

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**HASTANE ENFEKSİYONLARINDAN EN SIK İZOLE EDİLEN
GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE BETA LAKTAM
ANTİBİYOTİKLERE, AMİNOGLİKOZİDLERE VE KOLİSTİNE
KARŞI GELİŞEN DİRENCİN MOLEKÜLER OLARAK
TANIMLANMASI**

Tülay KANDEMİR

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV**

ADANA-2021

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

**HASTANE ENFEKSİYONLARINDAN EN SIK İZOLE EDİLEN
GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE BETA LAKTAM
ANTİBİYOTİKLERE, AMİNOGLİKOZİDLERE VE KOLİSTİNE
KARŞI GELİŞEN DİRENCİN MOLEKÜLER OLARAK
TANIMLANMASI**

Tülay KANDEMİR

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞİYEV

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TDK 2017-
8160 nolu proje ile desteklenmiştir.**

ADANA-2021

KABUL ve ONAY

X X X X

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince her zaman bilgi ve tecrübelerini esirgemedен bizimle paylaşan, yapmak istediğimiz konularda yol gösteren ve destekleyen hocamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Fatih KÖKSAL'a, her konuda anlayışlı olan ve akademik tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV'e, akademik olarak gelişmemde payı olan Sayın Prof.Dr Fügen YARKIN'a ve Sayın Prof.Dr Macit İLKİT'e, her zaman güleryüzü ve anlayışı için Sayın Dr. Öğr. Üyesi A. Seza İnal'a, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve onu tanımaktan mutluluk duyduğum bölümümüzün temel taşı sekreterimiz Suna GÖKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca maddi, manevi her zaman yanımda olduklarını hissettiğim çalışma arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarına, örnek toplama aşamasında sabırla bana yardımcı olan Adana Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvar çalışanlarına, özellikle Sayın Dr. Yıldız KALAYCI'ya, istatistiksel analizleri yapmamda yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Yaşar SERTDEMİR'e ve Arş. Gör. Hülya BİNOKAY'a teşekkür ederim.

Bu uzun doktora eğitimim boyunca her daim yanımda olan, anlayışını ve desteğini eksik etmeyen sevgili eşim İsmail KANDEMİR'e, oğlum Sefa KANDEMİR'e, kızlarım Yağmur KANDEMİR ve Ada KANDEMİR'e, sevgili annem, babama ve kız kardeşlerime teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL ve ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sağlık Hizmeti ile İlişkili enfeksiyonlar	4
2.1.1. Klebsiella pneumoniae	5
2.1.2. Escherichia coli	7
2.1.3. Pseudomonas aeruginosa	8
2.1.4. Acinetobacter baumannii	9
2.2. Beta laktam antibiyotikleri	10
2.2.1. Beta Laktamların Etki Mekanizması	11
2.2.2. Penisilinler	13
2.2.2.1. Doğal penisilinler	14
2.2.2.2. Penisilnaz stabil penisilinler	14
2.2.2.3. Aminopenisilinler	14
2.2.2.4. Genişlemiş spektrumlu penisilinler	15
2.2.2.5. Beta laktamaz inhibitörleri	15
2.2.3. Sefalosporinler	16
2.2.3.1. Birinci nesil sefalosporinler	16
2.2.3.2. İkinci nesil sefalosporinler	16
2.2.3.3. Üçüncü nesil sefalosporinler	17
2.2.3.4. Dördüncü nesil sefalosporinler	17
2.2.3.5. Beşinci nesil sefalosporinler	18

2.2.4. Monobaktamlar.....	18
2.2.5. Karbapenemler.....	18
2.2.6. Beta Laktamlara Direnç Mekanizması	21
2.2.6.1. Beta Laktamazların Tarihçesi.....	21
2.2.6.2. Beta Laktamazların Sınıflandırılması	25
2.2.6.2.1. Bush-Jacoby Medeiros Fonksiyonel Sınıflandırma	26
2.2.6.2.1.1. Grup 1 Sefalosporinazlar.....	26
2.2.6.2.1.2. Grup 2 Serin Beta Laktamazlar	26
2.2.6.2.1.3. Grup 3 Metallo-Beta Laktamazlar.....	30
2.2.6.2.1.4. Grup 4 Beta Laktamazlar	32
2.3. Aminoglikozidler	33
2.3.1. Aminoglikozitlerin etki mekanizması.....	33
2.3.2. Aminoglikozitlerin Direnç Mekanizması	34
2.3.2.1. Efflux (Dışa Akış) Sistemleri	34
2.3.2.2. Permeabilitenin Azalması	35
2.3.2.3. Aminoglikozitlerin bağlandığı 30S ribozomal alt birimindeki modifikasyonlar.....	35
2.3.2.4. Enzimatik direnç	36
2.3.2.4.1. Gram Negatif Bakterilerde Kazanılmış 16S Ribozomal RNA Metiltransferazlar.....	37
2.3.2.4.1.1. ArmA.....	38
2.3.2.4.1.2. RmtA	39
2.3.2.4.1.3. RmtB	40
2.3.2.4.1.4. RmtC	40
2.3.2.4.1.5. RmtD	41
2.3.2.4.1.6. RmtE.....	41
2.3.2.4.1.7. RmtF.....	41
2.3.2.4.1.8. RmtG	42
2.3.2.4.1.9. RmtH	42
2.3.2.4.1.10. NpmA	42
2.3.3. Aminoglikozidlerin Klinik Kullanımı	42

2.4. Kolistin.....	43
2.4.1. Kolistinin Etki Mekanizması	44
2.4.2. Kolistin Direnci	46
2.4.2.1. Doğal direnç mekanizmaları	46
2.4.2.2. Enterobacteriaceae' de kazanılmış kolistin direnç mekanizmaları 47	
2.4.2.2.1. <i>MgrB</i> geni ve PmrAB ve PhoPQ İki Komponentli	
Regülatör Sistem Regülatörleri	47
2.4.2.2.2. CrrAB İki Komponentli Sistem	49
2.4.2.2.3. Plazmid Aracılı Kolistin Direnci.....	49
2.4.2.2.4. Regülatör RamA'nın rolü	51
2.4.2.2.5. Kolistin Direncinde Kapsülün Rolü	51
2.4.2.2.6. Efflux Pompalarının Rolü	51
2.5. Tanı	52
2.5.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	52
2.5.2. Zincir Sonlandırma Yöntemi	53
2.5.3. Whole Genom Sekansı	53
2.5.4. Matrix-Associated Laser Desorption/İonization Time Of Flight Mass	
Spectrometry (MALDI-TOF MS)	54
2.5.5. MicroScan WalkAway	54
2.5.6. Pulse Field Jel Elektroforezi (PFGE)	55
2.5.7. Broth Mikro Dilüsyon Yöntemi	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	57
3.2. Fenotipik İncelemeler	57
3.2.1. Kültür ve İdentifikasyon	57
3.2.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	57
3.2.2.1. Çift Disk Sinerji Testi	58
3.2.2.2. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi	58
3.2.2.3. Modifiye Hodge Testi ile karbapenem direncinin doğrulanması .. 59	
3.2.2.3.1. Mueller-Hinton Broth.....	59
3.2.2.3.2. Mueller-Hinton Agar.....	59
3.2.2.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.....	61

3.2.2.4.1. Antibiyotigin Hazirlanmasi ve Saklanması.....	61
3.2.2.4.2. Kolistin MİK Değerlerinin Belirlenmesi	62
3.3. Moleküler İncelemeler	62
3.3.1. PCR Testlerinde Kullanılan Kimyasal Solüsyonlar ve Enzimler	62
3.3.1.1. PCR Master Mix.....	62
3.3.1.2. Marker	63
3.3.1.3. 10xTBE Solüsyonu	63
3.3.1.4. Etidyum bromid.....	63
3.3.2. PFGE' de Kullanılan Solüsyonlar.....	63
3.3.2.1. Hücre Süspansiyon Tamponu (pH=8.0).....	63
3.3.2.2. %10 SDS Solüsyonu	63
3.3.2.3. Lizis 1 Solüsyonu (pH=8.0)	64
3.3.2.4. Lizis 2 Solüsyonu (pH=8,5)	64
3.3.2.5. 10xTE Solüsyonu (pH=7,6)	64
3.3.2.6. 10xTBE Solüsyonu (pH=8,4).....	64
3.3.2.7. Etidyum Bromid	64
3.3.3. Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyon	64
3.3.3.1. DNA Ekstraksiyonu	65
3.3.3.2. Genotipik İdentifikasyon.....	65
3.3.4. Direnç Genlerinin Tespiti	66
3.3.4.1. Amplifikasyon	66
3.3.4.2. Elektroforez İşlemi	70
3.3.5. DNA Dizi Analizi	70
3.3.6. Klonal İlişkinin Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) Yöntemi ile Belirlenmesi	71
3.3.6.1. PFGE Yönteminin Uygulanması.....	71
3.3.6.2. PFGE Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	73
4. BULGULAR.....	74
5. TARTIŞMA.....	142
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	161
KAYNAKLAR	166
ÖZGEÇMİŞ	189

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1. <i>P. aeruginosa</i> 'nın antibiyotik direnç mekanizması.....	9
Şekil 2.2. <i>A. baumannii</i> 'nin antibiyotik direnç mekanizması.....	10
Şekil 2.3. Penisilin	10
Şekil 2.4. Beta laktamazlar arasındaki moleküler ve fonksiyonel ilişki.	32
Şekil 2.5. Gram negatif bakteri membranı üzerine kolistin etkisi	46
Şekil 4.1. İzolatların Alındığı Servislerin Yüzde Dağılımı	75
Şekil 4.2. Gram negatif bakteri izolatlarını oluşturan türlerin dağılımı.....	75
Şekil 4.3. İzolatların Örnek Dağılım Yüzdeleri.....	76
Şekil 4.4. Beta-laktamaz Direnç Genlerinin Yüzde Dağılımı	82
Şekil 4.5. Aminoglikozid Direnç Genlerinin Yüzde Dağılımı	82
Şekil 4.6. <i>Mcr-1</i> geninin Blast programında sekans tarama	83
Şekil 4.7. <i>Mcr-1</i> geninini taşıyan <i>E. coli</i> suşları.....	83
Şekil 4.8. Kolistin direnç geni PCR görüntüsü.....	83
Şekil 4.9. Beta laktamaz gen bölgelerinin PCR görüntüsü.)	84
Şekil 4.10. Aminoglikozid direnç genlerinin (16S rRNA metiltransferaz) PCR görüntüsü	84
Şekil 4.11. <i>K. pneumoniae</i> izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram.....	87
Şekil 4.12. <i>E.coli</i> izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram	91
Şekil 4.13. <i>P.aeruginosa</i> izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram	94
Şekil 4.14. <i>A.baumannii</i> izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram	98

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Bakterilerin ortak yüzeylerde kalma süresi.....	5
Tablo 2.2. N7-G1405 ve N1-A1408 16S-RMTazın direnç profili.....	43
Tablo 3.1. Eucast kriterlerine göre Kirby-Bauer Disk Difüzyon testinde kullanılan antibiyotikler, konsantrasyonları ve zon çapları.....	60
Tablo 3.2. İzolatların Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyonu için kullanılan spesifik primerler.....	65
Tablo 3.3. İzolatların Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyonu için Amplifikasyon Koşulları.....	66
Tablo 3.4. Primerlerin PCR şartları.....	67
Tablo 3.5. Multiplex PCR’da Kullanılan Grup Spesifik Primerler.....	68
Tablo 3.6. 16SrRNA metiltransferazları belirlemek için kullanılan PCR primerleri.....	70
Tablo 3.7. Kolistin direncini belirlemek için kullanılan PCR primeri.....	70
Tablo 4.1. İzolatların Hastane Birimlerine Dağılımı.....	74
Tablo 4.2. İzolatları örnek dağılımı.....	76
Tablo 4.3. İzolatların antibiyotik direnç dağılımı.....	78
Tablo 4.4. İzolatlardaki Antibiyotik Direnç Genlerinin Dağılımı.....	81
Tablo 4.5. PFGE profillerine göre % 100 ilişkili izolatlar.....	85
Tablo 4.6. <i>K.pneumoniae</i> PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu.....	86
Tablo 4.7. <i>E.coli</i> PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu.....	90
Tablo 4.8. <i>P. aeruginosa</i> PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu.....	93
Tablo 4.9. <i>A. baumannii</i> PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu.....	97
Tablo 4.10. <i>K. pneumoniae</i> genotipik ve fenotipik direnç profili.....	100
Tablo 4.11. <i>E. coli</i> genotipik ve fenotipik direnç profili.....	104
Tablo 4.12. <i>P. aeruginosa</i> genotipik ve fenotipik direnç profili.....	108
Tablo 4.13. <i>A. baumannii</i> genotipik ve fenotipik direnç profili.....	110
Tablo 4.14. Enterobakterilerde <i>tem</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	113
Tablo 4.15. Non-fermentatiflerde <i>tem</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	114
Tablo 4.16. Enterobakterilerde <i>shv</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	114
Tablo 4.17. Enterobakterilerde <i>oxa-1</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	115
Tablo 4.18. Non-fermentatiflerde <i>oxa-1</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	115
Tablo 4.19. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>tem</i> , <i>shv</i> , <i>oxa-1</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	116
Tablo 4.20. Enterobakterilerde <i>ctxm-1</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	117
Tablo 4.21. Enterobakterilerde <i>ctxm-2</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	118
Tablo 4.22. Enterobakterilerde <i>ctxm-9</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	118

Tablo 4.23. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>ctxm-1</i> , <i>ctxm-2</i> , <i>ctxm-9</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	119
Tablo 4.24. Enterobakterilerde <i>ges</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	120
Tablo 4.25. Non-fermentatiflerde <i>vim</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	121
Tablo 4.26. Enterobakterilerde <i>aim</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	121
Tablo 4.27. Enterobakterilerde <i>ndm</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	122
Tablo 4.28. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>vim</i> , <i>aim</i> , <i>ndm</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	123
Tablo 4.29. Enterobakterilerde <i>cit</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	124
Tablo 4.30. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>cit</i> direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	124
Tablo 4.31. Non-fermentatiflerde <i>oxa-23</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	125
Tablo 4.32. Enterobakterilerde <i>oxa-48</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	126
Tablo 4.33. Non-fermentatiflerde <i>oxa-48</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	127
Tablo 4.34. Non-fermentatiflerde <i>oxa-51</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	127
Tablo 4.35. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>oxa-23</i> , <i>oxa-48</i> , <i>oxa-51</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	128
Tablo 4.36. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>oxa-24</i> direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	129
Tablo 4.37. Enterobakterilerde <i>rmtF</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi	129
Tablo 4.38. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>npmA</i> , <i>rmtF</i> ve <i>rmtB</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	130
Tablo 4.39. Enterobakterilerde <i>rmtC</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	131
Tablo 4.40. Enterobakterilerde <i>rmtH</i> direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	132
Tablo 4. 41. Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde <i>rmtC</i> , <i>rmtH</i> direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	133
Tablo 4.42. Enterobakterilerde 16S rRNA metiltransferaz/karbapenemaz direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	134
Tablo 4.43. 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde 16S rRNA metiltransferaz/karbapenemaz direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi.....	134
Tablo 4.44. Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre enterobakterilerde GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi.....	136
Tablo 4.45. Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre nonfermentatiflerde fenotipik antibiyotik direncinin direnç genleri ile risk ilişkisi.....	138
Tablo 4.46. Logistik Regresyon Analizi ile bütün Gram negatif bakteri izolatlarımızın birarada değerlendirilmesi sonucunda GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi.....	139

