

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülşen KAHRAMAN LAĞAP

**HASTANE ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN GRAM
NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ADANA-2022

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HASTANE ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Gülşen KAHRAMAN LAĞAP

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ

Yıl: 2022, Sayfa: 77

Jüri : Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ
: Doç. Dr. Filiz KİBAR
: Doç. Dr. Dr. Akın YİĞİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi'nde yatan, Hastane Kaynaklı Enfeksiyon (HKE) tanılı hastalardan alınan muayene maddelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotik dirençliliğinin ortaya konması, ayrıca artan direnç problemi nedeniyle tekrar kullanıma giren kolistine karşı direncin ortaya çıkma endişesi ve boyutunun ortaya konabilmesi amacıyla, Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarı, mikrobiyoloji birimine 12.10.2020-08.02.2021 tarihleri arasında HKE tanısı konmuş hastalara ait muayene maddeleri Eosin Methylene Blue Agar besiyerine inoküle edilmiş, Gram boyama ve mikroskopik inceleme ile doğrulanan 109 Gram negatif bakteri suşunun saf kültürleri yapılmış ve identifikasyon için biyokimyasal testler ve Vitek-2 ® Compact Bakteri Tanılama Sistemi kullanılmıştır. İzolatların; 35'i *Escherichia coli*, 29'u *Klebsiella pneumoniae*, 33'ü *Acinetobacter baumannii* ve 12'si *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanılanmıştır. Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen antibiyogram neticesinde; tüm suşlar, 'çoklu antibiyotik direnci' gösterirken, çalışılan hiç bir suş kolistin antibiyotığına karşı direnç göstermemiştir.

Anahtar Kelimeler: Hastane enfeksiyonu, Gram negatif bakteri, antibiyotik direnci

ABSTRACT

MSc THESIS

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN GRAM NEGATIVE BACTERIA THAT CAUSE NOSOCOMIAL INFECTIONS

Gülşen KAHRAMAN LAĞAP

UNIVERSITY OF CUKUROVA
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOLOGY

Supervisor : Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ

Year: 2022, Page: 77

Juri : Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ
: Doç. Dr. Filiz KİBAR
: Doç. Dr. Akın YİĞİN

Demonstrating antibiotic resistance in Gram-negative bacteria isolated from examination materials taken from patients with a diagnosis of nosocomial infections hospitalized at Çukurova University Faculty of Medicine, Balcalı Hospital, as well as demonstrating the concern and extent of resistance to colistin, which is re-used due to the increasing resistance problem. For this purpose, examination materials belonging to patients diagnosed with nosocomial infections were inoculated in Eosin Methylene Blue Agar medium between 12.10.2020-08.02.2021 in the microbiology unit of our hospital, pure cultures of 109 Gram-negative bacterial strains confirmed by Gram staining and microscopic examination were performed and for identification biochemical tests and Vitek-2 ® Compact Bacterial Identification System were used. Isolates; 35 were diagnosed as *Escherichia coli*, 29 as *Klebsiella pneumoniae*, 33 as *Acinetobacter baumannii* and 12 as *Pseudomonas aeruginosa*. As a result of the antibiogram performed using the Kirby Bauer Disk Diffusion Method; All strains showed 'multiple antibiotic resistance', while none of the strains studied showed resistance to the antibiotic colistin.

Key Words: Nosocomial infection, Gram negative bacteria, antibiotic resistance

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Hastane kaynaklı bir enfeksiyon (HKE) hastanedeki bir hasta tarafından, özellikle de hastanede tedavi amaçlı kalırken kazanılan lokal veya sistemik bir enfeksiyondur. HKE'ler önemli morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Günümüzde sağlık kuruluşlarında tedavi alan 20 hastadan bir tanesinde nozokomiyal enfeksiyon olarak da tanımladığımız (nosocomium: hastane) hastane kaynaklı enfeksiyon kapabilir. Birleşik Devletlerde yılda direkt veya indirekt yolla neredeyse 100.000 ölüme neden olan yaklaşık 1.7 milyon HKE görülmektedir.

Bazı HKE'ler bulaşıcı hastalığı olanlardan kazanılır ama diğerlerine hastane ortamında seçilen ve korunan, hastadan hastaya veya personelden hastaya çapraz enfeksiyonla yayılan patojenler neden olur. Hastane-kaynaklı patojenler sıklıkla ya hastalarda ya da sağlık personeline normal flora olarak bulunurlar. Sağlık kuruluşları enfeksiyon hastalıklarının yayılmasında yüksek riskli ortamlardır çünkü, enfeksiyon hastalığı olan veya sağlık durumları nedeniyle enfeksiyon hastalığı kapma riski yüksek olan bireyler sağlık kuruluşlarında bir araya gelirler. Hastanede kazanılmış enfeksiyonlar için; hastalar, yeni doğan bebekler ve yaşlılar, enfeksiyon hastaları, hastanın yatkınlığı, sağlık personeli, tıbbi işlemler (kan alma, invaziv işlemler vb), ameliyat, antienflamatuvar ilaç kullanımı, antibiyotik tedavisi gibi etkenler önemli risk faktörleridir. Hastane kaynaklı patojenler arasında; *Acinetobacter*, *E. coli*, *C. difficile*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *M. tuberculosis*, Hepatitis B, HIV vd. önem arzeden mikroorganizmalardır.

HKE'ler insan sağlığını ve yaşam kalitesini tehdit eden ve geçmişten günümüze bilim insanlarının üzerinde daima odaklanması gereken ciddi bir problemdir. Hem insan sağlığı hem zaman hem de ekonomik açıdan telafisi mümkün olmayan kayıplara neden olan HKE'lerin önlenmesi için her sağlık kuruluşunun gerekli ve etkin önlemleri kusursuz uygulaması zorunludur.

Hastane kaynaklı enfeksiyonların bir diğer boyutu antibiyotik direnç problemidir. Antimikrobiyal ajanların yoğun/yaygın/bilinçsiz kullanımı, bakterilerin hızla direnç geliştirmesine ve doğal ortamlarda plasmid ve transpozonların bakteriden bakteriye aktararak direnç probleminin çözümlenmesi mümkün olmayan boyutlara ulaşmasına neden olmaktadır. Özellikle çoklu antibiyotik direnci (Multiple antibiotics resistance: MAR) görülen bakteriler ile ortaya çıkan HKE'lerin tedavisi bazen mümkün olmayabilir. Bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılacak antibiyotik/lerin belirlenmesinde mutlaka patojenin hasta muayene maddesi/lerinden izole edilmesi ve en etkin antibiyotiğin tercih edilebilmesi için antibiyogram testlerinin yapılması kaçınılmazdır. Etkin ve doğru antibiyotik tercih edilmediği durumlarda, hem hastada iyileşme söz konusu olamaz, hem de gereksiz kullanılan antibiyotik/ler nedeniyle ciddi dirençli bakteri popülasyonları ortaya çıkabilir. Antimikrobiyal maddelere maruz kalan mikroorganizmalar evrimsel süreç gereği, antimikrobiyal ajanın öldürücü veya inhibe edici etkisinden kurtulmak amacıyla mutasyon geçirerek, alternatif metabolik yollar geliştirerek, geçirgenliğini azaltarak, hücre içine giren antibiyotiği hücre dışına atarak, antibiyotiği inaktif kılacak enzimler üreterek veya antimikrobiyal ajanı modifiye edecek enzimler üreterek onların etkisinden kurtulabilir ve başlangıçta söz konusu antibiyotik varlığında üremesi engellenen veya ölen bakteri hücreleri artık antibiyotik varlığından etkilenmeyen yani dirençli forma dönüşebilirler.

Antibiyotiklere direnç, tedavi seçeneklerini kısıtlarken, türler ve hatta genuslar arası rekombinasyon mekanizmaları ile direnç genleri bakteriler arasında yayılmaya devam eder. Bu nedenle; hastane kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin izolasyonu, tanılanması ve antibiyotiklere direnç profillerinin sürekli kontrol edilmesi kaçınılmazdır. Bu gerçeklikten hareketle, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi'nde yatan, hastane enfeksiyonu tanılı hastalardan alınan muayene maddelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotik dirençliliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca artan direnç problemi

nedeniyle tekrar kullanıma giren kolistine karşı direncin ortaya çıkma endişesi ve boyutunun ortaya konabilmesi bu çalışmanın ikinci hedefini oluşturmuştur.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Mikrobiyoloji birimine 12.10.2020-08.02.2021 tarihleri arasında hastane enfeksiyonu tanısı konmuş hastalara ait muayene maddeleri Gram negatif seçici besiyeri olan Eosin Methylene Blue Agar (EMB) besiyerine inoküle edilmiştir. Bu seçici besiyerinde üreyen 109 Gram negatif bakteri suşu Gram boyama ve mikroskopik inceleme ile doğrulanmıştır. İzolatların saf kültürleri yapılmış ve identifikasyon için biyokimyasal testler (İMVİC, oksidaz) ve Vitek-2® Compact Bakteri Tanılama Sistemi kullanılmıştır. İzolatların; 35'i *Escherichia coli*, 29'u *Klebsiella pneumoniae*, 33'ü *Acinetobacter baumannii* ve 12'si *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanılanmıştır. Hastane kaynaklı bu suşların antibiyotik direnç profillerinin saptanması amacıyla, 'Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi' kullanılmıştır. Amikacin (AK), Ampicillin (AMP), Piperacillin + Tazobactam (TZP), Cefoxitin (FOX), Ceftazidime (CAZ), Ceftriaxone (CRO), Meropenem (MRP), Imipenem (IMI), Gentamicin (GN), Ciprofloxacin (CIP), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT), Nitrofurantoin (F), Levofloxacin (LEV), Tigecycline (TGC) ve Colistin (CT) olmak üzere 15 farklı antibiyotik diski kullanılmıştır.

Antibiyogram sonuçlarına göre 35 *E. coli* suşu test edilen antibiyotiklere; (%82.8) AM, (%71.4) CRO, (%60) CAZ, (%57.1) SXT, (%45.7) CIP, (%37.1) LEV, (%28.5) GN, (%22.8) FOX, (%17.1) TZP, (%11.4) TGC, (%5.7) AK, MRP, IMI ve F'ye dirençli bulunmuştur. Ancak hiç bir *E. coli* suşu, CT antibiyotiğine karşı direnç göstermemiştir.

29 *K. pneumoniae* suşu; (%100) AM, (%96.5) CRO, (%68.9) F, (%62) CIP ve CAZ, (%58.6) TPZ, FOX ve LEV, (%48.2) MRP ve SXT, (%37.9) IMI, (%27.5) GN, (%24.1) TGC ve (%20.6) AK'ye dirençli bulunurken CT direnci saptanmamıştır.

33 *A. baumannii* suşu; (%100) AM, (%96.9) CIP, FOX ve F, (%93.9) TPZ

ve LEV, (%90.9) CAZ ve CRO, (%87.8) GN ve TGC, (%84.8) MRP, (%78.7) SXT, (%63.6) AK, (%48.4) IMI'ye dirençli iken CT direnci saptanmamıştır.

12 *P. aeruginosa* suşu; (%100) AM, SXT, TGC, F ve FOX, (%66.6) CRO ve MRP, (%58.3) AK, CAZ ve IMI, (%50) GN, CIP ve LEV'e dirençli iken CT ve TZP antibiyotiklerine karşı direnç saptanmamıştır.



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenciliğim süresince, eğitimime büyük katkıları ve emekleri olan, sonsuz bilgi ve deneyimlerini sabırla ve sınırsızca bana sunan başta değerli danışman hocam Prof. Dr. Hatice KORKMAZ GÜVENMEZ'e,

Numunelerin temini aşamasında, güler yüzlülüğü ve naifliğiyle desteklerini esirgemeyen değerli Hocam Prof. Dr. Filiz KİBAR'a,

Tezimin tüm aşamalarında bana yol gösterip, bilgi ve deneyimlerini aktarıp, yardımlarını esirgemeyen Mete KARABOYUN'a,

Deneylerim süresince hoşgörü ve güleryüzleriyle çalışmalarına katkıları bulunan Arş. Gör. Fatıma Masume USLU, Tuna KARAYTUĞ, İlker KAYA, Damla SİHAY ve diğer moleküler biyoloji laboratuvarı ekip arkadaşlarıma,

Bu süreçte bana daima güvenen destek olan eşim Orhan Veli LAĞAP, annem Gülderen KAHRAMAN, babam Dursun KAHRAMAN, yengem Muhteber GÜNGÖR KAHRAMAN, Ablam Sevgi ŞAHİN ve ışıklarıyla her günümü aydınlatan oğlum Serhat Muhammed LAĞAP ve kızım Serra Gül LAĞAP'a sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
ÇİZELGE DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Hastane Kaynaklı (Nozokomiyal) Enfeksiyonlar	1
1.1.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonların Önemi	2
1.1.2. Yoğun Bakım Ünitelerinin Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar Açısından Önemi	3
1.1.3. Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Çeşitleri	3
1.1.4. Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Kontrol Programları ve Sürveyans Çalışmaları.....	4
1.2. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlara Neden Olan Gram Negatif Bakteriler	5
1.2.1. Enterobacteriales.....	6
1.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	6
1.2.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
1.2.2. Non-Fermentatif Gram Negatif Bakteriler	8
1.2.2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
1.2.2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	8
1.3. Antibiyotikler.....	9
1.3.1. Etki Mekanizmalarına Göre Antibiyotikler	11
1.3.1.1. Hücre Duvar Sentezini Bozan β -laktam Grubu Antibiyotikler.....	12

1.3.1.2. Hücre Zarı Geçirgenliğini Bozan Antibiyotikler.....	14
1.3.1.3. Genetik Materyal Sentezini Bozan Antibiyotikler	16
1.3.1.4. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler	16
1.3.1.5. Bakteriyal Antimetabolitler.....	17
1.3.2. Antibiyotik Direnci	17
1.3.2.1. Doğal (İntrinsik/Fenotipik) Direnç	18
1.3.2.2. Kazanılmış (Genotipik) Direnç	20
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	23
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. Materyal.....	29
3.2. Metod.....	31
3.2.1. Bakteri İzolasyonu.....	31
3.2.2. Gram Boyama	33
3.2.4. Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	37
4.1. Materyal Çeşitliliği ve İdentifikasyon Bulguları	37
4.2. Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi ile Antibiyotik Dirençliliğinin Araştırılmasına Yönelik Bulgular	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGE DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 3.1. Kirby Bauer disk diffüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik diskleri.....	30
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin grup, etken madde ve etki mekanizmalarına göre dağılımı.	30
Çizelge 3.3. EMB Agar için kalite kontrol.	32
Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen muayene maddelerinin alındığı bölgeler....	37
Çizelge 4.2. 35 <i>E. coli</i> suşu ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları(mm). ...	46
Çizelge 4.3. 29 <i>K. pneumoniae</i> ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).	48
Çizelge 4.4. 33 <i>A. baumannii</i> ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).49	
Çizelge 4.5. 12 <i>P. aeruginosa</i> ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).	50
Çizelge 4.6. Bu çalışmada kullanılan antibiyotikleri kapsayan antibiyotik duyarlılık zon tablosu (D: dirençli, OH: orta hassas, H: hassas) [Bioanalyse-zone tablosu].	51
Çizelge 4.7. <i>E. coli</i> 'nin antibiyotik duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak]53	
Çizelge 4.8. <i>E. coli</i> 'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.....	55
Çizelge 4.9. <i>K. pneumoniae</i> 'nin duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak].....	56
Çizelge 4.10. <i>K. pneumoniae</i> 'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.....	57
Çizelge 4.11. <i>A. baumannii</i> 'nin duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak]	58
Çizelge 4.12. <i>A. baumannii</i> 'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2018-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.....	60

Çizelge 4.13. <i>P. aeruginosa</i> 'nın duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak].....	61
Çizelge 4.14. <i>P.aeruginosa</i> 'nın farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.....	62



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1. Başlıca antimikrobiyal ajanların hedefleri. Ajanlar bakteriyel hücredeki hedef yapılarına göre sınıflandırılmıştır. THF: tetrahidrofolat, DHF: Dihidrofolat, mRNA: haberci RNA	10
Şekil 1.2. Antimikrobiyal Aktivite Spektrumu	10
Şekil 4.1. Muayene maddelerinin yoğun bakım ve diğer klinikler özelinde dağılımı (n=109).	37
Şekil 4.2. Laboratuvara gönderilen muayene maddelerinin sayı ve numune tipleri.	38
Şekil 4.3. Tanılanmış <i>E. coli</i> suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.	39
Şekil 4.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.	39
Şekil 4.5. <i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.	40
Şekil 4.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.	40
Şekil 4.7. İzole edilen Gram-negatif bakteri türleri ve sayısal dağılımı.....	41
Şekil 4.8. A: <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü B: <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü.....	42
Şekil 4.9. A: <i>Escherichia coli</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü B: <i>Escherichia coli</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü	43
Şekil 4.10. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın EMB agar besiyerindeki görüntüsü.	43
Şekil 4.11. A: <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntü B: <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü ..	44
Şekil 4.12. Kirby Bauer disk diffüzyon yöntemi ile antibiyogram testi için örnek görüntüler.....	46
Şekil 4.13. Gram negatif bakterilerin CT'ye duyarlılık oranları (%).	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

ml : Mililitre

dk : Dakika

g : Gram

°C : Santigrat derece

atm : Atmosfer

mm : Milimetre

g/l : Gram bölü litre

sn : Saniye

h : Saat



1. GİRİŞ

Tıbbi Bilimlerin hız kesmeyen ilerleyişi yeni tanı ve tedavi amacı ile uygulanan çeşitli invaziv girişimleri arttırıp, insanların yaşam kalitesini yükseltmekte ve yaşam sürelerini uzatmaktadır. Ancak bu olumlu durumun yanısıra uygulanan invaziv girişimler, yapılan müdahalelerin sıklığı, sağlık çalışanlarının yetersiz eğitimi sterilizasyon ve hijyen kurallarını gerektiği şekilde uygulamayı hastane enfeksiyonlarının artmasına, yayılmasına, giderek artan bir antibiyotik kullanımına ve doğal olarak antibiyotik dirençli bakteri popülasyonlarının artmasına neden olan faktörler arasında sayılmaktadır. Antibiyotiklere karşı direnç problemi tüm dünyada enfeksiyon hastalıkları ile mücadele kapsamında son derece zor ve önemli bir problemdir.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvar'ında izole edilmiş hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), Amikacin, Ampicillin, Levofloxacin, Cefoxitin, Ceftazidime, Nitrofurantoin, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem, Piperacillin + Tazobactam, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Gentamicin, Tigecycline ve Kolistin antibiyotiklerine karşı direnç profilleri incelenmiştir.

1.1. Hastane Kaynaklı (Nozokomiyal) Enfeksiyonlar

Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hasta kişilerde, kişi hastanedeyken bir enfeksiyon etmeni alarak gelişen, hastaneye yattıktan bir süre sonra çeşitli bulgularla ortaya çıkan bir hastalık oluşmasına ya da bu enfeksiyon etmenini hastaneden alıp hasta taburcu olduktan belirli bir süre sonra belirtileri oluşmasıyla ortaya çıkan enfeksiyonlara 'hastane enfeksiyonu', diğer bir deyişle 'nozokomiyal enfeksiyon' denir (Eroğlu, 2020).

Hastane enfeksiyonları, sağlık hizmeti ve bakımı alan hastalarda

geliştiğinden, son zamanlarda ‘sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar (health care associated infections) olarak da anılmaktadır. Yani nozokomiyal enfeksiyonlarda enfeksiyonun kaynağı hastanedir (Sikora ve Zahra, 2021).

1.1.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonların Önemi

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’ne göre bir günde hastanede yataklı tedavi gören her 25 hastadan birinde en az bir hastane enfeksiyonu görülmektedir (Aygin ve Yaman, 2020). Hastane enfeksiyonları nedeni ile her yıl binlerce kişi hayatını kaybetmektedir. Yapılan çalışmalara göre tüm dünyada yaklaşık %3,1-14,1 arasında değişiklik gösteren hastane enfeksiyon oranları, ülkemizde çocukluk yaş grubunu da içeren çalışmalarda yaklaşık olarak %1,3-16 oranlarında görülmektedir (Karagün ve ark., 2020).

Hastane ortamında mikroorganizmalar hastaya birçok yoldan bulaşabilir. Kateter, diren, endotrekeal tüp gibi yabancı cisimler mikroorganizmanın çoğalması için bir rezervuar oluşturur, bu durum hastanın savunma sistemini zayıflatır ve hastane enfeksiyonlarına neden olur. Hastane enfeksiyonlarının görülme sıklığı toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha fazladır çünkü hastane ortamlarında; hastanenin havasında, kullanılan eşyalarda, yiyecek ve içeceklerde, cerrahi operasyonlarda kullanılan malzemelerde enfeksiyon etkeni patojen mikroorganizma yoğunluğu diğer çevrelere göre daha yüksektir ve prematüre bebekler, yaşlı bireyler, cerrahi operasyon geçirmiş hastalar, kanser hastaları gibi bağışıklığı baskılanmış bireyler hastanede yüksek risk grubundadır (Khan ve ark., 2017).

