ve antibiyogram duyarlılık test çalışmalarında kullanılmıştır.

IBL aktivitesi için Müeller-Hinton Agar, indükleyici olarak imipenem (10 µg), hedef antibiyotik olarak seftazidim (30 µg) kullanılmış ve çift disk test yöntemi 2015 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) şartlarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmada antibiyotik direnç profili belirleme çalışmalarında amikasin (30 µg), ampisilin (10 µg), sefepim (30 µg), sefoksitin (30 µg) siprofloksasin (5 µg), kolistin (10 µg), ertapenem (10 µg), gentamisin (10 µg), meropenem (10 µg), SXT (sulfamethoxazole 23,75 µg/trimethoprin 1,25 µg), AmC (amosisilin 20 µg/klavulanik asit 10 µg), PIP/Tazo (piperasilin 100 µg/tazobaktam 10 µg), sefazolin (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefuroksim (30 µg), sefuroksim-aksetil (30 µg) ve tigesiklin (15 µg) antibiyotikleri kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Verilerin Analizi

Veriler SPSS 22.0 For Windows paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum değer-maksimum değer) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasında ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda Friedman testi kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare testi, değişkenler arası ilişkiyi incelemek için ise Pearson Korelasyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 3. 1. Klinik bulgular

Değişkenler		n (%)
Yaş		48
Cinsiyet	Kadın	42 (%40,4)
	Erkek	62 (%59,6)
Bakteri Türleri	<i>P. aeruginosa</i>	75 (%72,1)
	<i>S. marcescens</i>	5 (%4,8)
	<i>P. mirabilis</i>	8 (%7,7)
	<i>E. cloacaec complex</i>	12 (%11,5)
	Diğer*	4 (%3,8)
Örnek Tipi	Balgam	30 (%28,8)
	Yara	40 (%38,5)
	İdrar	21 (%20,2)
	Kan	11 (%10,6)
	Diğer (Abse, Bos)	2 (%1,9)
İndüklenebilir Beta-Laktamaz	Pozitif	92 (%88,5)
	Negatif	12 (%11,5)

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Çeşitli kliniklerden izole edilen örneklerin alındığı hastalarda yaş faktörü gözetilmemiş olup örnek alınan hastaların yaş ortalamaları 48 olarak bulunmuştur. Örnek alınan hastaların 62 tanesi (%59,6) erkek, 42 tanesi (%40,4) kadındır. Alınan örneklerin 75 tanesinde (%72,1) *P. aeruginosa*, 12 tanesinde (%11,5) *E. cloacae*

complex, 8 tanesinde (%7,7) *P. mirabilis*, 5 tanesinde (%4,8) *S. marcescens* ve 4 tanesinde (%3,8) diğer (1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*) bakteriler tespit edilmiştir. Alınan örneklerin 40 tanesi (%38,5) yara yerinden, 30 tanesi (%28,8) balgamdan, 21 tanesi (%20,2) idrardan, 11 tanesi (%10,6) kandan ve 2 tanesi (%1,9) abse drenajından ve BOS' tan izole edilmiştir. İzole edilen basillerin 92 tanesinde (%88,5) İBL aktivitesi tespit edilmişken 12 tanesi (%11,5) İBL aktivitesi göstermemiştir.

Tablo 3. 2. Bakteri türlerinin izole edildiği klinikler

	n	%
Anestezi Yoğun Bakım	9	8,7
Beyin Cerrahi	1	1,0
Beyin Cerrahi Yoğun Bakım	7	6,7
Çocuk Acil	1	1,0
Çocuk Hematoloji	7	6,7
Çocuk Sağlığı	3	2,9
Dahili Yoğun Bakım	5	4,8
Dermatoloji	2	1,9
Enfeksiyon	2	1,9
FTR	8	7,7
Genel Cerrahi	1	1,0
Göğüs Hastalıkları	11	10,6
Hematoloji	2	1,9
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2	1,9
KBB	3	2,9
Nefroloji	4	3,8
Nöroloji Yoğun Bakım	1	1,0
Ortopedi	13	12,5
Plastik Cerrahi	11	10,6
Tıbbi Onkoloji	2	1,9
Üroloji	7	6,7
Yeni Doğan Yoğun Bakım	2	1,9
Toplam	104	100,0

Kliniklerde tedavi gören hastalardan izole edilen 104 tane örneğin 13 tanesi (%12,5) ortopedi, 11' er tanesi (%10,6' şar) göğüs hastalıkları ve plastik cerrahi, 9 tanesi (%8,7) anestezi YBÜ, 8 tanesi (%7,7) Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, 7' şer tanesi (%6,7' şer) beyin cerrahi YBÜ, çocuk hematoloji ve üroloji, 5 tanesi (%4,8) dahiliye YBÜ, 4 tanesi (%3,8) nefroloji, 3' er tanesi (%2,9' şer) çocuk hastalıkları ve KBB, 2' şer tanesi (%1,9' ar) dermatoloji ve enfeksiyon, hematoloji, Kadın

Hastalıkları ve Doğum, tıbbi onkoloji ve yenidoğan YBÜ, 1' er tanesi de (%1,0' er) nöroloji YBÜ, genel cerrahi, beyin cerrahi ve çocuk acil kliniklerinden alınmıştır.

Tablo 3. 3. Bakteri türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı

Bakteri Türleri	Cerrahi (n=39)	Dahili (n=30)	Pediatric (n=13)	Yoğun Bakım (n=22)	P
<i>P. aeruginosa</i>	33 (%44)	17 (%22,7)	5 (%6,7)	20 (%26,7)	0,015*
<i>S. marcescens</i>	1 (%20)	2 (%40)	1 (%20)	1 (%20)	
<i>P. mirabilis</i>	2 (%25)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	
<i>E. cloacae complex</i>	3 (%25)	4 (%33,3)	5 (%41,7)	0 (%0)	
Diğer Bakteriler*	0 (%0)	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Çalışmada kullanılmak üzere izole edilen 75 tane *P. aeruginosa* bakterisinin 33 tanesi (%44) cerrahi branşlara ait ünitelerden, 17 tanesi (%22,7) dahili branşlara ait ünitelerden, 5 tanesi (%6,7) pediatrik ünitelerden, 20 tanesi (%26,7) YBÜ' den alınmıştır. 5 tane *S. marcescens* bakterisinin 1 tanesi (%20) cerrahi branşlara ait ünitelerden, 2 tanesi (%40) dâhili branşlara ait ünitelerden, 1 tanesi (%20) pediatrik ünitelerden, 1 tanesi (%20) YBÜ' den alınmıştır. 8 tane *P. mirabilis* bakterisinin 2 tanesi (%25) cerrahi branşlara ait ünitelerden, 5 tanesi (%62,5) dâhili branşlara ait ünitelerden, 1 tanesi (%12,5) pediatrik ünitelerden alınmıştır. 12 tane *E. cloacae kompleks* bakterisinin 3 tanesi (%25) cerrahi branşlara ait ünitelerden, 4 tanesi (%33,3) dâhili branşlara ait ünitelerden, 5 tanesi (%41,7) pediatrik ünitelerden alınmıştır. 4 tane diğer grubunda değerlendirilen bakterilerin 2 tanesi (%50) dâhili branşlara ait ünitelerden, 1 tanesi (%25) pediatrik ünitelerden, 1 tanesi (%25) YBÜ' den alınmıştır. Cerrahi branşlara ait ünitelerden toplam 39 tane (%37,5), dâhili branşlara ait ünitelerden 30 tane (%28,8), pediatrik ünitelerden 13 tane (%12,5) ve YBÜ' den 22 tane (%21,2) bakteri izole edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 4. Bakteri türlerinin amikasin duyarlılık oranları

Amikasin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	15 (%20)	56 (%74)	4 (%5,3)	0,009
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	0	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	0	12 (%100)	0	
Diğer Bakteriler (n=4)*	0	4 (%100)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda amikasin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 15 tanesi (%20) direnç gösterirken, diğer tüm bakteriler duyarlı ya da duyarsız sonuç vermiştir. Toplamda 104 bakterinin 15 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin amikasin direnç oranı %14,4 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 5. Bakteri türlerinin ampisilin duyarlılık oranları

Ampisilin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	58 (%77,3)	7 (%9,3)	10 (%13,3)	0,447
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	8 (%100)	0	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	12 (%100)	0	0	
Diğer Bakteriler (n=4)*	4 (%100)	0	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda ampisilin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 58 tanesi (%77,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hepsi (%100), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hepsi (%100), 4 tane diğer bakterilerin hepsi (%100) ampisiline direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 87 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin ampisiline direnç oranı %83,7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 6. Bakteri türlerinin sefepim duyarlılık oranları