Tablo 4.47. Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre tür düzeyinde Gram negatif bakteri izolatlarında karbapenem, aminoglikozid ve kolistin direnç birlikteliklerinin direnç genleri ile risk ilişkisi.....	141
Tablo 4.48. Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre bütün Gram negatif bakteri izolatlarında karbapenem, aminoglikozid ve kolistin direnç birlikteliklerinin direnç genleri ile risk ilişkisi.....	141



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAC	: Aminoglikozit asetiltransferazlar
AMC	: Amoksisilin Klavulanik asit
AMK	: Amikasin
AMP	: Ampisilin
ANT	: Nükleotidiltransferazlar
APH	: Fosfotransferazlar
AST	: Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri
BMD	: Broth Mikro Dilüsyon
bp	: Baz çifti-Base Pair
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAZ	: Seftazidim
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CPS	: Kapsüler polisakkaridin
CPX	: Konjugatif pilus ekspresyonu
CT	: Kolistin
CXM	: Sefuroksim
CTX	: Sefotaksim
DHP	: Dehidropeptidaz
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ERIC	: Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus
ETP	: Ertapenem
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç dairesi
FEP	: Sefepim
FIM	: Florence imipenemaz
GEN	: Gentamisin
GSBL	: Genişletilmiş Spektрумlu Beta Laktamazlar
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IPM	: İmipenem

KBDD	: Kirby Bauer Disk Difüzyon
LPS	: Lipopolisakkarit
L-Ara4N	: 4-amino-4-deoksi-L-arabinoz
MALDI-TOF MS	: Matrix-Associated Laser Desorption/İonization Time Of Flight
Mass Spectrometry	
MBL	: Metallo Beta Laktamazlar
MDR	: Çoklu İlaç Dirençli
MEM	: Meropenem
MHA	: Muller-Hinton agara
MHB	: Muller-Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MLVA	: Multilocus Variable Number of Tandem Repeats Analysis
MSSA	: Metisilin Duyarlı <i>S. aureus</i>
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i>
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NDM	: New Delhi Metallo Beta Lactamase)
NGS	: Next Generation Sequencing-Yeni Nesil Dizileme
OM	: Dış Membran
OXA	: Oxacillin Hidroliyzing
PCR	: Polymerase Chain Reaction-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDR	: Tüm ilaçlara dirençli-Pan Drug Resistance
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
pEtN	: Fosfoetanolamin
PFGE	: Pulse Field Jel Elektroforezi
pH	: Power of Hydrogen
pmol	: Pikomol
REP	: Repetitive Extragenic Palindromic
RND	: Direnç-nodülasyon-bölünme
ROS	: Reaktif Hidrojen Türleri
SHİE	: Sağlık Hizmet ile İlişkili Enfeksiyonlar
SHV	: Sulphydryl variable
SME	: <i>Serratia marcescens</i> enzim

SOD	: Süperoksit Dismutazın
SPM	: Sao Paulo Metallo Beta Lactamase
TBE	: Tris Borik asit EDTA
TCS	: İki Komponentli Regülatör Sistemin
TEM	: Temoneira
TPZ	: Piperasilin Tazobaktam
UPGMA	: Unweighted Pair Group Method with mathematical Averaging
VIM	: Verona Integron-encoded Metallo Beta Lactamase
WGS	: Tüm Genom Analizi-Whole Genome Sequencing
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XDR	: Yaygın İlaç Dirençli
µl	: Mikrolitre

ÖZET

Hastane Enfeksiyonlarından En Sık İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Beta Laktam Antibiyotiklere, Aminoglikozidlere ve Kolistine Karşı Gelişen Direncin Moleküler Olarak Tanımlanması

Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem ve aminoglikozidlere karşı birlikte direnç gelişmesinin yanında kolistin direncinde de artış görülmesi endişe vericidir. Çalışmamızda hastane enfeksiyonlarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklerine, aminoglikozidlere ve kolistine karşı gelişen direncin direnç genleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Adana Şehir Hastanesinden hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 101'i *K. pneumoniae*, 93'ü *E. coli*, 61'i *P. aeruginosa* ve 85'i *A. baumannii* olmak üzere toplam 340 suş fenotipik ve genotipik yöntemlerle doğrulandıktan sonra, beta laktamaz genlerinin, aminoglikozid direncinden sorumlu plazmid aracılı metiltransferaz genlerinin ve kolistin direncinden sorumlu tutulan *mcr-1* geninin varlığı PCR yöntemi ile araştırıldı ve DNA dizi analizi ile doğrulandı. Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) yöntemiyle dirençli izolatların tür içerisindeki muhtemel filogenetik ilişkileri incelendi.

Yüksek oranda karbapenem ve aminoglikozid direncine ek olarak kolistin direnci %18,2 olarak bulundu. Karbapenem ve aminoglikozidlere karşı birlikte direnç geliştiren izolatların oranının %53,5; karbapenem, aminoglikozid ve kolistine birlikte direnç oranının ise %14,4 olduğu görüldü. Genelde baskın direnç geni *bla_{CTX-M-1}* iken, karbapenemaz genlerinden en sık görüleni *bla_{OXA-48}* like, metiltransferaz genlerinden ise *rmtH* idi. Plazmid aracılı *mcr-1* geni ise tek bir *E. coli* izolatından izole edildi. Antibiyotik direnç risklerini direnç genlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği görüldü. Kolistine dirençli izolatlar ile karbapenem ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlarımızda direnç riskini *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{OXA-48}* like ve *bla_{OXA-51}* like genlerinin artırdığı, karbapenem, aminoglikozid ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlar ile aminoglikozid ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlarda direnç riskini *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{OXA-48}* like, *bla_{OXA-51}* like ve *rmtH* genlerinin artırdığı görüldü. PFGE analiz sonuçlarına göre yakın ilişkili suşların direnç profillerinin birbirlerinden farklı olduğu görüldü.

Gram negatif bakteri izolatlarında aynı plazmidler üzerinde birarada da taşınabilen bu direnç genlerinin erken tespit edilmesinin ve antibiyotiklere karşı direnç gelişme riski ile ilişkilerinin bilinmesinin rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının gelişmesine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamız ülkemizde insan klinik *E. coli* izolatlarında kolistin direncinden sorumlu plazmid aracılı *mcr-1* geninin tanımlandığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnç genleri, kolistin, *mcr-1*, PCR, PFGE.

ABSTRACT

The Molecular Identification of Resistance of Gram Negative Bacteria, which are Mostly Isolated from Hospital Infections, Against Beta Lactam Antibiotics, Aminoglycosides and Colistin.

The increase in colistin resistance in addition to the development of co-resistance to carbapenems and aminoglycosides in Gram-negative bacteria, which are the causative agents of nosocomial infections, is worrying. In this study we aimed to determine the relationship between the resistance against beta lactam antibiotics, aminoglycosides and colistin and the resistance genes in Gram negative bacteria which are mostly isolated from nosocomials

Isolated from Adana Sehir Hospital as a nosocomial infection agent of 101 *K. pneumoniae*, 93 *E. coli*, 61 *P. aeruginosa* and 85 *A. baumannii*, totally 340 strains which are isolated from various policlinics, services and intensive care units, probable beta lactamase genes, plasmid-mediated methyltransferase genes responsible for aminoglycoside resistance and *mcr-1* gene which is responsible for colistin resistance are investigated with PCR and verified with sequence typing method. The probable relationship in type of the resistant strains is investigated with Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) phylogenetically.

In addition the high resistance against to carbapenems and aminoglycoside, the resistance against to colistin was recorded as 18.2 %. The rate of strains which are resistant strains against both carbapenem and aminoglycoside together was 53.5%; the rate of resistant strains against both aminoglycoside and colistin together was 14.4%. While the *bla*_{CTX-M-1}, the highly determined resistance gene, *bla*_{OXA-48} like, which is most often determined resistance gene for carbapenemase and *rmtH*, which is mostly isolated resistance gene for methyltransferases were found. Plasmid-mediated *mcr-1* gene is isolated from only one *E. coli* strain. It was observed that resistance genes affected the antibiotic resistance risks statistically significantly. It was determined that *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{OXA-48} like and *bla*_{OXA-51} like genes increased the resistance risk in colistin-resistant isolates and isolates that developed resistance against carbapenem and colistin together. *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{OXA-48} like, *bla*_{OXA-51} like and *rmtH* genes were found to increase the resistance risk in isolates that developed resistance together against carbapenem, aminoglycoside and colistin, and in isolates that developed resistance against aminoglycoside and colistin together. According to PFGE analysis results, resistance profiles of closely related strains were different from each other.

We think that early detection of these resistance genes, which can be carried together on the same plasmids in Gram-negative bacteria isolates, and knowing their relationship with the risk of developing resistance to antibiotics will contribute to the development of rational antibiotic use policies. In addition, our study is the first in our country to identify the plasmid-mediated *mcr-1* gene responsible for colistin resistance in human clinical *E. coli* isolates.

Key words: antibiotics resistance genes, colistin, *mcr-1*, PCR, PFGE.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde çoklu ilaç dirençli bakterilerin yayılması, genişlemiş spektrumlu β -laktam ve karbapenem dirençli bakterilerin salgınları, yalnızca tedaviyi zorlaştırmakla kalmayıp aynı zamanda enfekte hastaların prognozunu da kötüleştiren ciddi bir sorundur¹. Beta laktam antibiyotikler en sık kullanılan antibiyotik ajanlardır. Genişletilmiş spekturumlu beta laktamlar ve karbapenemler; penisilin ve sefam dirençli bakteri türlerinin tedavisi için geliştirilen spesifik ilaçlardır². Karbapenemlere bakteriyal direnç sadece karbapenemleri değil aynı zamanda penisilin ve sefalosporin antibiyotiklere karşı direnci de kapsamaktadır. Bu sebeple karbapenem direnci dünya genelinde çoklu ilaç dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda immünsüpresif hasta grupları için önemli bir tehdittir³. Genişletilmiş spekturumlu beta laktamazlar (GSBL) ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* gibi patojenik bakteri türleri arasında horizontal gen aktarımı yolu ile antimikrobiyal direncin yayılması yaygın bir mekanizma iken; son yirmi yılda bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavi seçeneklerinin sınırlı olması küresel bir sorundur^{4,5}. Her geçen yıl farklı bakteri türlerinde yeni GSBL'ler ya da karbapenemazlar farklı yapısal ve karakteristik özellikleri ile bildirilmektedir. Birçok bakteri türünde GSBL'lerin ve karbapenemazların türler arasında horizontal olarak geçişi bildirilmiştir⁶.

İmmunsüpresif hastalarda oluşan enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olan *Pseudomonas aeruginosa* çeşitli antibiyotik ajanlara karşı dirençlidir. Direnç mekanizması kısmen organizmanın kendi doğal direncinden ileri gelmekte olup bazen de suşlar arasında horizontal gen aktarımı ve/veya DNA'sındaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Penisilin, sefalosporin ve aminoglikozidler gibi beta laktam antibiyotiklere doğal olarak dirençli olan *P. aeruginosa* suşları 1990'dan bu yana geniş spekturumlu penisilinler, üçüncü nesil sefalosporinler, karbapenemler, antipseudomonal aminoglikozidler ve yeni kinolonlara karşı da direnç kazanmıştır^{7,8}. Bu çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* suşları arasında en önemli klinik tehlike karbapenemaz sentezi yapabilen *P. aeruginosa* suşlarının (beta laktam antibiyotikler en yaygın kullanılan antibiyotikler olduğu ve karbapenem içerdikleri için) yayılmasıdır^{8,9}. Bugüne kadar birçok farklı enzimatik özelliklere sahip farklı tip GSBL ve karbapenemaz ortaya çıkmıştır. Spesifik tedavi stratejileri GSBL veya karbapenemazın tipine bağlı

olduğundan klinisyenler için GSBL'lerin ve karbapenemazların özelliklerinin kavranması oldukça önemlidir¹⁰. Ancak pratikte GSBL'ler ve karbapenemazlarla ilişkili karmaşık biyoloji, enfeksiyonların etkili kontrolünde zorluklara sebep olmaktadır¹¹.

Hastane enfeksiyonları arasında ilk sırada bulunan karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde özellikle antimikrobiyal spektrumlarının geniş olmasından, hızlı bakterisidal etki göstermelerinden, diğer antibiyotiklerle özellikle de beta laktam antibiyotiklerle sinerjistik etkiye sahip olmalarından ve uzun süreli post antibiyotik etkilerinden dolayı aminoglikozidler önem taşımaktadırlar.^{43,44}. Aminoglikozidlerin geliştirilmesi özellikle MDR patojenlerin tedavisinde son seçenek olan beta laktam/beta laktamaz inhibitörlere, karbapenemlere ve polimiksinlere karşı direnç kodlayan genlerin varlığının olması sebebiyle önemlidir³. Bunun yanında aminoglikozidlere karşı aminoglikozidlerin enzimatik olarak modifikasyonu ve inaktivasyonu ile direnç gelişmiştir. Bu direnç plazmid, transpozon ve kromozom üzerinde bulunan genler vasıtasıyla kodlanan enzimler aracılığı ile olur⁴⁵. Bu enzimlerin varlığı çoklu ilaç dirençli veya yaygın ilaç dirençli (MDR (ÇİD)/XDR (YİD)) gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinin ortadan kalkmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda bu enzimlerin kodladığı direnç genleri karbapenemaz gibi diğer önemli direnç genleri ile birlikte bulunmaktadır. Bu durum son geliştirilen plazomisin aminoglikozidi de etkisiz hale getirmektedir⁴⁶. Bütün bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sonra ilk kez 1952 yılında veterinerlik ve tıpta kullanılan ancak yüksek toksisitesinden dolayı 1970-1980 yılları arasında tıbbi kullanımdan neredeyse kaldırılan ve sadece veterinerlik kullanımı devam eden kolistin son yıllarda insanlarda, özellikle karbapenemaz üreten enterobakteriler ile *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* başta olmak üzere çoklu ilaca dirençli Gram-negatif basillerin neden olduğu enfeksiyonlarda son seçenek ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kolistini “İnsan tıbbi için çok yüksek önem” kategorisinde yeniden sınıflandırmıştır¹².

Ancak eski ve değerli olan bu antibiyotiğe karşı da direnç gelişmiştir. Plazmidlerle taşınan, tek başına kolistin direncine sebep olan ve horizontal olarak aktarılan *mcr-1* direnç geninin 2015 yılından itibaren Avrupa, Asya, Amerika ve Afrika dahil olmak üzere birçok bölgeden bildirilmesi antibiyotik direncinin son noktası olarak değerlendirilmektedir¹³.

Gram negatif bakterilerde antimikrobiyallere karşı çoklu direncin giderek artması, direnç genlerinden birini barındıran plazmidlerin başka direnç genlerini de bir arada taşıması ve horizontal olarak gerek tür içerisinde gerekse türler arasında direnç genlerinin aktarılması gibi sebeplerle, birden çok antimikrobiyal ilaç grubuna karşı dirençli suşların hızlı yayılmasının, dolayısıyla özellikle hastane ortamında tedavi edilemeyen vakaların ortaya çıkışının önlenmesi ve böylece mortalite oranlarının azaltılması için bu direnç genlerinin erken tespit edilmesi kritik önem taşımaktadır. Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda son yıllarda en sık izole edilen türlerin *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olduğunu gözönünde bulundurarak, Adana Şehir Hastanesi'ndeki farklı poliklinik, servis ve yoğun bakımlardan hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen bu Gram negatif bakteri izolatlarını dahil ettiğimiz kesitsel çalışmamızda, bu izolatlarda beta laktam antibiyotiklerine, aminoglikozidlere ve kolistine karşı gelişen fenotipik dirençlerin bu dirençten sorumlu tutulan muhtemel direnç genleri ile, özellikle de plazmidle taşınan direnç genleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sağlık Hizmeti ile İlişkili enfeksiyonlar

Hastane enfeksiyonları ya da nozokomiyal enfeksiyonlar olarak adlandırılan Sağlık hizmet ile ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) sağlık kurumuna başvuru sırasında kuluçka döneminde olmayan, başvurudan sonra gelişen ve yaygın olarak invaziv tıbbi cihazlarla veya cerrahi prosedürlerle ilişkili enfeksiyonlardır. Alt solunum yolu ve kan dolaşımı enfeksiyonları mortalite oranları en yüksek enfeksiyonlar iken; idrar yolu enfeksiyonları en yaygınlarıdır¹⁴.