Hastane enfeksiyonlarının önemi; tedavi aşamasında karşılaşılan zorlukların ortaya çıkması, hastanede kalış süresinin uzamasıyla ve fazla miktarda ilaç kullanılmasıyla oluşan ekonomik maliyeti, maalesef bazı durumlarda tedavisinin mümkün olmaması neticesinde mortalitenin gelişmesi ile daha çok artmıştır (Hormozi ve ark., 2018).

1.1.2. Yoğun Bakım Ünitelerinin Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar Açısından Önemi

Yoğun bakım üniteleri; birçok invaziv müdahalelerin (trakeostomi, kateter, mekanik ventilasyon vb.) takip edildiği, dolayısıyla hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü, mortalite oranlarının en fazla olduğu, fazla miktarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle, dirençli patojenlerin en çok bulunduğu birimlerdir (Edwardson ve Cairns, 2019; Parlak ve ark., 2014).

Antimikrobiyal ajanların bu kadar sık ve fazla kullanılmasıyla bu ajanlara karşı direnç gelişmektedir. Gelişen dirençli mikroorganizmalar çapraz kontaminasyon yoluyla hastadan hastaya ve hastanenin diğer birimlerine de yayılabilmektedir. Kullanılan tüm alet ve cihazların, yoğun bakım ünitesi havasının sterilizasyonuna önem verilmemesi, yoğun bakım ünitesinde görevli sağlık personel sayısının az olması, yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta sayısının fazla olması, yoğun bakım ünitesinde görevli sağlık personelinin dezenfeksiyon kurallarındaki dikkatsizliği kurumla ilgili enfeksiyon riski faktörleridir. Tüm bu verilere paralel olarak fazla miktarlarda dirençli mikroorganizmanın izole edilmesi yoğun bakımlarda hastane enfeksiyonu sıklığını arttırır (Tolera ve ark., 2018; İgan ve Hancı, 2020).

Hastayla ilgili ve kurumla ilgili enfeksiyon etkeni olabilecek birçok komponenti içinde barındıran yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları görülme sıklığı %20-25 oranlarında değişmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni ve primer kan dolaşım yolu enfeksiyonları en sık karşılaşılan hastane enfeksiyonlarıdır (Edwardson ve Cairns, 2019; Şenol ve Özer Balin, 2021).

1.1.3. Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Çeşitleri

En sık karşılaşılan hastane enfeksiyonları; kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) ve

ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)'dir (Akar Taşkiran, 2020).

Üriner sistem enfeksiyonları: Üriner sistemde bir veya daha fazla bakterinin oluşturduğu enfeksiyonlardır (Avcıoğlu ve Behçet, 2020). Üriner sistem enfeksiyonlarının en büyük etkeni Gram negatif bakterilerdir (Duran ve ark., 2020).

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE): Alınan tüm önlemlere rağmen en önemli hastane enfeksiyonlarından biri olan cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastalarda yara yerinde enfeksiyon, yara yeri iyileşmesinde gecikme, fazla miktarlarda antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresinde uzama, psikolojik durumun olumsuz etkilenmesi, finansal olarak olumsuz etkilenme, mortalite gibi birçok sorun meydana gelmektedir (Aygin ve ark., 2020).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) [Ventilatör İlişkili Olay (VİO)]: Mekanik destekli ventilatördeki hastaların %9-27'sinde bulunan nozokomiyal pnömonidir. Genellikle trakeal inkübasyondan 48 saat sonra ortaya çıkar (Tomak ve ark, 2012). Özellikle VİP %20-70 arasında yüksek mortalite oranı ile yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan ciddi enfeksiyonların başında gelmektedir (Toksöz ve ark. 2019).

Kan dolaşımı enfeksiyonları: Kateterler sıvı ve ilaç sağlamak için merkezi hatta yerleştirilir, ancak uzun süreli kullanım ciddi kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir ve bu da sağlığın tehlikeye girmesine ve bakım maliyetinin artmasına neden olabilir (Khan ve ark., 2017).

1.1.4. Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Kontrol Programları ve Sürveyans Çalışmaları

Her hastane kendi florasını oluşturan mikroorganizmaları, bu mikroorganizmaların antibiyotik direnç profillerini, her birimin hastane enfeksiyon oranını bilmelidir. Bu da ancak sürveyans çalışmaları ile mümkün olur. Sürveyans çalışmalarının amacı hastane enfeksiyonlarını önlemek veya mümkün olduğu kadar azaltmaktır. Sağlık verilerinin sürekli ve sistematik biçimde toplanması, analiz edilmesi, yorumlanması sürveyans çalışmalarını oluşturur. Hastane enfeksiyonu

tanısında, tüm dünyada yaygın olarak kullanılan CDC'nin tanı kriterleri kullanılmaktadır. Ülkemizde de bu tanımlar dilimize uyarlanarak yayımlanmıştır (Eroğlu, 2020).

Hastane enfeksiyonlarında yapılan sürveyans çalışmaları, hastanelerin birimlerinin kendi hastane enfeksiyon oranları ve uluslararası hastanelerin enfeksiyon oranlarıyla karşılaştırma olanakları sağlar. Bu sayede hastaneler enfeksiyon kontrol programlarını sürekli güncelleyebilirler. Ülkemizde hastane enfeksiyonlarının takibi için 'Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Sistemi' 2006'da kurulmuştur (Çelik, 2014).

1.2. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlara Neden Olan Gram Negatif Bakteriler

Gram negatif bakteriler oksijen ile ilişkilerine göre; anaerobik, mikroaerofilik ve fakültatif aerobik bakteri türlerini içermektedir. Düz veya kıvrık basil, kok, spiral, filamentöz, tomurcuk ve uzantılı olmak üzere çeşitli morfolojik şekiller sergilemektedirler (Brock, 2018).

Gram boyama sonucunda boyanma özelliklerine göre, Gram pozitif bakteriler mavi-mor, Gram negatif bakteriler ise pembe-kırmızı görünürler. Gram boyası ile tepkimeye girmede görülen bu farklılık, Gram pozitif ve Gram negatif bakterin hücre duvar yapılarındaki farklılıklardan ileri gelir (Brock, 2018). Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında Gram negatiflere göre daha kalın bir peptidoglikan tabaka ve bu tabakada Gram negatif bakterilerde bulunmayan teikoik asit bulunmaktadır. Gram negatif bakterilerde ise hücre duvarı yüksek oranda lipit bulunduran lipopolisakkarit (LPS) tabakasından oluşmuştur (Dolapçı, 2016). LPS'nin temel görevi Gram negatif hücrelerin dayanıklılığını sağlamasıdır. Fakat bu tabakanın çok önemli biyolojik aktivitelerinden biri de toksik bileşenler içermesidir. Bu toksik bileşenlerine 'endotoksin' denir (Brook, 2018). Gram boyamada bakterinin Gram pozitif mi negatif mi olduğu ise renksizleştirme basamağında ortaya çıkar. Gram pozitiflerde bulunan teikoik asit alkol ile dekolarizasyona direnç

gösterir. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bol miktarda bulunan lipitler ise alkol karşısında çözünürler ve bakteriler almış oldukları mor renkli boyayı geri bırakarak renksizleşirler. Ancak renksizleşen Gram negatif bakterinin görünmesi için bir karşıt boyaya ihtiyaç duyulur. Bunun için de sulu fuksinle muamele edilir ve Gram negatif bakteri yıkama sonrası sulu fuksinin rengi alarak pembe renkte görünür (Dolapçı, 2016).

Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteriler dünyanın birçok ülkesinde artan oranlarda bildirilmektedir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi oldukça güçtür. Hastane kökenli enfeksiyonlarında klinik önemi olan Gram negatif bakteriler çoğunlukla *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir (Şenol ve Özerbalin, 2021).

1.2.1. Enterobacteriales

Enterobacteriales üyeleri genellikle enterik bakteriler olarak adlandırılır. Bu bakteriler; fakültatif aerob, basil şeklinde, hareketsiz ya da peritriş kamçı ile hareket eden, spor oluşturmeyen mikroorganizmalardır. Enterik bakterilerde oksidaz-negatif ve katalaz-pozitifdir. Enterik bakterilerin üremeleri için çok basit maddeler yeterli olduğu için laboratuvar ortamlarında basit besiyerlerinde geliştirilebilirler. Glukozdan asit oluştururlar ve nitrata sadece nitrite indirgeyebilirler. Şekerleri çeşitli son ürünlere fermente ederler. Mikroskopla yapılan incelemede eni 0.5-3.0 µm ve boyu 1.0-6.0 µm arası değişen kırmızı-pembe renkte basil veya kokobasil görünümlü bakterilerdir (Brook, 2018).

1.2.1.1. *Escherichia coli*

2–6 µm boyunda, 1–1, 5 µm eninde, çomak şeklinde, genellikle kapsülsüz olan bu bakteriler, çoğunlukla hareketlidir. Protein yapısında olan, bakterinin hücre ve yüzeylere tutunmasını sağlayan fimbriya adında hareket organelleri bulunur. Fakültatif aerob şekilde buyyon ve peptonlu suda üreyip, homojen bir bulanıklık

oluştururlar. Optimum üreme ısısı 35-37°C dir. Katı besiyerlerinde 2–3 mm çapında, yuvarlak, hafif kabarık, parlak, S (smooth) tipi koloniler oluştururlar. Eğer pasajlar tekrarlanırsa koloniler R tipine dönüşürler. Bazı suşlarda M (mukoid) tipi koloniler de görülebilmektedir. Glikoz ve diğer karbonhidratları parçalayarak asit ve gaz oluştururlar. Laktoz fermentasyonları sonucu asit ve gaz üretirler. Ancak nişastadan gaz oluşturmazlar. Mac Conkey agar ve EMB agar gibi besiyerleri indikatör boya ve laktoz eklenerek hazırlandığı için, laktoz fermentasyonu yapan bu bakteriler, fermentasyon neticesinde besiyeri içindeki indikatör boyanın rengini açığa çıkartır ve bu da koyu renkli koloniler oluşmasına neden olur. 18-24 saatlik inkübasyon süresi neticesinde EMB agarda koyu mor-yeşil metalik renkli, Mac Conkey agarda ise pembe- kırmızı renkli koloniler oluşturur. Fakültatif anaerob olan *E. coli* suşları bu özelliklerinden dolayı hem oksijenli hem oksijensiz ortamda üreyebilirler. Laktoz pozitif olması ve glikozdan asit ve gaz oluşturmaları *E. coli*'nin en önemli biyokimyasal özellikleri arasındadır. Tüm Enterobacteriaceae'lerde olduğu gibi; katalaz-pozitif, oksidaz-negatiftir. Üreaz veya fenilalanin deaminaz, lipaz ve 25°C'de DNase deneyleri negatiftir, ONPG ve lizin dekarboksilaz deneyleri ise pozitifdir. *E. coli* için IMVIC testleri (+, +, -, -) şeklindedir (Altan, 2018).

1.2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Aerobik ve fakültatif aerobik olan bu bakteriler, basil şeklinde, hareketsiz ve besiyerlerinde mukoid koloniler oluştururlar. *Klebsiella* suşlarının çoğu N2 fiks etme özelliği ile de diğer enterik bakterilerden ayrılır (Brock, 2018). Şekerleri asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. IMVIC testleri (-, -, +, +) şeklindedir. Birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanabilen *K. pneumoniae*'nin ampisiline doğal dirençli olduğu bildirilmektedir (Mercimek Takcı ve ark., 2020).

1.2.2. Non-Fermentatif Gram Negatif Bakteriler

Düz ya da hafif kıvrık çubuk şeklinde olan non-fermentatif, Gram negatif, bu bakteriler, hastane enfeksiyonlarına neden olan önemli bakterilerdir.

1.2.2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas cinsi bakteriler doğada yaygın olarak bulunmakta olup, hastane enfeksiyonlarına neden olan en önemli etken mikroorganizmalardandır. Tüm dünyada hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %10-15'inden sorumlu olan bu bakteriler olumsuz çevresel koşullara olan direçleri sayesinde, antiseptik, dezenfektan, temizleme solüsyonları, invaziv solunum destek üniteleri gibi birçok ortamda dahi yaşamlarını sürdürebilmektedirler (Varışlı ve ark., 2017).

Pseudomonas üyeleri genellikle patojen türler içermektedir. Bunlar arasında *Pseudomonas aeruginosa* idrar ve solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli sebeplerindendir (Brock, 2018). *P.aeruginosa*'nın etken mikroorganizma olduğu hastane enfeksiyonlarından pnömonilerde ölüm oranı %30'lara ulaşmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa*, non-fermenter, aerobik, 0.5-1.0 µm ya da 1.5-5.0 µm boyutlarında, düz veya hafif kıvrımlı, basil şeklinde, sporsuz, Gram negatif bakterilerdir. Bu bakteriler tek veya çoklu polar filagellaları sayesinde genellikle hareketlidirler. Fermantasyon yapmayan bu bakterilerin solunum metabolizması vardır, şekerleri oksidasyon yoluyla parçalar. H₂S oluşturmazlar, glukozdan gaz oluşturmazlar az miktarda asit üretirler, polimer bileşikleri kullanamaz ancak düşük moleküler ağırlıkta organik bileşikleri kullanabilirler. Oksidaz ve katalaz testleri pozitifdir (Öztürk Bakar ve ark., 2017).

1.2.2.2. *Acinetobacter baumannii*

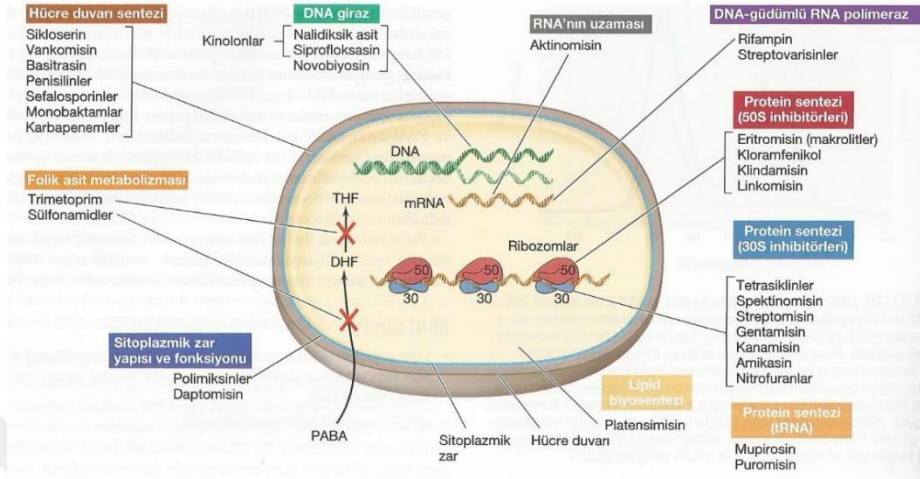
Doğada, hastanelerin nemli ve kuru yüzeylerinde, insan deri florasında bulunan *Acinetobacter* üyeleri, hastane enfeksiyonlarının da başlıca sebepleri arasındadır. Klinik izolatlardan en çok izole edilen *A. baumannii* türü, idrar yolu

enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle ventilatör ilişkili solunum yolu enfeksiyonlarında ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında ölüm oranı yüksek olan önemli bir patojendir. *Acinetobacter spp.* kuru cansız yüzeylerde 3 gün–5 ay arasında canlı kalabilir (Çalışkan ve Kirişci, 2020). *Acinetobacter* cinsi zorunlu aerob, Gram negatif kokobasil görünümünde, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, hareketsiz ve nonfermentatif bir bakteridir. *Acinetobacter baumannii* üyeleri, dış çevrede uzun süre canlılığını koruyabilen, çok kolay yollarla bulaşabilen birçok antibiyotiğe karşı hızlı ve çoklu ilaç direnci geliştiren bakterilerdir (Özekinci ve ark., 2020).

Birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal direnç mekanizmaları içeren *A. baumannii* yeni antimikrobiyal direnç determinantlarını da kolaylıkla alabilme kapasitesine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı, β -laktamlar, florokinolonlar, tetrasiklinler ve aminoglikozitler gibi birçok antibiyotiğe karşı çoklu direnç mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bu patojen bakteriler dünya çapında ‘Çoklu İlaç Dirençli (ÇİD)’ olarak rapor edilmektedirler (Odabaş Köse ve Koyuncu Özyurt, 2019).

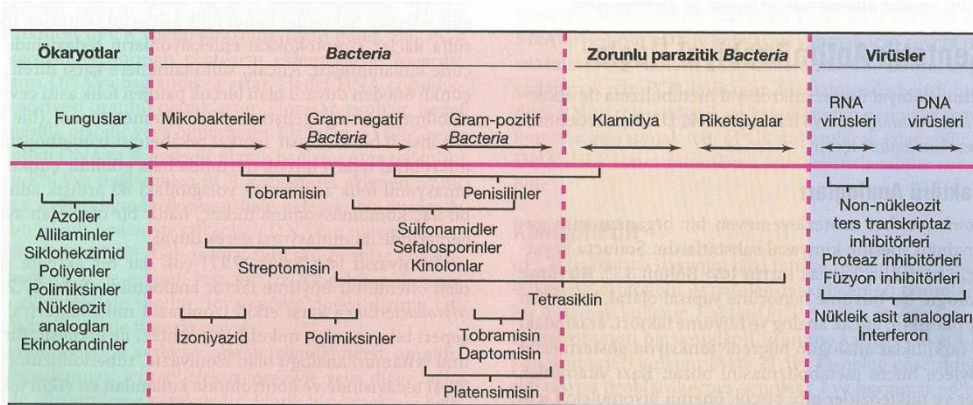
1.3. Antibiyotikler

Antibiyotikler, konukçudaki mikroorganizmaların (in vivo) üremesini kontrol eden veya öldüren bileşiklerdir. Etkili antimikrobiyal ilaçlar seçici toksisite gösterir; patojenleri konuya zarar vermeden öldürür veya inhibe eder. Antimikrobiyal ilaçlar molekül yapılarına, etki mekanizmalarına (Şekil 1.1) ve antimikrobiyal aktivite spektrumlarına (Şekil 1.2.) göre sınıflandırılırlar.



Şekil 1.1. Başlıca antimikrobiyal ajanların hedefleri. Ajanlar bakteriyel hücredeki hedef yapılarına göre sınıflandırılmıştır. THF: tetrahidrofolat, DHF: Dihidrofolat, mRNA: haberci RNA (Çökmüş, 2016).

Dünya genelinde yılda 10.000 metrik ton veya daha fazla çeşitli antimikrobiyal ilaçlar üretilmekte ve kullanılmaktadır. Antimikrobiyal ajanlar üretim yöntemine göre iki sentetik antimikrobiyal ilaçlar ve antibiyotikler olmak üzere büyük kategoriye ayrılırlar. Sentetik antimikrobiyal ilaçlar mikrobiyal metabolizma ile etkileşen üreme faktör analoglarını ve bakterilerdeki DNA paketlenmesi ile etkileşen kinolonları içerir (Çökmüş, 2016).



Şekil 1.2. Antimikrobiyal Aktivite Spektrumu (Çökmüş, 2016).

Enfeksiyonları tedavi edecek bir takım “sihirli mermilerin” arayışı içinde olan Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, 1909 yılında arsenik bazlı bir madde buldu ve sifilis’in erken döneminde etkili olduğunu gözlediği bu maddeye “salvarsan” adını verdi. Bu madde ile birlikte, 19. yüzyılın ortalarında Louis Pasteur’ün “bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü” şeklindeki gözlemi; 1928 yılında İskoç bilim adamı Alexander Fleming’in Stafilokokların gelişimini önlediğini tesadüfen fark ettiği ve “*Penicillium notatum*” adını verdiği mantarın kültür filtratı, 1940’lı yıllarda Howard Florey ve Ernst Chain’in Oxford Üniversitesi’nde bu kültür filtratından izole ettikleri ve ondan milyon kere daha güçlü olan “penisilin tozu” mucizesi, Alman farmakolog Gerhard Domagk’in Streptokokları öldürdüğünü keşfettiği İsveçli bilim adamı Daniel Bovert’in “Sülfonamid” adını verdiği boya maddesi, enfeksiyonlarla mücadelede bugüne kadar geliştirilecek olan pek çok antibiyotiğe ilham kaynağı olmuştur.

1.3.1 Etki Mekanizmalarına Göre Antibiyotikler

Antibiyotikler çeşitli kriterlere göre sınıflandırılır (etki güçlerine göre, etki mekanizmalarına göre, farmakokinetik özelliklerine göre). Antibiyotiklerin sınıflandırılmasında en çok mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmalarına göre yapılan sınıflandırma kullanılır.

Antibiyotikler mikroorganizmalar üzerine etki gösterebilmek için çeşitli mekanizmalar kullanırlar;

- Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive eden antibiyotikler,
- Bakteri hücre zarı geçirgenliğini bozarak hücre zarı faaliyetlerini değiştiren antibiyotikler,
- Ribozomlarda protein sentezini bozan antibiyotikler,
- Bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler,

- (Öncü madde sentezini bozarak etki yapanlar, DNA sentezini bozarak etki, yapanlar, RNA transkripsiyonunu bozarak etki yapanlar),
- Bakteri metabolizması için gerekli maddelerin sentezini önleyen antibiyotikler (bakteriyal antimetabolitler) (Altan, 2018).