Sefepim	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	23 (%30,7)	47 (%62,7)	5 (%6,7)	0,025
<i>S. marcescens</i> (n=5)	1 (%20)	4 (%80)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	6 (%75)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	0	12 (%100)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda sefepim antibiyotikğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 23 tanesi (%30,7), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin 1 tanesi (%20), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 6 tanesi (%75), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) sefepime direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 32 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin sefepime direnç oranı %30,8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 7. Bakteri türlerinin sefoksitin duyarlılık oranları

Sefoksitin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	21 (%28)	53 (%70,7)	1 (%1,3)	0,0001
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	12(%100)	0	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda sefoksitin antibiyotikğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 21 tanesi (%28), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 3 tanesi (%37,5), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hepsi (%100), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) sefoksitine direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 43 tanesi dirençli bulunmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin sefoksitine direnç oranı %41,3 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 8. Bakteri türlerinin siprofloksasin duyarlılık oranları

Siprofloksasin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	21 (%28)	53 (%70,7)	1 (%1,3)	0,464
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	4 (%50)	4 (%50)	0	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda siprofloksasin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 21 tanesi (%28), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 4 tanesi (%50), 12 tane *E. cloacae* kompleks cinsi bakterinin 1 tanesi (%8,3), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) siprofloksasine direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 28 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin siprofloksasine direnç oranı %26,9 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 9. Bakteri türlerinin kolistin duyarlılık oranları

Kolistin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	7 (%9,3)	68 (%90,7)	-	0,0001
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	-	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	6 (%75)	2 (%25)	-	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	0	12 (%100)	-	
Diğer Bakteriler (n=4)*	4 (%100)	0	-	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda kolistin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 7 tanesi (%9,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100),

8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 6 tanesi (%75), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin hepsi (%100) kolistine direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 22 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin kolistine direnç oranı %21,2 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 10. Bakteri türlerinin ertapenem duyarlılık oranları

Ertapenem	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	12 (%16)	58 (%77,3)	5 (%6,7)	0,485
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	0	8 (%100)	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	0	12 (%100)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	1 (%25)	3 (%75)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda ertapenem antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 12 tanesi (%16), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin 1 tanesi (%25) ertapeneme direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 13 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin ertapeneme direnç oranı %12,5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 11. Bakteri türlerinin gentamisin duyarlılık oranları

Gentamisin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	26 (%34,7)	49 (%65,3)	-	0,055
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	-	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	-	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	-	
Diğer bakteriler (n=4)*	1 (%25)	3 (%75)	-	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda gentamisin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 26 tanesi (%34,7), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 5 tanesi (%62,5), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin 1 tanesi (%8,3), 4 tane diğer bakterilerin 1 tanesi (%25) gentamisine direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 33 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin gentamisine direnç oranı %31,7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 12. Bakteri türlerinin meropenem duyarlılık oranları

Meropenem	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	30 (%40)	37 (%49,3)	8 (%10,7)	0,007
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	0	8 (%100)	0	
<i>E. cloacae kompleks</i> (n=12)	0	12 (%100)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	1 (%25)	3 (%25)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda meropenem antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 30 tanesi (%40), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin 1 tanesi (%25) meropeneme direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 31 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin meropeneme direnç oranı %29,8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 13. Bakteri türlerinin SXT duyarlılık oranları

SXT (Trimetoprim/sulfametoksazol)	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	24 (%32)	45 (%60)	6 (%8)	0,016
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	5 (%100)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	6 (%75)	2 (%25)	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	0	12 (%100)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda SXT antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 24 tanesi (%32), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 6 tanesi (%75), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) SXT' ye direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 32 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin SXT' ye direnç oranı %30,8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 14. Bakteri türlerinin AMC duyarlılık oranları

AMC (Amoksisilin / klavulanik asit)	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	51 (%68)	22 (%29,3)	2 (%2,7)	0,285
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	12 (%100)	0	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	4 (%100)	0	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda AMC antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 51 tanesi (%68), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 5 tanesi (%62,5), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hepsi (%100), 4 tane diğer bakterilerin hepsi (%100) AMC' ye direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 77 tanesi dirençli bulunmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin AMC' ye direnç oranı %74 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 15. Bakteri türlerinin PIP/Tazo duyarlılık oranları

PIP/Tazo (Piperacillin/tazobactam)	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	46 (%61,3)	17 (%22,7)	12 (%16)	0,038
<i>S. marcescens</i> (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	4 (%50)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	2 (%16,7)	9 (%75)	1 (%8,3)	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda PIP/Tazo antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 46 tanesi (%61,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin 2 tanesi (%40), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 4 tanesi (%50), 12 tane *E. cloacae* kompleks cinsi bakterinin 2 tanesi (%16,7), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) PIP/Tazo' ya direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 56 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin PIP/Tazo' ya direnç oranı %53,8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 16. Bakteri türlerinin sefazolin duyarlılık oranları

Sefazolin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	54 (%72)	17 (%22,7)	4 (%5,3)	0,138
<i>S. marcescens</i> (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	8 (%100)	0	0	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	12 (%100)	0	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	3 (%75)	1 (%25)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda sefazolin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 54 tanesi (%72), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin 2 tanesi

(%40), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hepsi (%100), 12 tane *E. cloacae* kompleks cinsi bakterinin hepsi (%100), 4 tane diğer bakterilerin 3 tanesi (%75) sefazoline direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 79 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin sefazoline direnç oranı %76 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 17. Bakteri türlerinin seftazidim duyarlılık oranları

Seftazidim	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	13 (%17,3)	56 (%74,7)	6 (%8)	0,003
<i>S. marcescens</i> (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	7 (%87,5)	0	1 (%12,5)	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	3 (%25)	9 (%75)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda seftazidim antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 13 tanesi (%17,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin 2 tanesi (%40), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 7 tanesi (%87,5), 12 tane *E. cloacae* kompleks cinsi bakterinin 3 tanesi (%25), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) seftazidime direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 27 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin seftazidime direnç oranı %26 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 18. Bakteri türlerinin seftriakson duyarlılık oranları

Seftriakson	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	28 (%37,3)	44 (%58,7)	3 (%4)	0,062
<i>S. marcescens</i> (n=5)	3 (%60)	2 (%40)	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	8 (%100)	0	0	
<i>E. cloacae</i> complex (n=12)	3 (%25)	9 (%75)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	2 (%50)	2 (%50)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens* group ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda seftriakson antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 28 tanesi (%37,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin 3 tanesi (%60), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hepsi (%100), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin 3 tanesi (%25), 4 tane diğer bakterilerin 2 tanesi (%50) seftriaksona direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 44 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin seftriaksona direnç oranı %42,3 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 19. Bakteri türlerinin sefuroksim duyarlılık oranları

Sefuroksim	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	58 (%77,3)	14 (%18,7)	3 (%4)	0,737
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	8 (%100)	0	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	10(%83,3)	2 (%16,7)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	4 (%100)	0	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda sefuroksim antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 58 tanesi (%77,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hepsi (%100), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin 10 tanesi (%83,3), 4 tane diğer bakterilerin hepsi (%100) sefuroksime direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 85 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin sefuroksime direnç oranı %81,7 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 20. Bakteri türlerinin sefuroksim-aksetil duyarlılık oranları

Sefuroksim-Aksetil	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	52 (%69,3)	17 (%22,7)	6 (%8)	0,429
<i>S. marcescens</i> (n=5)	5 (%100)	0	0	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	8 (%100)	0	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	10 (%83,3)	2 (%16,7)	0	
Diğer bakteriler (n=4)*	4 (%100)	0	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda sefuroksim-aksetil antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 52 tanesi (%69,3), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hepsi (%100), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin hepsi (%100), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin 10 tanesi (%83,3), 4 tane diğer bakterilerin hepsi (%100) sefuroksim-aksetile direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 79 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin sefuroksim-aksetile direnç oranı %76 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \geq 0,05$ bulunmuş ve anlamsız sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 21. Bakteri türlerinin tigesiklin duyarlılık oranları

Tigesiklin	Dirençli	Duyarlı	Duyarsız	p
<i>P. aeruginosa</i> (n=75)	57 (%76)	14 (%18,7)	4 (%5,3)	0,0001
<i>S. marcescens</i> (n=5)	0	4 (%80)	1 (%20)	
<i>P. mirabilis</i> (n=8)	6 (%75)	2 (%25)	0	
<i>E. cloacae complex</i> (n=12)	0	9 (%75)	3 (%25)	
Diğer Bakteriler (n=4)*	3 (%75)	1 (%25)	0	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morgani*