SHİE bakteri, virüs veya mantarlardan kaynaklanabilir. Bu etkenler arasında ön plana çıkan bakterilerdir. Bakteriyel enfeksiyonlara genellikle tedavi edilmesi zor, çoklu ilaç dirençli (MDR/ÇİD) suşlar yol açmaktadır. Bakteriyel salgınlarda hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler rol oynamakla birlikte, Gram negatif bakteriler, Gram pozitif bakterilere göre yüzeylerde daha uzun süre kalarak hastane ortamında kontaminasyona ve iyi sağlık hizmeti verilmesinin engellenmesine sebep olurlar (Tablo 2.1). Bakterilerin kalıcılığı sadece yüzey malzemelerine bağlı olmayıp, geniş ölçüde çevresel sıcaklıklara da bağlıdır. Deneysel çalışmalar nemli ortamlara kıyasla 4-10 °C arasındaki sıcaklıklarda daha yüksek oranda bakteri olduğunu göstermiştir¹⁵.

Gram negatif bakteriler, iç ve dış zarları arasına sıkıştırılmış ince bir peptidoglikan hücre duvarına sahiptir. Bu hücre duvar yapısı ile kalın bir peptidoglikan hücre duvarına sahip olan gram pozitif bakterilerden ayrılırlar. Gram negatif bakteriler idrar yolu, alt solunum yolu, safra yolu ve kan dolaşımı dahil olmak üzere vücudun birçok bölgesinde enfeksiyon etkenidirler ve doğada her yerde bulunurlar.

Büyük ölçüde antibiyotik kullanımının seçici baskısı nedeniyle, son yirmi yılda Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci önemli ölçüde artmıştır. Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlardaki antibiyotik direnci, daha duyarlı bakteri enfeksiyonları ile kıyaslandığında morbidite, mortalite ve sağlık hizmetleri maliyetleri açısından oldukça yüksek olması sebebiyle hastalar, klinisyenler ve genel olarak sağlık sistemi için oldukça önemlidir¹⁶.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, XDR *P. aeruginosa* ve XDR *A. baumannii* WHO tarafından “kritik” tehdit olarak etiketlenmiştir¹⁷. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin yanında hastanede kalış süresini uzatması ve

kaynakların tüketilmesi açısından oldukça büyük bir sağlık yüküdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu yük yıllık tahmini 28-45 milyar dolar, Avrupa'da 7 milyar dolardır. SHİE'nin sıklıkla önlenemez olduğu düşünüldüğünde, özellikle en yüksek risk altındakilerde bunları azaltmak için stratejilerin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır¹⁸.

Tablo 2.1 Bakterilerin ortak yüzeylerde kalma süresi

Bakteri	Yüzeyde kalma süresi	Sebebi olduğu enfeksiyonlar
Acinetobacter türleri	3 gün-5 ay	Üriner sistem enfeksiyonları Açık yara enfeksiyonları
<i>E. coli</i>	1 saat-16 ay	Açık yara enfeksiyonları Gıda zehirlenmesi Kusma Mide bulantısı Ateş
<i>K. pneumoniae</i>	1 saat- 1 ay	Üriner sistem enfeksiyonları Açık yara enfeksiyonları
<i>P. aeruginosa</i>	5 saat-5 ay	Üriner sistem enfeksiyonları Açık yara enfeksiyonları Solunum yolu enfeksiyonları Dermatit Sistemik enfeksiyonları

Hastane kaynaklı enfeksiyonların %90'ına sebep olan *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ilk on bakteri arasındadır¹⁵.

2.1.1. Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae Gram negatif, hareketsiz, kapsüllü, çomak şeklinde patojenik bakterilerdir. Bakteriyel dış zara bağlı polisakkarit kapsülü tarafından oluşturulan ve laktozu fermente eden mukoid bir fenotipe sahiptir. *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. *K. pneumoniae* ilk kez 1882 yılında Carl Friedlander tarafından zatürreden ölen hastaların akciğerlerinden izole edilen bir bakteri olarak tanımlanmıştır. Klebsiella türleri, bitkiler, hayvanlar ve insanlar dahil olmak üzere doğada her yerde bulunur. Solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonları dahil olmak üzere insanlarda çeşitli enfeksiyon türlerinin etken mikroorganizmasıdır. Klasik olarak, bu enfeksiyonlar hastanede yatan veya başka bir şekilde bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkar ve rutin olarak β -laktamlar ve *Enterobacteriaceae*'ye karşı etkili diğer antibiyotiklerle tedavi edilirler¹⁹.

Fakat *K. pneumoniae*, beta-laktam antibiyotikler, florokinolonlar ve aminoglikozitler dahil olmak üzere geniş bir ilaç yelpazesine karşı yüksek direnç göstermektedir. Bu direnç, hastane kaynaklı enfeksiyonlar için etkili antibiyotik tedavisi seçimi konusunda dünya genelinde büyüyen bir sorundur. Dünya çapında yaygın olarak reçete edilen ve penisilinleri, sefalosporinleri, monobaktamları ve karbapenemleri içeren antibiyotik gruplarına karşı, β -laktamaz enzimlerinin üretimi, efflux pompa sistemleri ile β -laktamların dışa atılımı, porinlerin ve penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP'ler) ekspresyonunu ve/veya işlevini değiştiren mutasyonlar ile direnç gelişmektedir. Karbapenemler, *K. pneumoniae* gibi geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi için tercih edilen ve ayrıca yaşamı tehdit eden SHİE'ların yönetimi için son çare olarak kabul edilirken, bu antibiyotiklere karşı da direnç gelişmiştir. Antimikrobiyal direnç yaygın olarak horizontal gen transferi yoluyla direnç genlerinin ve virülans determinantlarının edinilmesi ve plazmidlerle taşınması şeklinde de oluşmaktadır. *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının patogeneğinde direnç ve virülans özelliklerinin kazanılması patojenin hayatta kalması için gereklidir. Kapsül, lipopolisakkarit (LPS), fimbria ve sideroforlar, *K. pneumoniae*'nin patojenitesine katkıda bulunan virülans faktörleridir. *K. pneumoniae* suşları, K1-K78 serotiplerinden herhangi birinin kapsüllerini sentezleyebilir; bununla birlikte, K1 ve K2 kapsül tipleri patojenitenin artması ile ilişkilidir²⁰.

K. pneumoniae'da aminoglikozidlere (amikasin ve gentamisin) karşı direnç AcrAB-TolC ve KpnEF akış pompa sistemlerindeki değişikliklere ve varsayılan porin KpnO'nun kaybına bağlı olarak hücre geçirgenliğindeki modifikasyonlarla meydana gelir. Plazmitlerde kodlanan 16S rRNA metilazları, tüm aminoglikozitlere direnç sağlar. Hedef modifikasyon yoluyla direnç kazandıran mutasyonlar, *K. pneumoniae*'nin aminoglikozitlerin çoğuna karşı artan direncinin sebebidir²¹.

K. pneumoniae'de penisilin direnci ilk kez 1960 yılında bulunmuştur. Bu durum beta laktamazların ilk sınıfı olan *bla*_{SHV-1} ve *bla*_{TEM-1} genlerinin keşfine yol açmıştır. Yirmi yıl sonra Almanya'da yoğun bakım ünitesinde yatan bir hastadan izole edilen *K. pneumoniae*'de ilk geniş spektrumlu beta laktamaz geni *bla*_{SHV-2} tanımlanmıştır. Bu gen geniş bir beta laktam tolerans aktivitesi göstermesi ile ilk keşfedilen GSBL geni olmuştur. Kısa zaman sonra Fransa'da bir diğer plazmid aracılı GSBL varyantı olan *bla*_{TEM-3} bulunmuştur. *K. pneumoniae*'da GSBL'nin ortaya çıktığı 1990-2000 yılları

boyunca hastane enfeksiyonu (SHİE) salgınında ana GSBL kaynaklı patojen haline gelmiştir. Ortaya çıktıklarından bu yana geçen 30 yıl içinde, GSBL üreten *K. pneumoniae* dünya çapında artış göstermiştir. WHO raporlarına göre, GSBL'li *K. pneumoniae* prevelansı dünyanın birçok yerinde %50 'ye, toplumda direnç oranı %30'a ulaşmıştır²².

Polimiksinler pozitif şarjlı antimikrobiyal polipeptidlerdir. Lipopolisakkaritlerin lipid A parçasındaki negatif şarjlı fosfat gruplarına bağlanarak hücre membranının bütünlüğünün bozulmasına ve kaybına yol açarak hücre ölümüne sebep olurlar. Kolistin direnci, pozitif şarjlı L-Ara4-N ve fosfoetanolamin moleküllerinin LPS parçasına bağlanması ile dış membranın negatif şarjının ve dolayısıyla kolistin affinitesini azalmasıyla meydana gelir. İki komponentli regülatör sistemdeki mutasyonlar (en yaygın mutasyonlar *mgrB*, *phoP/phoQ*, *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, and *crrABC*) ve plazmidlerle taşınan *mcr-1* geni de kolistin direncinden sorumludur²³.

2.1.2. Escherichia coli

Escherichia coli Gram negatif, 1,1-1,5 x 2,0-6,0 µm boyutlarında, sporsuz, hareketli, fakültatif anaerobik, çomak şeklinde Gammaproteobacteria sınıfı içinde *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. Karbonhidratları (glukoz, laktoz, maltoz) asit ve gaz oluşturarak fermente eder. *E. coli* insan ve sıcak kanlı hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunan en prevelan kommensal bakterilerdir. Bunun yanında geniş bir hastalık yelpazesinden sorumlu olduğu için en yaygın patojenlerdendir²⁴.

Dünya Sağlık örgütü *E. coli*'yi, farklı ortamlarda (toplumda, hastanelerde veya gıda zinciri yoluyla bulaşan) en yaygın enfeksiyonlara sebep olan uluslararası öneme sahip ilk dokuz mikroorganizma listesine dahil etmiştir²⁵.

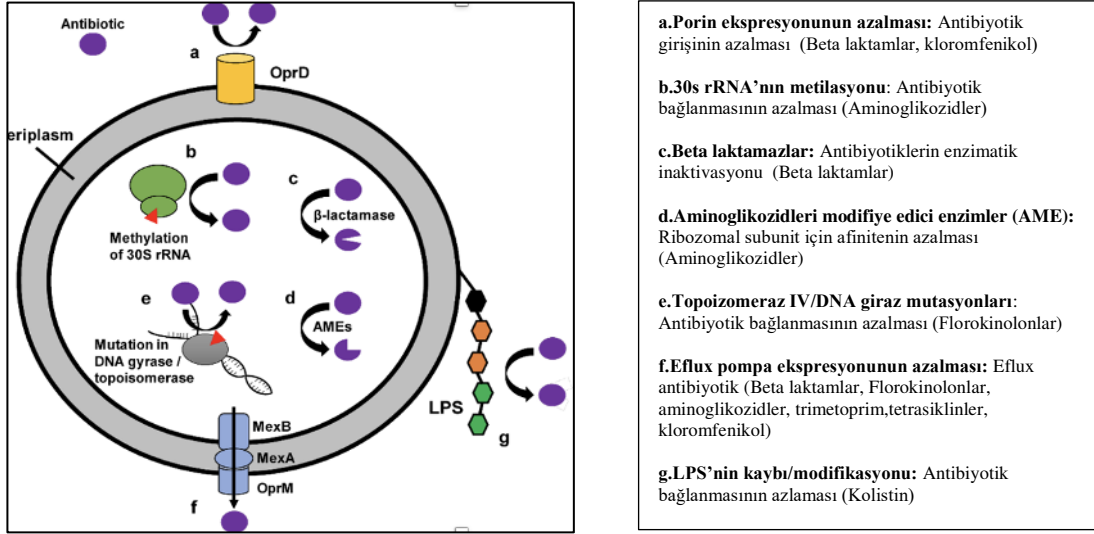
Antibiyotikler enfeksiyon hastalıkları sınırlamada başarılı iken, katlanarak artan kullanımlarıyla birlikte antibiyotik direnci ortaya çıkmıştır. *E. coli*'de dahil olmak üzere Gram negatif bakterilerde, çoklu ilaç direncinin yaygın hale gelmesi, antibakteriyellerin etkinliğinin azalmasına, tedavinin zorlaşmasına hatta imkansız hale gelmesine ve maliyetlerinin artmasına sebep olmaktadır. Beta laktamaz üretimi, efflux pompa aktivitesinin artması, 16S rRNA bölgesindeki mutasyonlar, LPS molekülünün kaybı veya LPS'deki mutasyonlar, plazmidlerle taşınan direnç genlerinin kazanılması gibi yollarla birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişmektedir²⁶.

2.1.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa *Pseudomonadaceae* ailesinin bir üyesidir. Gram negatif, aerobik, non-fermenter, 5-8 µm boyunda, 1,5-3 µm eninde çomak şeklinde, tek flagellası ile hareket eden, oksidaz pozitif, su, toprak, bitki ve hayvanların epidermisinde bulunan fırsatçı bir patojendir. Besin kıtlığında ve çok geniş sıcaklık aralığında (4-42 °C) üreyebilir. Fransız bakteriyolog ve kimyacı Carle Gessard tarafından 1882 yılında keşfedilmiştir²⁷.

Bu özellikler, tıbbi ekipmana ve diğer hastane yüzeylerine tutunmasına ve hayatta kalmasına izin verir, bu da bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyonların başlamasını kolaylaştırır. *P. aeruginosa* pnömonilere, idrar yolu enfeksiyonlarına ve bakteriyemilere neden olabileceği gibi; pulmoner hasara ve solunum yetmezliğine sebep olan kronik enfeksiyonlara bağlı kistik fibrozlu hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. *P. aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların, farklı antibiyotiklere direnç kazanma kapasitelerinin yanı sıra yüksek doğal dirence (benzilpenisilinler, birinci ve ikinci nesil sefalosporinler, glikopeptitler, fusidik asit, makrolidler, linkozamidler, streptograminler, rifampisin, daptomisin, linezolid, amoksisilin/klavulanik asit, ampisilin/sulbaktam, ertapenem, kloramfenikol, trimetoprim, tigesiklin ve tetrasiklinlere) sahip olduklarından ortadan kaldırılması zordur²⁸.

Fırsatçı bir patojen olan *P. aeruginosa* ile konağın enfekte olması için bağışıklığının düşmesi gerekir. Bu durum *P. aeruginosa*'nın ventilasyon makineleri, kanser ve yanıkları olan hastalar için neden bu kadar büyük bir hastane tehdidi olduğunu açıklar. *P. aeruginosa*'nın solunum yolunda kolonizasyonu sepsis ve ölümle ilişkilidir. Bağışıklığın baskılanması veya önemli miktarda travma geçirme enfeksiyon kolonizasyonu için risk oluşturmaktadır. Enfeksiyona yakalanan hastalarda ölüm oranı yaklaşık %50'dir. *P. aeruginosa*, hücreler tarafından 3H-Timidin alımını geri döndürmek için eksotoksin A üretimini kullanarak insan makrofajlarını yok etmek suretiyle yüksek toksisite gösterir. Geçmişte *P. aeruginosa* enfeksiyonları, dört üyeli halkasıyla sınıflandırılan β-laktam antibiyotiklerin (yani penisilin) bir kombinasyonu ile tedavi edilmiştir²⁷.