1.3.1.1. Hücre Duvar Sentezini Bozan β -laktam Grubu Antibiyotikler

Beta-laktam grubu antibiyotikler: Peptidoglikan tabakanın sentezini bozarak birçok Gram negatif, Gram pozitif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı bakterisit etki göstermektedirler. Peptidoglikan (murein) tabaka, bakterilerin hücre duvarında yer alan, çapraz bağlı peptit zincirleri sayesinde mikroorganizmaların yapısal bütünlüğünü sağlayan tabakadır. β -laktam antibiyotikler, Gram negatif bakterilerde porin (Outer Membran Protein) adı verilen protein kanalcıklarından geçerek hedefleri olan penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) etki ederek çapraz bağların oluşumunu engellerler. Bunun sonucunda bakterinin hücre duvar yapısı bozulur ve bakteri osmotik direnç kaybına uğrayarak parçalanır. Beta-laktam grubu antibiyotikler, geniş spektrumlu ve yan etkilerinin az olmasından dolayı ciddi enfeksiyonların tedavisinde öncelikli antibiyotik grubu olarak tercih edilmektedir (Şahin ve Yıldırım, 2020).

β -laktam antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve β -laktam- β -laktamaz inhibitörleri olmak üzere başlıca 5 grupta toplanırlar.

Penisilinler; bakterisid etkilidirler. Bu çalışmada bir amino penisilin olan ampisilin ve β -laktamaz inhibitörü ile kombine yapmış piperasilin/tazobaktam kullanılmıştır.

Sefalosporinler; penisilinlerde olduğu gibi penisilin bağlayıcı proteinlere etki ederek bakterisid etki gösterirler. Beta-laktamazlara karşı penisilinlerden daha dirençlidirler. Sefalosporinler antimikrobiyal etki spektrumuna göre; 1. kuşak, 2.

kuşak, 3. kuşak ve 4. kuşak olmak üzere 4 grupta toplanır. Sefalosporinler hem Gram negatif, hem Gram pozitif bakterilerde etkilidirler (Altan, 2018). Bu çalışmada ikinci kuşak ve üçüncü kuşak bazı sefalosporinler kullanılmıştır.

İkinci kuşak sefalosporinler; Gram negatif bakterilerde etkinlikleri birinci kuşak sefalosporinlere göre daha da arttırılmıştır. Sefaklor, seforanid, lorakarbef, sefprozil, sefuroksimaksetil, sefamandol, sefonisid ve sefamisinlerin (sefoteten, sefoksitin, sefmetezol) bu grupta yer alan antibiyotiklerdir (Altan, 2018). Sefoksitin antibiyotiği bu çalışmada kullanılmıştır.

Üçüncü kuşak sefalosporinler; seftazidim, seftriakson, sefiksim, sefditoren pivoil, seftibuten, sefdinir, sefpodoksim proksetil, sefotaksim, sefoperazon, seftizoksim, moksolaktam antibiyotikleri bu grupta yer almaktadır. Gram negatif bakterilerde daha güçlü etkinlik gösterirler. Ayrıca seftazidim, sefoperazon ve seftizoksim antibiyotikleri *Pseudomonas* bakterilerine karşı da etkilidir (Altan, 2018). Bu grup içinde dünyada ve ülkemizde en çok tercih edilen seftriaksondur. Seftazidim ve seftriakson antibiyotikleri bu çalışmada kullanılmıştır.

Karbapenemler; Enterobacteriaceae üyelerinden *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de görülen GSBL (genişlemiş spektrumlu β -laktamaz)'ler, penisilinler, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ve monobaktamları hidrolize ederek etkinliğini yok eden β -laktamaz enzimleridir. Bu bakterilere karşı kullanılabilecek en etkili β -laktam grubu antibiyotik karbapenemlerdir. Son 30 yılda kullanımı fazlasıyla artan karbapenemler birçok Gram negatif ve Gram pozitif bakteri türlerine karşı oldukça etkilidir tabi bu durum neticesinde Enterobacteriaceae türlerinde karbapenem direnci yaygın hale gelmiştir (Şenol ve ark., 2020). İmipenem, meropenem, ertapenem, doripenem karbapenem grubunun başlıca üyeleridir. Karbapenemler aerop ve anaerop bakteri enfeksiyonlarında kullanılan, geniş spektrumlu, hızlı etkili, bakterisidal antibiyotiklerdir. Karbapenemler, yapısal özelliklerinden dolayı, penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak, porin kanallarından hücre içerisine geçmede çok başarılıdırlar (Tanrıverdi Çaycı, 2020).

Günümüzde karbapenem direncinin artan sıklıkta görülmesi klinisyenleri alternatif ilaç arayışına sokmuştur. Alternatif ilaç olarak kolistin antibiyotiği kullanılmaya başlanmıştır. Ancak son 10 yılda kolistin direncinde görülen artış nedeniyle enfeksiyonların tedavisinde de güçlükler oluşmuştur. Tedavisi zor enfeksiyonların neden olduğu mortalite ve morbidite sayısındaki artış, GSBL ve karbapenem direncinin kontrol altına alınmasını daha da önemli bir konu haline getirmiştir (Şenol ve ark., 2020). İmipenem ve meropenem antibiyotikleri bu çalışmada kullanılmıştır.

Beta-laktamaz inhibitörleri; β -laktamaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak enzimin aktivitesini bozarlar. Bu bağlanma sırasında kendileri de hidrolize uğrarlar ve bundan dolayı intihar inhibitörleri olarak işlev görürler. β -laktamaz inhibitörlerinin antibakteriyel etkinlikleri az olduğundan, tek başına antibiyotik olarak kullanılmazlar. Ancak istenilen antibiyotikle kombine halde kullanılırlar. En sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit/amoksisilin, sulbaktam/ampisilin veya tazobaktam/piperasilin'dir. İçlerinde en geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, piperasilin/tazobaktam'dır ve bu çalışmada da kullanılmıştır (Töreci, 2008).

1.3.1.2. Hücre Zarı Geçirgenliğini Bozan Antibiyotikler

Bu grup antibiyotikler bakteriyel membran bütünlüğünü bozarak etki gösterirler. Polimiksinler ve daptomisinler bu grubun üyeleridir (Altan, 2018).

Kolistin: *Paenibacillus polymyxa* olarak bilinen Gram pozitif bir bakteri tarafından üretilen, polimiksin antibiyotik sınıfına ait bir antimikrobiyal ajandır. Bu sınıf, klinik olarak polimiksin E (kolistin) ve polimiksin B'nin kullanıldığı A, B, C, D ve E olmak üzere beş polimiksinden oluşur (Gharaibeh ve ark., 2019).

Gram negatif bakterilerin dış hücre zarı, kolistinin ana etki bölgesidir. Kolistin dış zardaki lipopolisakkaritlere bağlandığında, kolistinin γ -diaminobütirik asidi ile lipopolisakkaritin (LPS) lipid A bölgesinin fosfat grupları arasında

elektrostatik etkileşim meydana gelir. İki değerlikli katyonlar (Ca_{2+} ve Mg_{2+}) membran lipidlerinin fosfat gruplarından rekabetçi bir şekilde yer değiştirir. Bu nedenle, LPS'nin bozulması dış zarın geçirgenliğinin artmasına ve hücre içi içeriğin sızmasına neden olarak sonuçta hücre ölümüne neden olabilir (Aghapour ve ark., 2019).

Kolistin, çoğu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisi için etkili bir antibiyotiktir. Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ve ardından Gram negatif bakteriler arasında direnç artışı için son basamak ilaç olarak şu anda kullanılmaktadır. Alternatif antibiyotik eksikliği nedeniyle kolistin direnci ciddi bir sorun olarak kabul edilir (Arroyo ve ark., 2005; Aghapour ve ark., 2019).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, kolistin direncine neden olan genlerin plazmid kaynaklı 'Mobilize kolistin direnci (*mcr*) genleri' olduğu bulunmuştur (Yin ve ark., 2017; Gharaibeh ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalar neticesinde sadece insanlarda değil üretim hayvanlarında da kolistinin yaygın kullanımının, plazmit kaynaklı kolistin direnç geni *mcr-1*'in ortaya çıkması ve yayılmasına neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, birçok çalışma, farklı hayvansal gıda türlerinde *mcr-1* geninin varlığını tespit etmiştir (Gharaibeh ve ark., 2019). Güncel olarak, çeşitli bakteri türlerinde, örneğin *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. enterica*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* ve daha fazlasında *mcr-1* geninin varlığı kanıtlanmıştır (Yin ve ark., 2017).

Kolistin direncini azaltabilmek için çalışmalar yapılarak çeşitli stratejiler öne sürülmüştür. Kolistine alternatif antibiyotikler bulmak, kolistin ile uygun antibiyotik kombinasyonları bulmak, hayvanlarda kolistin kullanımının antibiyotik dışı alternatif ürünler kullanılarak azaltılması, yeni bir antimikrobiyal ajan sınıfı olarak gıda hayvanlarına uygulama için bakteriyofaj bazlı ürünler geliştirilmesi, (birkaç çalışma, bakteriyofajların, antibiyotik alternatiflerinin fikirleri doğrultusunda "bakterileri enfekte edebilen virüsler olan fajlar" olduğunu göstermiştir) bu stratejilerdendir. Ayrıca bazı araştırmacılar, kolistine alternatif olarak Gram negatif

ve Gram pozitif patojenlere karşı etkili, yeni tasarlanmış enzim bazlı deneysel terapötikler olan Artilyisin'lerin kullanımını da önerdiler. Bilim camiası, istisnai durumlar dışında kolistin kullanımının yasaklanması gibi bazı kuralları uygulamıştır. Genel olarak, kolistinin antibiyotik kullanımı, kullanımı için sınırlar belirlenerek azaltılmalıdır (Gharaibeh ve ark., 2019).

1.3.1.3. Genetik Materyal Sentezini Bozan Antibiyotikler

Kinolon grubu antibiyotikler bakteri genetik materyali üzerine etki göstermektedirler. Kinolonlar, laboratuvar ortamlarında kimyasal maddelerden elde edilen kemoterapötik sentetik maddelerdir. Hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılırlar. Kinolonlar etki mekanizmalarına göre 4 kuşakta toplanmışlardır (birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak). Bu çalışmada yer alan, ikinci kuşak kinolonlardan siprofloksasin en güçlü antipsödomonal etkiye sahip kinolondur. Bu çalışmada kullanılan üçüncü kuşak kinolonlardan olan levofloksasin ise yıllardır sorunsuz bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir (Altan, 2018).

1.3.1.4. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler

30S ve 50S ribozomal alt üniteye bağlanan antibiyotik gruplarını içerir. Aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler, nitrofurantoin grupları 30S ribozomal alt üniteye bağlanan antibiyotiklerdir.

Aminoglikozidler; bakterisidal etkili bu grubun üyeleri; amikasin, gentamisin, streptomisin, netilmisin, kanamisin, tobramisin, dibekasin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektinomisin antibiyotikleridir. Gram negatif bakteriler üzerinde etkinliği olan amikasin ve gentamisin bu çalışmada yer alan antibiyotiklerdir. Bu çalışmada yer alan tigesiklin antibiyotiği glisilsiklin grubunun tek üyesidir. Glisilsiklinler, birçok Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı etki gösteren geniş etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdir. Çalışma da yer alan diğer antibiyotik nitrofurantoin'dir. Gram

pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde geniş etkinliği olan bu grub, DNA ve RNA sentezinde, karbonhidrat metabolizması ve diğer metabolik yollarda görev yapan bakteriyel enzimleri inhibe eder. Nitrofurantoin etki ederken bakteri üzerinde birçok yol kullanmaktadır. Bu da bu gruba karşı direnç gelişimini zorlaştırmaktadır (Altan, 2018).

1.3.1.5. Bakteriyal Antimetabolitler

Sülfonamid, sülfon, trimetoprim, PAS, etambutol ve izoniazid gruplarını içeren antimetabolitlerden, trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiği bu çalışmada kullanılan sülfonamid grubu bir antibiyotiktir. Trimetoprim, DNA sentezinde önemli işlevlere sahip folik asitin, sentezinde rol oynayan dihidrofolatredüktaz enzimini inhibe eder. Sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimini inhibe ederler. Dolayısıyla bu iki antibiyotik beraber kullanıldığında bakterilerde DNA sentezini önleyerek güçlü bir bakteriyostatik etki gösterirler (Altan, 2018).

1.3.2. Antibiyotik Direnci

Antibiyotikler, etken bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarına karşı savaşta hayati öneme sahip ilaçlardır. Tedavi amaçlı 70 yıldan fazla süredir antibiyotiklerin yoğun/yaygın kullanımı bakterilerde ilaç direncine neden olmaktadır (Aghapour ve ark., 2019; Selçuk Aygar, 2020).

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ilacın öldürücü veya üremeyi engelleyici etkisinden korunabilme kapasitesine direnç denir. Değişen koşullara hızlı uyum sağlayabilme yetenekleri sayesinde mikroorganizmalar yeryüzünün en eski canlılarıdır ve antibiyotik dirençliliğinin de bu yetenekleri sayesinde kazanmaktadırlar. Aslında antibiyotik direnci mikroorganizmaların yaşadığı doğal bir süreçtir, fakat son yıllardaki tıbbi bilimlerdeki gelişmelere paralel olarak antibiyotiklerin aşırı miktarlarda kullanımları sonucunda antibiyotik direnç oranlarında normal seyrinden çok fazla bir artış gözlenmektedir (Aslam ve ark.,

2018).

Dış membran yapısı ve beta-laktamaz enzimleri gibi savunma mekanizmaları sayesinde Gram negatif bakteriler Gram pozitiflere göre antibiyotiklere karşı daha dirençlidir (Selçuk Aygar, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'nün insan sağlığını tehdit eden etkenleri yayınladığı raporda karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri en ön sıralarda yer almaktadır (Ayhan, 2020).

Antibiyotiğe maruz kalan bakteriler, antimikrobiyel etkiden kurtulabilmek için doğal ve kazanılmış direnç mekanizmaları oluşturarak antibiyotiklere karşı korunabilmektedir. Bu mekanizmalar spesifik bakteri türleri arasında antibiyotiğin yapısına, bakterinin hedef bölgesine, bakteri türüne, plazmit yada kromozomal mutasyonla ilişkili olup olmadığına bağlı olarak etki gösterirler (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

1.3.2.1. Doğal (İntrinsik/Fenotipik) Direnç

Bir bakterinin kalıtsal karakterinden kaynaklı olarak antimikrobiyal maddeleri algılaması ve bu maddelere karşı durabilmesidir. Doğal dirençte bakterinin genetik yapısı nedeniyle, antibiyotiğin bakteride herhangi bir hedef noktası yoktur veya ilaç yapısal bir nedenden dolayı hedef noktasına ulaşamaz ve dolayısıyla antibiyotik etkisini gösteremez. Örneğin hemen hemen tüm Gram negatif bakteriler, dış membran yapısından geçemediği için vankomisin antibiyotiğine doğal olarak dirençlidir. Bakteriler, antibiyotiklere; enzimatik inaktivasyon, aktif pompa sistemi ve dış membran geçirgenliğinde değişim, bakterinin hedef bölgesinde değişim, hücre içi metabolik düzenleme olmak üzere 4 farklı mekanizma ile doğal direnç sağlar (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

Enzimatik inaktivasyon: Bazı bakterilerin salgıladığı, belirli antimikrobiyal ajanları yıkacak ya da inaktive edecek enzimlerle, antimikrobiyallere karşı gösterdiği

dirençtir. Bu enzimler antibakteriyel ajana karşı dirençteki en önemli mekanizmadır. Bu enzimler arasında en çok karşılaşılanlar; beta-laktam antibiyotiklerini inactive eden beta-laktamazlar, aminoglikozidlerin yapısını değiştirerek hücre içine girmelerini ve hedeflerine bağlanmalarını bozan aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler, Gram negatif bakterilerde bulunabilen kloramfenikol yapısını değiştirerek dirence neden olan kloramfenikol asetiltransferaz gibi enzimlerdir (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

Beta-laktamazlar; kromozom, transpozon ve plazmidler gibi hareketli genetik elemanlar üzerinde bulunur ve beta-laktam antibiyotiklerindeki amid bağlarını parçalayarak bu antibiyotikleri etkisiz hale getirirler. Gram pozitif bakterilerde de görülen Beta-laktamaz enzim üretimi en çok, özellikle Enterobacteriaceae ailesine ait türler ve *Pseudomonas* ve *Acinetobacter spp.* gibi fermentasyon yapmayan bakteriler başta olmak üzere birçok Gram negatif bakteride görülmektedir. Beta-laktamazlar, bakteri türüne göre genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), indüklenebilir beta-laktamazlar (IBL) gibi çeşitlendirilebilir (Şen ve ark., 2017).

Aktif pompa sistemi ve dış membran geçirgenliğinde değişim: Bir başka doğal direnç mekanizmalarından olan bu sistem ile de bakteri hücresinin dış membran geçirgenliğinde değişim gerçekleşerek sitoplazmik membrandan alım bozulur ve sitoplazmik membrana ulaşan ilacın burada yer alan aktif pompa (efflux) sistemleri ile hücre dışına atılması ile antimikrobiyal ajanlar hedefleri olan yapılara etkin konsantrasyonlarda ulaşamazlar. Geçirgenlik ile ilgili engeller başta Gram negatif bakteriler olmak üzere birçok organizmada antibakteriyel dirençte önemli mekanizmalardır. Antimikrobiyal ajanların Gram negatif bakterilerde hedef bölgelerine ulaşabilmeleri için öncelikle dış zar yapısını aşmaları gerekmektedir. Gram negatif bakterilerde dış zar yapısı antimikrobiyal ajanlar için yarı geçirgen bir engel oluşturmaktadır. Bu durum Gram negatif bakterilere, Gram pozitif bakterilere göre avantaj sağlar. Küçük hidrofilik moleküller ancak içi su dolu porin kanalcıkları

aracılığı ile dış zardan geçebilir. Porin proteinlerindeki yapısal veya iyonik yük değişiklikleri veya özel porinlerin kaybı hidrofilik moleküllerin girişini kısıtlamaktadır. Antibiyotiklerin şekli, büyüklüğü, yükü ve hidrofilik özellikleri porin kanalcıklarından geçişini belirler. Hidrofilik yan zincirler içeren Beta-laktam antibiyotiklerin çoğu porin proteinlerindeki değişimlerden olumsuz etkilenmektedir. Hidrofilik moleküller biyolojik zarlardan geçememektedirler. Ancak hem hidrofil hem lipofil özellik taşıyan amfilik bileşikler bu zarlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Bu nedenle aktif pompa sistemleri çeşitli substratlar ve amfilik olan ilaçlardan hücreleri korumaktadır. Aktif pompa sistemi antibiyotiği bakteriden uzaklaştırarak ilaç konsantrasyonunu düşürür. Direnç geni taşıyan plazmitler antibiyotiği bakteriden uzaklaştıracak aktif pompa sistemine sahiptirler (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

Bakterinin hedef bölgesinde Değişim: Antibiyotiklerin duyarlı mikroorganizmalarda bağlandıkları hedef bölgelerdeki değişim duyarlı bakteriyi dirençli hale getirebilir. Antibiyotikler, hücre duvar sentezinden sorumlu enzimler veya protein sentezinden sorumlu ribozomlar gibi mikroorganizmalar için hayati öneme sahip molekülleri hedef alırlar. Bu molekülleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar bakterinin hayati faaliyetlerine engel olmaz ancak antimikrobiyal ajanların bağlanmasını engeller (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

Hücre içi metabolik düzenleme: Bakterilerin antimikrobiyal ajanların hedeflerine ulaşabilmek için kullandıkları metabolik yollarda değişiklikler yapıp modifiye ederek antimikrobiyallere karşı gösterdiği direnç mekanizmalarıdır (Meral ve Korukluoğlu, 2014).

1.3.2.2. Kazanılmış (Genotipik) Direnç

Yatay gen transferleri ile bakterilerin kazanmış olduğu direnç mekanizmalarıdır. Bakterinin genetik materyali aynı türden bireyler arasında veya farklı türlerdeki bireylere taşınabilir. Bu genetik kaynaklı direnç kromozomal veya kromozom dışı moleküllerden kaynaklanır. Bakteri kromozomunda kendiliğinden

oluşan mutasyonlar sonucu oluşan direnç ‘kromozomal’ dirençtir. Plazmit, transpozon ve integronlarla aktarılan direnç ise ‘ekstrakromozomal’ dirençtir. Örneğin *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* gibi Enterobacteriaceae üyelerinde β -laktamaz enzimleri üretimi en çok görülen direnç mekanizmasıdır. Bu mekanizma bazı bakterilerin kromozomlarında bakteri tarafından kromozomal olarak gerçekleşen doğal bir genetik kodtur. Bazı bakterilerin kromozomlarında ise bu genetik kod doğal olarak bulunmaz ve plazmidler üzerinde kodlanarak ekstrakromozomal bir şekilde gerçekleştirilir (Demirtürk ve Demirdal, 2004). Bakteri kromozomundan bağımsız olarak replike olan plazmitler, ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır ve genellikle antibiyotikleri parçalayan enzimler üreten direnç genlerini taşırlar. Transpozonlar ise, bakteri genlerinin farklı yerlerinde bulunan, kromozomdan plazmite, plazmitten plazmite, plazmitten DNA veya bakteriyofaja geçebilen DNA dizileridir. Bunlar kendiliğinden replike olamadıkları için kromozom, plazmit veya bakteriyofajların üzerinde bulunurlar. İntegronlar, direnç genlerinin (kromozom veya plazmit üzerindeki) birbiriyle bağlantılı olduğu yerde bulunan integrasyon birimleridir.