Gram negatif basillerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çift disk yöntemi sonucunda tigesiklin antibiyotiğine; 75 tane *P. aeruginosa* cinsi bakterinin 57 tanesi (%76), 5 tane *S. marcescens* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 8 tane *P. mirabilis* cinsi bakterinin 6 tanesi (%75), 12 tane *E. cloacae kompleks* cinsi bakterinin hiçbirisi (%0), 4 tane diğer bakterilerin 3 tanesi (%75) tigesikline direnç göstermiştir. Toplamda 104 bakterinin 66 tanesi dirençli bulunmuştur. Çalışmaya

dâhil edilen 104 bakterinin tigesikline direnç oranı %63,5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde $p \leq 0,05$ bulunmuş ve anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 22. Bakterilerin İndüklenebilir Beta-Laktamaz (İBL) İle İlişkisi

	Pozitif (n=92)	Negatif (n=12)	P
<i>P. aeruginosa</i>	72 (%96)	3 (%4)	0,0001
<i>S. marcescens</i>	2 (%40)	3 (%60)	
<i>P. mirabilis</i>	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
<i>E. cloacae complex</i>	8 (%66,7)	4 (%33,3)	
Diğer Bakteriler*	3 (%75)	1 (%25)	

*1 tane *P. rettgeri*, 1 tane *S. liquefaciens group* ve 2 tane *M. morganii*

Çift disk testi ile Müeller-Hinton agara ekimleri yapılan Gram negatif basillere, indükleyici ajan olarak imipenem (10 µg) ve hedef antibiyotik olarak seftazidim (30 µg) diskleri kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre çalışmaya alınan 75 adet *P. aeruginosa* türü bakterinin 72 tanesi (%96), 5 adet *S. marcescens* türü bakterinin 2 tanesi (%40), 8 adet *P. mirabilis* türü bakterinin 7 tanesi (%87,5), 12 adet *E. cloacae complex* türü bakterinin 8 tanesi (%66,7) ve 4 adet diğer bakteri türlerinin 3 tanesi (%75) beta-laktamaz aktivitesi göstermiştir. Genel olarak çalışmaya alınan 104 bakterinin toplam 92 tanesi (%88,5) beta-laktamaz antibiyotik aktivitesi göstermiştir. Yapılan istatistik çalışmasında $p \leq 0,05$ bulunarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir.

Tablo 3. 23. Antibiyotiklerin İlişkili Olduğu Korelasyon Tablosu

		Mikroskopi	Örnek Tipi	Servis	İbl
Amikasin	Korelasyon	,193	-,005	,081	,055
	p	,051	,962	,414	,579
Ampisilin	Korelasyon	-,388**	-,149	-,218	-,166
	p	,005	,296	,125	,244
Sefepim	Korelasyon	,056	,035	-,307**	,132
	p	,641	,769	,009	,267
Sefoksitin	Kolerasyon	-,392**	-,106	-,168	-,267*
	p	,002	,420	,199	,039
Siprofloksasin	Kolerasyon	,003	-,120	,236*	,138
	p	,975	,237	,019	,173
Kolistin	Kolerasyon	-,381**	-,191	-,155	-,181
	p	,000	,068	,140	,084
Ertapenem	Kolerasyon	,081	,165	,094	,091
	p	,531	,200	,466	,483
Gentamisin	Kolerasyon	,144	-,047	,140	,195
	p	,169	,651	,180	,061
Meropenem	Kolerasyon	,173	,180	-,135	,140
	p	,099	,086	,200	,182
SXT	Kolerasyon	-,077	,070	-,080	,116
	p	,558	,593	,541	,371
AMC	Kolerasyon	-,460**	-,197	-,104	-,270
	p	,001	,167	,470	,056
PIP/Tazo	Kolerasyon	,136	,059	-,108	-,014
	p	,176	,556	,284	,888
Sefazolin	Kolerasyon	-,325*	-,106	-,220	-,068
	p	,017	,445	,110	,624
Seftazidim	Kolerasyon	-,189	-,091	-,051	-,146
	p	,077	,401	,637	,176
Seftriakson	Kolerasyon	,109	-,013	,107	-,064
	p	,605	,950	,609	,760
Tigesiklin	Kolerasyon	-,059	-,177	-,027	,247
	p	,798	,443	,908	,281

Çalışmaya dahil edilen antibiyotikler ile Gram negatif basiller arasındaki istatistiksel korelasyon analizinde antibiyotikler ile Gram negatif basiller arasındaki doğrusal ilişki değerlendirilmiştir. Amikasin, Sefepim, Siprofloksasin, Ertapenem, Gentamisin, Meropenem, PIP/Tazo, Seftriakson antibiyotiklerinde doğrusal ilişki pozitif yönde, Ampisilin, Sefoksitin, Kolistin, SXT, AMC, Sefazolin, Seftazidim, Tigesiklin antibiyotikleri ile negatif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

4. TARTIŞMA

Günümüzde, bakterilerin geliştirmiş oldukları çoklu antibiyotik dirençleri tedavi güçlüklerine, hastane yatış sürelerinin uzamasına, maddi kayıplara ve ölümlere yol açmaktadır. Antibiyotiklere karşı gelişen bu dirençler gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Beta-laktamaz aktivitesi Gram negatif basiller içerisinde antibiyotiklere olan direnç mekanizmalarının en önemlisidir. Klinik ve saha uygulamalarında geniş spektrumlu beta-laktamların kullanımının yaygınlaşması Gram negatif basillerin beta-laktamaz aktivitesini sürekli geliştirmelerine yol açmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklerin birçok grubuna direnç sağlayan beta-laktamaz üreten Gram negatif basillere karşı 4. kuşak sefalosporinler halen etkilidir. Ancak mutasyonlar sonucunda bu grup antibiyotikleri hidroliz edebilen bakterilere rastlanmaktadır (Bush, 1989).

Gram negatif basiller, bakterisid etki gösteren ve beta-laktam antibiyotikleri de kapsayan antibiyotiklere karşı ciddi düzeylerde direnç göstermektedir. Özellikle *Klebsiella* cinsi bakteriler ve *E. coli* türü, beta-laktam antibiyotiklere dirençleri ile Gram negatif basiller içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Bakterilerin beta-laktamaz aktiviteleri son yıllarda tedavisi güç, hastane ve toplumsal kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu türler özellikle Asya ülkelerinde mortalite hızını yükseltmeye devam etmektedir (Livermore, 2012).

GSBL' ler aztreonama ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı gelişen direncin sorumlu enzimidir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye' de de GSBL üreten *Enterobacteriaceae* familyasının neden olduğu enfeksiyonlar artış göstermektedir. GSBL üreten bakterilerin tedavisi gelişen direnç mekanizması nedeniyle güçleşmektedir (Sanders ve Sanders, 1992). Bir etkenle mücadelede kullanılacak antibiyotiğin belirlenmesi için etkenin cinsi ve GSBL üretilip üretilmediği tespit edilmelidir. Antibiyotiğin etkinliğinin, tedavi süresinin ve sonucunun önceden tahmin edilebilmesi için antibiyogram analizlerinin mutlaka yapılması gerekmektedir. Cinsi belli olmayan bakterilerle mücadelede kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, tedavinin başarı şansını düşürdüğü gibi gelecekte bu antibiyotiklere direnç gelişimine de zemin hazırlayacaktır.

Bu tespitler ve gerekçeler doğrultusunda, günümüzde birçok mikrobiyal çalışma yapılmış ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bakterilerin geliştirdikleri direnç

mekanizmaları çözümlenmeye çalışılmış, direnç gösteren bakteriler için yeni antibiyotikler üretilmeye çalışılmıştır. Bakteri cinsinin ve o cinsin direnç mekanizmalarının bilinmesi bu kadar önemli olduğundan, birey ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarla mücadelede etkin tercihler yapmak ve gelecek nesillere kullanılabilir antibiyotikler bırakmak açısından yapılan çalışmalar büyük önem arz etmektedir. Günlük kazanımlar, direnç mekanizmalarının gelişimine yardımcı olmaktan öteye geçemeyecektir. Yapılan her çalışma, aynı bakteri türlerinin aynı antibiyotiklere farklı oranlarda dirençler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle geçmişten süregelen aynı içerikli çalışmalar güncel sonuçlar nedeniyle farklı sonuçları ortaya koyabilmektedir. Teknolojinin gelişmesi, bakteri cinsinin, dirençli oldukları antibiyotikleri ve tercih edilmesi gereken antibiyotiğe kadar birçok bilgiyi sunmaktadır. Burada önemli olan etken için cins belirleme çalışmaları yapmak ve doğru antibiyotik tercih etmektir.