Şekil 2.1. *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç mekanizması

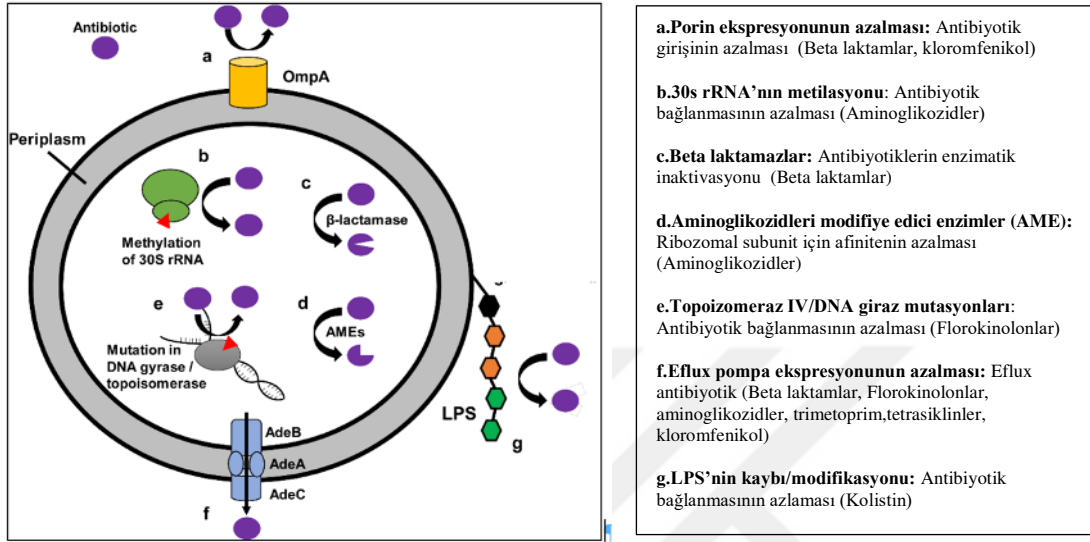
2.1.4. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter spp. çevrede her yerde bulunan fermente olmayan, büyük ölçüde fırsatçı, Gram negatif, kokobasil bakterilerdir. *Acinetobacter baumannii* kompleksi (*A. nosocomialis*, *A. pittii* ve *A. baumannii*), *Acinetobacter* cinsindeki 50'den fazla türden klinik olarak en önemli olanlarıdır. Tüm *Acinetobacter* türlerinden *A. baumannii*, *Acinetobacter spp.*'nin insanlarda sebep olduğu klinik enfeksiyonların yaklaşık %90'ından, tüm Gram negatif hastane enfeksiyonlarının %2-10'undan sorumludur²⁹.

A. baumannii'den kaynaklanan enfeksiyonlar, özellikle karbapenem dirençli *A. baumannii*, yüksek tedavi maliyetleri, mortalite ve morbidite ile olan ilişkileri nedeniyle dünya çapında önemli halk sağlığı sorunudur. Bu patojen, olumsuz çevresel koşullarda, hastane ortamında kolaylıkla kalabilmekte ve yayılabilmektedir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi, WHO "Erişim" ve "İzle" listesindeki antibiyotiklere doğal olarak dirençli oldukları için çok zordur. Bu nedenle birçok sağlık hizmeti ortamında kötü klinik sonuçlarla ilişkilidirler.

Kromozomal mutasyonlarla ve horizontal geçişle direnç genlerini kazanarak hayatta kalır ve yayılırlar³⁰. Benzilpenisilinler, birinci ve ikinci nesil sefalosporinler, glikopeptitler, fusidik asit, makrolidler, linkozamidler, streptograminler, rifampisin, daptomisin, linezolid, amoksisilin/klavulanik asit, aztreonam, ertapenem, trimetoprim, fosfomisinler, tetrasiklin ve doksisisiklin gibi antibiyotiklere doğal olarak dirençlidirler. (EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1 26 September 2016)

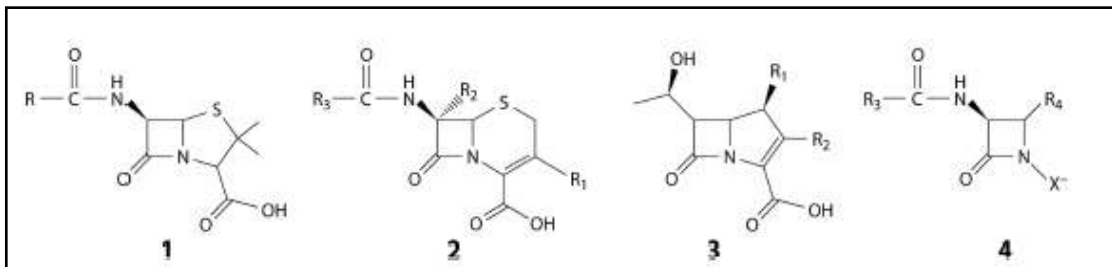
Doğal dirençlerinin yanı sıra çeşitli mekanizmalar kullanarak direnç geliştirirler. Bunlar; efflux pompaları, porin ekspresyonu, antibiyotik hedef mutasyonları ve ilaçları inaktive eden enzimler gibi mekanizmalardır²⁶.



Şekil 2.2. *A. baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizması

2.2. Beta laktam antibiyotikleri

Beta laktam sınıfı antibiyotikler 21.yüzyılda en fazla reçete edilen antibiyotiklerdir³¹. Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar olmak üzere dört majör kimyasal sınıfa ayrılır.



Şekil 2.3. Penisilin (1), Sepalosporin (2), Karbapenem (3), Monobaktam (4).

Beta laktam antibiyotikler bakteri hücre duvar sentezini engelleyerek etki gösterirler. Tüm beta laktamlar bir azot ve üç karbon atomundan oluşan beta laktam halkası taşırlar. Penisilinler ve sefalosporinler ikinci bir halka daha taşırlar. Penisilinler

beş üyeli tiazolidin halkası, sefalosporinler ise altı üyeli dihidrotiazin halkası içerirler^{31,32} Monobaktamlar sadece beta laktam halkası taşır.

Bu değerli ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direncin dünyanın her yerinden bildirilmesi endişe vericidir³³⁻³⁶. Direnç paternleri coğrafik dağılım göstermesine rağmen yeni oluşan direnç mekanizmaları çok hızlı yayılım göstermektedir. Örneğin New Delhi Metallobetalaktamaz-1 (bla NDM-1) ilk kez 2006 yılında Hindistanda identifiye edildikten sonra beş yıldan daha kısa bir sürede Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Amerika'ya, enfekte veya kolonize kişilerin seyahatleri ile küresel bir yayılım göstermiştir³⁷⁻⁴⁰. Bu sebeple direncin çıktığı bölgeyle sınırlı kalabilmesi için direncin takip edilip izlenmesi önemlidir. Beta laktamlara karşı gelişen direncin çoğunluğunu bu molekülleri inaktive eden enzimler oluşturmaktadır¹⁰. Hem Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)⁴¹ hem de WHO⁴², beta-laktamaz üreten Gram-negatif bakterileri dünyanın en ciddi tehditlerinden biri olarak tanımlamıştır. Genişletilmiş klinik uygulamalar ile bu enzimleri yıkmaya yönelik yeni moleküller tasarlanmıştır. Geçtiğimiz on yılda FDA (Amerikan Gıda ve İlaç dairesi) tarafından altı yeni beta laktam ajan onaylanmıştır. Bunlar; seftarolin, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderocol'dür^{43,44}. Bunların dördü beta laktamazların antibiyotiği inaktive etmesini engellemek için bir beta laktamaz inhibitör ile kombine edilmiştir⁴⁴.

Bir zamanlar beta laktamazlar hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilirken şimdilerde genel popülasyonda her yaştan kişilerde ve toplum kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilmektedir. Plazmidlerde kodlanan TEM, SHV ve OXA tipi gibi bazı spesifik beta laktamazlar yaygınken; SPM-1 metallobetalaktamaz gibi bazı enzimler sadece belli bölgelerde görülür. Bu enzim sadece Brezilya'da görülmüştür^{45,46}. Çeşitli coğrafik bölgelerde betalaktam antibiyotiklerin en etkili kullanımına rehberlik etmek için en belirgin ve en zararlı olan betalaktamazların kaynaklarına ve yayılmasına dikkat etmek önemlidir.

2.2.1. Beta Laktamların Etki Mekanizması

1974'te Blumberg ve Strominger, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaların hücre duvarındaki peptidoglikanın son kısmında bulunan D-Ala-D-Ala ile penisilinin yapısal olarak benzer olduğu sonucuna vardıldıktan sonra penisilinin

etki mekanizmasını aydınlattılar. Tüm β -laktam antibiyotiklerinin bakteri hücre duvarı sentezinin inhibitörleri olabileceğini öne sürdüler.

Bakteri hücre duvarları, bakterinin normal büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan sitoplazmik membranı kaplayan sert bir yapıdır. Bu yapı diaminopimelik asit, muramik asit, teikoik asit, amino asitler, karbonhidratlar ve lipitlerden yapılmıştır. Hepsi birlikte karmaşık bir makromolekül olan ve peptidoglikan, mukopeptit veya murein olarak adlandırılan tabakayı oluşturur. Peptidoglikan tabaka, yüksek çapraz kafes benzeri yapısı nedeniyle mekanik stabilite ve sertlik sağlayan hücre duvarının bir heteropolimer bileşenidir. Peptit zincirleri ile çapraz bağlı bağlar sunan iki alternatif aminoglikozidin (N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit) doğrusal bantlarından oluşan glikan zincirlerinden meydana gelir. Bu çapraz bağlı peptit zincirlerinin bileşimi, her bakteri türünde farklıdır⁴⁷.

Peptidoglikan biyosentezi yaklaşık 30 enzim içerir ve üç ana aşamada gerçekleşir. İlk adım sitoplazmada gerçekleşir ve Park nükleotidi adı verilen üridin difosfat (UDP)-asetilmuramil-pentapeptid üretiminden oluşur. Park nükleotidinin sentezindeki son reaksiyon, bir D-Ala-D-Ala dipeptidin eklenmesine dayanır. Bu dipeptidin sentezi, L-alaninin önceden rasemizasyonunu ve D-alanil-D-alanin sentaz tarafından katalize edilmiş kümeleşmeyi gerektirir. İkinci aşamada, etkileşim UDP-asetilmuramil-pentapeptid ile UDP-asetilglukozamin arasında gerçekleşir; üridin nükleotidlerini serbest bırakır ve uzun bir polimer oluşturur.

Heteropolimerin oluşumu, pentapeptid şekerin sitoplazmik membrandaki bir pirofosfat köprüsü vasıtasıyla bir fosfolipide bağlanmasıyla başlar. Önce ikinci şeker (yani UDP-asetilglukosamin) ardından 5 glisin residüsü eklenir. İlk pentaglisin ünitesi çapraz bağlı olan reaksiyondur. Bu reaksiyon sitoplazmik membranda hareket eder ve kendisini periplazma (dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki boşluk) boyunca yönlendirir.

Tüm birim membrana bağlı fosfolipidden ayrılır. Üçüncü aşamada çapraz bağlantı tamamlanır. Bu periplazmik boşlukta meydana gelen, transpeptidazlar tarafından katalize edilen bir transpeptidasyon reaksiyonudur. Transpeptidazlar, aktif bölgede bir serin rezüdisi kullanarak peptit bağlarını yeniden oluşturur.

Geçici kovalent bağ yoluyla pentapeptidin yapısında bulunan D-Ala-D-Ala dipeptid ile (örneğin L-Alanin-D- Glutamat-L-mezo-diaminopimelat-D-Alanin-D-

Alanin), daha spesifik olarak dördüncü rezüdinin (D-Ala) karboksiliyle etkileşime girerler. Daha sonra pentaglisin biriminin son glisin rezidüsünün amino terminal alt birimi, transpeptidaza kovalent olarak bağlanan dördüncü rezüdinin karboksiline bağlanarak beşinci rezüdiyi(D-Ala) üretir ve enzimi yeniden oluşturur. Transpeptidazlar tarafından katalize edilen peptidoglikan biyosentezinin bu son adımı, β -laktam antibiyotiklerin hedefidir. Ökaryotik hücrelerde peptidoglikanların ve transpeptidazların bulunmaması, β -laktam antibiyotiklerin seçici toksisitesini garanti eder. Böylece hayvanlarda ve insanlarda güvenle kullanılır⁴⁸⁻⁵¹.

B-laktam antibiyotikler, bakteriyal transpeptidazların katalitik aktivitesini etkili bir şekilde inhibe eder. Bu bakteriyal transpeptidazlar aynı zamanda penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) olarak da adlandırılır. Genel olarak, çoğu bakteri türünde en az dört PBP vardır. Örneğin *Escherichia coli*'de, yüksek moleküler ağırlıklı 1-3 PBP'nin transpeptidazlar ve transglikosilazlar olarak; düşük moleküler ağırlıklı 4-6 PBP'nin D-alanin karboksilpeptidaz olarak çalışır⁴⁷. Penisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklerin PBP inhibitör aktivitesi, penisilinin amid bağları ile enzim substratı (D-Ala-D-Ala dipeptid-2) arasındaki yapısal, geometrik ve stereokimyasal benzerliklere dayanmaktadır⁵²⁻⁵⁴.

Bakteri hücre duvar sentezi sırasında PBP'ler substrat olarak beta laktam antibiyotiğe bağlanır. Beta laktam antibiyotik bölünme fazında olan bakteride transpeptidasyon işlemindeki PBP'lerin serin aktif bölümüne kovalent bağlanır ve enzimin (PBP) aktif bölgesi açillenmiş olur. Açillenmiş olan PBP beta laktam antibiyotiği hidrolize edemez. Böylece transpeptidasyon işlemi engellenir ve hücre duvar sentezi durur. Hücre duvar geçirgenliği otolitik enzimlerle artar ve çok miktardaki sıvı girişi ile hücrede lizis gerçekleşir^{32,55}.

2.2.2. Penisilinler

Penisilinler pediatri de en yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir ve genel olarak dört farklı gruba ayrılırlar: Doğal penisilinler, Penisilnaz stabil penisilinler, Aminopenisilinler ve Genişletilmiş spektrumlu penisilinler⁵⁶.

2.2.2.1. Doğal penisilinler

Penisilin G ve Penisilin V doğal penisilinlerdir. Penisiline duyarlı *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları ve menenjit, Streptococcal farenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Neisseria meningitidis* enfeksiyonları ve frengi gibi enfeksiyon etkeni olan Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere etkilidir^{57,58}.

Penisilin G (PnG) β -laktam antibiyotiklerin ilk prototipidir ve 1928 yılında Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. Gram pozitiflere karşı etkili dar spektrumlu antibiyotiktir ve benzilpenisilin yapısındadır. Penisilin V ise bunun oxa homologudur ve benzer etki spektrumuna sahiptir⁵⁹.

Kirby tarafından 1944 yılında PnG 'ye karşı *Staphylococcus aureus*'un direncinin temelini; bakteriyel enzimlerin PnG'nin β -laktam halkasını hidrolize ve inaktive etme yeteneği olduğunu açıklamış ve bu enzimler β -laktamaz olarak adlandırılmıştır⁵⁷.

2.2.2.2. Penisilinaz stabil penisilinler

Semisentetik penisilin sınıfına dahil olan penisilinler metisilin, oxasilin ve nafsilin Gram pozitif organizmalara karşı etkinliğe sahiptirler. Klinikte metisilin duyarlı *S. aureus* tedavisinde kullanılırlar^{58,60}.