Plazmitler ve direnç genleri içeren genetik materyaller bakteriler arasındaki geçişte transformasyon, konjugasyon, transdüksiyon ve transpozisyon gibi yolları kullanırlar. Bu direnç genleri bakterilerin bölünmesi ile yavru hücrelere aktarılırlar, böylece direnç genlerinin çoğalarak yayılması sağlanır (Meral ve Korukluoğlu, 2014).



2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Kahraman ve ark. (2017), çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarını otomatize sistemler kullanarak araştırmışlardır. Direnç oranları AK, CRO, CIP, CAZ, GN, IMI, MER, SXT, TZP antibiyotikleri için sırasıyla; %8, %24, %51, %28, %8, %5, %7, %6, %3 saptanmıştır.

Şen ve ark. (2017), alt ve üst solunum yolu örneklerinden izole ettikleri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve indüklenebilir beta-laktamaz (IBL) üreten bakterilerin 25 antibiyotiğe karşı direnç oranlarını belirlemişlerdir ancak bu çalışmada kullanılan ortak antibiyotiklerin sonuçlarına yer verilmiştir. GSBL üreten suşlar *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Cedecea lapagei*, *Escherichia harmani*, *Serratia fonticola* iken, IBL üreten suşların tümü *Pseudomonas aeruginosa* olarak saptanmıştır. Direnç oranları GSBL üreten suşlarda; MER (%34.9), IMI (%27.6), TZP (%58.8), CRO (%99), CAZ (%93), AM (%91.5), CIP (%76.8), LEV (%73.7), AK (%14.6), GN (%55.3), TGC (%29.1), CN (%12.3), SXT (%70), F (%71.4), IBL üreten suşlarda ise; MER (%17.2), IMI (%13.7), TZP (%81.5), CRO (%100), CAZ (%87.1), AM (%100), CIP (%12.2), LEV (%11.3), AK (%2.8), GN (%38.1), TGC (%50), CN (%10), SXT (%100) ve F (%100) bulunmuştur.

Kömürlüoğlu ve ark. (2018), Gram negatif bakteriler için selektif besiyerinde üreme gösteren üreme gösteren idrar örneklerinin farklı antibiyotiklere direnç oranlarını disk diffüzyon tekniği ile saptamışlardır. Bu çalışmaya göre; *E.coli* suşlarının, en dirençli olduğu antibiyotikler AM (%68.9), SXT (%46.7), CRO (%31.5), en duyarlı olduğu antibiyotikler ise CN (%100), MER (%98.7), IMI (%98.4), AK (%83.9) ve TZP (%77.7), *Klebsiella spp*'nin en dirençli olduğu antibiyotikler AM (%100), CRO (%41.6) ve SXT (%38.6) iken en duyarlı olduğu antibiyotikler ise CN (%95.5), MER (%95), IMI (%95.5), FOX (%90.3), AK (%85), CIP (%83.6) ve TZP (%68.9), *Pseudomonas* türlerinin en duyarlı olduğu

antibiyotikler CN (%96.6), AK (%86), CAZ (%84.9), MER (%82.7), CIP (%79) ve TZP (%69.7) bulunmuştur. *Acinetobacter* türleri CN antibiyotiğine karşı %100 duyarlı bulunmuştur.

Şay Coşkun (2018), karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik dirençlerini araştırmıştır. Otomatize sistemlerle çalışarak elde ettikleri direnç oranları; GN (%77.2), AK (%70.9), CAZ (%95), CIP (%99.6), LEV (%100), CN (%0.4), TGC (%23.9), IMI (%100), MER (%100), TZP (%100) ve SXT (%84) bulunmuştur.

Kal Çakmaklıoğulları ve Kuru (2019), 2016-2018 yılları arasında hastanede yatan hastalardan izole ettikleri *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını otomatize sistemlerle değerlendirmişlerdir. 2016, 2017 ve 2018 yıllarının ayrı ayrı ve yılların ortalamaları bulunmuştur. Direnç ortalama değerleri; AK (%7), GN (%14), IMI (%22), MER (%23), CAZ (%26), TZP (%29) ve CIP (%30) bulunmuştur.

Şahin ve Altan (2019), çeşitli klinik örnekten izole ettikleri kinolonlara dirençli 153 *E. coli* suşunun, disk diffüzyon yöntemiyle bazı antibiyotiklere direnç oranlarını araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre direnç oranları; CIP (%100), norfloksasin (%100), LEV (%97.39), ofloksosin (%97.39), AK (%3.27), GN (%37.25), CAZ (%58.17), CRO (%62.75), IMI (%1.31), MER (%1.31), amoksisilin/klavulanik asid (%41.18), ampisilin/sulbaktam (%62.09), TZP (%17.659), CN (%2.61) ve TGC (%2.619) bulunmuştur.

Demirel (2019), çeşitli klinik örneklerden izole ettiği hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyon etkeni 1109 Gram negatif bakterinin (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*) antibiyotik direnç ve duyarlılık oranlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya göre, *E. coli* için en duyarlı antibiyotikler, MER (%98.3), TGC (%96.7), en dirençli antibiyotikleri ise AM (%42.4) ve sefuroksim (%66.2) bulunmuştur. *Klebsiella spp.* için en duyarlı antibiyotikleri AK (%95.2), MER (%92.6), IMI (%92), CN (%95.8), TGC (%96.7), en dirençli antibiyotikler ise sefuroksim aksetil (%60.1), CAZ (%61.4) bulunmuştur. *P.*

aeruginosa için en duyarlı antibiyotikler AK (%80.3), CIP (%77.4), CN (%94.7), en dirençli antibiyotikleri ise TZP (%54.8) bulunmuştur.

Şahin ve ark. (2019), hastane enfeksiyon etkeni *Acinetobacter* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarını otomatize sistemlerle çalışmışlardır. Çalışmalarında, *Acinetobacter spp.*'nin antibiyotik direnç oranları; CN (%2.9), TGC (%49.3), IMI (%97.1), MER (%97.7), ertapenem (%99.6), sefaperazon sulbaktam (% 96.2), CAZ (%98.9), sefepim (%99), AK (%89), GN (%95.8), netilmisin (%94.3), CIP (%98.8), LEV (%97.5), TZP (%98.1) ve SXT (%76.8) bulunmuştur.

Behçet ve arkadaşları (2019), hastanede yatan hastaların bazı klinik örneklerinden izole ettikleri *Acinetobacter baumannii* suşlarının farklı antibiyotiklere direnç oranlarını otomatize sistemler kullanarak belirlemişlerdir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre; direnç profili CN (%5.9), AK (%39.7), SXT (%73.5), GN (%81.6), MER (%82.4), IMI ve CIP (%83.1), CAZ (%83.8) ve TZP için (%85.3) saptanmıştır.

İğan ve Hancı (2020), 2014-2018 yıllarında yoğun bakım hastalarının idrar kültürlerinden izole ettikleri Gram negatif bakterilerin disk diffüzyon yöntemi kullanarak antibiyotik direnç oranlarını belirlemişlerdir. Çalışmalarında, *E. coli* için direnç oranları; AM (%78.8), F (%9.6), CIP (%44.2), GN (%28.8), CAZ (%57.7), AK (%11.5), IMI (%0), SXT (%19.2), TZP (%17.3) ve FOX (%40.4), *Klebsiella spp.* için direnç oranları; AM (%71.4), F (%25), CIP (%53.6), GN (%50), CAZ (%60.7), AK (%10.7), IMI (%0), SXT (%42.9), TZP (%39.3) ve FOX (%35.7), *P. aeruginosa* için direnç oranları; CIP (%14.3), GN (%14.3), CAZ (%42.9), AK (%7.1), IMI (%42.9) ve TZP (%14.3), *Acinetobacter spp.* için direnç oranları; CIP (%100), GN (%100), CAZ (%100), AK (%100), IMI (%100), SXT (%100) ve TZP (%100) bulunmuştur.

Karapınar ve ark. (2020), alt solunum yolları örneklerinden izole ettikleri *P. aeruginosa* 'nın antibiyotik direnç profilini disk diffüzyon yöntemi kullanarak incelemişlerdir. Çalışmalarında incelenen antibiyotiklere direnç oranları; MER (%25), IMI (%33), AK (%12), GN (%18), TZP (%10), CAZ (%13) ve CIP (%11)

bulunmuştur.

Nigiz (2020), yapmış olduğu bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettiği 300 adet *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* örneğinin farklı antibiyotiklere direnç oranlarını genel olarak; AK %3.3, GN %18.7, CAZ %26, CRO %34, MER %4.3, CIP %45.3, TGC %4, SXT %44.7, CN %7, fosfomisin %6.6 ve TZP %24 saptamıştır.

Tanrıverdi Çaycı ve ark. (2020), karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının 2015-2018 yılları arasındaki antibiyotik dirençlerini araştırmışlardır. Klinik örneklerden izole edilmiş toplam 11.264 Enterobacteriaceae üyesinin antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesinde Vitek 2 Kompakt (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemlerini kullanmışlardır. Çalışmalarında 11.264 Enterobacteriaceae üyesinden 518 (%4.59)'inin karbapenem dirençli olduğu belirlenmiş ve izolatlar arasında %71.43 ile *Klebsiella spp.* En baskın cins olarak belirlenmiştir. Elde ettikleri verilere göre karbapenem direnç sıklığının 2015'te %4.62 iken 2018'de %5.79 olduğunu belirlemişlerdir. *Klebsiella spp.*'nin ise, karbapenem direnç sıklığında 2018 yılında, 2017 yılına göre %6.34'lük bir artış olduğu ve diğer yıllarda ise küçük oranlarda azalmanın meydana geldiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç oranları CRO ve TZP (%99.72) saptanmıştır. *Enterobacter spp.*'de ise CRO (%100) en yüksek oranda direnç saptanırken, *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç oranı ise CAZ, CRO ve TZP (%100) saptanmıştır. Çalışmalarında, karbapenem dirençli suşların diğer antibiyotiklere direnç oranını incelediklerinde, kolistin karbapenem dirençli suşlarda oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Arıcı (2020), Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör uygulanan hastalardan alınan endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen Gram negatif suşların antibiyotik direnç oranlarını otomatize sistemler kullanarak belirlemiştir. İzole ettiği Gram negatif suşlardan *A.baumannii* için direnç oranları; AK (%63.8), CN (%0.8), MER (%93.8), IMI (%93.8), GN (%76.2), TZP (%97.6), CAZ (%97.7), CRO (%100), CIP (%96.9),

TGC (%5) ve SXT (%76.2), *P.aeruginosa* için direnç oranları; AK (%25.8), CN (%6.5), MER (%19.4), IMI (%26.7), GN (%32.3), TZP (%50), CAZ (%35.5), CIP (%48.4), TGC (%100) ve SXT (%100), *E.coli* için direnç oranları; AK (%1.9), CN (%1.9), MER (%7.5), IMI ve GN (%26.4), TZP (%35.8), CAZ (%60.4), CRO (%67.9), CIP (%73.6) ve SXT (%57.7), *K.pneumonia* için direnç oranları; AK (%19.1), CN (%14.6), MER (%29.2), IMI (%29.1), GN (%39.3), TZP (%46.1), CAZ (%58.4), CRO (%65.8), CIP (%56.2), TGC (%9.5) ve SXT (%44.3) bulunmuştur.

Avcıoğlu ve Behçet (2020), üriner sistem enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* izolatlarının farklı antibiyotiklere direnç oranlarını otomatize sistemlerle tespit etmişlerdir. Çalışmalarında *Escherichia coli* izolatlarının, antibiyotik direnç oranları; (%81) AM, (%18) GN, (%40) SXT, (%4) F, (%41) CIP, (%5) AK ve (%2) IMI bulunmuştur.

Duran ve ark. (2020), idrar örneklerinden izole ettikleri *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* suşlarının farklı antibiyotiklere direnç oranlarını otomatize sistemlerle saptadıkları çalışmalarında; *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinde direnç oranları sırasıyla şu şekildedir; CIP (%42.9) ve (%58.5), SXT (% 42.6) ve (% 53.3), CRO (% 38.5) ve (% 57.2), AM (% 64.7) ve (%0), AK (%3.7) ve (%19.4), GN (%24.7) ve (%39.2), IMI (%2.5) ve (%20.6), MER (%2.5) ve (%20.6), TZP (%16.2) ve (%49.7), F (%7.6) ve (%0).

Özekinci ve ark. (2020), 2015-2018 yılları arasında klinik örneklerden izole ettikleri *Acinetobacter baumannii* suşlarının farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarını otomatize sistemlerle çalışmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre direnç profili (yılların ortalaması); TZP (%83.5), CAZ (%81.6), MER (%81.7), CIP (%80.5), AK (%46.6), GN (%50.4), SXT (%59), TGC (%22) ve CN (%1.8) bulunmuştur. Ayrıca kolistin direncini 2015, 2016, 2017 ve 2018 yılları için sırasıyla %0.8, % 0, %2.9 ve %3.2, TGC direncini ise sırasıyla %23.5, %12.8, %18.9 ve %29.8 olarak belirlenmiştir.

Kamit ve Şener (2020), çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların dirençlerini araştırmışlardır. Farklı antibiyotiklere direnç oranları, *P.*

aeruginosa için; MER (%69), CAZ (%87.5), AK (%31), TPZ (%87.5) ve SXT (%62.5), *E. coli* için; MER (%0), CAZ (%92.5), AK (%54), TPZ (%92.5) ve SXT (%84.5), *K. pneumonia* için direnç oranları; MER (%31), CAZ (%92.5), AK (%54), TPZ (%92.5) ve SXT (%54), *A. baumannii* için direnç oranları; MER (%100), CAZ (%100), AK (%100), TZP (%100) ve SXT (%60) bulunmuştur.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na 11.12.2020 ve 25.01.2021 tarihleri arasında beyin cerrahi yoğun bakım, dahiliye yoğun bakım, reanimasyon, covid yoğun bakım, nöroloji servisi, dahiliye endokrinoloji servisi, genel cerrahi yoğun bakım, genel cerrahi servisi, cerrahi covid servisi, dahiliye hematoloji servisi, nöroloji yoğun bakım, çocuk solunum yolu enfeksiyon servisi, çocuk nöroloji servisi, çocuk yenidoğan yoğun bakım, çocuk yoğun bakım, ortopedi ve travmatoloji servisi, dahiliye onkoloji servisi, dahiliye ve hematoloji servisi, göğüs hastalıklar servisi, koroner yoğun bakım, plastik ve rekonstrüktif ünitelerinden gelen çeşitli muayene maddeleri incelemeye alınmıştır.

Muayene maddelerinden Gram negatif bakterilerin izolasyonu, tanınması ve hastane enfeksiyonu etkeni olduğu düşünülen Gram negatif izolatların antibiyotik dirençliliği test edilmiştir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'nden alınan örneklerin canlandırılması, Gram boyama ile boyanması, mikroskopik inceleme, tanınma, stok kültürlerin hazırlanması, antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması aşamalarında; Eosin methylene blue agar (EMB), Mueller-Hinton agar (MHA), Nutrient agar, Nutrient broth, otoklav, disk dispenser, Mac-Farland cihazı, Gram boyama seti, ışık mikroskobu, VITEK-II® Compact Bakteri Tanılama Sistemi (BioMerieux), VITEK-II Gram Negatif Bakteri İdentifikasyon Kartları, inkübatör ve temel laboratuvar sarf malzemeleri kullanılmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık test yöntemlerinden Disk diffüzyon yöntemi (Kirby Bauer Disk Diffüzyon Metodu) kullanılmış olup, etki mekanizmaları farklı 15 çeşit antibiyotik diski kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. Kirby Bauer disk diffüzyon yönteminde kullanılan antibiyotik diskleri.

Amikacin (AK)	Imipenem (IMI)
Ampicillin (AMP)	Meropenem (MRP)
Levofloxacin (LEV)	Piperacillin + Tazobactam (TZP)
Cefoxitin (FOX)	Trimethoprim-Sulfamethoxazole (SXT)
Ceftazidime (CAZ)	Gentamicin (GN)
Nitrofurantoin (F)	Tigecycline (TGC)
Ceftriaxone (CRO)	Kolistin (CT)
Ciprofloxacin (CIP)	

Çalışmada incelenen suşların antibiyotik direnç oranlarının araştırılması amacıyla kullanılan antibiyotik disklerinin (Bioanalyse) grup, etken madde ve etki mekanizmalarına göre dağılımını gösteren tablo aşağıdadır.

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin grup, etken madde ve etki mekanizmalarına göre dağılımı.

Antibiyotik	Kısaltma	Etken Madde Miktarı (µg)	Grubu	Etki Mekanizması
Cefoxitin	FOX	30	Sefalosporin 2. kuşak	Bakteri Hücre Duvar Sentezini Bozan ve Litik Enzimleri Aktive Eden Beta-laktam Antibiyotikler
Ceftazidime	CAZ	30	Sefalosporin 3. kuşak	
Ceftriaxone	CRO	30	Sefalosporin 3. kuşak	
Imipenem	IMI	10	Karbapenem	
Meropenem	MRP	10	Karbapenem	
Ampicillin	AMP	10	Aminopenisilin	
Piperacillin+ Tazobactam	TZP	110 (100+10)	Beta-laktamaz İnhibitörü ile kombine penisilin	Anti Metabolik Etki Gösterenler
Trimethoprim Sulfametho-Xazole	SXT	25	Sülfonamid	
Amikacin	AK	30	Aminoglikozit	Ribozomlarda Protein Sentezini
Gentamicin	GN	10	Aminoglikozit	
Tigecycline	TGC	15	Glisilsiklin	

Nitrofurantoin	F	300	Nitrofurantoin	İnhibe Edenler
CiprofloXacin	CIP	5	Kinolon	Bakteri Genetik Materyali Üzerine Etki Gösterenler
Levofloxacin	LEV		Kinolon	
Colistin	CT	10	Polimiksin E	Bakteri Dış Membran Yapısını Bozanlar

3.2. Metod

Bu çalışma da test basamakları aşağıdaki şekilde yürütülmüştür:

- I. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'ndan alınan numuneler EMB agar besiyerine ekilerek Gram negatif bakteriler izole edilmiştir.
- II. İzole edilen Gram negatif bakterilere Gram boyama yapılmış, mikroskopik incelemelerle bakterilerin Gram özelliği teyid edilmiştir.
- III. Gram negatif bakteriler tür düzeyinde VITEK-II bakteri tanılama sistemi kullanılarak tanılanmış ve isolatların saf kültürleri hazırlanarak +4°C'de saklanmıştır.
- IV. İncelenmiş muayene maddelerinde Gram negatif 4 önemli patojen tür tanılanmıştır. Bunlar; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* bakterileri olup her bir isolatın disk diffüzyon yöntemiyle 15 farklı antibiyotiğe duyarlılıkları saptanmıştır.

3.2.1. Bakteri İzolasyonu

Merkez laboratuvarına farklı kliniklerden gönderilmiş muayene maddeleri Gram negatif bakterilerin üremesi için uygun bir besi yeri olan EMB (Oxoid 802369, İngiltere) agar besiyerine azaltma metoduyla ekilmişler ve 36 °C'de 18-24

h inkübe edilmişlerdir (Bayram Abiha, 2013; Demirel, 2019).

EMB Agar: Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose Agar: In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde, Enterobacteriaceae familyasının patojen üyeleri ve koliform grup bakteriler için selektif katı besiyeri olarak kullanılır. Besiyerindeki boyalar, başta Gram pozitif bakteriler olmak üzere refakatçi floranın gelişimini baskılar. Bu besiyeri, bileşimindeki laktoz ve sakkaroz nedeni ile asıl olarak her iki karbohidrat bakımından da negatif olan *Salmonella* ve *Shigella* 'nın ayrımı için geliştirilmiş olmakla beraber, yaygın olarak koliform grup bakteri sayımında ve *E. coli* tanımlanmasında kullanılmaktadır. 35-37 °C'de 24 saat inkübasyon sonunda saydam, amber renkli koloniler *Salmonella* ve *Shigella* gibi laktoz ve sakkaroz negatif bakterileri, menekşe renkli ve yansıyan ışıqla yeşilimsi metalik parlak görülen koloniler *E. coli* 'yi, pembe-menekşe renkli, mukoid, gri kahverengi merkezli koloniler *Enterobacter*, *Klebsiella* ve diğer koliformları gösterir. Metalik parlaklığın izlenebilmesi için sürme ya da yayma yöntemi ile ekim yapılmalıdır.

Çizelge 3.3. EMB Agar için kalite kontrol.