Bu çalışmada, klinik şartlarda izole edilen 104 bakterinin 92 tanesinin beta-laktamaz ürettiği tespit edilmiştir. Bu bakteri türlerinden en fazla beta-laktamaz üreteni sırasıyla *P. aeruginosa* (%96), *P. mirabilis* (%87,5), diğer bakteriler (%87,5), *E. cloacae complex* (%66,7) ve *S. marcescens* (%40) olmuştur. Çalışmaya dâhil edilen 104 bakterinin indüklenabilir beta-laktamaz aktivitesi oranı ortalama %88,5 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında Gram negatif basiller antibiyotik direnci oluşturabilmek için yüksek oranda beta-laktamaz üretmektedir.

Bu çalışmada, Gram negatif basiller, kullanılan 12 grup antibiyotiğe karşı farklı oranlarda direnç göstermişlerdir. En çok direnci ampiciline (%83,7), en az direnci ise ertapeneme (%12,5) göstermişlerdir. Çalışmada kullanılan aminopenisilinlere ortalama %78,9, birinci kuşak sefalosporinlere %76, ikinci kuşak sefalosporinlere %66,3, glisiklinlere %63,5, antipseudomonal penisilinlere %53,8, üçüncü kuşak sefalosporinlere %34,2, dördüncü kuşak sefalosporinlere ve trimetoprimlere %30,8, flourokinolonlara %26,9, aminoglikozidlere %22,9, glikopeptidlere ve karbapenemlere %21,2 oranında direnç göstermişlerdir. Herhangi bir antibiyotiğe direnç geliştirmeyen Gram negatif basile rastanılmamıştır. Bir bakteri en az bir antibiyotiğe direnç göstermiştir. Bakteriler beta-laktam olmayan antibiyotik gruplarına da direnç göstermişlerdir.

Klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* türünün antibiyotik duyarlılıkları; aminoglikozidlere %27,35, aminopenisilinlere %72,65, 1. kuşak sefalosporinlere %72, 2. kuşak sefalosporinlere %58,2, 3. kuşak sefalosporinlere %27,3, 4. kuşak sefalosporinlere %30,7, flourokinolonlara %28, glikopeptidlere %9,3, karbapenemlere %28, trimetoprimlere %32, antipseudomonal penisilinlere %61,3, glisiklinlere %76 dirençli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; *P. aeruginosa* türünün aminoglikozidlere %25, 3. kuşak sefalosporinlere %13, 4. kuşak sefalosporinlere %29, karbapenemlere %33, glisiklin grubu antibiyotiklere %90, antipseudomonal penisilinlere %12, flourokinolonlara %25 dirençli ve 2. kuşak kinolonlara duyarlı oldukları sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmalarda, araştırmacıların *P. aeruginosa* türünün etken olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam+aminoglikozid/kinolon kombine seçeneğinin tercih edilmesinin faydalı olacağı yönünde önerilerine de yer verilmiştir (Ulusoy ve Boşgelmez Tınaz, 2008; Acar, Somer, ve Salman, 2015; Altun Uludağ ve Ak, 2012). Literatürde yer alan çalışmalarda *P. aeruginosa* türünün antibiyotik duyarlılıklarına yönelik elde edilen sonuçlar, bu çalışmadaki sonuçlarla yakınlık göstermektedir.

Klinik örneklerden izole edilen *S. marcescens* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılıkları; aminoglikozidlere, tetrasiklinlere, flourokinolonlara, karbapenemlere ve trimetoprimlere duyarlı; aminopenisilinlere, glikopeptidlere, 2. kuşak sefalosporinlere %100 (dirençli), 1. kuşak sefalosporinlere %40, 3. kuşak sefalosporinlere %50, 4. kuşak sefalosporinlere %20, antipseudomonal penisilinlere %40 dirençli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda *S. marcescens* türünün aminoglikozidlere %3, aminopenisilinlere %91, antipseudomonal penisilinlere %51, 1. kuşak sefalosporinlere %93, 2. kuşak sefalosporinlere %90, 3. kuşak sefalosporinlere %39, 4. kuşak sefalosporinlere %14, flourokinolonlara %5, karbapenemlere %10, trimetoprim %51 dirençli bulunmuştur. Literatürde yer alan çalışmalarda, *S. marcescens* türünün etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozid, flourokinolon, karbapenem ve 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerin tercih edilmesi gerektiği önerileri yer almaktadır (Atmaca ve ark., 2018; Bozkurt ve ark., 2005).

Klinik örneklerden izole edilen *P. mirabilis* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılıkları; aminoglikozidlere %31, aminopenisilinlere %81, 1. kuşak

sefalosporinlere %100, 2. kuşak sefalosporinlere %79, 3. kuşak sefalosporinlere %93, 4. kuşak sefalosporinlere %75, flourokinolonlara %50, glikopeptidlere %75, karbapenemlere %0 (duyarlı), trimetoprimlere %75, antipseudomonal penisilinlere %50, tetrasiklinlere %75 dirençli bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, *P. mirabilis* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılıkları; aminoglikozidlere %15, aminopenisilinlere %62, 1. kuşak sefalosporinlere %37, 2. kuşak sefalosporinlere %25, 3. kuşak sefalosporinlere %46, 4. kuşak sefalosporinlere %0 (duyarlı), flourokinolonlara %8, antipseudomonal penisilinlere %38, karbapenemlere %12 dirençli bulunmuştur (Kurtoglu ve ark., 2008; Berktaş ve ark., 2003). Bu çalışmada *P. mirabilis* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılık oranları ile literatürde yer alan oranlar arasındaki farklılıklar izole edilen örnek sayısı ile ilgilidir.

Klinik örneklerden izole edilen *E. cloacae complex* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılıkları; aminoglikozidlere %8,3, aminopenisilinlere %100 (dirençli), 1. kuşak sefalosporinlere %100 (dirençli), 2. kuşak sefalosporinlere %88,9, 3. kuşak sefalosporinlere %25, 4. kuşak sefalosporinlere %0 (duyarlı), flourokinolonlara %8,3, glikopeptidlere %0 (duyarlı), karbapenemlere %0 (duyarlı), trimetoprimlere %0 (duyarlı), antipseudomonal penisilinlere %16,7, tetrasiklinlere %0 (duyarlı) bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; aminoglikozidlere %9, aminopenisilinlere %95, 1. kuşak sefalosporinlere %100 (dirençli), 2. kuşak sefalosporinlere %57, 3. kuşak sefalosporinlere %31, 4. kuşak sefalosporinlere %27, flourokinolonlara %9, karbapenemlere %4, trimetoprimlere %9, antipseudomonal penisilinlere %23, tetrasiklinlere %36 bulunmuştur (Yazıcı ve ark., 2004). Bu çalışma ile daha önceden yapılan çalışmalar *E. cloacae complex* türünün antibiyotik gruplarına duyarlılıkları konusunda birbirlerine yakın sonuçlar vermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nin farklı kliniklerinde tedavi olan hastalara ait çeşitli kültür örneklerinden izole edilen 104 tane Gram negatif basil incelenerek, antibiyotik duyarlılık profilleri ve İndüklenebilir Beta-Laktamaz (IBL) direnç oranları belirlenmiştir.