PnG dirençli *S. aureus* 'a karşı etkili ilk semi sentetik penisilin **metisilindir**. *Neisseria spp.* ve *H. influenzae* dışındaki Gram negatiflere etkisizdir. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae* karşı etkilidir. PBP' deki değişimlerden dolayı bazı *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarında metisilin direnci meydana gelmiştir⁶¹.

2.2.2.3. Aminopenisilinler

Amoxisilin ve ampisilin aminopenisilinlerdir. Bu antibiyotikler Gram pozitif, Gram negatiflere etkilidirler ve yaygın olarak beta laktamaz inhibitörleri ile birlikte (amoxicillin/clavulanate, ampicillin-sulbactam) kullanılırlar⁵⁸⁻⁶⁰.

Semi sentetik penisilin olan alfa-amino-benzilpenisilin (**ampisilin**) 1961 yılında kullanıma girmiştir. Primer amin grupları ampisilinin hidrofilik özelliğinin artmasını sağlamış ve bu durum gram negatif dış membranındaki porinlerden diffüze olmasına izin vermiştir^{62,63}.

Ampisilin geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Beta laktamaz üretmeyen gram pozitiflere ve *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *T. pallidum*, *Leptospira*

spp., *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ve *Proteus mirabilis* gibi Gram negatif bakterilere etkilidir³⁵. Amoksisilin 1964 yılında kullanıma girmiştir. Antimikrobiyal etki spektrumu ampisilinle aynıdır. Fakat *Shigella spp.* 'ye karşı daha az etkinliği vardır⁶⁵.

2.2.2.4. Genişlemiş spektrumlu penisilinler

Genişlemiş spektrumlu semisentetik penisilinler *Klebsiella*, *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif patojenlere karşı etkinliğin artması için tasarlanmıştır. İki majör sınıftan oluşur. Tikarsilin ve karbenisilinin bulunduğu karboksipenisilinler; mezlosilin, azlosilin ve piperasilinin bulunduğu üredopenisilinler. Aminopenisilinlerden daha etkin olmalarına rağmen beta laktamaz enzimlerine karşı hala duyarlıdır. Aminopenisilinler gibi ilaç etkinliğini arttırmak için beta laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılırlar. Tikarsilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam gibi^{58,60,66}.

2.2.2.5. Beta laktamaz inhibitörleri

Beta laktamaz inhibitörleri geniş bakteriyel aktiviteye sahiptirler ve toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde her yaş hasta grubunda güvenle kullanılan antibiyotiklerdir⁶⁷.

İlk β -laktamaz inhibitörü, 1970'lerin sonlarında Beecham ve Glaxo laboratuvarları tarafından aynı anda keşfedilen klavulanik asittir. Hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerin kromozomal ve plazmid aracılı β -laktamazlarının çoğuna karşı aktivitesi olan, geniş spektrumlu bir β -laktamaz inhibitörüdür⁶⁸. 1980'lerin başlarında, olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri nedeniyle, klavulanik asit ve amoksisilin kombinasyonunun, amoksisiline dirençli bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonunun tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Daha sonra ise tikarsilin ve klavulanik asit kombinasyonu piyasaya sürüldü⁴⁷. Diğer beta laktamaz inhibitörleri olan sulbaktam 1978 yılında, tazobaktam 1980 yılında geliştirilmiştir. Her iki bileşik de penisilin ile yapısal olarak benzerdir. Penam yapının kükürt oksidasyonu ve C6'da amid yan zincirinin olmaması, antimikrobiyal ajanlar olarak hareketsizliklerine sebep olmuştur. Bu üç inhibitör Ambler sınıf A beta-laktamazları eksprese eden birçok duyarlı mikroorganizmaya karşı etkili iken; B, C ve D beta-laktamazlara karşı etkinlikleri daha azdır⁶⁹. β -laktamaz inhibitörleri arasında etkisi daha az olan sulbaktamdır. Ampisilin ve sefoperazon ile birlikte intravenöz

kullanım için ticarileştirilmiştir. Klavulanik aside benzer potansiyele sahip tazobaktam, piperasilin ve tikarsilin ile birlikte kombine edilmektedir⁴⁷.

2.2.3. Sefalosporinler

İlk sefalosporin 1948 yılında *Cephalosporium acremonium* kültüründen Giuseppe Brotzu'un öncülük ettiği çalışmada izole edilmiştir. Giuseppe Brotzu tifo ateşi etkeni olan *Salmonella typhi*'nin üremesinin inhibe olduğunu farketti. Bu sınıfta bulunan antibiyotiklerin prekürsörü sefalosporin C dir. Penisiline dirençli bazı kültürlerde aktivite gösterir ve sefem halkasının C7 zincirinde *D-α*-aminoadipik aside sahiptir⁷⁰.

Sefem halka yapısında ard arda yapılan değişiklikler, sefalosporin antibiyotiklerini “nesillere” ayırmıştır. Nesillerin resmi bir bilimsel tanımı yoktur. Daha ziyade ikinci neslin birinciye göre artan aktivitesinin açıklaması bir pazarlama aracı olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, çok sayıda sefalosporin antibiyotiğin göreceli aktivitelerine göre nesillere ayrılması faydalıdır⁶⁶.

2.2.3.1. Birinci nesil sefalosporinler

Oral ve parenteral kullanımlarına göre iki sınıfa ayrılırlar. 1967 yılında klinik olarak uygulanmaya başlanan sefalexin ve sefadroxil oral olarak; sefalotin, sefapirin ve sefazolin parenteral olarak kullanılır. Genel olarak Gram pozitif etkinlikleri fazladır. Fakat *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi gram negatif bakterilere etkinlikleri vardır⁴⁷.

2.2.3.2. İkinci nesil sefalosporinler

Oral ve parenteral olarak gruplandırılır. Sefaklor, lorakarbef ve sefprozil oral olarak; sefuroxim, sefprozil, sefamandol ve sefamisin türevleri (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) parenteral olarak kullanılır. İkinci nesil sefalosporinlerin Gram negatiflere karşı aktiviteleri arttırılmıştır. Birinci, nesil ile kıyaslandığında beta laktamaz etkinlikleri geliştirilmiştir. İkinci nesil ajanların *metisilin duyarlı S. aureus*'a (MSSA) karşı aktivitesi azalmıştır. Bu geniş aktivite yelpazesi çocuklarda *H. Influenzae*, streptokok ve bazı stafilokok enfeksiyonlarının tek ilaçla tedavisine izin verir. Bununla birlikte, birinci ve ikinci nesil sefalosporinlerin beyin omurilik sıvısına (BOS) zayıf penetrasyonu nedeniyle, kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisi için kullanımı *S.*

pneumoniae ve *H. influenzae* ile sınırlıdır^{47,72}. Sefamisinler orijinal olarak *Streptomyces spp.* ve *B.fragilis*'in (sefoksitin ve sefotetan) β -laktamaz içeren suşlarına karşı geliştirilmiş aktivite sağlayan β -laktamazlara karşı stabiliteyi artıran ek bir yan zincir içerir. Sefamisinler Gram pozitif organizmalara (enterokoklar hariç), Gram negatif enterik basillere ve anaeroblara karşı etkin ve karın içi enfeksiyonların tedavisinde etkili antibiyotiklerdir.

2.2.3.3. Üçüncü nesil sefalosporinler

Üçüncü nesil sefalosporinlerin birinci ve ikinci nesillere göre beta laktamaz etkinlikleri daha yüksektir. Gram negatif enterik basillere ve *P. aeruginosa* 'ya etkinliği vardır; fakat MSSA'ya etkinliği azalmıştır. Diğer sefalosporinlerde olduğu gibi, enterokoklara karşı aktiviteleri yoktur. Enterik Gram negatif basillere karşı artan aktivite, İdrar yolu enfeksiyonlarının ve birçok nozokomiyal enfeksiyonun tedavisinde başarı sağlarken; kromozomal aracılı (indüklenebilir) AmpC β -laktamaz üretme kabiliyetine sahip olan *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter spp.*'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde başarısız olabilir. Başarısızlığın sebebi enfeksiyon bölgesinde, β -laktamaz gen regülasyonundaki değişikliklere dayalı olarak bu enzimleri yapısal olarak aşırı üreten mikroorganizmalardan ve bu mikroorganizmaların üçüncü nesil ajanlara direnç kazanmasından dolayıdır⁷¹. Genel olarak, üçüncü nesil sefalosporinler yaygın olarak *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de bulunan geniş spektrumlu β -laktamazlar tarafından hidrolize edilirler^{72,73}. Üçüncü nesil sefalosporin antibiyotikler sefotaxim, seftizoksim, seftriakson, sefoperazondur. Bunlar farklı derecelerde hidrofilik olan polar bileşenlerdir. Hidrofilik özellikleri ile Gram negatif hücre duvarından porin kanalları vasıtasıyla diffüzyonunun artmasına rağmen, intestinal mukozal membran gibi lipid membranlardan penetrasyonu azalmıştır⁶⁶.

2.2.3.4. Dördüncü nesil sefalosporinler

Dördüncü nesil sefalosporin antibiyotiklerin Gram-negatif bakterilere etki spektrumları üçüncü nesil sefalosporinlerle aynı iken; Gram pozitif mikroorganizmalara etkinlikleri daha yüksektir. Üçüncü nesil sefalosporinlere kıyasla β -laktamazlar tarafından hidrolize daha az duyarlıdırlar ve MSSA, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*

ve enterik Gram-negatif basillere karşı etkinlikleri güçlüdür. Bu sınıfın yaygın olarak bulunan temsilcileri, yarı sentetik antibiyotik sefepim ve sefpiromdur^{74,75}.

2.2.3.5. Beşinci nesil sefalosporinler

Beşinci nesil sefalosporinler anti-metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) sefalosporinler olarak bilinirler. Bunlar seftarolin ve seftibiprol'dür. İlk olarak üretilen seftarolin 2010 yılında FDA, 2012 yılında Avrupa Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Bu ajanlar, MRSA'da β -laktam direnci oluşturan PBP2a'ya ve pnömokok'ta direnç sağlayan PBP2x'e bağlanmak ve inaktive etmek için tasarlanmıştır. MRSA'ya ve penisiline dirençli pnömokoklara karşı klinik olarak anlamlı aktivite sağlar ve şu anda mevcut olan diğer tüm β -laktamlardan üstündür^{37,48}. Bunlar ESBL üreten *A. baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* ile enterik gram negatif basillere ve gram pozitif koklara karşı iyi bir aktivite gösterirler⁷⁷⁻⁷⁹.

2.2.4. Monobaktamlar

Monobaktamlar tek bir beta laktam halkasına sahip ve *Chromobacterium spp.*'den izole edilmiş doğal olarak oluşan bir antibiyotiktir. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemlerin aksine, monobaktamlar bitişik bir halkaya kaynaşmaz. Bu sınıftaki mevcut tek ajan olan Aztreonam, yan zincirlerle kimyasal olarak modifiye edilmiştir⁶⁶.

Monobaktamların tek fizikokimyasal özelliği gram negatif bakterilerin dış membranlarından kolayca difüze olabilmesidir. Duyarlı Gram-negatif bakterilerin penisilin bağlayıcı protein 3'e (PBP-3) yüksek afinitesi vardır ve Gram-pozitif temel PBP'lere bağlanma eksikliği vardır⁸⁰. Aztreonam *P. aeruginosa* dahil olmak üzere gram negatif aeroblara karşı geniş spektruma sahipken, gram pozitif bakterilere ve anaeroblara karşı etkinliğe sahip değildir⁸¹.

2.2.5. Karbapenemler

Karbapenemler, beta laktam antibiyotiklerin en önemli sınıflarından biridir. Çoğu β -laktamaz tarafından hidrolize nispeten dirençlidirler ve bazı durumlarda β -laktamazların yavaş substratları veya inhibitörleri olarak hareket edebilirler. Porin kanallarından Gram-negatif bakterilerin dış membranlarına nüfuz ederler ve penisilin

bağlayıcı proteinleri hedef alırlar. Gram negatif ve Gram pozitif patojenlere karşı geniş bir antimikrobiyal etkinliğe sahiptirler⁸².

Karbapenemler beta laktamaz üreten *H.influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*’ ya; genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiellalara* ve *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter* türlerinin kromozomal AmpC β -laktamazları dahil olmak üzere Gram negatif bakterilere; *Bacteroides* ve *Prevotella*’nın β -laktamaz üreten suşları dahil anaerobik mikroorganizmalara; MRSA dışında MSSA ve streptokoklar (ampisiline duyarlı enterokoklara karşı orta düzeyde aktiviteye sahip) dahil olmak üzere Gram-pozitiflere karşı etkinliğe sahiptirler^{83,84}.

Karbapenem antibiyotiklerde beta laktam halkasının 1. pozisyonundaki karbon atomu yerine sülfür bağlanmıştır. Beş üyeli halka yapısının 2. ve 3. karbon atomları arasında satüre olmamış-doymamış- bir çift bağ bulunur. Hidroksietil yan zincirinin varlığı beta laktamaz stabilitesini sağlar. Bu yan zincir penisilin ve sefalosporinlerden farklı olarak trans konfigürasyonundadır. Bu özellik karbapenemlerin beta laktamaz aktivitelerini güçlendirmiştir⁶⁷.

Karbapenemler *Streptomyces cattleya*’ dan izole edilen bir beta laktamaz inhibitörü olan tienamisinin yapısal analogudur. Antimikrobiyal bir ilaç olarak ilk karbapenem, tienamisinin bir N-formimidoil türevi olan **imipenem**dir. Tıbbi kullanımı 1985 yılında onaylanmıştır. Bu kararlı sentetik analogda, birincil amin, klasik olmayan bir izosterizm stratejisine dayanan amidin grubu ile değiştirildi⁸⁵. Amidin grubunun daha yüksek bazikliği, nükleofilik karakterini ortadan kaldırarak fizyolojik pH’da protonasyonunu sağlayarak tienamisine göre daha büyük kimyasal stabilite sağlar.

Tienamisine benzer şekilde, imipenemin renal dehidropeptidaz-1 (DHP-1) tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilmesi idrarda düşük imipenem geri kazanımı ile sonuçlanır. Bu durum klinik uygulamadaki en büyük engellerden biridir⁸⁶. Bu sınırlamayı aşmak için imipenem, inaktivasyonunu önleyen ve imipenemin hidrolize metaboliti ile ilişkili nefrotoksitesini önleyen, DHP-1’in geri dönüşümlü bir inhibitörü olan silastatin ile birlikte kullanılır^{47,82}. İkinci karbapenem, Gram-negatif bakteri suşuna karşı marjinal etkinliğe sahip olan ve böbrek koruyucu bir ajan olan betamipron ile birlikte uygulanan ve yapısal olarak kısıtlanmış bir imipenem analogu olan **panipenem**dir⁸⁷.

İnsan DHP-1 tarafından hidrolize dirençli ilk karbapenem **meropenemdir** ve 1996'da onaylanmıştır. Monoterapi olarak kullanıldığında imipenem/silastatinin birleşimi kadar etkili olan, iyi tolere edilen geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır. Meropenemin konsantre çözeltilerdeki kimyasal stabilitesi sınırlıdır ve 37 °C sıcaklıkta, 24 saatte yaklaşık %60 oranında bozunmaktadır. Bu nedenle karbapenem antibiyotikler intravenöz veya parenteral uygulama ile kullanılır, bunun istisnası **tebipenemdir**⁴⁷.

Doripenem ve **ertapenem** meropenemin yapısal analoglarıdır ve daha yüksek yarı ömre sahiptirler. Doripenem 2007 yılında ertapenem 2001 yılında FDA tarafından onaylanmış parenteral antibiyotiklerdir. Ertapenemin lipofilisitesindeki ve iyonizasyon profilindeki artış kapsamlı bir protein bağlanmasına sebep olur. Bu durum da imipenem ve meropenemden daha yüksek yarılanma ömrüne sahip olmasını ve günde bir dozun yeterli olmasını sağlar⁸⁸⁻⁹⁰.