Test Mikroorganizmalar	Gelişim	Koloni rengi	Metalik
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	iyi/ çok iyi	menekşe	+
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11775	iyi/ çok iyi	menekşe	+
<i>Escherichia coli</i> 194	iyi/ çok iyi	menekşe	+
<i>Escherichia coli</i> ATCC 23716	iyi/ çok iyi	menekşe	+
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	iyi/ çok iyi	menekşe	+
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	orta/ çok iyi	pembe, ortası koyu	+ / –
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	iyi/ çok iyi	renksiz, şeffaf	–
<i>Shigella flexneri</i> ATCC 12022	iyi/ çok iyi	renksiz, şeffaf	–
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	yok/ az		–
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	orta/ çok iyi	pembe, ortası koyu	+ / –

(www.mikrobiyoloji.org, erişim tarihi 6.02.2022)

EMB Bileşimi	g/L
Pepton	10
K ₂ HPO ₄	2
Laktoz	5
Sukroz	5
Eosin Y Yellowish	0,4
Methylene Blue	0,07
Agar agar	13,5

Dehidre formdaki besiyeri firmanın önerdiği şekilde hazırlanarak 121°C’de 1,2 atm basınçta 15 dk otoklavda steril edilmiştir. 15-18 ml miktarlarda (yaklaşık kalınlığı 4 mm olacak şekilde) 90 mmx15 mm’lik plastik petri kutularına dağıtılmış ve kullanılıncaya kadar +4°C de buz dolabında saklanmıştır (Demirel, 2019).

3.2.2. Gram Boyama

EMB agar besiyerinde üreyen ve Gram negatif olarak belirlenmiş koloniler Gram boyama metodu ile boyanarak, bakterilerin Gram reaksiyonları ve hücre morfolojileri ışık mikroskobu ile (40x ve 100x) incelenmiştir (Müderriş ve ark., 2020).

3.2.3. İzolatların Tanınması (İdentifikasyon)

EMB agar besiyerinde üreyen tek koloniler saf kültür olarak üretilmek amacıyla nutrient broth besiyerine ekilmiş, 37 °C’de 24 h üretilmişlerdir. Sıvı besiyerinde üretilen izolatlar, nutrient agar besiyeri kullanılarak, stok kültürler hazırlanmış ve kullanılıncaya dek +4 °C’de buzdolabında saklanmışlardır. Nutrient broth ve Nutrient agar besiyerleri üretici firmanın önerdiği şekilde hazırlanarak, bakterilerin üretilmesi, stok kültür hazırlanması ve tanılama testleri amacıyla üretim aşamalarında kullanılmıştır (Aydın Çakır, 2007).

EMB agar besiyerinde Eosin Y ve metilen mavisi boyaları bulunduğundan

bu boyalar Gram pozitif bakterileri inhibe eder. *E. coli* ve *K. pneumoniae*, laktoz fermantasyonu yapan koliform bakteriler olduğu için EMB agar besiyerindeki koloni renklerinden, metalik görünümünden, mukoid yapıdan kolaylıkla ayırt edilmiştir. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* laktoz fermantasyonu yapmadıkları için koloniler EMB agarda şeffaf görünümlüdür. Ayrıca *Pseudomonas aeruginosa* da halka halka yayılım göstermesi ile karakterizedir. EMB agarda koloni morfolojilerine göre ön tanılama yapılmış her izolat için IMVIC testleri (Takçı ve ark., 2020) uygulanmıştır. EMB agarda üreme davranışları (koloni morfolojisi), Gram boyanma davranışları ve mikroskopik inceleme, IMVIC testleri ile izolatlar tanılanmış ancak kesin tanılama amacıyla VITEK-II-2 ® Compact Bakteri Tanılama Sistemi kullanılmıştır.

Bakterilerin tanılanması amacıyla EMB agar besiyerinde tek koloni şeklinde üremiş ve stok kültürleri hazırlanmış izolatların nutrient broth besiyerinde taze kültürleri hazırlanmıştır (36 °C de 18 saat inkübasyon). 18 saatlik taze kültürler nutrient agar a çizgi metoduyla ekilerek, tekrar 18 h inkübe edilmiştir. Her bir izolat için, katı besiyerinden öze ile alınan bakteri kültürü steril serum fizyolojik ile sulandırılmış, vortex ile homojenize edilmiş ve McFarland cihazı ile yoğunluk 1,8'e ayarlanmıştır. Daha sonra VITEK-II bakteri tanılama sisteminde Gram negatif bakteriler için BioMerieux tarafından üretilmiş GN kartlar kullanılarak bakterilerin tanılanması için ekipmana örnekler yüklenmiş ve 24 saat sonra sistemden sonuçlar alınmıştır.

Her bir izolat için nutrient agar besiyeri kullanılarak eğik katı stok kültürler hazırlanmıştır (Aydın Çakır, 2007).

3.2.4. Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi

Bu çalışmanın temel amacı hastane enfeksiyonu etkeni bazı Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin saptanması gerçeğinden hareketle, tüm izolatların kliniklerde yaygın/yoğun olarak kullanılan 15 farklı antibiyotiğe karşı duyarlılıkları test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi için disk diffüzyon yöntemi

ve bu yöntemin uygulanması aşamasında MHA besiyeri (bioMerieux 824574001, Fransa) kullanılmıştır (Kamışlı, 2014).

Nurtient agar'da üretilen izolatlardan öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde vortex aracılığı ile homojenize edilen örnekler McFarland cihazı ile 0,5 yoğunluğa ayarlanmıştır. Örnekler Mueller-Hinton agar besiyerine yayma ekim yöntemiyle yayılmış, disk dispenser kullanılarak antibiyotik diskleri agar yüzeyine yerleştirilmiştir. Örnekler 37 °C'de 24 h inkübe edilmiştir (Derin, 2010; Abiha, 2013). İnkübasyonu takiben petri kutuları her bir izolat için incelenmiş ve antibiyotik diskleri etrafında eğer inhibisyon zonu oluşmuş ise zon çapları bir cetvel ile ölçülmüş ve not edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan antibiyotikler için oluşturulmuş antibiyotik duyarlılık zon tablosu CLSI standartlarına göre hazırlanmıştır. Sonuçlar bu tabloya göre yorumlanmış ve izolatların test edilen antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık oranları değerlendirilmiştir (Derin, 2010).

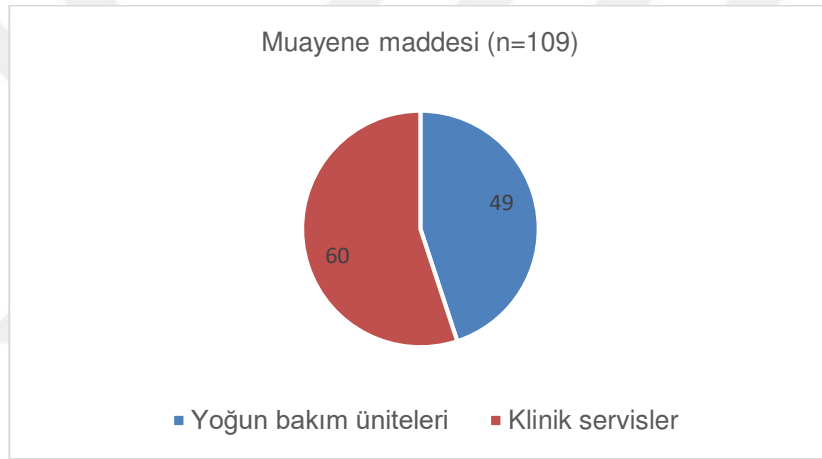


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Materyal Çeşitliliği ve İdentifikasyon Bulguları

Antimikrobiyal direnç (AMR) klinik izolatlar arasında ortaya çıkan, sürekli olarak izlem gerektiren modern tıptaki en ciddi tehditlerden biridir.

Bu çalışmaya dahil edilmiş muayene maddelerinin 60 tanesi yoğun bakım ünitelerinden, 49 tanesi diğer kliniklerden alınan örneklerden oluşmaktadır (Şekil 4.1).

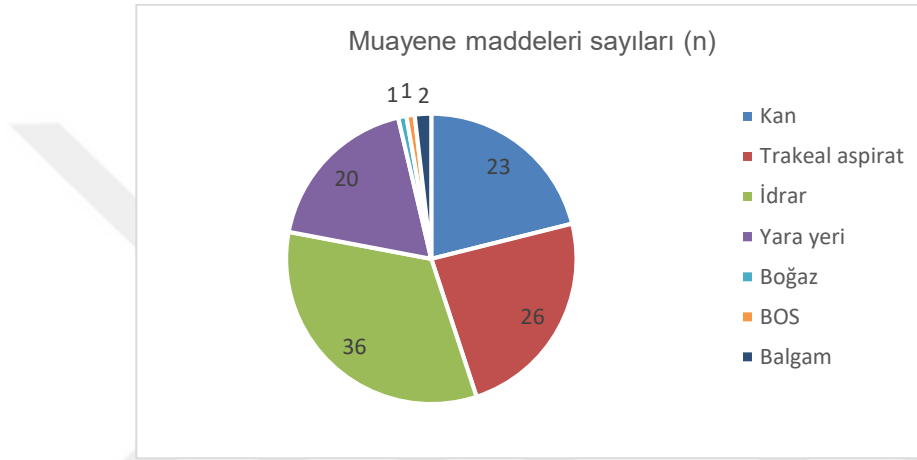


Şekil 4.1. Muayene maddelerinin yoğun bakım ve diğer klinikler özelinde dağılımı (n=109).

Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen muayene maddelerinin alındığı bölgeler.

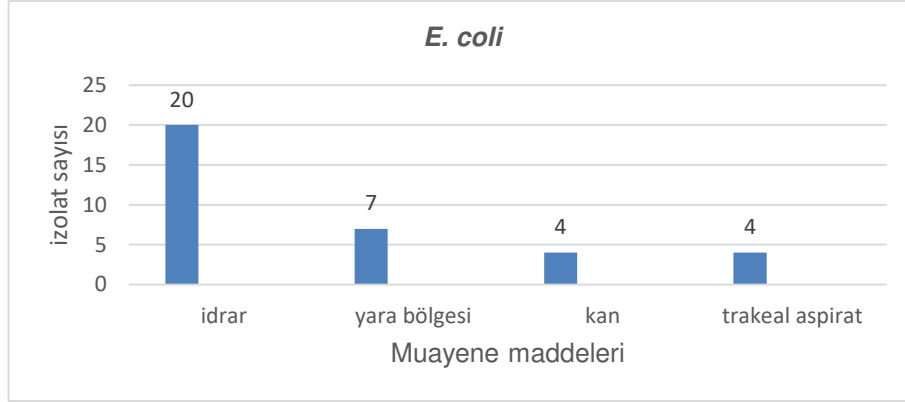
Muayene maddesi	Örneklem sayısı	Dağılım (%)
İdrar	36	33,02
Trakeal aspirat	26	23,85
Kan	23	21,10
Yara bölgesi	20	18,34
Balgam	2	1,83
Boğaz	1	0,91
BOS	1	0,91

Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2’de görüldüğü gibi bu çalışma özelinde hastane enfeksiyonu düşünülen hastalardan en fazla (%33,02) idrar örneği ve sırasıyla trakeal aspirat (%23.85), kan (%21,10), yara bölgesi (18,34), Balgam (%1,83) boğaz sürüntüsü (%0,91) ve BOS (%0,91) örnekleri incelenmek üzere laboratuvara gönderilmiştir.



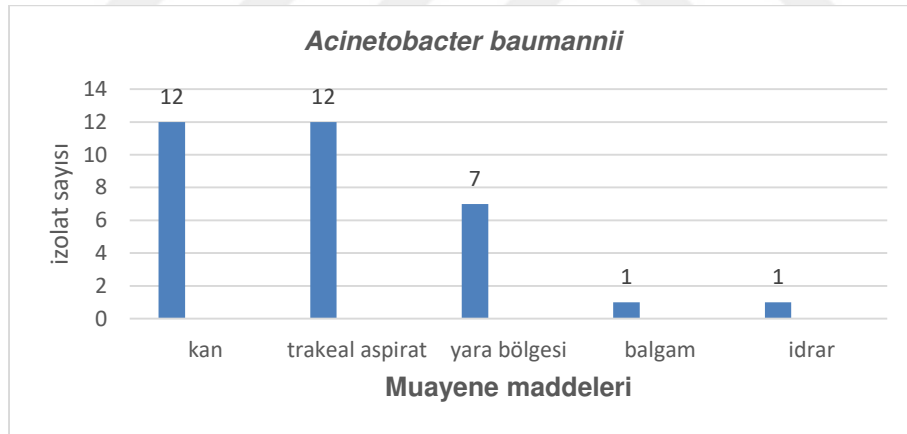
Şekil 4.2. Laboratuvara gönderilen muayene maddelerinin sayı ve numune tipleri.

Merkez laboratuvarına gönderilen örneklerden Gram negatif bakterilerin izolasyonu ve identifikasyonu amacıyla klasik yöntemler; EMB agarda üreme davranışı, Gram boyanma davranışı, mikroskopik inceleme ile hücre morfolojileri, biyokimyasal testler (IMVIC serisi) ve son olarak VITEK-II otomatize bakteri tanılama sistemi (BioMerieux) kullanılmıştır. Örneklerden dört Gram negatif bakteri türü tanılanmıştır ve bunlar; *Escherichia coli* (n:35), *Acinetobacter baumannii* (n:33), *Klebsiella pneumoniae* (n:29) ve *Pseudomonas aeruginosa* (n:12) şeklindedir (şekil 4.7). Elde edilen sonuçlara göre bu araştırmada hastane enfeksiyonu etkeni %32,1 oranında *E. coli* ile en baskın tür olarak saptanmıştır. Diğer türler; *Acinetobacter baumannii* (%30.2) *Klebsiella pneumoniae* (%26.6), *Pseudomonas aeruginosa* (%11) olarak tanılanmıştır.



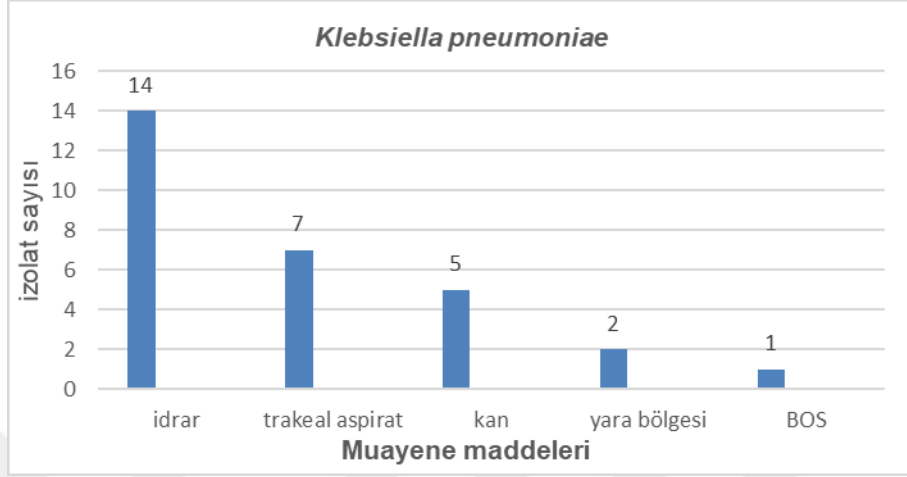
Şekil 4.3. Tanılanmış *E. coli* suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.

Grafikte görüldüğü gibi *E. coli* en fazla idrar örneğinden izole edilmiştir. Yara bölgesinden alınan 7 örnekte, 4 kan ve 4 trakeal aspirat örneğinde *E. coli* izole edilmiştir.



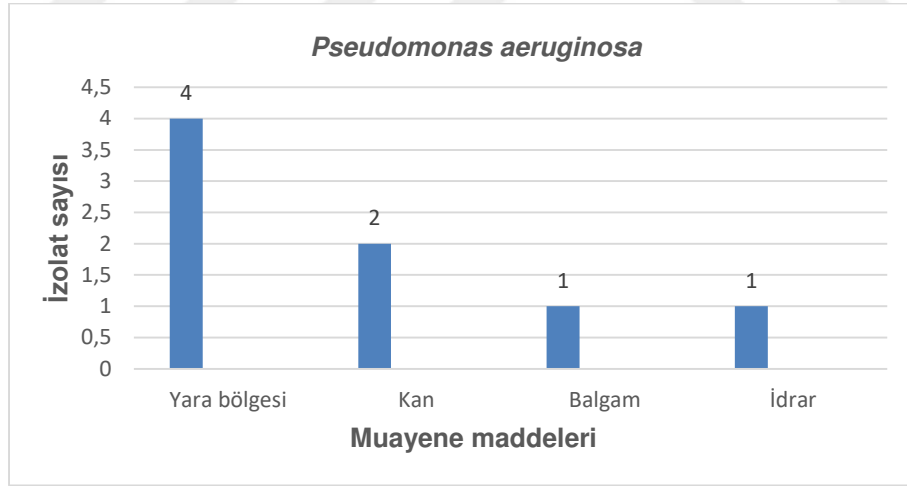
Şekil 4.4. *Acinetobacter baumannii* suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.

Grafikte görüldüğü gibi *A. baumannii* en fazla kan ve trakeal aspirat numunelerinden izole edilmiş, yara bölgesinden alınan yedi örnekte, bir balgam ve bir idrar örneğinde saptanmıştır.



Şekil 4.5. *Klebsiella pneumoniae* suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.

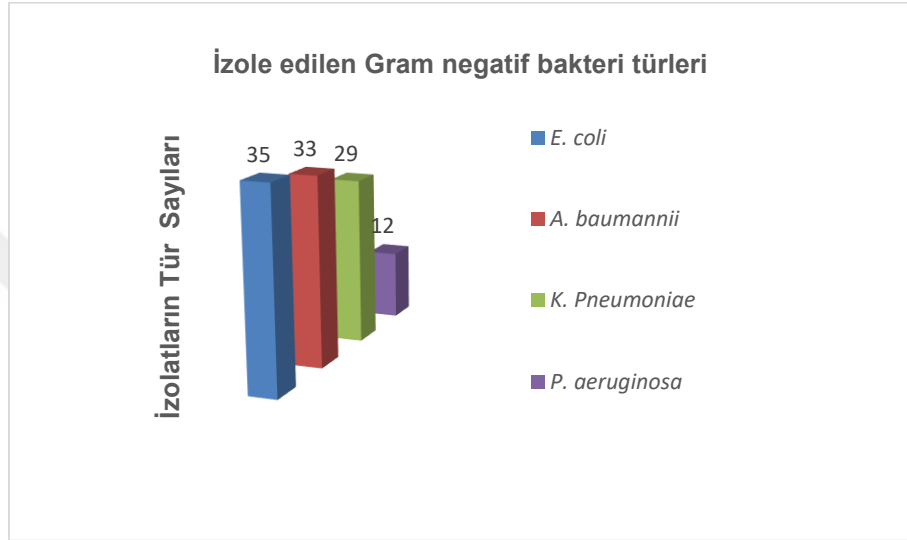
Grafikte görüldüğü gibi *Klebsiella pneumoniae* en fazla idrar örneğinden izole edilmiştir. Trakeal aspiratdan alınan 7 örnekte, 5 kan, 2 yara bölgesi ve 1 BOS örneğinden *Klebsiella pneumoniae* izole edilmiştir.



Şekil 4.6. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının muayene maddelerine göre dağılımı.

Çalışmada toplam 12 *Pseudomonas aeruginosa* suşu izole edilmiş ve tanılanmıştır. Bu izolatların 4 tanesi yara bölgesinden, 2 tanesi kandan, 1 tanesi balgam ve bir tanesi de idrar örneğinden izole edilmiştir. Çukurova Üniversitesi

Balcalı Hastanesinde tedavi alan ve hastane enfeksiyonu tanısı almış, bu araştırmaya dahil edilen hastalarda *Pseudomonas aeruginosa*'nın en fazla yara bölgesinde ürettiği saptanmıştır.



Şekil 4.7. İzole edilen Gram-negatif bakteri türleri ve sayısal dağılımı.

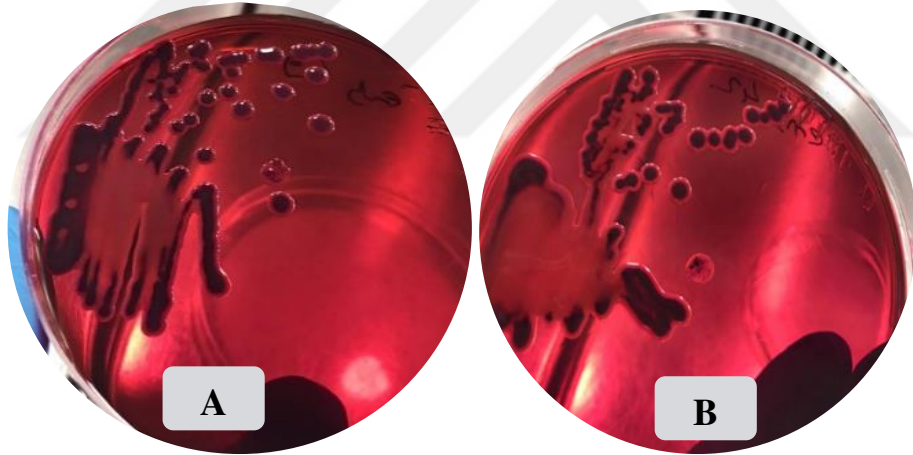
Şekil 4.7.'de 11.12.2020 ve 25.01.2021 tarihleri arasında 109 muayene maddesinden izole edilmiş ve tanılanmış Gram-negatif bakteri türleri ve sayıları görülmektedir. Söz konusu tarihler arasında ve incelenen 109 muayene maddesinde 35 izolat ile en fazla *E. coli* (%32,11), 33 izolat ile *E. coli*'yi takiben *A. baumannii* (%30,27), 29 izolat ile *K. pneumoniae* (%26,6) ve 12 izolat ile en düşük *P. aeruginosa* (%11) saptanmıştır. Bu sonuçlara göre çalışmayı kapsayan dönem ve incelenen numuneler için hastane enfeksiyonu etkenleri arasında en baskın *E. coli* bulunmuştur.