Gram negatif basillerde antibiyotik direnç oranları endişe verici boyutlara ulaşmıştır. Hemen hemen her tür bakteri antibiyotiklere karşı bir direnç mekanizmasına sahiptir. GSBL ve IBL üretimi bu dirençler içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Klinikte klasik uygulamada kullanılan ampisilin gibi geniş spektrumlu penisilinlere klavulanik asit gibi indükleyici bir ajan eklendiğinde, bakterinin direnç oranı düşmektedir. IBL üreten bakterilere karşı birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle IBL üretebilen bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda bu grup antibiyotikler tercih edilmemelidir. Tercih etmek zorunda kalındığında da kesinlikle kombine antibiyotik uygulaması tercih edilmelidir. Uzun süren tedavilerde antibiyogramların 3-4 günlük aralıklarla tekrarlanması antibiyotiğin etkinliğinin değerlendirilebilmesi açısından önemlidir.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin antibiyotik kullanımı başlamadan yapılması gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçecektir. Antibiyotiklerin bakterilere olan etkinliği artacak, hastanede kalma ve tedavi süreleri kısılacak, bakterilerin direnç oranları düşecek ve yeni direnç geliştirmeleri önlenecektir. Ayrıca bakterisid etki gösteren antibiyotiklerin yerine bakteriyostatik etki gösteren antibiyotiklere de tercih sıralamasında yer verilmelidir.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; kliniklerde yatan hastalardan izole edilen Gram negatif basillerin indüklenabilir beta-laktamaz aktivitelerini belirlemek ve antibiyotik direnç profilini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nin farklı kliniklerinde tedavi olan hastalara ait idrar, kan, balgam, beyin omurilik sıvısı (BOS), yara yeri ve abse lavajından alınan kültür örnekleri steril şartlarda hastadan alınıp, laboratuvar şartlarında çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edilen izolatlar sıvı buyyon besi yerinde 37°C etüvde 48 saat enkübe edilerek canlandırıldı. Canlandırılan bakteriler Gram boyama yöntemi uygulandı. Gram negatif görünümündeki örnekler kanlı agar, çikolata agar, EMB agar ve saboroud dekstroza agar besiyerlerine ekimleri yapılan bakteriler, 37°C etüvde 16-24 saat enkübe edildi. EMB agar besiyerinde üreyen bakteriler çalışmaya dahil edildi. EMB agar besiyerinde üreyen suşların, VITEK-2 tam otomatize cihazı ile biyokimyasal testlerini 4-6 saatte yaparak identifikasyon sağlandı. Aynı cihaz 16-24 saat içerisinde çalışmaya dâhil edilen *P. aeruginosa*, *E. cloacae complex*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *S. liquefaciens group* ve *P. rettgeri* türü basillerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarını otomatik olarak vermiştir. İndüklenabilir Beta-laktamaz araştırması için ise Müeller-Hinton agara ayrı ayrı ekimleri yapılmıştır. İndükleyici ajan olarak imipenem (10 µg) kullanılmış ve disklerin aralarındaki uzaklık 20 mm olacak şekilde besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 104 izolatın 92 tanesinde indüklenabilir beta-laktamaz aktivitesi tespit edilmiştir. Beta-laktamaz aktivitesi en fazla olan bakteri türü *P. aeruginosa*, en az beta-laktamaz aktivitesi olan ise *S. marcescens* olarak tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* türü bakteri en çok PIP/Tazo'ya, *S.marcescens* türü bakteri kolistin' e, *P. mirabilis* türü bakteri ampisilin, sefrazidim, seftriakson, sefuroksim ve sefuroksim-aksetil' e, *E. cloacae complex* türü bakteri ampisilin, sefoksitin ve amoxicillin' e, diğer türler de ampisilin, kolistin, amoxicillin, sefuroksim ve sefuroksim-aksetil' e direnç göstermiştir. *P. aeruginosa* türü bakteri en çok cerrahi kliniklerde, *S. marcescens* ve *P. mirabilis* türü bakteriler dâhili kliniklerde, *E. cloacae complex* türü bakteri pediatri kliniğinde yatan hastalardan izole edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Gram Negatif Basil, İndüklenebilir Beta-laktamaz (İBL), Antibiyotik Direnci



SUMMARY

Aim: In this study; The aim of this study was to determine the inducible beta-lactamase activity of Gram negative bacilli isolated from inpatients and to reveal the antibiotic resistance profiles.

Methodology: In this study, the samples of urine, blood, sputum, cerebrospinal fluid (CSF), wound and abscess lavage taken from patients who were treated at different clinics of Afyonkarahisar University of Health Sciences Hospital were taken from the patient under sterile conditions, Isolates were incubated in a liquid broth at 37°C for 48 hours. Gram staining method was applied to this bacteria. Samples with Gram negative appearance were cultured on blood agar, chocolate agar, EMB agar and saboroud dextrose agar media and incubated at 37°C for 16-24 hours. The bacteria breeding on EMB agar were included in the study. EMB agar in breeding strains, VITEK-2 fully automated device identification was achieved by advanced biochemical tests 4-6 hours. The same device gave results of antibiotic susceptibility results of *P. aeruginosa*, *E. cloacae complex*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *S. liquefaciens group* and *P. rettgeri* species in 16-24 hours. For the inducible beta-lactamase research, we planted the Müller-Hinton agar separately. Imipenem (10 µg) was used as the inducing agent and the distance between the discs was placed on the surface of the medium to be 20 mm.

Findings: Inducible beta-lactamase activity was determined in 92 of 104 isolates included in the study. The bacteria with the highest beta-lactamase activity were *P. aeruginosa*, whereas the least beta-lactamase activity was determined as *S. marcescens*. *P. aeruginosa* species bacteria most commonly to PIP/Tazo, *S. marcescens* type bacteria colistin, *P. mirabilis* type bacteria ampicillin, cefrazidime, ceftriaxone, cefuroxime and cefuroxime-aksetil, *E. cloacae complex* type bacteria ampicillin, cefoxitin and amoxicillin, and other species showed resistance to ampicillin, colistin, amoxicillin, cefuroxime and cefuroxime-axetil. *P. aeruginosa* bacteria of the species most surgical clinics, *S. marcescens* and *P. mirabilis* bacteria of the species in internal departments, *E. cloaca complexe* type bacteria were isolated from patients in clinical pediatrics.

Keywords: Gram negative bacillus, inducible beta lactamase, antibiotic resistance



KAYNAKLAR

- ABBOTT, S. L. (2011). Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas ve Diğer Enterobacteriaceae. P. R. Murray, K. S. Rosenthal, & M. A. Pfaller içinde, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (A. Başustaoğlu, & D. Us, Çev.). Pelikan Tıp Yayınevi.
- ACAR, M., SOMER, A., & SALMAN, N. (2015). Yeni Antibiyotikler. *Çocuk Dergisi*, 15(3-4), 99-103.
- AKALIN, H. (1999). Yoğun bakım ünitelerinde P. aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor olan gram negatif bakteriler. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 3, 202-211.
- AKALIN, H. (2013). Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları Tedavi. M. Doğanay, S. Ünal, & Y. Çetinkaya Şardan içinde, *Hastane Enfeksiyonları* (s. 363-400). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- AKÇAM, F. Z., GÖNEN, İ., KAYA, O., & YAYLI, G. (2004). Hastane Enfeksiyonu Etkeni Enterobakterilerde Beta-laktam Antibiyotiklere Duyarlılık ve ESBL Sıklığının Araştırılması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(1), 6-9.
- AKOVA, M. (2004). Hastanede Büyüyen Tehlike: Dirençli Patojenler. *ANKEM Dergisi*, 18(Ek-2), 97-108.
- AKTAŞ, Z., DİYARBAKIRLI, P., BAL, Ç., GÜRLER, N., KESER, M., SONER, A., et al. (2007). Vankomisine Dirençli Enterococcus Faecium Suşlarının Fenotipik ve Genotipik Olarak İncelenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 41, 347-356.
- ALAN, S., TEZER, H., DEVRİM, İ., & KARA, A. (2009). Öncesinde Sağlıklı Olan Pediatrik Hastada Ektima Gangrenozum. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 3, 25-27.
- ALBAYRAK TOPÇU, G. (2008). *Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan Pseudomonas Aeruginosa Kökenlerinde Çift Disk Sinerji Testi ve Kombine Çift Disk Sinerji İle Metallo-Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması*. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı.
- ALMASAUDİ, S. B. (2018). Acinetobacter spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology and Resistance Features. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(3), 586-596.

- ALTUN ULUDAĞ, H., & AK, S. (2012). İkinci Basamak Bir Hastanede İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ege Tıp Dergisi*, 51(4), 249-252.
- ANĞ, Ö., & BAL, Ç. (1996). Çoğul Dirençli Gram Negatif Çomaklar. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1(6), 461-464.
- ANİA, B. J. (2002). *Serratia*. *e-Medicine*.
- ARSLAN, U., COŞAR, M., TUNCER, İ., & FINDIK, D. (2008). *Escherichia Vulneris* Peritonitis in a Patient on CAPD. *Peritoneal Dialysis International*, 28(6), 681-682.
- ATMACA, S., ÖZEKİNCİ, T., YAKUT, S., AKPOLAT, N., & GÜL, K. (2018). *Serratia* Türlerinin İdentifikasyonu, Klinik Dağılımı, Antibiyotik Duyarlılığı. *Ankem Dergisi*, 32(2), 62-71.
- AZIK, T. E., DOĞRU, Ü., GÜRİZ, H., AYSEV, A. D., İNCE, E., & ÇİFTÇİ, E. (2007). Çocuklarda *Pseudomonas Aeruginosa* Enfeksiyonları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*, 1, 1-5.
- BAL, Ç. (1997). Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Hasta İzleminde Kullanımı: Beta-laktamaz Testleri ve Rutinde Kullanımları. A. D. grubu (Dü.), *Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı* içinde (s. 97-105). İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını.
- BAL, Ç. (2003). Beta-Laktamazlar: Güncel Durum. *Flora Dergisi*, 8(2), 111-123.
- BAŞTÜRK, S. (2005). *Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, Pseudomonas Aeruginosa ve Acinetobacter Baumannii Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması*. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği.
- BAŞUSTAOĞLU, A., & ÖZYURT, M. (1998). Nozokomiyal Patojen Olarak *Acinetobacter*'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2, 88-93.
- BAYKAL, A., ÇÖPLÜ, N., ŞİMŞEK, H., ESEN, B., & GÜR, D. (2012). Kan İzolatı *E. coli* ve *K. pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, KPC-Tip Karbapenemaz ve Plazmid Aracılı AmpC Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46(2), 159-169.