Biapenem Gram-pozitif ve Gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip bir karbapenemdir. Parenteral olarak uygulanan bir antibiyotiktir. Japonya'da 2001 yılında onaylanmıştır. İnsan DHP-1 etkisine karşı stabildir^{91,92}.

Penem antibiyotikler karbapenemlerin aksine doğal olarak oluşmazlar. İlk olarak penemler Woodward ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile sentezlendi¹⁸. Yapısal olarak karbapenemlerin bivalan-iki değerlikli- izosteridirler. Beş üyeli halkadaki metil grubunun yerine sülfür atomu bağlanmasıyla oluşurlar. Penem ve karbapenem antibiyotikler arasındaki temel fark, C1'e bağlı yan zincirin yapısından kaynaklanmaktadır. Bakteriyel veya memeli β -laktamazların (dehidropeptidazlar olarak) etkisine karşı direnç, penem antibiyotiklerin en önemli özelliklerinden biridir^{47,93}.

Faropenem ilk penem antibiyotiktir¹⁸. Genel olarak, sefalosporinlerde olduğu gibi, tiyazolidin halkasının C2 ve C3 arasında çift bağ bulunması nükleofillere karşı β -laktam reaktivitesini artırır. Ayrıca tiyazolidin halkasındaki kükürt 3B şeklini değiştirerek daha küçük bir C-S-C bağ açısı ve C ile S arasında daha uzun bir bağ uzunluğu oluşturarak halka içi stresi azaltır ve nükleofillere daha az reaktif hale getirir. Bu sebeple faropenem, karbapenemlerden daha iyi bir stabiliteye sahiptir⁹⁴. Faropenem Gram pozitif kok ve Gram negatif bakterilere karşı bakterisidaldir. Ancak *P. aeruginosa*'ya karşı etkin değildir. *S. pneumoniae* izolatlarına karşı aktiftir⁴⁷.

Sulopenem, faropenem ile benzer antibakteriyel aktiviteye sahip bir penem antibiyotiktir. İlk olarak 1989'da tanımlanmış, 1990'larda askıya alınmıştır. Gram negatif suşlara karşı acil ilaç ihtiyacına dayanarak sulopenem, 2000'lerde yeniden kliniğe girmiştir⁹⁵. Şu anda hem parenteral hem de oral ön ilaç olan sulopenem-etzadroksil, komplike olmayan ve komplike idrar yolları ve MDR enfeksiyonlar dahil olmak üzere abdominal enfeksiyonların tedavisi için geliştirilmektedir¹⁰³.

2.2.6. Beta Laktamlara Direnç Mekanizması

Beta-laktamlara direnç, endişe verici şekilde yayılan bir halk sağlığı sorunudur. Ortaya çıkan dirençle birlikte, farklı senaryolarda hangi ilaçların reçete edileceği ve tedavi protokollerine karar vermede yardımcı olabileceğinden direnç mekanizmalarını bilmek önemlidir. Beta-laktamlara bakteriyel direnç, çoğunlukla beta-laktamaz üretimi yoluyla ifade edilsede, birçok mekanizma rol oynamaktadır. Direnç mekanizmaları¹⁰⁴;

- Beta laktamaz üretimi ile beta laktamların inaktive edilmesi
- Hedef bölgeye daha az penetrasyon- *P. aeruginosa*'nın geliştirdiği direnç gibi-
- Hedef bölge PBP'lerin değiştirilmesi- pnömokoklardaki penisilin direnci gibi-
- Spesifik pompa mekanizmaları vasıtasıyla periplazmik boşluktan dışarı atım¹⁰⁵.

2.2.6.1. Beta Laktamazların Tarihçesi

Beta laktamazlar, terapötik antibiyotiklerin baskısı olmasa bile var olan eski enzimlerdir. Hamilton-Miller, "penisilnazın 28 Aralık 1940'ta tanımlandığını" iddia etmiş, Abraham ve Chain ise 1979 yılında bir bakteri enziminin penisilini yıktığını bildirmiştir. Modern filogenetik araştırmalara göre serin beta laktamazların 2 milyar yıldır var olduğu, plazmid ile kodlanan beta laktamazların ise milyonlarca yıldır görüldüğü öne sürülmüştür. Son gelişmelere göre Meksika'daki Lechuguilla Mağarası gibi lokal bölgelerde fonksiyonel beta laktamaz benzeri aktivitelerin 4 milyon yıldan fazla zamandır süregeldiği bildirilmiştir. Mağaradan örnekleme yapıldığında 93 bakteriyel suşun izole edildiği ve bunların %62'sinin beta laktamaz ürettiği görülmüş ancak bilinen laktamaz dizilerinin hiçbir ile uyumlu sekans tanımlanmamıştır. Aynı

araştırmacılar Kanada'nın Dawson City, Yukon eyaletinde permafrost (donmuş toprak) çökeltlerinde yaptıkları araştırmada 30 bin yıl öncesine ait metagenomik DNA kalıntılarına rastlamışlardır. Bu örneklerde beta laktamaz benzeri hidrolitik proteinlerin ve çeşitli streptomiçeteslerden izole edilen beta laktamazların aminoasit dizilerinin TEM (Temoneira) laktamazlar ile %53-84 benzerliğe sahip olduğu görülmüştür. Papua Yeni Gine'deki Edison Seamount soğuk sızıntı sedimentlerinden izole edilen daha yeni örneklerde (10 bin yıllık olduğu tahmin edilmekte) TEM ailesine ait beta laktamaz kodlayan 30 klon tespit edilmiştir. On dördüncü yüzyıldan kalma bir kemik parçasından izole edilen antik (eski) ve saf çevresel örnekler üzerinde yapılan metagenomik analizlerde bilinen metallo-beta-laktamazlarla uyumlu olmayan substrat profili gösteren yeni bir metallo-beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimin klavulanik asit ve karbapeneme duyarlılığı sebebiyle günümüzde bilinmeyen beta laktam içeren moleküllere karşı dirence sebep olabileceği bildirilmiştir³⁵. Eski örneklerden izole edilen bu beta laktamaz tipi enzimlere ek olarak, Antartika toprak örneklerinde, Antartika dışında buzullardaki buz çekirdeğinde ve mevcut beta laktamların nadiren kullanıldığı veya hiç kullanılmadığı Güney Amerika popülasyonlarında beta laktamaz üretimi tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, Grönland veya Antartika dışından alınan buzul örneklerinin yaklaşık yarısında güncel klinik izolatlarda beta-laktam direncine katkıda bulunan bir IMP (imipenemase) MBL tespit edilmiştir. Bitkisel veya mikrobiyal kökenli beta laktamları inaktive ettiği düşünülen bu beta laktamazlar mantarlardan da izole edilmiştir^{10,96}.

Beta laktam içeren ajanların birçoğunun günümüzde sentetik veya yarı sentetik moleküller olmasına rağmen terapötik etkili beta laktamlar doğal kaynaklardan elde edilmektedir. Stafilocokların ürettiği bir besiyerinin *Penicillium notatum* suşu ile kontaminasyonu ile penisilin (penislin G veya benzilpenisilin) ilk olarak tanımlanmış beta laktam ajandır. Sefalosporinlerin başlangıç noktası olan Sefalsporin C ilk olarak Sardunya Adası'ndaki bir lağım pisliğinden izole edilmiştir. Karbapenemler toprak örneklerinde bulunan çeşitli beta laktam üreten aktinomiçeteslerde bulunmuş; monobaktamlar ise New Jersey toprak ve su örneklerinden izole edilmiştir⁶. Tüm bu modifiye edilmemiş beta laktamlar doğal ortamlarda var olmuş ve zararlı etkenlerden kaçmak için komşu bakteriler üzerinde seçici bir baskı oluşturmuştur. Beta laktam üreten bir mikroorganizma ile üretmeyen bir mikroorganizma aynı ortamda

bulduğunda hayatta kalma stratejileri ön plana çıkmaktadır. İlk çağlardan günümüze kadar en eski canlılar olduğu düşünülen bakterilerin 2.5 ila 4 milyar yıldır var olduğu ve doğal olarak oluşan laktam biyosentezinin mükemmelleşmesi ve komşu bakterilerin bu moleküllerin varlığında nasıl hayatta kalacağını öğrenmesi için uzun bir inkübasyon dönemi olmuştur. Bunun yanında serum proteinleri ve renal dehidropeptidaz (dipeptidaz) içeren memeli enzimleri de beta laktam hidrolizi yapabilmektedir^{10,97}.

Gram negatif bakterilerde beta laktamazlar klinik olarak önemli rol oynar ve beta laktam antibiyotiklere karşı primer savunma mekanizması oluştururlar. Literatüre göre beta laktamaz aktivitesi olan ilk enzim 1940 yılında *Bacillus coli* tarafından sentezlenmiş olup şimdilerde *E. coli*'den elde edilen sınıf C, AmpC kromozomal sefalosporinazdır³⁶.

Karbapenemazlar *Stenotrophomonas (Pseudomonas) maltophilia* klinik izolatlarında ve insanlarda gastrointestinal sistem dışında nadiren enfeksiyonlara sebep olan *Bacillus spp.*'deki izolatlardan (*B. anthracis* dışında) çinko içeren beta laktamazlar olarak ortaya çıkmıştır⁹⁹. *Serratia marcescens* türündeki türe özgü kromozomal SME (*Serratia marcescens* enzymes) enzimleri gibi sınıf A karbapenemazlar 1980'li yıllarda Avrupa ve Amerika'da tanımlanmaya başlamıştır². Plazmid kodlu MBL'lerden IMP enzim ailesi 1990' da Japonya'da, VIM (Verona Integron-encoded Metallo- beta-lactamase) beta laktamaz enzimi 1997' de İtalya'da ortaya çıkmış olsa da; IMP ve VIM MBL ailesi 2000 yılından sonra yayılım göstermiştir. Bu enzimlerin sebep olduğu salgınlar daha küçük (lokal), daha sınırlı süre ve daha küçük coğrafi bölgelerde görülmüştür^{10,99}.

İki binli yılların başında plazmid kodlu KPC (*K. pneumoniae carbapenemase*) serin karbapenemazların tanımlanmasından hemen sonra dünyanın birçok bölgesinden karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae spp.*'in sebep olduğu epidemiler bildirilmiştir. Bu enzimler her ne kadar daha çok *K. pneumoniae* suşlarında izole edilmiş olsa da neredeyse tüm Gram negatif patojenlerde ortaya çıkmıştır. Bunlardan en yaygın olanları *K. pneumoniae* klonal kompleksi 258'de (CC258) sıkça rastlanan KPC-2 ve KPC-3 enzimleridir. Avrupa ve Amerika'da CC258 içerisinde yaygın sekans tipi 258 (ST258) iki büyük grubu oluşturur. Grup I KPC-2 yayılımından sorumlu iken; Grup II KPC-3 ile ilişkilidir. KPC üreten mikroorganizmalar kolistin dirençli *K. pneumoniae* suşlarının yol açtığı enfeksiyonlarda %51 gibi yüksek bir oranda mortalite ile ilişkilidir. Diğer serin

karbapenemazlar KPC enzimleri kadar etkili olamamış, sadece *Serratia* spesifik kromozomal SME enzimleri dönem dönem küçük salgınlara sebep olmuştur^{10,100}.

Yunanistan'da VIM-1 enzimi, Tayvan'da IMP-8 enzimi, Japonya'da IMP-1 enzimi ile oluşan salgınlarda olduğu gibi sporadik salgınlara kaydedildiği ülkelerde plazmid kodlu MBL yayılımı minör tehdit oluşturmıştır. Ancak MBL NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase) karbapenemlerden sonra daha ciddi tehdit oluşturmuş beta laktamaz olup ilk olarak Hindistan Yeni Delhi'de 2009 yılında tanımlanmıştır. En az 2006 yılına kadar retrospektif çalışmalarla bu MBL'ların orijinleri araştırılmıştır. Diğer MBL'ların aksine NDM-1 dünya genelinde çabuk yayılım göstermiş olup Hindistan yarımadasında baskın karbapenemaz haline gelmiş ve Balkanlar'da ve Orta Doğu'da da büyük salgınlara sebep olmuştur. Hindistan'daki çevresel su örneklerinde tespit edilen *bla_{NDM}* geninin yaygın bir şekilde ortaya çıkması endişe vericidir^{10,101}.

Salgınlara ilişkili olan aktarılabılır karbapenemaz enzimi olan OXA-48 Türkiye'de 2001 yılında sınıf D oksasilinaz olarak tanımlanmıştır. Çoklu ilaç direnci olan *Enterobacteriaceae* türlerinde görülen bu enzim karbapenemleri ve genişletilmiş spekturumlu sefalosporinleri yavaşça hidrolize eder ve birçok beta laktamaz inhibitörü (avibaktam hariç) ile çok az inaktive olur. Akdeniz ve Güney Avrupa bölgesinde prevalansı yüksektir. Fransa ve İspanya'da bu enzimle ilişkili salgınlar bildirilmiş olup yakın zamanda *E. coli* suşlarındaki karbapenemazların %74'ünün, *Citrobacter* suşlarındaki karbapenemazların ise %32'sinin OXA-48 olduğu bildirilmiştir. Sınıf D oksasilinazlar *Acinetobacter* türlerinde de sıkça görülmekte olup primer karbapenem direncinden sorumludur. 2000'li yılların başında *Acinetobacter* ile ilişkili enfeksiyonların artmaya başlamasıyla birlikte *Acinetobacter baumannii*'de kromozomol olarak kodlanan OXA-51 ve plazmidlerle kodlanan OXA-23, OXA 24/33/40 ve OXA-58 enzimlerinin bu enfeksiyonlara katkıları anlaşılmıştır^{10,36}.

Hem doğal olarak oluşan beta laktamlardan hem de klinik olarak aşırı kullanılan beta laktam antibiyotiklerden kaynaklanan seçici baskı, bazı eski enzimler ile yeni beta laktamazların kolayca ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Son zamanlarda yapılan laboratuvar çalışmaları farklı tür mikroorganizmalarda antibiyotik direnç genleri taşıyan konjugal plazmidlerin antibiyotik baskısı olmadığında bile çok uzun süre stabil kaldıklarını göstermiştir¹⁰². Bu durum doğal ortamlarda antibiyotik direnç genlerinin devam eden varlığını ve ortak TEM, SHV (sulphydryl variable) ve OXA (oxacillin-

hidroliz) enzimlerini kodlayan beta laktamaz genlerinin devam etmesini kısmen açıklamaktadır. Beta laktamazların ilk tanımlanan ve plazmid kodlu iki üyesi TEM- 1 ve OXA-1 hala klinik ve çevresel izolatlardan sıklıkla identifiye edilmektedir. Ancak içme suyu kaynaklarında çevresel kontaminant olarak beta laktamaz üreten patojenlerin izole edilmesi endişe vericidir. Hindistan Hiderabad’da yapılan yeni bir çalışmada hem kentsel hem de kırsal alanlarda toplu ilaç üretim tesisleri ve su kaynaklarından alınan su örneklerinin tamamında (%100) kanalizasyon arıtma tesislerince kontaminasyon tespit edilmiş olup; kontaminant mikroorganizmaların GSBL genleri bakımından pozitif olduğu ve birden fazla gen taşıyan suşların %95’inin de aynı zamanda karbapenemaz genleri taşıdığı (örneğin; *bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}, ve *bla*_{NDM}) tespit edilmiştir¹⁰. Çeşitli çalışmalarda çevresel kaynaklardan izole edilen karbapenem dirençli mikroorganizmaların en fazla *bla*_{KPC} ve *bla*_{VIM} genlerini taşıdığı, bu suşların hastane gider ve lavabolarından da izole edildiği, çevresel kontaminasyonun bu sayede su yoluyla sağlık merkezlerine kadar ulaştığı bildirilmiştir^{10,99}.