Kılınç ve arkadaşlarının, 2015 yılında yayınladıkları çalışmaya göre; kan örneklerinden izole edilen Gram negatif bakteriler arasında en sık görülenler sırasıyla *E. coli* (%32,1), *Acinetobacter* spp. (%26,1), *K. pneumoniae* (%17,1) ve *P. aeruginosa* (%9,5) şeklindedir. Bu çalışma sadece kan örnekleri özelinde olsa da hastane enfeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerin tür bakımından ve oransal

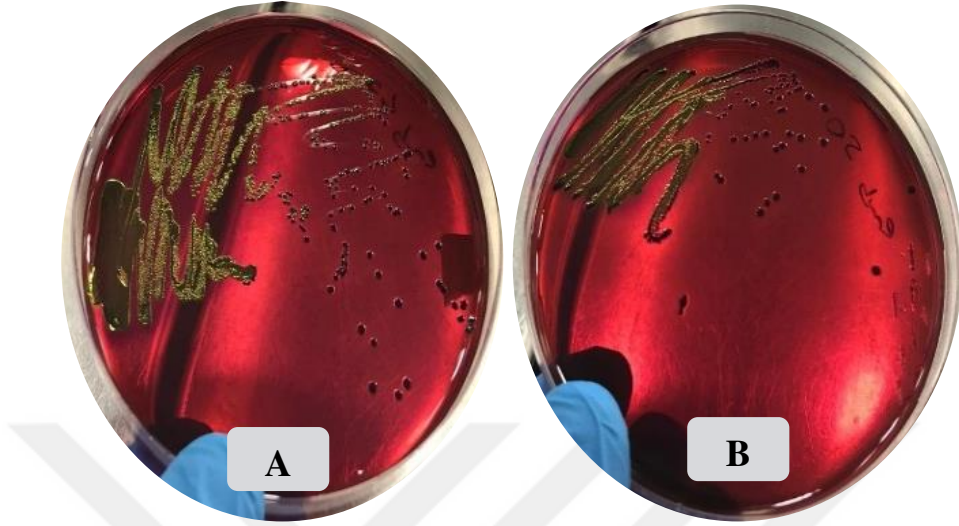
olarak görülme sıklığı bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Demirel'in 2019 yılında yayınlanmış bir çalışmasında hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profilleri araştırılmış ve çalışmaya dahil edilmiş 1109 bakteri dağılımı sırasıyla; *Escherichia coli* (%50,9), *Klebsiella spp.* (%14,2), *Proteus spp.* ve *Enterobacter spp.* olmak üzere dört farklı Enterobacteriaceae türü ve *Pseudomonas aeruginosa* (%4,6) şeklinde saptanmıştır. Yine bu çalışmada baskın türün *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*'nın en düşük bulunduğu gözlenmiştir.

Farsak Orak (2005) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Birimi'ne 29.05.2003-30.09.2004 tarihleri arasında gönderilen 93 hastaya ait 115 örnekte hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni 68 *Escherichia coli* ve 47 *Klebsiella spp.* suşu izole edildiğini bildirmiştir.



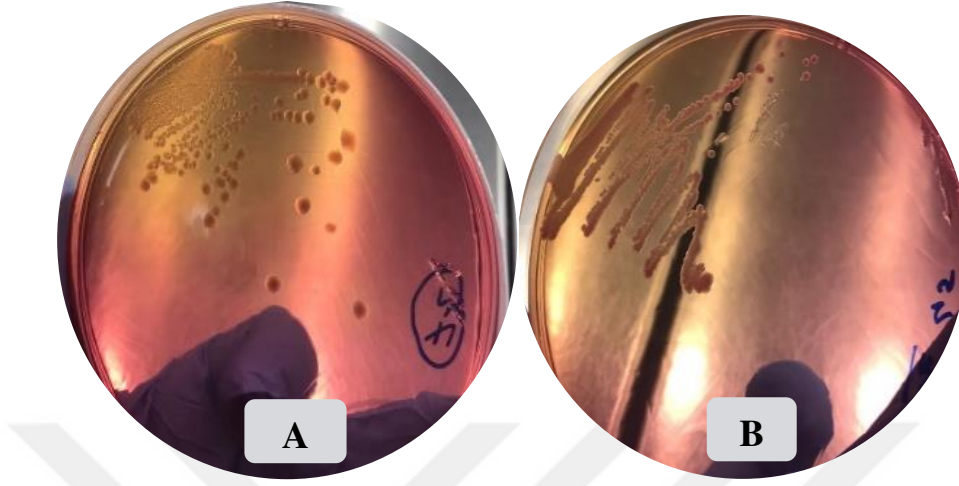
Şekil 4.8. A: *Klebsiella pneumoniae*'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü
B: *Klebsiella pneumoniae*'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü



şekil 4.9. A: *Escherichia coli*'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü
B: *Escherichia coli*'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü



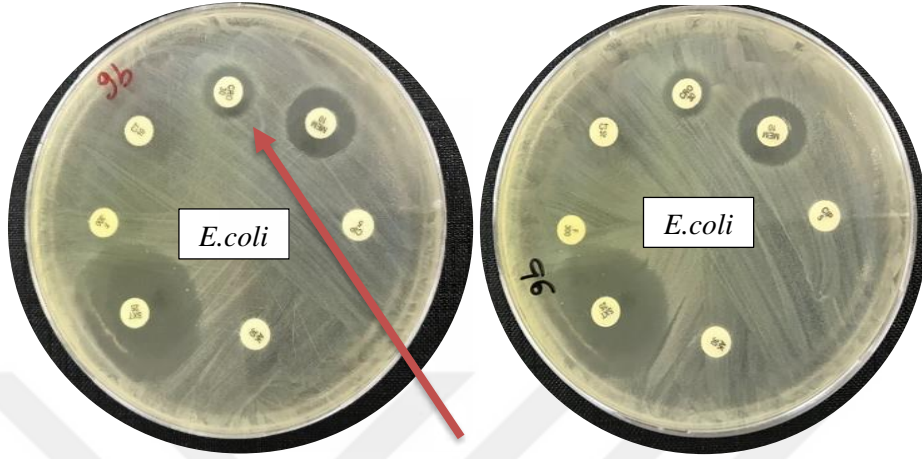
şekil 4.10. *Pseudomonas aeruginosa* 'nın EMB agar besiyerindeki görüntüsü.



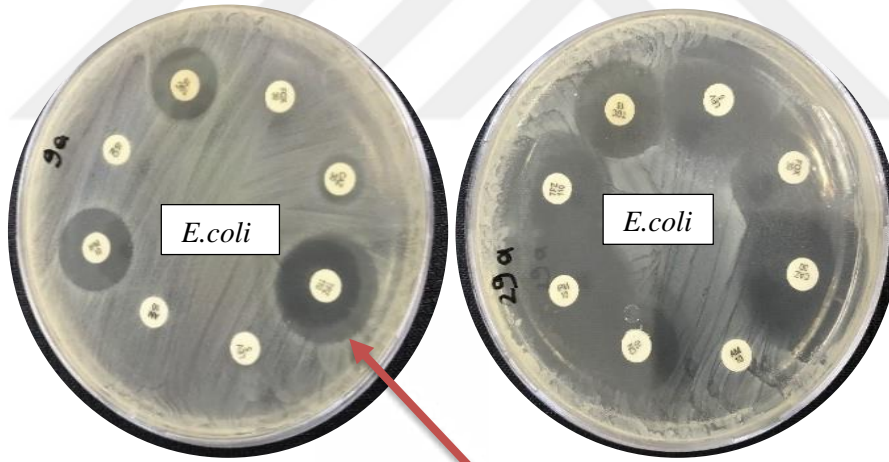
Şekil 4.11. A: *Acinetobacter baumannii* 'nin EMB agar besiyerindeki görüntü
B: *Acinetobacter baumannii* 'nin EMB agar besiyerindeki görüntüsü

4.2. Kirby Bauer Disk Diffüzyon Yöntemi ile Antibiyotik Dirençliliğinin Araştırılmasına Yönelik Bulgular

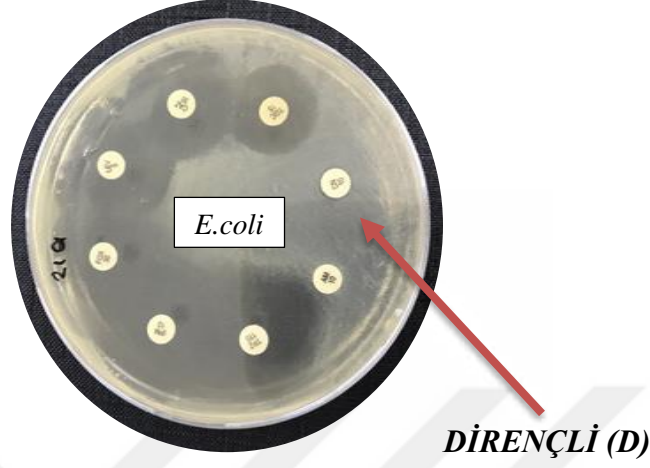
Bu çalışmada izole edilen ve tür düzeyinde tanılanmış 109 bakteri izolatu Mueller-Hinton agar ve 15 farklı antibiyotik diski kullanılarak izolatların antibiyotiklere karşı davranışları incelenmiştir. Bakteriler Müller-Hinton agara yayma metodu ile (0,5 MacFarland yoğunluğunda) ekilmiş, diskler yerleştirilmiş ve 24 saat sonra disklerin çevresinde bakteri üreme ve inhibisyon zonları kontrol edilmiştir. Disklerin çevresinde görülen inhibisyon zonları ölçülerek (Şekil 4.12) sonuçlar kaydedilmiş (Çizelge 4.2, Çizelge 4.3, Çizelge 4.4, Çizelge 4.5) ve standart tablo (Bioanalyses Yorumlama Standartları tablosu; Çizelge 4.6) ile kıyaslanarak yorumlanmıştır.



ORTA HASSAS (OH)



HASSAS (H)



Şekil 4.12. Kirby Bauer disk diffüzyon yöntemi ile antibiyogram testi için örnek görüntüler.

Çizelge 4.2. 35 *E. coli* suşu ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları(mm).

SUŞ NO	AK	AM	TZP	FOX	CAZ	CRO	MRP	IMI	GN	CIP	SXT	F	LEV	TGC	CT
1	17	9	24	26	17	15	30	30	16	18	-	22	18	19	20
2	17	-	26	26	24	15	26	30	-	26	14	21	28	19	14
3	17	-	16	26	24	11	26	26	16	-	26	22	11	19	15
4	17	-	22	24	26	26	30	26	16	22	26	22	21	20	23
5	17	12	22	16	16	19	26	26	9	18	-	22	18	16	14
6	17	-	22	26	24	28	28	26	16	20	26	22	22	19	15
7	20	-	21	20	16	10	26	24	18	17	12	17	20	12	13
8	17	-	24	8	9	15	26	22	17	20	-	24	21	20	15
9	17	-	20	16	25	24	30	26	9	15	-	19	10	19	15
10	19	-	15	22	15	10	24	26	12	-	12	24	10	19	15
11	17	-	26	17	24	12	34	32	17	-	-	12	-	22	15
12	-	-	11	-	-	-	14	12	-	18	-	20	30	19	14
13	17	-	26	22	17	9	26	26	10	-	26	20	13	19	15
14	20	-	24	26	13	-	30	26	15	22	26	24	22	15	22
15	17	-	22	26	14	10	32	28	15	18	-	24	-	19	15
16	22	-	20	22	10	-	30	26	16	15	-	22	-	19	16

17	18	-	26	-	-	13	36	30	20	36	-	26	28	20	20
18	-	-	15	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	15	19
19	20	-	28	-	20	36	38	30	18	36	-	28	30	20	25
20	23	17	30	26	10	13	36	32	20	25	24	26	25	20	20
21	26	16	21	30	36	26	36	36	26	12	-	30	26	26	20
22	22	20	26	18	15	13	36	30	16	-	-	26	26	20	17
23	28	22	32	30	15	12	46	37	22	26	-	40	26	26	25
24	20	12	15	9	-	10	22	25	20	-	-	25	10	19	20
25	20	20	20	26	17	14	30	25	20	20	-	26	22	20	20
26	17	-	12	-	-	-	22	20	20	-	-	25	-	15	15
27	22	-	32	28	24	20	38	36	18	-	36	30	15	19	18
28	20	20	30	26	30	30	36	36	20	26	30	30	30	19	15
29	20	-	30	28	28	26	36	30	26	-	28	26	11	23	16
30	21	-	26	25	25	15	36	25	-	26	-	18	25	13	16
31	20	26	26	36	30	36	30	32	20	30	30	26	30	20	17
32	20	-	30	26	17	11	32	30	-	-	-	25	9	20	16
33	17	8	26	18	26	9	30	30	15	-	26	20	16	20	18
34	18	-	26	10	17	28	30	30	15	25	16	24	24	19	15
35	15	-	24	16	12	-	30	30	12	-	-	26	-	20	17

Çizelge 4.2’de görüldüğü üzere 35 *E. coli* suşunun zon çapları ölçülmüş (mm) ve sonuçlar kaydedilmiştir. Etrafında zon çapı oluşmamış antibiyotikler ‘-’ ile gösterilmiş ve Dirençli (D) olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.3. 29 *K. pneumoniae* ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).

SUŞ NO	AK	AM	TZP	FOX	CAZ	CRO	MRP	IMI	GN	CIP	SXT	F	LEV	TGC	CT
1	20	12	13	-	-	18	24	24	20	16	-	14	16	14	24
2	17	-	11	18	16	-	12	18	15	-	20	-	-	15	13
3	12	-	11	9	15	-	13	17	14	-	-	-	-	15	22
4	18	-	9	8	16	-	11	19	18	-	18	8	7	14	14
5	20	-	-	12	-	7	24	25	26	15	16	14	12	11	13
6	21	8	14	24	-	-	20	26	11	19	-	17	24	19	14
7	16	-	11	9	17	8	14	19	17	-	21	10	-	16	12
8	18	-	22	22	22	10	26	26	17	18	-	17	24	19	15
9	18	-	22	18	20	18	26	27	12	-	-	14	-	22	15
10	20	-	13	22	12	-	20	20	-	15	-	16	24	19	14
11	17	-	20	18	16	10	25	22	12	20	16	13	22	15	12
12	9	-	15	12	18	-	22	18	16	-	8	8	8	14	15
13	17	-	22	22	17	10	24	22	9	18	8	17	21	14	15
14	14	-	10	-	-	9	9	8	16	10	22	9	-	17	18
15	28	-	25	-	19	-	22	30	-	20	-	-	16	10	15
16	25	-	22	26	10	-	30	30	20	-	-	20	13	16	20
17	20	-	15	15	20	-	15	25	20	-	20	10	-	14	15
18	16	10	13	10	20	-	12	19	30	-	20	10	-	20	15
19	30	10	30	30	18	12	46	32	7	20	-	20	27	16	15
20	19	-	15	-	17	-	12	19	17	-	17	10	-	14	16
21	20	-	26	20	15	10	26	34	20	22	17	18	22	15	16
22	16	-	13	-	20	-	12	19	18	-	16	9	-	15	15
23	17	-	26	23	15	9	28	26	20	22	15	20	22	15	15
24	17	-	25	10	10	9	26	26	20	20	10	14	20	17	15
25	12	-	13	9	20	-	15	16	16	-	-	9	10	20	15
26	20	-	27	25	12	10	30	30	13	18	10	26	20	18	17
27	12	-	14	8	20	10	15	20	10	-	16	9	-	17	15
28	11	-	17	10	20	10	15	22	15	-	17	8	-	17	15
29	20	-	24	14	24	25	10	16	15	13	16	14	12	19	15

Çizelge 4.3’de görüldüğü üzere 29 *K. pneumoniae* suşunun zon çapları ölçülmüş (mm) ve sonuçlar kaydedilmiştir. Etrafında zon çapı oluşmamış antibiyotikler “-” ile gösterilmiş ve Dirençli (D) olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.4. 33 *A. baumannii* ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).

SUŞ NO	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	-	-	12	-	-	-	10	15	-	-	-	-	-	11	16	
2	17	-	26	15	-	17	25	22	12	-	-	10	-	14	19	
3	-	-	9	-	-	-	7	13	-	-	-	-	9	10	18	
4	-	-	12	-	8	-	8	13	12	-	20	-	-	12	16	
5	-	-	10	-	7	-	8	15	-	-	-	9	-	11	15	
6	-	-	12	-	-	-	-	13	-	-	-	-	10	12	15	
7	-	-	12	-	8	-	8	13	-	-	20	-	-	11	15	
8	-	-	10	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	12	16	
9	-	-	15	-	16	15	9	15	-	-	17	-	13	12	14	
10	-	-	15	-	12	-	-	13	-	-	-	-	-	14	15	
11	-	-	12	-	-	-	-	13	-	-	20	-	-	11	13	
12	17	15	24	-	24	26	26	30	18	15	16	9	8	16	20	
13	18	-	13	-	12	13	11	15	19	-	-	9	8	15	15	
14	-	-	12	-	-	-	-	12	-	-	20	9	-	10	15	
15	8	-	13	-	9	-	12	15	14	-	-	-	-	13	14	
16	-	-	14	-	10	-	12	15	-	-	-	-	-	13	16	
17	-	-	15	-	10	-	-	13	-	-	-	-	-	13	15	
18	24	-	25	-	10	-	30	30	19	25	-	26	26	18	18	
19	22	-	15	-	-	-	13	22	-	-	-	-	8	15	23	
20	20	-	17	-	10	-	15	23	-	-	-	-	13	15	18	
21	-	-	17	-	12	-	-	13	-	-	-	-	-	20	20	
22	-	-	15	-	12	-	14	20	-	-	-	-	-	16	17	
23	-	-	15	-	17	-	-	-	-	-	-	-	-	15	10	
24	25	-	13	-	13	-	13	15	-	-	-	-	-	14	18	
25	-	-	15	-	-	-	12	20	-	-	-	-	18	15	20	
26	-	-	12	-	10	-	-	12	-	-	-	-	-	12	20	
27	22	-	14	-	10	-	12	13	-	-	-	-	-	15	16	
28	20	-	13	-	10	-	12	13	-	-	-	-	10	13	15	
29	-	-	10	-	-	-	9	13	-	-	-	-	10	15	20	
30	-	-	13	-	-	-	-	12	11	-	12	-	-	12	17	
31	25	-	11	-	10	-	-	15	12	-	-	-	9	11	15	
32	20	-	12	-	8	-	10	15	12	-	-	-	-	15	17	
33	20	-	12	-	8	-	10	20	12	-	-	-	-	13	17	

Çizelge 4.4’de görüldüğü üzere 33 *A. baumannii* suşunun zon çapları ölçülmüş (mm) ve sonuçlar kaydedilmiştir. Etrafında zon çapı oluşmamış antibiyotikler “-” ile gösterilmiş ve Dirençli (D) olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.5. 12 *P. aeruginosa* ve antibiyogram sonucu oluşan zon çapları (mm).

SUŞ NO	AK	AM	TZP	FOX	CAZ	CRO	MRP	IMI	GN	CIP	SXT	F	LEV	TGC	CT
1	-	-	20	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	9	15
2	-	-	22	-	14	-	-	-	-	-	-	-	14	10	16
3	18	-	28	-	26	22	36	28	17	28	8	-	26	10	15
4	25	-	28	-	26	25	30	28	16	36	-	-	28	12	14
5	30	-	38	-	30	28	16	16	46	46	-	-	40	12	20
6	26	-	30	-	26	15	32	30	18	36	-	-	32	11	18
7	14	-	22	-	-	-	-	-	12	-	-	-	-	-	17
8	15	-	17	15	-	-	-	-	-	-	-	-	10	13	20
9	13	-	26	-	11	12	15	15	30	30	-	-	25	12	18
10	25	-	20	-	20	-	12	10	36	36	-	-	35	10	20
11	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	13	20
12	14	-	17	-	-	-	-	11	10	10	-	-	-	15	18

Çizelge 4.5’de görüldüğü üzere 12 *P. aeruginosa* suşunun zon çapları ölçülmüş (mm) ve sonuçlar kaydedilmiştir. Etrafında zon çapı oluşmamış antibiyotikler “-” ile gösterilmiş ve Dirençli (D) olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.6. Bu çalışmada kullanılan antibiyotikleri kapsayan antibiyotik duyarlılık zon tablosu (D: dirençli, OH: orta hassas, H: hassas) [Bioanalyse-zone tablosu].