- BAYKAN, M. (2004). Yersina, Klebsiella, Enterobacter ve Proteus. T. A. Cengiz, A. Mısırlıgil, M. Aydın, & T. A. Cengiz (Dü.) içinde, *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji* (s. 475-490). Ankara: Güneş Kitabevi.
- BAYSAL, B. (2004). Enterobacteriaceae. T. A. Cengiz, A. Mısırlıgil, M. Aydın, & T. A. Cengiz (Dü.) içinde, *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji* (s. 445-452). Ankara: Güneş Kitabevi.
- BENNETT, J., & GEME, J. W. (1999). Bacterial Resistance to Antibiotic Use in the Emergency Department. *Pediatric Clinics of North America*, 46(6), 1125-1143.
- BERDUMES, H., ARPİN, C., JUDE, F., EL-HARRİF, Z., BEBEAR, C., & QUENTİN, C. (1997). Molecular Epidemiology of an Outbreak Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteria in a French Hospital. *European Journal of Clinical Microbiology*, 16(7), 523-529.
- BERKİTEN, R. (2005). Escherichia. E. Bozkaya içinde, *Tıbbi Mikrobiyoloji-2* (s. 65-69). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- BERKTAŞ, M., ÇIKMAN, A., PARLAK, M., YAMAN, G., & GÜDÜCÜOĞLU, H. (2011). Nozokomiyal Kökenli Pseudomonas Aeruginosa İzolatlarında Antibiyotiklere Direnç. *Van Tıp Dergisi*, 18(4), 192-196.
- BERKTAŞ, M., KÖRKOCA, H., ÇİFTÇİ, İ. H., BOZKURT, H., GÜDÜCÜOĞLU, H., & KUTLUAY, N. (2003). 1998-2001 Yılları Arasında İzole Edilen Proteus mirabilis Suşlarında Gözlenen Direnç Paternlerinin İrdelenmesi. *Ankem Dergisi*, 17(1), 36-39.
- BİLGEHAN, H. (1995). Enterobacteriaceae. H. Bilgehan içinde, *Klinik Mikrobiyolojik Tanı* (5 b.). İzmir: Barış Yayınları.
- BONTEN, M. J., HARİHARAN, R., & WEİSTEİN, R. A. (1999). Enterobacteriaceae. G. C. Mayhall içinde, *Hospital Epidemiology and Infection Control* (2 b., s. 407-430).
- BORSA, B. A. (2009). *Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas Aeruginosa ve Acinetobacter Baumannii Suşlarında Metallo-Beta-Laktamaz Üretiminin Fenotipik Yöntemlerle Gösterilmesi*. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı.

- BOU, G., CERVERO, G., DOMÍNGUEZ, A. M., QUEREDA, C., & MARTÍNEZ-BELTRAN, J. (2000). Characterization of a Nosocomial Outbreak Caused by a Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Strain with a Carbapenem-Hydrolyzing Enzyme: High-Level Carbapenem Resistance in *A. baumannii* Is Not Due Solely to the Presence of β -Lactamases. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(9), 3299-3305.
- BOUVET, P. J., & GRIMONT, P. A. (1986). Taxonomy of the Genus *Acinetobacter* with the Recognition of *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii* and *Acinetobacter junii* and Emended Descriptions of *Acinetobacter Calcoaceticus* and *Acinetobacter Iwoffii*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 36(2), 228-240.
- BOZKURT, H., GÜDÜCÜOĞLU, H., BAYRAM, Y., GÜLMEZ, S., KUTLUAY, N., BOZKURT, E. N., et al. (2005). Klinik Örneklerden Üretilen *Serratia* Cinsi Bakterilerin Çeşitli Enfeksiyonlardaki Rolü ve Antimiikrobiyalere Duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi*, 12(3), 182-188.
- BRADFORD, P. A. (2001). Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933-951.
- BROBERG, C. A., PALACÍOS, M., & MILLER, V. L. (2014). *Klebsiella*: A Long Way To Go Towards Understanding This Enigmatic Jet-Setter. *F1000 prime Repots*, 6(64), 1-12.
- BUSH, K. (1989). Characterization of Beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(3), 259-263.
- BUSH, K., & ELİOPOULOS, G. M. (2001). New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 32(7), 1085-1089.
- BUSH, K., JACOBY, G. A., & MEDEİROS, A. A. (1995). A Functional Classification Scheme for β -Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(6), 1211-1233.

- BÜYÜKBABA, Ö., AYDIN, D., & ANÇ, Ö. (1996). İdrar Yolu İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Çomaklarda Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazların Çift Disk Sinerji Yöntemi İle Belirlenmesi. *Klimik Dergisi*, 9, 27-30.
- CENGİZ, T. A. (2004). Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç Geliştirme Mekanizmaları ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri. T. A. Cengiz, A. Mısırlıgil, & M. Aydın içinde, *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- CHAUDHARY, U., & AGGARWAL, R. (2004). Extended Spectrum Beta-lactamases (ESBL)- An Emerging Threat to Clinical Therapeutics. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 22(2), 75-80.
- CHEN, H. Y., YUAN, M., & LİVERMORE, D. M. (1995). Mechanism of Resistance to Beta Lactam Antibiotics Amongst Pseudomonas Aeruginosa Isolates Collected in UK in 1993. *Journal of Medical Microbiology*, 43, 300-309.
- CİSNEROS, J. M., & RODRİGUEZ-BANO, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(11), 689-693.
- CİSNEROS, J. M., REYES, M. J., PACHON, J., BECERRİL, B., GRANADO, F. C., GARMENDÍA, J. G., et al. (1996). Bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical and prognostic features. *Clinical Infectious Diseases*, 22(6), 1026-1032.
- ÇAĞAN AKTAŞ, S., GENÇER, S., BATİREL, A., HACİSEYİTOĞLU, D., & ÖZER, S. (2014). CLSI ve EUCAST Önerilerine Göre Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Escherichia Coli İdrar İzolatlarında Fosfomisin Duyarlılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 48(4), 545-555.
- ÇAKAR, A. (2009). Pseudomonas. C. Özkuyumcu içinde, *Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi-I Klinik Bakteriyoloji El Kitabı* (s. 155-163). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi.
- ÇALANGU, S. (2003). Yeni Bir Karbapenem: Ertapenem. *Ankem Dergisi*, 17(3), 260-262.
- ÇALANGU, S. (2010). Parenteral Sefalosporinler (1986-2010). *Ankem Dergisi*, 24(Ek-2), 14-18.

- ÇİFTÇİ, A., & AKSOY, A. (2015). Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences - Pharmacology and Toxicology - Special Topics*, 1(2), 1-10.
- ÇOBAN, A. Y. (2012). *MİK Mikrodilüsyon ve Makrodilüsyon Hazırlanması ve Ekimi*. 02 01, 2019 tarihinde Klimik: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf> adresinden alındı
- ÇOLAK, D. (1999). Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizmaları. Ş. Ustaçelebi içinde, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (s. 81-90). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- ÇOPUR, A. Ç., SARAL, A., DÜZGÜN, A. Ö., ÇİZMECİ, Z., KAYMAN, T., BALCI, P. Ö., et al. (2013). Screening of Class 1 and Class 2 Integrons in Clinical Isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* Collected From Seven Hospitals in Turkey: A Multicenter Study. *Open Journal of Medical Microbiology*, 3(4), 227-233.
- DAĞLAR, D., & ÖNGÜT, G. (2012). Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) ve Tanı Yöntemleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(1), 1-9.
- DALBEN, M. F., VARKULJA, G., BASSO, M., KREBS, V. J., GİBELLİ, M. A., HAJDEN, İ. v., et al. (2008). Investigation of An Outbreak of *Enterobacter Cloacae* in A Neonatal Unit and Review of the Literature. *Journal of Hospital Infection*, 70(1), 7-14.
- DAVİN-REGLİ, A., MONNET, D., SAUX, P., BOSİ, C., CHARREL, R., BARTHELEMY, A., et al. (1996). Molecular Epidemiology of *Enterobacter aerogenes* Acquisition: One Year Prospective Study in Two Intensive Care Units. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(6), 1474-1480.
- DELİALİOĞLU, N., ÖCAL, N. D., & EMEKDAŞ, G. (2005). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Türlerinde* Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Oranları. *Ankem Dergisi*, 19(2), 84-87.
- DEMİRPEK, U. (2012). *Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri*. 02 01, 2019 tarihinde Klimik: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf> adresinden alındı