2.2.6.2. Beta Laktamazların Sınıflandırılması

Beta laktamazlar, çeşitli bakteri kaynaklarında bulunan sınırlı moleküler yapı aralığına sahip çok yönlü enzimlerdir. Ortak yönleri, bir laktam halkası içeren kimyasal bileşikler hidrolize etme kabiliyetleridir. Beta laktamazların tayininde dizi analizlerinin kullanıma girmesiyle birlikte bu enzimler için moleküler büyüklükleri ve aktif bölge amino asit dizilimleri arasındaki homolojiye göre A, B, C ve D olmak üzere 4 moleküler grup oluşturulmuştur^{106,107}. Ancak penisilinazlar ve sefalosporinazlar arasındaki biyokimyasal farklılıklar dizi analizlerinden önce de tanımlanmış olup beta laktamazlar, substrat ve inhibitör profilleri ile ilgili olarak fonksiyonel kabiliyetleriyle birbirlerinden ayrılırlar. İlave substratlar ve inhibitörlerin klinik ve genetik araştırmalara konu edilmesiyle birlikte hem moleküler hem de fonksiyonel özellikleri daha iyi belirlenmiş olup sınıflandırma şemalarında buna göre gruplar oluşturulmuştur^{108,109}. Günümüzde beta laktamazlar en az 17 fonksiyonel grup ve 4 moleküler grup olarak sınıflandırılmıştır. Sekans bilgilerine ulaşılması ile birlikte belirli sayıda tanımlanmış olan beta laktamaz sayısı artmış ve veritabanındaki (www.blddb.eu) beta laktamaz benzeri çeşitli karakterizasyonlar gösteren enzim sayısı 4300’e ulaşmıştır^{110,111}.

2.2.6.2.1. Bush-Jacoby Medeiros Fonksiyonel Sınıflandırma

Bush-Jacoby Medeiros sınıflandırma sisteminde beta laktamazlar, substrat ve inhibitör profillerine göre dört gruptan oluşmuştur¹¹².

2.2.6.2.1.1. Grup 1 Sefalosporinazlar

Grup 1 enzimleri sefalosporinazlar olup birçok *Enterobacteriaceae* üyesinde ve bazı diğer organizmalarda kodlanmış olan C moleküler sınıfında yer alırlar¹¹²⁻¹¹³. Benzilpenisilinle karşılaştırıldıklarında sefasporinlerde daha aktif oldukları ve klavulanik asit inhibisyonuna dirençli ve sefoksitin gibi sefamisinlerde etkilidirler. Sınıf A sefalosporinazların aksine aztreonama yüksek afiniteleri vardır. *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* ve *P. aeruginosa* gibi birçok mikroorganizmada AmpC sentezi düşük olup amoksisilin, ampisilin, imipenem ve klavulonik asit gibi beta laktamlara maruziyette indüklenebilir¹¹². *A. baumannii* ve *E. coli* gibi diğer mikroorganizmalarda, indüksiyon sisteminin bir veya daha fazla bileşeni eksiktir. Büyük miktarlarda sentezlendiğinde özellikle beta laktam yüklemesi az olan bir bireyde grup 1 enzimleri karbapenemler ve özellikle de ertapeneme dirençlidirler^{114,115}. CMY, ACT, DHA, FOX, MIR ve diğer ailelerde yer alan plazmid aracılı grup 1 enzimleri 1989'dan bu yana bilinmektedir ancak günümüzde plazmid aracılı alt sınıf 2be GSBL'ler daha yaygındır¹¹².

Yeni alt grup 1e enzimleri grup 1 varyantları olup, amino asit dizilimleri, insersiyonlar veya delesyonların bir sonucu olarak seftazidim ve diğer oksimino-beta-laktamlara karşı çok daha etkilidir¹¹⁶. Bu enzimler genişletilmiş spektrum AmpC (ESAC) beta laktamazlar olarak adlandırılır ve *E. cloacae*'deki GC1 ve plazmid aracılı CMY-10, CMY-19, CMY-37 ve diğerlerini içerir¹¹⁶⁻¹²⁰. Son yıllarda *P. aeruginosa* varyantı olan bir AmpC tanımlanmış olup imipeneme karşı giderek artan aktivitesi olduğu bildirilmiştir^{118,119,121}. Porin mutasyonu olan ve beta laktamaz üreten mikroorganizmalar direnç için klinik olarak en önemli mikroorganizmalardır^{122,123}.

2.2.6.2.1.2. Grup 2 Serin Beta Laktamazlar

Son 20 yıldaki verilere bakıldığında moleküler sınıf A ve B'yi içeren fonksiyonel grup 2 beta laktamazlar en büyük beta laktamaz grubunu oluşturmaktadırlar. Göreceli hidrolitik aktiviteleri sebebiyle alt grup 2a penisilinazlar

küçük bir grup beta laktamazları oluşturur ve stafilokoklar ve bazen enterokoklar dahil olmak üzere Gram pozitif koklarda baskın beta laktamazlardır¹⁰⁷. Bu enzimler tercihen benzilpenisilin ve birçok penisilin türevini hidrolize ederken (benzilpenisilin veya ampisilin için %10 ve daha az), sefalosporinler, karbapenemler veya monobaktamlar üzerinde hidrolitik aktiviteleri vardır. Nitrosefinin alt grup 2a enzimleri tarafından kolay hidrolize edilmesi bir istisnadır.

Alt grup 2a'da yer alan beta laktamazlar klavulanik asit ve tazobaktamın %50 inhibitör konsantrasyonlarında (IC₅₀s) genellikle inhibe edilir. Bazı streptokok penisilinazları plasmid ile kodlanırken bu enzimlerin büyük bir çoğunluğu kromozomal kodlanır. 1995 yılında 20 adet tespit edilmiş olan bu alt grupta 2009 yılına gelindiğinde sayı 25'e yükselmiştir. Bunun sebebi gerçek penisilinazların yoğun olarak kullanımda olan beta laktamlara karşı önemli ölçüde klinik direnç geliştirememiş olmasıdır.

Alt grup 2b beta laktamazlar penisilinler ve sefaloridin ve sefalotin gibi ilk nesil sefalosproineri hidrolize edebilirken klavulanik asit ve tazobaktam ile güçlü bir şekilde inhibe edilirler. Bu grup beta laktamazlar 1970'lerde ve 1980'lerin başında tanımlanan en yaygın plazmid aracılı beta laktamazlar olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerini içerirler¹²³. 1995 beta laktamaz derlemesinde (G. Jacoby and K. Bush, <http://www.lahey.org/Studies/>) en az 9 TEM ve 29 SHV 2b enzimi tanımlanmıştır.

Alt grup 2be ESBL'leri içerir. Bu geniş spektrumlu enzimler sefotaksim, sefazidim ve aztreonam gibi bir veya daha fazla oksimino beta laktamların hidrolizine ek olarak 2b alt grubunda yer alan beta laktamazların hidrolize ettikleri penisilinleri ve sefalosproinerine karşı da aktivite göstermektedir. İlk ve en geniş alt grup olan 2be TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'deki amino asit değişiklikleri ile türevlenmiş olup benzilpenisilin ve sefaloridin için daha düşük hidroliz aktivitesine sahip fakat substrat spektrumları genişlemiştir¹²⁴. TEM ve SHV GSBL'ler fonksiyonel olarak benzer ancak daha hızlı çoğalan ve *Kluyvera* türlerinde kromozomal olarak belirlenmiş olan beta laktamazlar ile ilişkilendirilen CTX-M enzimleri ile birleştirilmiştir¹²⁵. CTX-M enzimlerinin çoğu sefotaksimi, seftazidimden daha kolay hidrolize ederken; birçoğu sefepimi de hidrolize edebilmektedir. TEM ve SHV GSBL'lerden farklı olarak CTX-M enzimleri klavulanik asit ile karşılaştırıldığında tazobaktam ile inaktive edilebilir^{125,126}. Sonuç olarak BEL-1, BES-1, SFO-1, TLA-1, TLA-2, PER ve VEB enzim ailelerinin üyeleri dahil TEM, SHV veya CTX-M ile ilgisi olmayan daha az yaygın GSBL'ler

vardır. Karakteristik olarak alt grup 2be beta laktamazlar klavulanik asit ile inhibisyona daha duyarlı olup bu özellikleri ile klinik laboratuvarlarda tanımlanabilmektedir^{127,128}.

Alt grup **2br** enzimleri geniş spekturumlu beta laktamazlar olup klavulanik asite karşı dirençlidirler. Aynı zamanda alt grup 2b aktivite spektrumunu devam ettirirler. Fonksiyonel olarak karakterize edilmiş olan TEM-30 ve TEM-31 gibi enzimleri (IRT-2 ve IRT-1) de içeren 135 TEM enziminin 36'sı, 72 SHV enziminin de 5'i (örneğin; SHV-10) bu özelliğe sahiptir. Bugüne kadar hiçbir CTX-M beta laktamaz bu özelliği göstermemiştir^{129,130}.

TEM enzimleri alt grup **2ber** grubunda yer almakta olup genişletilmiş spekturumla birlikte klavulanik asit inhibisyonuna nispeten dirençlidir. Tamamının klavulanik asit IC₅₀ konsantrasyonları TEM-1'den daha yüksek olmasına rağmen bazı 2ber enzimler için klavulanik asit direncindeki artış orta düzeydedir. Bu enzimler ayrıca CMT (kompleks mutant TEM) beta laktamazlar olarak da isimlendirilmiş olup TEM-50'yi de (CMT-1) içermektedir¹²⁹⁻¹³¹.

Alt grup **2c** penisilinazlar, karbenisilin veya tikarsilini benzilpenisilin kadar hızlı bir şekilde (en az %60 oranında), kloksasilini veya oksasilini benzilpenisilinin yarısından daha düşük oranlarda hidrolize etme kabiliyetleri ile fonksiyonel olarak karakterize edilir¹⁰⁷. Bu penisilinazlar genellikle klavulanik asit veya tazobaktam antibiyotikler tarafından kolaylıkla inhibe edilir. Karbenisilin sık olarak kullanılmayan bir antibiyotik ajan olduğu ve stabilitesi konusunda test edilmemiş olduğu için son 10 yılda sadece birkaç 2c beta laktamazdan bahsedilmiştir¹³²⁻¹³⁴.

Alt grup **2ce**'de genişletilmiş spekturumlu karbenisilinaz olan, sefepim ve sefpiroma karşı genişletilmiş aktiviteye sahip RTG-4 (CARB-10) tanımlanmıştır¹³⁵. Geniş spekturumlu sefalosporinleri hidrolize eder, klavulanik asit ve tazobaktam tarafından inhibe edilirken aztreonam tarafından inhibe edilmez¹³⁶.

Alt grup **2d** kloksasilin veya oksasilini hidrolize edebilme yeteneklerine göre sınıflandırılmış beta laktamazları içerir ve OXA enzimleri olarak bilinmektedirler. Karbenisilin ayrıca kolaylıkla hidrolize edilebilir. OXA ailesinin çoğu üyesi fonksiyonel özelliklerinden ziyade korunmuş amino asit motiflerine göre isimlendirilirler. Bu alt grupta yer alan birçok beta laktamaz NaCl tarafından inhibe edilir. OXA ilişkili enzimler ikinci büyük beta laktamaz ailesini oluşturmaktadır.

Yeni bir alt grup olan **2de**'de karbapenemleri değil, oksimino beta laktamları içeren geniş bir spektruma sahip kloksasilini veya oksasilini hidrolize edici enzimler yer almaktadır. Alt grup 2de enzimlerinin büyük bir çoğunluğu OXA-10'dan türev almakta olup 1-9 amino asit değişikliğine sahiptir ve OXA-11 ve OXA-15 gibi enzimleri içerir^{137,138}. Bu enzimler Türkiye ve Fransa'daki *E. coli* suşlarına nazaran daha yüksek direnç profilleri olan *P. aeruginosa* suşlarından sıklıkla izole edilmektedir¹³⁹. Seftazidim direnci genellikle sefotoksim veya aztreonam direncinden daha belirgindir. Ancak OXA-1 veya OXA-31 gibi birkaç oksasilinaz sentezleyen mikroorganizmalar seftazidime dirençli olmasına rağmen seftazidime duyarlıdır¹⁴⁰.

Yeni alt grup **2df** beta laktamazlar OXA enzimleri olup karbapenem hidrolizasyon aktivitesine sahiptir. Plazmidle aktarılan OXA-23 ve OXA-48 enzimleri *Enterobacteriaceae* türlerinde tanımlanmış olsa da sık olarak *A.baumannii* suşlarında görülür ve kromozomlarda yer alan genler tarafından sentezlenirler¹⁴¹⁻¹⁴³. Amino asit homolojilerine göre 2de enzimleri 9 alt sınıfa ayrılırlar^{142,144-146}. Alt grup 2d enzimleri her ne kadar fonksiyonel olarak kloksasilin ve oksasilin hidrolizasyon yeteneklerine göre tanımlanmış olsa da bu substratlar kullanılarak yalnızca birkaç alt grup 2df enzimi test edilmiştir¹⁴². Test edilen enzimlerden sadece OXA-50'nin oksasilin hidrolizi yapmadığı belirlenmiştir. Tanımlanmış olan OXA karbapenemazlar karbapenemler için düşük hidrolizasyon yeteneğine sahip olup; imipenem hidrolizi meropenem hidrolizinden daha hızlı ve etkilidir. Bu oranlar benzilpenisilin veya oksasilin için araştırıldığında karbapenemlere oranla substratların 40–50 kat daha hızlı hidrolize edildiği görülmüştür. Enzim sentezleyen mikroorganizmalar çoğunlukla karbapenemlere yüksek oranda dirençli olup bu enzimleri sentezleyen *E. coli* transformant veya transkonjugantlar karbapenemlere büyük ölçüde duyarlıdır. Bu enzimler ve bunları sentezleyen mikroorganizmalar tipik olarak klavulanik asit inhibisyonundan sorumlu değildirler^{107,142}.

Alt grup **2e** sefalosporinazlar geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilme ve klavulanik asit veya tazobaktam tarafından inhibe edilme özelliklerine sahiptir. Benzer mikroorganizmalarda ve karşılaştırılabilir direnç profillerine sahip oldukları için grup 1 AmpC enzimleriyle veya ESBL'lerle karıştırılabilirler. Alt grup 2e enzimleri aztreonam için AmpC enzimlerinden daha düşük düzey affiniteleri ile ayrılabilir¹⁰⁷. Alt grup 2e enzimlerinin sayısı 1995 yılından bu yana sabittir ve bu sınıfa

ileride yeni üyelerin katılacağı tahmin edilmemektedir. Bunun sebebi bu enzimlerinin çoğunun şu an ESBL olarak tanımlanmış olmasıdır.

Moleküler sınıf A'dan serin karbapenemazlar alt grup 2f'de yer alır. Klavulanik aside göre tazobaktam tarafından daha iyi inhibe edilmeleri ve karbapenemleri inaktive etme özellikleri bu enzimler için ayırt edicidir. Seftazidim gibi genişletilmiş spekturumlu sefalosporinler SME ve IMI-1 enzimleri tarafından iyi hidrolize edilmezler ancak aztreonam, GES-3 ve GES-4 dışında çoğu tarafından hidrolize edilebilir. SME ailesi ve ayrıca IMI-1 ve NMC-1 beta laktamazlar kromozomal alt grup 2f enzimlerinin temsilcileridir¹⁴⁴. Bununla birlikte, daha endişe verici olan, KPC ve bazı GES (eski adıyla IBC) enzimleri dahil olmak üzere, plazmid tarafından kodlanmış alt grup 2f beta laktamazlardır. KPC karbapenemazlar özellikle New York ve İsrail'deki hastanelerde çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda major salgınlar ile ilişkilendirilmiş olup dünya geneline yayılmıştır¹⁴⁷⁻¹⁵³.