* * Anti mikrobiyal ajan → Mikroorganizmalar	Kod	Disk İçeriği	Yorum için standartlar (mm)		
			Dirençli	Orta Hassas	Hassas
* * Amikacin → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	AK-30	30 µg	≤14	15-16	≥17
* * Ampicillin → Enterobacteriaceae	AM-10	10 µg	≤13	14-16	≥17
* * Cefoxitin → Enterobacteriaceae	FOX-30	30 µg	≤14	15-17	≥18
* * Ceftazidime → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	CAZ-30	30 µg	≤14	15-17	≥18
→ Enterobacteriaceae			≤17	18-20	≥21
* * Ceftriaxone → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	CRO-30	30 µg	≤13	14-20	≥21
→ Enterobacteriaceae			≤19	20-22	≥23
* * Ciprofloxacin → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	CIP-5	5 µg	≤15	16-20	≥21
* * Colistin → <i>P. aeruginosa</i>	CT-10	10 µg	≤10	-	≥11

** Gentamicin → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	GN-10	10 µg	≤12	13-14	≥15
** Imipenem → <i>Acinetobacter</i> → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i>	IPM-10	10 µg	≤13	14-15	≥16
			≤19	20-22	≥23
			≤15	16-18	≥19
** Levofloxacin → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	LEV-5	5 µg	≤13	14-16	≥17
** Meropenem → <i>Acinetobacter</i> → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i>	MEM-10	10 µg	≤13	14-15	≥16
			≤19	20-22	≥23
			≤15	16-18	≥19
** Nitrofurantoin → Enterobacteriaceae	F-300	300 µg	≤14	15-16	≥17
** Piperacillin/tazobactam → <i>Acinetobacter</i> → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i>	TPZ-110	100/10 µg	≤17	18-20	≥21
			≤14	15-20	≥21
** Tigecycline → Enterobacteriaceae	TGC-15	15 µg	≤14	15-18	≥19
** Trimethoprim/sulfamethoxazole → Enterobacteriaceae → <i>P. aeruginosa</i> → <i>Acinetobacter</i>	SXT-25	1,25/23,75 µg	≤10	11-15	≥16

***E. coli* İçin Direnç Oranları**

Çalışmalarda 35 *E.coli* örneği kullanılmıştır. Çalışılan 15 antibiyotiğin *E. coli* bakterileri üzerindeki direnç ve duyarlılık oranı [(n) ve (%) olarak] aşağıdaki gibi tablolastırılmıştır (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. *E. coli*'nin antibiyotik duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak]

Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)
AK			AM			TPZ		
H	32	91.4	H	6	17.1	H	27	77.1
OH	1	2.8	OH	-	-	OH	2	5.7
D	2	5.7	D	29	82.8	D	6	17.1
FOX			CAZ			CRO		
H	23	65.7	H	13	37.1	H	9	25.7
OH	4	11.4	OH	1	2.8	OH	1	2.8
D	8	22.8	D	21	60	D	25	71.4
MRP			IMI			GN		
H	31	88.5	H	32	91.4	H	25	71.4
OH	2	5.7	OH	1	2.8	OH	-	-
D	2	5.7	D	2	5.7	D	10	28.5
CIP			SXT			F		
H	14	40	H	12	34.2	H	33	94.2
OH	5	14.2	OH	3	8.5	OH	-	-
D	16	45.7	D	20	57.1	D	2	5.7
LEV			TGC			CT		
H	20	57.1	H	29	82.8	H	35	100
OH	2	5.7	OH	2	5.7	OH	-	-
D	13	37.1	D	4	11.4	D	-	-

Antibiyotikler	Direnç Oranları (%)
AM	82,8
CRO	71,4
CAZ	60
SXT	57,1
CIP	45,7
LEV	37,1
GN	28,5
FOX	22,8
TPZ	17,1
TGC	11,4
AK, MRP, IMI, F	5,7
CT	0

Kısaltmalar için Tablo 4.1'e bakınız.

Çizelge 4.7'de görüldüğü gibi; bu araştırmada 35 *E. coli* izolatu antibiyotiklere direnç oranları %82.8 AM, %71.4 CRO, %60 CAZ , %57.1 SXT, %45.7 CIP, %37.1 LEV, %28.5 GN, %22.8 FOX, %17.1 TPZ, %11.4 TGC, %5.7 AK, MRP, IMI ve F şeklindedir. En yüksek direnç Amikasine karşı saptanmış bu Seftriakson ve Trimethoprim/sulfamethoxazole takip etmiştir. Sonuçlar nozokomi enfeksiyonların tedavi edilebilirliği kapsamında önemli bir problem olarak görülmektedir. Tüm suşlar CT antibiyotiğine hassas bulunmuştur.

E. coli'nin %50'nin üzerinde direnç kazandığı antibiyotikler AM, CRO,CAZ, SXT şeklinde saptanmış ve çoklu antibiyotik direncinin geliştiği görülmektedir. 2017-2010 tarihleri arasında farklı araştırmacıların, farklı merkezlerde *E. coli* izolatları ile yapılmış çalışmaları için yayımlanmış literatür özeti Tablo 4.4.'te verilmiştir. Yıllar içerisinde farklı merkezlerden literature yansıyan sonuçlara göre; AMP, CRO, CAZ, CIP, LEV, SXT, F, GN antibiyotiklerine yüksek direnç oranları saptanmıştır.

Bu araştırmada ve özetlenmiş literatürlerde bazı antibiyotiklere direnç saptanmamış olması umut verici olmakla birlikte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de nozokomiyal enfeksiyon etkeni *E. coli* için antibiyotik direnci önemli bir problem gibi görünmektedir.

Çizelge 4.8. *E. coli*'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.

Antibiyotik	Şen ve ark. 2017	Şahin ve Altan 2019	İgan ve Hancı 2020	Arıcı 2020	Avcıoğlu ve Behçet 2020	Duran ve ark. 2020
AMP	%91.5	-	%78.8	-	%81	%64.7
TZP	%58.8	%17.65	%17.3	%35.8	-	%16.2
FOX	-	-	%40.4	-	-	-
CAZ	%93	%58.17	%57.7	%60.4	-	-
CRO	%99	%62.75	-	%67.9	-	%38.5
MRP	%34.9	%1.31	-	%7.5	-	%2.5
IMP	%27.6	%1.31	%0	-	%2	%2.5
GN	%55.3	%37.25	%28.8	%26.4	%18	%24.7
AK	%14.6	%3.27	%11.5	%1.9	%5	%3.7
CIP	%76.8	%100	%44.2	%73.6	%41	%42.9
LEV	%73.7	%97.39	-	-	-	-
SXT	%70	-	%19.2	%57.7	%40	%42.6
F	%71.4	-	%9.6	-	%4	%7.6
CT	%12.3	%2.61	-	%1.9	-	-
TGC	%29.1	%2.61	-	-	-	-

Çizelge 4.9. *K. pneumoniae*'nin duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak].

Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)
AK			AM			TPZ		
H	19	65.5	H	-	-	H	12	41.3
OH	4	13.7	OH	-	-	OH	-	-
D	6	20.6	D	29	100	D	17	58.6
FOX			CAZ			CRO		
H	11	37.9	H	2	6.8	H	1	3.4
OH	1	3.4	OH	9	31	OH	-	-
D	17	58.6	D	18	62	D	28	96.5
MRP			IMI			GN		
H	13	44.8	H	17	58.6	H	18	62
OH	2	6.8	OH	1	3.4	OH	3	10.3
D	14	48.2	D	11	37.9	D	8	27.5
CIP			SXT			F		
H	4	13.7	H	14	48.2	H	8	27.5
OH	7	24.1	OH	1	3.4	OH	1	3.4
D	18	62	D	14	48.2	D	20	68.9
LEV			TGC			CT		
H	10	34.4	H	7	24.1	H	29	100
OH	2	6.8	OH	15	51.7	OH	-	-
D	17	58.6	D	7	24.1	D	-	-

Antibiyotikler **Direnç Oranları (%)**

AM	100
CRO	96.5
F	68.9
CIP, CAZ	62
TPZ, FOX, LEV	58.6
MRP, STX	48.2
IMI	37.9
GN	27.5
TGC	24.1
AK	20.6

CT

0

Kısaltmalar için Tablo 4.1'e bakınız.

Çizelge 4.9'da görüldüğü gibi, 29 *K. pneumoniae* izolatının antibiyotiklere direnç oranları; sırasıyla en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, %96.5 CRO, %68.9 F, %62 CIP ve CAZ, %58.6 TPZ, FOX ve LEV, %48.2 MRP ve SXT, 37.9 IMI, %27.5 GN, %24.1 TGC, %20.6 AK şeklinde saptanmıştır.

2017-2020 tarihleri arasında farklı merkezlerde, bazı araştırmacıların *K. pneumoniae* izolatları ile yaptıkları çalışma sonuçlarının sonuçları Çizelge 4.10'da özetlenmiştir.

Çizelge 4.10. *K. pneumoniae*'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.

Antibiyotik	Kahraman ve ark. 2017	Şen ve ark. 2017	Kamit ve Şener 2020	İgan ve Hancı 2020	Duran ve ark. 2020	Arıcı 2020
AMP	-	%91.5	-	%71.4	-	-
TZP	%3	%58.8	%92.5	%39.3	%49.7	%46.1
FOX	-	-	-	%35.7	-	-
CAZ	%28	%93	%92.5	%60.7	-	%58.4
CRO	%24	%99	-	-	%57.2	%65.8
MRP	%7	%34.9	%31	-	%20.6	%29.2
IMP	%5	%27.6	-	%0	%20.6	%29.1
GN	%8	%55.3	-	%50	%39.2	%39.3
AK	%8	%14.6	%54	%10.7	%19.4	%19.1
CIP	%51	%76.8	-	%53.6	%58.5	%56.2
LEV	-	%73.7	-	-	-	-
SXT	%6	%70	%54	%42.9	%53.3	%44.3
F	-	%71.4	-	%25	-	-
CN	-	%12.3	-	-	-	%14.6
TGC	-	%29.1	-	-	-	%9.5

Çizelge 4.10'da görüldüğü üzere farklı merkezlerden literatüre yansımış sonuçlara baktığımızda %50'nin üzerinde 10 antibiyotiğe karşı direnç geliştiği

görülmektedir. Bu yüksek lisans çalışmasından elde edilmiş sonuçlarda *K. pneumonia* izolatlarının test edilen 15antibiyotikten 8 tanesine karşı %50'nin üzerinde dirençli olduğu saptanmıştır.

Gerek bu araştırma sonucu, gerekse Türkiye izolatları özelindeki literatür sonuçlarına göre *K. pneumoniae* izolatlarının bir çok antibiyotiğe yüksek oranda direnç kazanmış olması, klinisyenleri etkin tedavi seçenekleri konusunda sıkıntıya sokabilecek bir problem olmasının yanında, hastane enfeksiyonuna bağlı ölümler olabileceği konusunda da endişe vericidir.

Bu çalışmada izole edilmiş 33 *A. baumannii* izolatının antibiyogram sonuçları Çizelge 4.11'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. *A. baumannii*'nin duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak]

Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)
AK			AM			TPZ		
H	12	36.3	H	-	-	H	2	6.06
OH	-	-	OH	-	-	OH	-	-
D	21	63.6	D	33	100	D	31	93.9
FOX			CAZ			CRO		
H	1	3.03	H	1	3.03	H	1	3.03
OH	-	-	OH	2	6.06	OH	2	6.06
D	32	96.9	D	30	90.9	D	30	90.9
MRP			IMI			GN		
H	3	9.09	H	8	24.2	H	3	9.09
OH	2	6.06	OH	9	27.2	OH	1	3.03
D	28	84.8	D	16	48.4	D	29	87.8
CIP			SXT			F		
H	1	3.03	H	6	18.1	H	1	3.03
OH	-	-	OH	1	3.03	OH	-	-
D	32	96.9	D	26	78.7	D	32	96.9
LEV			TGC			CT		
H	2	6.06	H	2	6.06	H	33	100
OH	-	-	OH	2	6.06	OH	-	-
D	31	93.9	D	29	87.8	D	-	-

Antibiyotikler	Direnç Oranları (%)
TZP, LEV	93.9
CAZ, CRO	90.9
GN, TGC	87.8
MRP	84.8
SXT	78.7
AK	63.6
IMI	48.4
CT	0

Kısaltmalar için Tablo 4.1'e bakınız.

Çizelge 4.11'de görüldüğü gibi 33 *A. baumannii* izolatının antibiyotiklere direnç oranları; sırasıyla en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, %96.9 CIP, FOX ve F, %93.9 TPZ ve LEV, %90.9 CAZ ve CRO, %87.8 GN ve TGC, %84.8 MRP, %78.7 SXT, %63.6 AK, %48.4 IMI şeklinde sıralanmıştır. Tüm izolatlar için CT direnci saptanmamıştır.

Çizelge 4.11'de görüldüğü üzere *A. baumannii* için direnç oranları *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye göre çok daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bir enfeksiyon etkeninin güncelde klinikte kullanılmakta olan antibiyotiklere direnç oranı ne denli yüksek ise hastalar için o denli risk vardır. Klinisyenler için tedavi seçenekleri kısıtlanırken, hastalar için ölüm riski olasılığı artmaktadır. Çizelge 4.12'de Türkiyede farklı merkezlerde yapılmış çalışmalar için seçilmiş literatür özeti bu araştırmanın sonuçlarına paralellik göstermekte hatta direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Test edilen 15 farklı antibiyotikten 9 tanesine %90 üzerinde direnç saptandığı farklı araştırmacılar tarafından yayımlanmıştır. Bu sonuçlar hastane enfeksiyonu etkeni *A. baumannii* için dramatik sonuçlar doğurabileceğini işaret etmektedir.

Çizelge 4.12. *A. baumannii*'nin farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2018-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.

Antibiyotik	Şay Coşkun 2018	Behçet Ve ark. 2019	Şahin ve ark. 2019	İgan ve Hancı 2020	Özekinci ve ark. 2020	Arıcı 2020
AMP	-	-	-	-	-	-
TZP	%100	%85.3	%98.1	%100	%83.5	%97.6
FOX	-	-	-	-	-	-
CAZ	%95	%83.8	%98.9	%100	%81.6	%97.7
CRO	-	-	-	-	-	%100
MRP	%100	%82.4	%97.7	-	%81.7	%93.8
IMP	%100	%83.1	%97.1	%100	-	%93.8
GN	%77.2	%81.6	%95.8	%100	%50.4	%76.2
AK	%70.9	%39.7	%89	%100	%46.6	%63.8
CIP	%99.6	%83.1	%98.8	%100	%80.5	%96.9
LEV	%100	-	%97.5	-	-	-
SXT	%84	%73.5	%76.8	%100	%59	%76.2
F	-	-	-	-	-	-
CN	%0.4	%5.9	%2.9	-	%1.8	%0.8
TGC	%23.9	-	%49.3	-	%22	%5

Son olarak 12 *P.aeruginosa* izolatının antibiyogram sonuçları Çizelge 4.13'de verilmiştir.

Çizelge 4.13. *P. aeruginosa* 'nın duyarlılık/direnç oranları [(n) ve (%) olarak]

Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)	Antibiyotik	n	(%)
AK			AM			TPZ		
H	5	41.6	H	-	-	H	8	66.6
OH	-	-	OH	-	-	OH	4	33.3
D	7	58.3	D	12	100	D	-	-
FOX			CAZ			CRO		
H	-	-	H	5	41.6	H	3	25
OH	-	-	OH	-	-	OH	1	8.3
D	12	100	D	7	58.3	D	8	66.6
MRP			IMI			GN		
H	3	25	H	4	33.3	H	6	50
OH	1	8.3	OH	1	8.3	OH	-	-
D	8	66.6	D	7	58.3	D	6	50
CIP			SXT			F		
H	6	50	H	-	-	H	-	-
OH	-	-	OH	-	-	OH	-	-
D	6	50	D	12	100	D	12	100
LEV			TGC			CT		
H	6	50	H	-	-	H	12	100
OH	-	-	OH	-	-	OH	-	-
D	6	50	D	12	100	D	-	-

Antibiyotikler **Direnç Oranları (%)**

AM, SXT, TGC, F, FOX	100
CRO, MRP	66.6
AK, CAZ, IMI	58.3
GN, CIP, LEV	50
TPZ	0
CT	0

Kısaltmalar için Tablo 4.1'e bakınız.

Çizelge 4.13'de görüldüğü gibi 12 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotiklere direnç oranları en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, SXT, TGC, F ve

FOX, %66.6 CRO ve MRP, %58.3 AK, CAZ ve IMI, %50 GN, CIP ve LEV şeklinde sıralanmıştır. Tüm izolatlar için CT ve TZP direnci saptanmamıştır. Sonuçlara bakıldığında; AM,SXT, TGC, F ve FOX antibiyotiğine karşı *P. aeruginosa* izolatlarının %100 dirençli olması, çok ciddi bir problemdir. Diğer antibiyotiklerden TPZ ve CT dışında hepsine %50'nin üzerinde direnç saptanmıştır.

Çizelge 4.14. *P.aeruginosa*'nın farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarıyla ilgili 2017-2020 tarihleri arasında yayımlanmış literatürden seçmeler.

Antibiyotik	Şen ve Ark. 2017	K.Çakmaklı Oğulları ve Kuru 2019	Kamit ve Şener 2020	İgan ve Hancı 2020	Karapınar ve ark. 2020	Arıcı 2020
AMP	%100	-	-	-	-	-
TZP	%81.5	%29	%87.5	%14.3	%10	%50
FOX	-	-	-	-	-	-
CAZ	%87.1	%26	%87.5	%42.9	%13	%35.5
CRO	%100	-	-	-	-	-
MRP	%17.2	%23	%69	-	%25	%19.4
IMP	%13.7	%22	-	%42.9	%33	%26.7
GN	%38.1	%14	-	%14.3	%18	%32.3
AK	%2.8	%7	%31	%7.1	%12	%25.8
CIP	%12.2	%30	-	%14.3	%11	%48.4
LEV	%11.3	-	-	-	-	-
SXT	%100	-	%62.5	-	-	%100
F	%100	-	-	-	-	-
CT	%10	-	-	-	-	%6.5
TGC	%50	-	-	-	-	%100

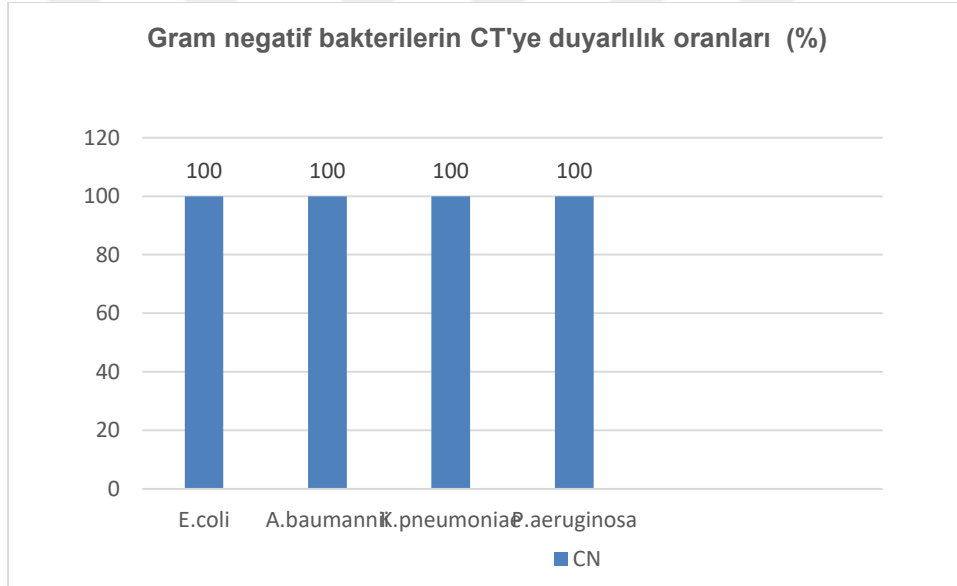
Çizelge 4.14'de görüldüğü üzere Türkiye'nin farklı merkezlerinden literatüre yansıyan sonuçlarda da *P. aeruginosa* için birden fazla antibiyotiğe %100 direnç geliştiği görülmektedir.

Gram negatif bakteriler aracılı ortaya çıkan hastane kökenli enfeksiyonlara güncel yaklaşımlarda her hastanenin kendi sonuçlarına göre yol haritası belirlemek gibi bir eğilimi vardır. Çünkü hem bu çalışma hem de Türkiye literatürlerinden

seçilmiş yayınlara bakıldığında her merkezin sonuçları benzer olmakla birlikte farklılıklar göstermektedir. Genel yaklaşım için ülke genelinde yapılmış çalışmalar önem arz etmekle beraber, hastane özelinde yapılan ve tekrarlanan araştırmalar daha kıymetlidir.

Farklı araştırmalarda kolistin direnci düşük düzeylerde saptanmış olmasına rağmen, bu araştırmada kolistin direnci saptanmamıştır.

Bu araştırmada; hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak izole edilmiş ve tanılanmış Gram negatif bakterilerin test edilen CT antibiyotiyotiğine karşı duyarlılık oranları verilmiştir (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Gram negatif bakterilerin CT'ye duyarlılık oranları (%).