- DENTON, M., & KERR, K. G. (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), 57-80.
- DERBENTLİ, Ş., KATRANCI, H., & NAKİPOĞLU, Y. (1996). Gram Negatif Çomaklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Belirlenmesinde Üç Boyutlu Yöntem ve Çift Disk Sinerji Yönteminin Karşılaştırılması. *Ankem Dergisi*, 10(1), 1-13.
- DEVER, L. A., & DERMONY, T. S. (1991). Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics. *Archives of Internal Medicine*, 151(5), 886-895.
- DİJKSHOORN, L., NEMEC, A., & SEİFERT, H. (2009). An Increasing Threat in Hospitals: Multi-drug Resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 5, 939-951.
- DUNNE, M. W., & HARDİN, D. J. (2005). Use of Several Inducer and Substrate Antibiotic Combinations in a Disk Approximation Assay Format To Screen for AmpC Induction in Patient Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., and *Serratia* spp. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 5945-5949.
- EİSENSTEİN, B. I., & ZALEZNİK, D. F. (2000). Enterobacteriaceae. G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin içinde, *Principles and Practice of Infectious Diseases* (5 b., s. 2294-2310). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- EMODY, L., KERENYİ, M., & NAGY, G. (2003). Virulence Factors of Uropathogenic *Escherichia Coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(2), 29-33.
- ERDEM, B. (1999). Enterobacteriaceae. Ş. Ustaçelebi içinde, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (s. 471-515). Ankara: Güneş Kitabevi.
- ERKOÇ, F., & TÜRKMENOĞLU, F. (2007). *Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Arşivi*. 11 30, 2018 tarihinde acikarsiv.gazi.edu.tr/File.php?Doc_ID=233 adresinden alındı
- ESEN, N. (2017). *Acinetobacter* Türleri ve Diğer Gram Negatif Non Fermentatif Basiller. A. W. Topcu, G. Söyletir, & M. Doğanay içinde, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (Cilt 2, s. 1916-1923). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

- ESKİTÜRK, A., KORTEN, V., & SÖYLETİR, G. (1996). Akut Bakım Gerektiren Hastalarda Gelişen İnfeksiyonlardan İzole Edilen Klebsiella Türlerinde Antibakteriyel Duyarlılık Paternlerinin ve Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığının Araştırılması. *Ankem Dergisi*, 10(1), 14-18.
- FORBES, B. A., SAHM, D. F., & WEİSSFELD, A. S. (2000). Enterobacteriaceae. In *Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology* (s. 365-377). içinde
- FRİDKİN, S. K., WELBEL, S. F., & WEİNSTEİN, R. A. (1997). Magnitude and Prevention of Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. *Infectious Disease Clinics of North America*, 11(2), 479-496.
- GÜLAY, Z. (1999). Antimikrobiyal İlaçlara Direnç. Ş. Ustaçelebi içinde, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (s. 91-108). Güneş Tıp Kitabevi.
- GÜLAY, Z. (2003). Hücre Duvarı Sentezini Etkileyen Antibiyotikler. *Ankem Dergisi*, 17(3), 192-204.
- GÜLAY, Z. (2004). ESBL'lerin Tanı Yöntemleri. S. Ünal, H. Vahaboğlu, H. Leblebicioğlu, & İ. Köksal içinde, *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar* (s. 13-26). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- GÜLAY, Z. (2005). Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. *Ankem Dergisi*, 19(2), 66-77.
- GÜR, D. (1997). Beta-Laktamazlar. *Flora Dergisi*, 2(Ek-1), 1-16.
- GÜR, D. (2000). Hastane İnfeksiyonları ve Antimikrobiyal İlaçlara Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 4, 218-221.
- GÜR, D. (2004). ESBL 'lerin genel özellikleri ve ESBL tipleri. S. Ulusoy, H. Vahaboğlu, H. Leblebicioğlu, İ. Köksal, & R. Öztürk içinde, *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar; Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar* (s. 5-13). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- GÜR, D. (2005a). Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. İ. Köksal, N. Çakar, & D. Arman içinde, *Yoğun Bakım İnfeksiyonları* (s. 257-265). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- GÜR, D. (2005b). Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, & D. Arman içinde, *Önemli ve Sorunlu: Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları* (s. 69-78). Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.

- GÜR, D., HASÇELİK, G., AYDIN, N., YAMAN, G., TELLİ, M., GÜLTEKİN, M., et al. (2009). Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Hospital Isolates: Results of the Turkish Hitit-2 Surveillance Study of 2007. *Journal of Chemotherapy*, 21(4), 383-389.
- HALEY, R. W., CULVER, D. H., WHITE, J. W., MORGAN, W. M., EMORI, T. G., MUNN, V. P., et al. (1985). The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *American Journal of Epidemiology*, 121(2), 187-205.
- HARTZELL, J. D., KİM, A. S., KORTEPETER, M. G., & MORAN, K. A. (2007). Acinetobacter Pneumonia: A Review. *Med Gen Med*, 9(3), 4.
- HİNDLER, J. (1998). Antimicrobial Susceptibility Testing: Beta-lactamase Tests. H. D. Isenberg içinde, *Essential Procedures for Clinical Microbiology* (s. 205-225). ASM Press.
- HOLMES, B., LAPAGE, S. P., & EASTERLING, B. (1979). Distribution in clinical material and identification of Pseudomonas maltophilia. *Journal of Clinical Pathology*, 32, 66-72.
- HOOVER, D. C. (1995). Bacterial Resistance to Fluoroquinolones: Mechanisms and Patterns. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 390, 49-57.
- HUGH, R., & LEIFSON, E. (1963). A description of the type strain of Pseudomonas maltophilia. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 13(3), 133-138.
- JACOBY, G. A., & MEDEİROS, A. A. (1991). More Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35(9), 1697-1704.
- JACOBY, G. A., & SUTTON, L. (1991). Properties of Plasmids Responsible for Production of Extended Spectrum β -lactamases. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 35(1), 164-169.
- KAPER, J. B., NATARO, J. P., & MOBLEY, H. L. (2004). Pathogenic Escherichia Coli. *Nature Reviews Microbiology*, 12(2), 123-140.
- KARAHAN, Z. C., TEKELİ, A., ATALAY, F., & AKAR, N. (2006). Mycobacterium Tuberculosis Suşlarının Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Yöntemi ile Genotiplendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*(59), 139-143.

- KARATUNA, O., & YAĞCI, A. (2008). *Pseudomonas Aeruginosa'da Virülans Faktörleri ve Quorum Sensing. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 38(1), 42-51.
- KELLER, R., PEDROSO, M. Z., RITCHMANN, R., & SILVA, R. M. (1998). Occurrence of Virulence Associated Properties in Enterobacter Cloacae. *Infection and Immunity*, 66(2), 645-649.
- KEPEKÇİ, P. (2005). *İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia Coli ve Klebsiella Suşlarında Fosfomisin Trometamol Duyarlılığı*. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji.
- KİZİRGİL, A., YAKUPOĞULLARI, Y., ŞENOL, F. F., & AŞÇI TORAMAN, Z. (2005). Kan Kültürü Örneklerinde Genişleşmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Enterik Basillerin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, 19(1), 111-114.
- KOÇULU, S. (2010). *ESBL-Pozitif Klebsiella Pneumoniae Enfeksiyonu Olan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri, Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri ve Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.
- KONTER, V. (1996). Hastane Enfeksiyonları. A. Topçu Wilke, G. Söyletir, & M. Doğanay içinde, *Hastane Enfeksiyonları ve Mikrobiyolojisi* (Cilt 1, s. 281-291). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- KURTOĞLU, M. G., BOZKURT, H., GÜDÜCÜOĞLU, H., BAYRAM, Y., & BERKTAŞ, M. (2008). Klinik Örneklerden İzole Edilen Proteus mirabilis Suşlarının Antimikrobial Ajanlara Duyarlılıkları. *Genel Tıp Dergisi*, 18(1), 23-26.
- LAUPLAND, K. B. (2013). Incidence of Bloodstream Infection: A Review of Poullation Based Studies. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(6), 492-500.
- LEBLEBİCİOĞLU, H., ROSENTHAL, V. D., ARIKAN, Ö. A., ÖZGÜLTEKİN, A., YALÇIN, N. A., KÖKSAL, İ., et al. (2007). Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the