Şekil 4.13'de görüldüğü gibi tüm izolatlar CT'ye %100 oranında duyarlı bulunmuştur.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez laboratuvarı'na gönderilen örneklerden 4 Gram negatif bakteri türü tanımlanmıştır ve bunlar; *Escherichia coli* (n:35), *Acinetobacter baumannii* (n:33), *Klebsiella pneumoniae* (n:29) ve *Pseudomonas aeruginosa* (n:12) şeklindedir. Bulgular değerlendirildiğinde, hastane enfeksiyonu etkeni %32,1 oranında *E. coli* en baskın tür olarak saptanmıştır. Diğer türler; *Acinetobacter baumannii* (%30.2), *Klebsiella pneumoniae* (%26.6), *Pseudomonas aeruginosa* (%11) olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar dahilinde, çalışmayı kapsayan dönem ve incelenen numuneler için hastane enfeksiyonu etkenleri arasında en baskın tür ***E. coli*** bulunmuştur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ve Türkiye literatüründeki yayınlar incelendiğinde hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık izole edilen Gram negatif bakteriler; *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. İstisnai örnekler hariç en sık görülen; Enterobacteriaceae ailesinden *E.coli* ve *K.pneumoniae*, nonfermenter bakterilerden *Acinetobacter baumannii*'dir, diğerlerine göre en az görülen tür ise; *P. aeruginosa*'dır.

Çalışma kapsamında farklı hastalık materyallerinden (kan, idrar, trakeal aspirat, yara yeri, boğaz, BOS, balgam) izole edilen ve tür düzeyinde tanımlanmış 109 bakteri izolatu Mueller-Hinton agar ve 15 farklı antibiyotik diski kullanılarak izolatların antibiyotiklere karşı davranışları incelenmiştir ve sonuçlar değerlendirilmiştir:

***E. coli* için;** bu araştırmada 35 *E. coli* izolatının antibiyotiklere direnç oranları %82.8 AM, %71.4 CRO, %60 CAZ, %57.1 SXT, %45.7 CIP, %37.1 LEV, %28.5 GN, %22.8 FOX, %17.1 TZP, %11.4 TGC, %5.7 AK, MRP, IMI ve F şeklindedir. En yüksek direnç Amikasin'e karşı saptanmış bunu Seftriakson ve Trimethoprim/sulfamethoxazole takip etmiştir. Sonuçlar nozokomiyal enfeksiyonların tedavi edilebilirliği kapsamında önemli bir problem gibi

görülmektedir. Tüm suşlar CT antibiyotiğine hassas bulunmuştur. *E. coli*'nin %50'nin üzerinde direnç kazandığı antibiyotikler AM, CRO, CAZ, SXT şeklinde saptanmış ve çoklu antibiyotik direncinin geliştiği görülmektedir. Bu araştırmada *E. coli* için saptanan yüksek antibiyotik direnci önemli bir problemdir.

***K. pneumoniae* için;** 29 *K. pneumoniae* izolatının antibiyotiklere direnç oranları; sırasıyla en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, %96.5 CRO, %68.9 F, %62 CIP ve CAZ, %58.6 TPZ, FOX ve LEV, %48.2 MRP ve SXT, 37.9 IMI, %27.5 GN, %24.1 TGC, %20.6 AK şeklinde saptanmıştır. Bu sonuçlara göre *K. pneumoniae* izolatlarının test edilen 15 antibiyotikten 8 tanesine karşı %50'nin üzerinde dirençli olduğu saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının bir çok antibiyotiğe yüksek oranda direnç kazanmış olması, tedavi seçeneklerinde kısıtlamalara ve hastane enfeksiyonuna bağlı ölümler olabileceği konusunda da endişelere yol açmaktadır.

***A. baumannii* için;** 33 *A. baumannii* izolatının antibiyotiklere direnç oranları; sırasıyla en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, %96.9 CIP, FOX ve F, %93.9 TPZ ve LEV, %90.9 CAZ ve CRO, %87.8 GN ve TGC, %84.8 MRP, %78.7 SXT, %63.6 AK, %48.4 IMI şeklinde sıralanmıştır. Tüm izolatlar için CT direnci saptanmamıştır. Görüldüğü üzere *A. baumannii* için direnç oranları *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye göre çok daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu sonuçlar hastane enfeksiyonu etkeni *A. baumannii* için dramatik sonuçlar doğurabileceğini işaret etmektedir.

***P. aeruginosa* için;** 12 *P. aeruginosa* izolatının antibiyotiklere direnç oranları en yüksek orandan en düşük orana; %100 AM, SXT, TGC, F ve FOX, %66.6 CRO ve MRP, %58.3 AK, CAZ ve IMI, %50 GN, CIP ve LEV şeklinde sıralanmıştır. Tüm izolatlar için CT ve TZP direnci saptanmamıştır. Sonuçlara bakıldığında; AM, SXT, TGC, F ve FOX antibiyotiğine karşı *P. aeruginosa* izolatlarının %100 dirençli olması, çok ciddi bir problemdir. Diğer antibiyotiklerden TPZ ve CT dışında hepsine %50'nin üzerinde direnç saptanmıştır.

Genel olarak yapılan (Kirby Bauer) disk diffüzyon testi yöntemi ile

antibiyotik direnç oranlarının araştırılması neticesinde tüm suşlarda çoklu antibiyotik direnci görülmüştür. **Ancak hiç bir suş kolistin antibiyotiğine karşı direnç gösterememiştir.**

Çağımızın yaşamı tehlikeye atan en önemli sorunlarından olan hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direnci birbirlerinden ayrılamaz bir bütündür, birisindeki umut verici çözüm diğeri için de geçerli olacaktır. Bu nedenle bu iki konu beraber ele alınıp çalışılmak zorundadır. Öncelikle sağlık çalışanlarının sterilizasyon/dezenfeksiyon ve hijyen kurallarına uymaları son derece önemlidir. Hastane enfeksiyon kontrol ekibinin belirli periyotlarda hizmet içi eğitimlerle çalışanlarda farkındalık oluşturma, klinik izolatlarda ve hastane ortamlarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnç profillerinin saptanmasına yönelik çalışmalar yapılması enfeksiyonların önlenmesinde yardımcı olacaktır.

Tüm tedbirlere rağmen oluşan hastane enfeksiyonlarında ikinci aşama tedavi protokolleridir. Hem bu çalışma hem de Türkiye literatürlerinden seçilmiş yayınlara bakıldığında hastane enfeksiyonu etkeni bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları her merkezde benzer olmakla birlikte farklılıklar göstermektedir. Yapılan araştırmalar antibiyotik direnç probleminin antibiyotiklerin yanlış ve aşırı kullanımından kaynaklandığını göstermektedir. Patojenlerin izolasyonu, tanınması ve antibiyogram testine göre antibiyotik kullanımı direnç problemini azaltmaya yönelik kıymetli bir yöntemdir.

Antimikrobiyal ilaçların 1950’lerde başlayan yaygın kullanımlarından itibaren bazı antimikrobiyal ajanlara karşı Bakteriler direnç geliştirmişlerdir. Yaygın olarak kullanılan ilk antimikrobiyal ajanlar olan penisilin ve sülfü ilaçlar günümüzde o kadar yaygın kullanılmamaktadır çünkü birçok patojen direnç kazanmıştır. *Streptococcus pyogenes* gibi hala penisiline karşı eşit oranda duyarlı olan organizmalar bile artık başarılı tedavi için daha fazla penisilin dozlarına gerek duymaktadır.

Birkaç patojen bilinen bütün antimikrobiyal ajanlara karşı direnç

geliştirmiştir. Bunlar arasında metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) bir çok izolatu yer alır. MRSA enfeksiyonları en çok sağlık kuruluşlarında ortaya çıkmasına karşın, MRSA önemli sayıda toplum ilişkili enfeksiyonlara da neden olur.

Artan sayıdaki MRSA suşları vankomisine karşı bile azalmış bir duyarlılık geliştirmişlerdir ve ‘‘vankomisin orta dirençli *Staphylococcus aureus* ‘‘ (VISA) suşları olarak bilinirler. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) ve *Mycobacterium tuberculosis* ve *Candida albicans*'ın bazı izolatları da bilinen bütün antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirmiştir. Eğer ilaçlar sadece duyarlı hastalıkların tedavisinde ve konukçudaki mikrobiyal popülasyonu dirençli mutantlar çoğalmadan önce yok etmek için yeterli sürelerde ve yeterince yüksek dozlarda kullanılırsa antibiyotik direnci en aza indirilebilir. İlişkisiz iki antimikrobiyal ajanın kombine edilmesi de direnci azaltabilir; bir antibiyotiğe karşı dirençli bir mutant suşun aynı zamanda ikinci bir antibiyotiğe de dirençli olması daha az olasıdır. Bununla birlikte, bazı yaygın R plazmitleri çoklu ilaç direnci kazandırır ve bir klinik tedavi stratejisi olarak çoklu antibiyotik tedavisinin yararını azaltırlar.

Eğer belli bir antibiyotiğin kullanımı en azından birkaç yıl boyunca durdurulursa bu antibiyotiğe karşı direnç geçici olarak tersine döndürülebilir. Diğer taraftan antibiyotik dirençli organizmalar, örneğin bağırsaklarda bir süre için varlıklarını sürdürebilir. Bu durum bazı antibiyotiklerin, kullanımdan kaldırılarak etkilerinin tekrar kazandırılabilceği anlamına gelir ancak bu sadece dikkatlice takip edilen ihtiyatlı bir tekrar piyasaya sürme ve gelecekteki kullanımda direncin tekrarlanmasını önleme planından sonra yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Aghapour, Z., Gholizadeh, P., Ganbarov, K., Bialvaei, A. Z., Mahmood, S. S., Tanomand, A., & Kafil, H. S. (2019). Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and drug resistance*, 12, 965.
- Akar Taşkıran, N. (2020). Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışan Hemşirelerin Hastane Enfeksiyonlarını Önlemede İzolasyon Uyum Düzeylerinin Belirlenmesi (Master's thesis).
- Altan, G. (2018). Kinolon Dirençli *Escherichia Coli*'lerde Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranı (Doctoral dissertation, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı).
- Arici, N., Aksaray, S., & Ankaralı (2020). H. Gram-Negative Bacteria and Antibiotic Sensitivity Isolated from Endotracheal Aspirated Samples of Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit: 3-Year Retrospective Analysis.
- Arroyo, L. A., Garcia-Curiel, A., Pachon-Ibanez, M. E., Llanos, A. C., Ruiz, M., Pachon, J., & Aznar, J. (2005). Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of clinical microbiology*, 43(2), 903-905.
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., ... & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645.
- Avcıoğlu, F., & Behçet, M. (2020). Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni *Escherichia Coli* İzolatlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 50(3), 172-7.
- Aygar, İ. S. (2020) Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Kökenlerinde Yıllar İçerisinde Kolistin MİK Değerindeki Artışın İn Vitro Değerlendirilmesi.
- Aygin, D., Yaman, Ö., & Bitirim, E. (2020). İlaç Uygulama Hataları: Acil Servis

Örneği. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 75-82.

Aygün, D. D. G., & Derin, E. Üroloji Kliniğinde Üriner Enfeksiyon Etkeni Olan *Klebsiella* Spp. Ve *Escherichia coli* İzolatlarında Antibiyotik Direnci Ve Klonal Yayılımın Araştırılması

Ayhan, M., Kayaaslan, B., Hasanoglu, I., Kalem, A. K., Asilturk, D., Tasyaran, M. A., & Guner, H. R. (2020). Comparison of the Effectiveness of Piperacillin-Tazobactam and Carbapenems in Nosocomial Infections with Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*/Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile Gelisen Nozokomiyal Enfeksiyonlarda Piperasilin-Tazobaktam ve Karbapenemlerin Etkinliğinin Karsılaştırılması. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*, 9, NA. <https://link.gale.com/apps/doc/A640017696/AONE?u=anon~b0ad067c&sid=googleScholar&xid=89909aca>

Behçet, M., Avcıoğlu, F., Karabörk, Ş., & Kurtuluş, M. G. (2019). Yatan Hastalarda Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumlarının İncelenmesi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(3), 122-126.

Coşkun, B., Azap, A., Yılmaz, G., Ayhan, M., & Sarıcaoğlu, E. M. (2020). Çoklu İlaç Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Kolistin Tedavisinin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 33(2), 142-7.

Coşkun, U. S. Ş. (2018). Karbapenem Dirençli *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *ANKEM Derg*, 32(2), 37-44.

Çalışkan, A., & Kirişçi, Ö. (2020). Bir Devlet Hastanesinde 2013-2018 Döneminde *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Antibiyotik Duyarlılığı Ve Çoğul Antibiyotik Direnci. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 77(4).

Çaycı, Y. T., Bıyık, İ., Çınar, C., & Birinci, A. (2020). Karbapeneme Dirençli

- Enterobacteriaceae İzolatlarının 2015-2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 50, 134-40.
- Çeken, N., & Duran, H. (2020). İdrar Kültüründen İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları: Dört Yıllık Analiz. *Ankem Derg*, 34(2), 41-7.
- Dal, Ö. (2020). Güncellenen Yeni Ulusal Sürveyans Yaklaşımı İle Ventilator İlişkili Olay Olgularının, Ventilator İlişkili Pnömoni Açısından Değerlendirilmesi (Master's thesis).
- Demirdal, T., Şen, P., Yula, E., Kaya, S., Nemli, S. A., & Demirci, M. (2017). Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Direnç Profilleri: Beş Yıllık Değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(3), 108-112.
- Demirel, A. (2019). Özel Bir Hastanede Gram-negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi.
- Demirtürk, N., & Demirdal, T. (2004). Antibiyotiklerde direnç sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2).
- Dolapçı, İ. Bakterilerde İzolasyon ve İdentifikasyon Yöntemleri.
- Duran, H., Çeçen, N., & Atik, T. K. (2020). İdrar Kültüründen İzole Edilen *Escherichia coli* Ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları: Dört Yıllık Analiz. *ANKEM Dergisi*, 34(2), 41-47.
- Edwardson, S., & Cairns, C. (2019). Nosocomial infections in the ICU. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 20(1), 14-18.
- Eroğlu, E. (2020). Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Hastane Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*, 5(2), 49-54.
- Gharaibeh, M. H., & Shatnawi, S. Q. (2019). An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and the alternatives to colistin: a review. *Veterinary world*, 12(11), 1735.
- Hormozi, S. F., Vasei, N., Aminianfar, M., Darvishi, M., & Saeedi, A. A. (2018).

- Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. *European journal of translational myology*, 28(3).
- İgan, H., & Hancı, H. (2020). Dört Yıllık Süreçte Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı ve İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Dirençleri. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*,
- Kahraman, E. P., Karakeçe, E., Erdoğan, F., Uluyurt, H., Köroğlu, M., & Çiftci, İ. H. (2017). *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumlarının Değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(1), 12-18.
- Kal Çakmaklıoğulları, E., & Kuru, C. (2019). *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları: Farklı Örnek Türlerinde Değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 33(2), 37-42.
- Kamit, F., & Şener, D. (2020). Bir Devlet Hastanesi Üçüncü Basamak Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Çoklu İlaç Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonların Değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 13(3), 547-554.
- Karagün, B. Ş., Akyıldız, Ö., Hilal, O. N. A. Ç., Fadime, K. A. Y. A., Erdemler, F., Çetin, T. Ö., ... & Alhan, E. (2020). Adana Acıbadem Hastanesinde Hastane Enfeksiyonları Surveyansı: Bir Yıllık Analiz Sonuçları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (3), 478-482.
- Karapınar, B. A., Yeşiloğlu, C., Durmuş, M. A., Tosun, O., Gürler, N., & Kayacan, Ç. (2020). Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Direnç Profilinin İncelenmesi Investigation Of Resistance Profile Of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Lower Respiratory Tract Samples. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(3), 48-52.
- Khan, H. A., Baig, F. K., & Mehboob, R. (2017). Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(5), 478-482.
- Kömürlüoğlu, A., Aykaç, K., Özsürekcı, Y., Başaranoğlu, S. T., Bıçakçigil, A., Liste, Ü., ... & Ceyhan, M. (2018). Gram Negatif İdrar Yolu Enfeksiyonu

- Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(1), 10-17.
- Kukula, O. (2019). Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 11(3), 239-243.
- Ma, Y. X., Wang, C. Y., Li, Y. Y., Li, J., Wan, Q. Q., Chen, J. H., ... & Niu, L. N. (2020). Considerations and caveats in combating ESKAPE pathogens against nosocomial infections. *Advanced Science*, 7(1), 1901872.
- Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahl, D., (2018) ‘‘ Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi’’, Palme Yayınevi, Ankara, 1002s, 45-480-486-487-488-489-725.
- Meral, H., & Korukluoğlu, M. (2014). Laktik Asit Bakterilerinin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 28(2), 71-82.
- Müderriş, T., Özdemir, R., Kaya, S., Yurtsever, S. G., Gökmen, A. A., & Peker, B. O. (2020) Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Non-Fermentatif Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Dağılımları: Altı Yıllık Analiz. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 13(3), 695-704.
- Nigiz, Ş. (2020). Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella* Spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıklarının In Vitro Yöntemlerle Saptanması ve Fosfomisine Direnç Mekanizmalarının Araştırılması.
- Odabaş Köse, E., & Koyuncu Özyurt, Ö. (2019). Kolistin Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Karşı Karvakrol ile Kolistin Kombinasyonunun in vitro Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(2), 67-73.
- Orak, F. (2005). Hastane Enfeksiyonuna Neden Olan Gram Negatif Bakterilerde Direnç Paterni ve Genişlemiş Spektremlü Beta-Laktamaz Tayini. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi. *Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye*.
- Özekinci, T., Habip, Z., Önder, N., & Koçoğlu, M. E. (2020). 2015-2018 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *Van*

- Tıp Dergisi*, 27(3), 340-344.
- Özkul Koçak, C., & Hazırolan, G. (2019). Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Klinik İzolatlarında Kolistin Direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(1), 17-23
- Öztürk Bakar, Y., Gönüllü, N., Akkuş, S., Sadunoğlu Güler, M., & Aygün, G. (2017). Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığı. *ANKEM Dergisi*, 31(3), 92-96.
- Parlak, E., Kahveci, H., & Alay, H. K. (2014). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastane Enfeksiyonları. *Güncel Pediatri*, 12(1), 1-8.
- Sağmak-Tartar, A., Özer, A. B., Ulu, R., & Akbulut, A. (2018). Microbiological Evaluation Of The Pathogens Isolated From The Endotracheal Aspirate Samples Of The Patients Followed In The Intensive Care Units: A One-Year Retrospective Analysis. *Klinik Dergisi*, 31(1), 56-60.
- Sikora, A., & Zahra, F. (2021). Nosocomial infections. StatPearls [Internet].
- Şahin, A. R., Doğruer, D., Nazik, S., Aktemur, A., Öksüz, H., Aral, M., & Ateş, S. (2019). Hastane Kökenli Patojenlerde Artan Antimikrobiyal Direnç Sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 156-169.
- Şahin, K., & Altan, G. (2019). Kinolon Dirençli *Escherichia coli* İzolatlarında Diğer Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 3(3), 197-202.
- Şahin, Y., & Yıldırım, E. Antibiyotiklerin Hücre İçi Farmakokinetik Özellikleri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22(3), 470-477.
- Şen, P., Yula, E., Demirdal, T., Kaya, S., Nemli, S. A., & Demirci, M. (2017). Solunum Yollarından İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Ve İndüklenebilir Beta-Laktamaz Üreten Bakterilerin Direnç Oranları. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(4), 170-176.
- Şenol, A., & Balın, Ş. Ö. Yoğun Bakım Üniteleri'nde Sık Görülen Enfeksiyonlar,

- Gram-negatif Mikroorganizmalar, Antibiyotik Direnci. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(1), 35-39.
- Şenol, A., Yakupoğulları, Y., & Şenol, F. F. (2020). Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. ve Antimikrobiyal Dirençleri. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*, 33(2).
- Takci, H. A. M., Bakırhan, P., Kayran, H., & Bülbül, K. *Klebsiella* spp.'ye Karşı Bazı Antibiyotiklerin Aktivitelerinin Box-Behnken Modeli Kullanılarak İstatistiksel Optimizasyonu. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 10(1), 36-47.
- Tolera, M., Abate, D., Dheresa, M., & Marami, D. (2018). Bacterial nosocomial infections and antimicrobial susceptibility pattern among patients admitted at Hiwot Fana Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia. *Advances in medicine*, 2018.
- Tomak, Y., Ertürk, A., Şen, A., Erdivanlı, B., & Kurt, A. (2012). Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatör İlişkili Pnömoni Hızları Ve Etken Mikroorganizmaların Dağılımı. *ŞEEAH Tıp Bülteni*, 46, 115-9.
- Varışlı, A. N., Aksoy, A., Baran, I., & Aksu, N. (2017). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*.
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., ... & Wang, Y. (2017). Novel plasmid-mediated colistin resistance gene mcr-3 in *Escherichia coli*. *MBio*, 8(3), e00543-17.



ÖZGEÇMİŞ

Gülşen KAHRAMAN LAĞAP, İlkokuldan üniversiteye kadar olan eğitim hayatını Mersin’de tamamladı. 2003 yılında Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nü kazandı ve 2008 yılında mezun oldu. 2008-2013 yılları arasında özel bir hastanede biyolog olarak görev aldı. 2013 yılında evlendi. 2017 yılında Çukurova Üniveritesi’nde yüksek lisansa başladı ve hâlâ devam etmektedir.