- International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Journal of Hospital Infection*, 65(3), 251-257.
- LEE, N. L., YUEN, K. Y., & KUMANA, C. R. (2001). β -Lactam Antibiotic and β -Lactamase Inhibitor Combinations. *JAMA (Journal of the American Medical Association)*, 285(4), 386-388.
- LEVINSON, W. (2006). Sindirim Kanalı Dışındaki Patojenler. W. Levinson içinde, *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* (B. Şener, & B. Esen, Çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
- LİVERMORE, D. M. (1995). Beta-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557-584.
- LİVERMORE, D. M. (2012). Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram Negative Pathogens. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 27(2), 128-142.
- LİVERMORE, D. M., WİNSTANLEY, T. G., & SHANNON, K. P. (2001). Interpretative Reading: Recognizing The Unusual And Inferring Resistance Mechanisms From Resistance Phenotypes. (D. Dündar, Dü.) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(Özel sayı S1), 87-102.
- LOONEY, J. W., NARİTA, M., & MÜHLEMANN, K. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(5), 312-323.
- MCNALLY, A., ALHASHASH, F., ALQASİM, A., COLLİNS, M. T., PASZCKIEWİCZ, K., WESTON, V., et al. (2013). Genomic Analysis of Extra-Intestinal Pathogenic *Escherichia Coli* Urosepsis. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(8), 328-334.
- MURRAY, P. R., ROSENTHAL, K. S., & PFALLER, M. A. (2010). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. (A. C. Başustaoğlu, & A. Dürdal Us, Çev.) Atlas Kitapçılık.
- NAAS, T., BENAODİA, F., MASSUARD, S., & NORDMANN, P. (2000). Integron-Located VEB-1 Extended-Spectrum β -Lactamase Gene in A *Proteus Mirabilis* Clinical Isolate From Vietnam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(5), 703-711.
- NEMEC, A., KRİZOVA, L., MAİXNEROVA, M., REİJDEN, T. J., DESCHAGHT, P., PASSET, V., et al. (2011). Genotypic and phenotypic characterization of

- the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. *Research in Microbiology*, 162(4), 393-404.
- ÖNCÜL, O. (2002). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkin Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. F. Tabak, R. Öztürk, & Y. Aktuğlu (Dü.), *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri içinde*, 31, s. 23-38.
- ÖNCÜL, O. (2007). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Enfeksiyonları ve Tedavisi. N. Yapar, & T. Yıldırım (Dü.), *XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. içinde* 20, s. 215-222. Antalya: Klimik.
- ÖZDEMİR, M., ERAYMAN, İ., TÜRK DAĞI, H., BAYKAN, M., & BAYSAL, B. (2009). Hastane Enfeksiyonu Etkeni *Pseudomonas* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 23(3), 122-126.
- PAİS, P., KHURANA, R., & GEORGE, J. (2002). Urinary Tract Infections: A Retrospective Survey of Causative Organisms and Antibiotics Prescribed in A Tertiary Care Setting. *Indian Journal of Pharmacology*, 34, 278-280.
- PALLERONİ, N. J., & BRADBURY, J. (1993). *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 43(3), 606-609.
- PARADİSE, F., CORTİ, G., & MANGANİ, V. (1998). Urosepsis in the Critical Care Unit. *Critical Care Clinics*, 14(2), 165-180.
- PARADİSE, F., CORTİ, G., & MANGANİ, V. (1998). Urosepsis in the Critical Care Unit. *Critical Care Unit*, 14(2), 165-180.
- PARENT, K., & MITCHELL, P. (1978). Cell wall-defective variants of *pseudomonas*-like (group Va) bacteria in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 75(3), 368-372.
- PELEG, A. Y., SEİFERT, H., & PATERSON, D. L. (2008). *Acinetobacter Baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538-582.
- PODSCHUN, R., & ULLMANN, U. (1998). *Klebsiella* spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(4), 589-603.
- SABA, R., & USLUER, G. (2008). Ertapenem. *Flora Dergisi*, 13(Ek-5), 3-19.

- SANDERS, C. C., & SANDERS, E. W. (1992). Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria: Global Trends and Clinical Impact. *Clinical Infectious Diseases*, 15(5), 824-839.
- SANDERS, C. C., THOMSON, K. S., & BRADFORD, P. A. (1993). Problems With Detection of Beta-Lactam Resistance Among Nonfastidious Gram Negative Bacilli. *Infectious Disease Clinics of North America*, 7(2), 411-424.
- SANDERS, E. W., & SANDERS, C. C. (1996). Cycling of Antibiotics an Approach to Circumvent Resistance in Specialized Units of Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 1(4), 223-225.
- SAUNDERS, J. R. (1984). Genetics and Evolution of Antibiotic Resistance. *British Medical Bulletin*, 1(40), 54-60.
- SİLİ, U., & MERT, A. (2010). 1986'dan 2010'a Beta-Laktamaz İnhibitörleri. *Ankem Dergisi*, 24(Ek-2), 28-32.
- SİROT, D. (1995). Extended-Spectrum Plasmid-Mediated Beta-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 36(Ek-A), 19-34.
- SÖYLETİR, G., & TOPCU, A. W. (2002). Escherichia Coli İnfeksiyonları. A. W. Topçu, G. Söyletir, & M. Doğanay içinde, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji* (Cilt 2, s. 754-758). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- SPENCER, R. C. (1994). Epidemiology of Infection in ICU's. *Intensive Care Medicine*, 20(4), 2-6.
- ŞENOL, E. (2004). Stenotrophomonas maltophilia: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1-7.
- ŞENSOY, G. (2011). Yeni Sefalosporinler. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 5(1), 95-98.
- TATMAN OTKUN, M., GÜRCAN, Ş., ÖZER, B., & TÜRE, M. (2003). Nosokomiyal Acinetobacter baumannii kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişim. *Ankem Dergisi*, 17(1), 1-6.
- TETİK, T. (2008). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzole Edilen Gram Negatif Non-fermenter Bakterilerde Metallo Beta-Laktamaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması. Isparta: SDÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.

- THOMSON, K. S., & SANDERS, C. C. (1992). Detection of Eextended-Spectrum β -lactamases in Members of the Family Enterobacteriaceae: Comparison of the Double Disk and Three Dimensional Tests. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(9), 1877-1882.
- THRAN, B. H., HUSSEİN, H. S., HALL, M. R., & KHAİBOULLİNA, S. F. (2001). Shiga Toxin-Producing Escherichia Coli in Beef Heifers Grazing an Irrigated Pasture. *Journal of Food Protection*, 64(10), 1613-1616.
- TODAR, K. (2002). *Pathogenic E. coli*. 11 30, 2018 tarihinde Todar's Online Textbook of Bacteriology: <http://textbookofbacteriology.net/e.coli.html> adresinden alındı
- TOPELİ, A., & ÜNAL, S. (2003). Üriner Sistem infeksiyonları. G. İliçin, K. Biberoglu, G. Süleymanlar, & S. Ünal içinde, *İç Hastalıkları* (Cilt 2, s. 3015-3020). İstanbul: Güneş Kitabevi.
- TÖRECİ, K. (2002). Enterobacteriaceae Genel Özellikler. A. W. Topcu, G. Söyletir, & M. Doğanay içinde, *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (Cilt 4, s. 1575-1586). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- TÜNGER, A., ÇAVUŞOĞLU, C., & KORK, M. (2005). *Asya Mikrobiyoloji*. İzmir: Asya Tıp Kitabevi.
- ULUSOY, S., & BOŞGELMEZ Tınaz, G. (2008). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Pseudomonas aeruginosa Suşlarında Homoserin Lakton Üretimi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. *Journal of Arts and Sciences*(10), 145-151.
- VAHABOĞLU, H. (2005). Antibiyotik Direnç Problemleri ve Klinik Yansıması. İ. Köksal, N. Çakar, & D. Arman içinde, *Yoğun Bakım İnfeksiyonları*. İstanbul: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- VOSS, A., MİLATOVIĆ, D., WALLRAUCH-SCHWARZ, C., ROSDAHL, V. T., & BRAVENY, I. (1994). Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 13(1), 50-55.
- YAZICI, Y., AYDIN, F., TOSUN, İ., KAKLIKKAYA, N., ÇAYLAN, R., & KÖKSAL, İ. (2004). Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterobacter Suşlarının

Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*(34), 9-32.

YİĞİT, H., QUEENAN, A. M., ANDERSON, G. J., DOMENECH-SANCHEZ, A., BIDDLE, J. W., STEWARD, C. D., et al. (2001). Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella Pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151-1161.

YILMAZ, A. (2007). *Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Pseudomonas Aeruginosa Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması*. İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji.

ZİLBERBERG, M., CHEN, J., MODY, S. H., RAMSEY, A. M., & SHORR, A. F. (2010). Imipenem Resistance of *Pseudomonas* in Pneumonia: A Systematic Literature Review. *BMC Pulmonary Medicine*, 10-45.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Buse CUNDA USTA

Doğum Yeri ve Tarihi: Fethiye/MUĞLA – 23/03/1991

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim (Telefon/e-posta) : 0553 611 38 33 / buse_cunda_48@hotmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lise: Fethiye Anadolu Lisesi

Lisans: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü

Yüksek Lisans: Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Halen devam ediyor)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

-Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi / 2014-2016

-Pamukkale Üniversitesi Hastanesi / 2016-Halen devam ediyor

Yayınları (SCI ve diğer): Yok

Diğer konular: Yok