2.2.6.2.1.3. Grup 3 Metallo-Beta Laktamazlar

Metallo-beta laktamazlar (MBL) gerek yapısal gerekse fonksiyonel açıdan beta laktamaz ailesinin benzersiz üyeleri olup çoğunlukla klinik izolatlarda ikinci veya üçüncü beta laktamazlar ile kombine sentezlenirler. Yapısal olarak diğer beta laktamazlardan aktif bölgede bir çinko iyonuna ihtiyaç duymalarıyla ayrılırlar. Fonksiyonel olarak karbapenemleri hidrolize edebilme yeteneklerine göre ayrılırlar ancak bazı serin beta laktamazlar bu özelliği kazanmış durumdadır. Serin beta laktamazların aksine MBL'lerin monobaktamlara affiniteleri zayıf ve hidrolizasyon yetenekleri azdır; klavulanik asit veya tazobaktamlar tarafından inhibe edilmezler. Fakat EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit), dipikolinik asit veya 1,10-o-fenantrolin gibi metal iyon şelatörleri tarafından inhibe edilirler¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. Bu metalloenzimler hem yapısal (alt sınıf B1, B2 ve B3) hem de fonksiyonel olarak (Alt grup 3a, 3b ve 3c) alt gruplara ayrılmıştır¹⁰⁷. Diğer fonksiyonel gruplarda olduğu gibi, yapısal alt sınıf B1 ve B3 benzer fonksiyonlara sahip olmalarına rağmen iki gruplandırma birbirine olabildiğince yakındır. MBL'ler Gram pozitif veya bazen de Gram negatif basillerde (örneğin; *Bacteroides fragilis* veya *Stenotrophomonas maltophilia*) orjinal olarak kromozomal enzimler olarak tanımlanmış olup buna göre sayıları yıllarca kısmen sabit kalmıştır. MBL'lerin aktarılabılır elemanlarda görülmesiyle birlikte daha rastgele tespit edilmişler

ve çeşitli konakçılarda evrimsel baskılara maruz kalmışlardır. Bu da birkaç düzine benzersiz varyantı olan enzim ailelerinin doğmasına sebep olmuştur^{107,157,158}.

Şimdiye kadar karbapenem dirençli metallo-beta laktamazlar, IMP, VIM, Sao Paulo MBL (SPM), GIM, NDM ve Florence imipenemaz (FIM) tespit edilmiştir¹⁵⁸⁻¹⁶³. Bunların arasında IMP ve VIM MBL'ler 1990'larda ilk tanımlanan majör MBL'lerdir ve alt grup 3a içinde yer almaktadır^{160,164}. IMP ve VIM MBL'lerin yeni varyantları sürekli tanımlanmaktadır. Seksen üç IMP ve 66 VIM varyantı veritabanında yer almaktadır. Varyantlarda şekillenen mutasyonlar imipenem, meropenem ve doripenem gibi karbapenem aktivitesini etkileyebilmektedir¹⁶⁵. Örneğin; sadece bir amino asit değişikliği (pozisyon 214'de serin yerine glisin) gösteren IMP-6 meropeneme karşı dirençlidir ve 2001 yılından beri bu geni taşıyan meropenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* ve *P.aeruginosa* suşları Japonya'da yayılım göstermektedir^{166,167}. VIM-1 e göre sadece bir amino asit eklenmesi (pozisyon 44'de arjinin) ve bir amino asit değişikliği (pozisyon 265'de arjinin yerine serin) ile meydana gelen VIM-4 karbapenemlere dirençten sorumludur. *Bla_{VIM-4}* taşıyan *P. aeruginosa* ilk olarak 2002'de tanımlanmış olup dünya genelinde görülmektedir^{168,169}. IMP ve VIM esas olarak integron yapısında bulunurlar ve kromozomal DNA ve transpozonla ilişkili plazmid DNA'ya entegre olmuşlardır^{160,164}. İlk kez 2009 yılında Hindistan ziyaretinden sonra İsveç'e dönen bir grup hastada *Klebsiella* ve *E. coli* izolatlarında plazmidde *bla_{NDM-1}* genine rastlanmıştır³⁷. IMP ve VIM'de olduğu gibi NDM integron yapısında bulunmaz.

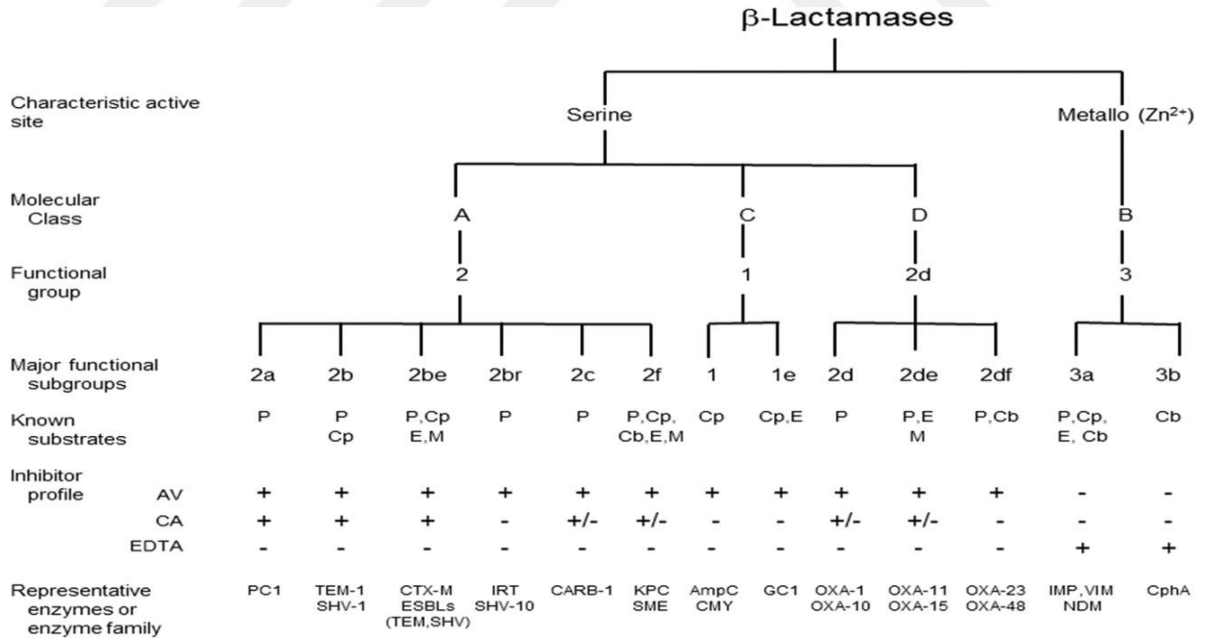
Sayıları giderek artış gösteren metallo-beta laktamazlar geniş çaplı biyokimyasal karakterizasyonlarına göre sadece iki fonksiyonel alt grupta tanımlanmaktadır. Alt grup, 3a major plazmid kodlu MBL ailesini (dünya genelinde görülen IMP ve VIM enzimleri gibi) içermekte olup daha çok non-fermentatif bakteriler tarafından sentezlenmektedir; ancak *Enterobacteriaceae* türlerinde de tespit edilmiştir¹⁴⁴. Ayrıca *S. maltophilia*'dan sentezlenen ortak L1 MBL ve CAU-1, GOB-1 ve FEZ-1 gibi alt sınıf B3 MBL'lar da alt grup 3a'ya eklenmektedir^{107,171}. Bu enzimler diğer alt grup 3a enzimlerinden çinko bağlarındaki amino asit dizilimleriyle hem maksimum enzimatik aktivite için çift bağ çinko iyonlarına ihtiyaç duyan yapısal alt sınıflar, hem de benzer geniş spektrumlu substrat profilleri ile ayrılmaktadır^{170,172}. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler için yüksek hidroliz oranları gözlenmiştir ancak monobaktamlar için bu durum söz

konusu değildir. Bir istisna olarak FEZ-1 karbapenamazlar karbapenemler ve penisilinlerle kıyaslandığında sefalosporinleri hidrolize etmeyi tercih eder¹⁷³.

Alt grup 3b daha küçük bir MBL grubuna sahip olup penisilinler ve sefalosporinlerin yerine tercihen karbapenemlerin hidrolizinden sorumludur¹⁷⁴. İzoelektrik odaklı jellerde beta laktamaz varlığını görüntüleme veya pürifikasyon aşamasında nitrosefin gibi kromojenik sefalosporinler kullanıldığında bu enzimlerin tespit edilmesi zorlaşmıştır. Bu sebeple *Aeromonas* türlerinde kromozomal MBL'lae her zaman, enzimin izoelektrik odaklanma veya kromatografi aşamalarında kullanılan nitrosefin ile reaksiyon vermemesi sebebiyle karbapenem dirençli izolatlar olarak kabul edilmektedir¹⁷⁵. Mekanik olarak bu enzimlerin en etkili olduğu durum karbapenemlerin hidrolizasyonunda çinko bağlanma bölgelerinden sadece birinin işgal edildiği durumlardır. Diğer alt grup MBL'lerin aksine ikinci bir çinko iyonu bulunması durumunda enzimatik aktivite inhibe olur¹⁷⁶.

2.2.6.2.1.4. Grup 4 Beta Laktamazlar

Grup 4 beta laktamazlar 1995 yılında hazırlanan fonksiyonel sınıflandırma şemalarında ihmal edilmişlerdir (Şekil 3).



Şekil 2.4. Beta laktamazlar arasındaki moleküler ve fonksiyonel ilişki. AV, avibactam; CA, clavulanic acid; Cb, carbapenem; Cp, cephalosporin; E, expanded-spectrum cephalosporin; M, monobactam; P, penicillin³⁰⁶.

2.3. Aminoglikozidler

Aminoglikozidler geniş spektrumlu ve protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki eden antibiyotiklerdir. İlk kez *Streptomyces griseus* den izole edilmiş ve 1944 yılında klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıfın çeşitli üyeleri bulunmaktadır. Neomisin 1949 yılında *Streptomyces fradiae*'den, kanamisin 1957 yılında *Streptomyces kanamyceticus*'dan, gentamisin 1963 yılında *Micromonospora purpurea*'dan, netilmisin 1967 yılında sisomisinden (sisomisin, Gram-pozitif bakterilere karşı en aktif aminoglikoziddir), tobramisin 1967 yılında *Streptomyces tenebrarius*'dan ve amikasin 1972 yılında kanamisinden derive edilmiştir¹⁷⁷. 1980' lerden itibaren aminoglikozidlerden daha az toksik ve daha geniş spektruma sahip olan üçüncü nesil sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonlar kullanılmaya başlansa da bu ilaçlara direnç gelişmesiyle birlikte tekrar aminoglikozitlere olan ilginin artması ile arbekasin ve plazomisin gibi yeni aminoglikozitler geliştirilmiştir. Bu ilaçlar MRD patojenlere karşı genel aminoglikozit direncini önlemek amacıyla geliştirilmiştir.

Aminoglikozitler, çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif organizmalara, özellikle de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Providencia spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.* ve *Serratia spp.* dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesinin üyelerine karşı etkilidir^{178,179}. Veba etkeni olan *Yersinia pestis*'e ve tularemi etkeni olan *Francisella tularensis*'e karşı da etkilidir¹⁷⁷. Sınıf ayrıca metisiline dirençli, vankomisine orta-dirençli *S.aureus*'a, *P. aeruginosa* ve daha az ölçüde *A.baumannii* 'ya karşı iyi aktiviteye sahiptir^{178,181,182}. *Mycobacterium tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* ve *M. avium* dahil olmak üzere birçok *Mycobacterium spp.*'de aminoglikozitlere duyarlıdır. Aminoglikozitlerin hücre içine alımı aktif transport sistemi ile olduğundan doğal olarak anaerobik bakterilere karşı etkisizdir^{177,183}. Çoğu *Burkholderia spp.* ve *Stenotrophomonas spp.* türlerinin yanı sıra *Streptococcus spp.* ve *Enterococcus spp.*'ye de etkinliği bulunmamaktadır¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

2.3.1. Aminoglikozitlerin etki mekanizması

Aminoglikozitler, 30S ribozomunun 16S ribozomal RNA'sı üzerindeki A bölgesine yüksek afinite ile bağlanarak protein sentezini inhibe eder¹⁸⁴. Aminoglikozid sınıfı antibiyotikler A bölgesindeki farklı bölgeler için farklı özgüllüğe sahip olmalarına rağmen, tamamı A bölgesinin yapısını değiştirir. Bu etkileşimin sonucu olarak,

antibiyotik aminoasit tRNA'sının tesliminde kodonun yanlış okumasına neden olarak yanlış translasyona sebep olur. Sonuçta hücre membranında ve başka yerlerde hasara yol açacak şekilde polipeptide yanlış aminoasitlerin bağlanması ile hatalı protein sentezi gerçekleşir^{183,188}.

Bazı aminoglikozidler ayrıca uzamayı bloke ederek veya doğrudan başlatmayı inhibe ederek protein sentezini etkileyebilir^{187,188}. Kesin bağlanma mekanizması ve sonraki downstream etkileri kimyasal yapıya göre değişir, ancak tüm aminoglikozitler hızlı bir şekilde bakterisidaldir ve tipik olarak uzun süreli bir postantibiyotik etki üretir. Postantibiyotik etkinin, bakterilerin protein sentezinin inhibisyonundan kurtulmaları için geçen süre ile doğrudan ilişkilidir^{177,189}.

2.3.2. Aminoglikozitlerin Direnç Mekanizması

Aminoglikozitlere karşı direnç efflux sistemleri, ribozomal direnç, permeabilite azalması ve enzimatik direnç olmak üzere gerçekleşir. Aminoglikozitler ribozomun 30s alt ünitesine bağlanırlar. Ribozomal proteinde meydana gelen tek bir aminoasit değişikliği ribozomun antibiyotik karşı olan afinitesini azaltır. Bu direnç streptomisinde görülür. Ribozomun 30s alt ünitesinde bulunan S12 proteininin 42. pozisyonundaki lizin yerine asparajinin bulunması durumunda streptomisin ribozoma bağlanamaz ve direnç gelişir. Aminoglikozitlerin hücre membranından transportunda oksijen bağımlı enerji kullanılmaktadır. Bu sebeple anaerobik mikroorganizmalar aminoglikozitlere doğal olarak dirençlidirler. Geçirgenliğin azalması sonucu direnç gelişimi *P. aeruginosa* ve enterokoklarda görülmektedir. Enzimatik direnç hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerde görülmektedir. Bu enzimler hem plazmidlerde hem de kromozomlarda sentezlenirler ve aminoglikozidleri inaktive ederler. Fosfotransferazlar (APH), adeniltransferazlar (ANT) ve asetiltransferazlar (AAC) olmak üzere üç gruptur¹⁹⁰⁻¹⁹².

2.3.2.1. Efflux (Dışa Akış) Sistemleri

RND (Direnç-nodülasyon-bölünme) protein ailesinin birkaç üyesinin, çeşitli patojenlerde doğal aminoglikozid direncinde rol oynadığı gösterilmiştir^{193,194}. Glukozu fermente etmeyen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*ler, aşırı eksprese edildiğinde klinik direnç katkısında bulunan önemli RND efflux sistemlerini taşırlar. Fırsatçı patojen

P. aeruginosa'da, aminoglikozidlere, tetrasiklinlere ve eritromisine düşük seviyeli doğal direnç, Mex (multiple efflux) XY-OprM sisteminin ekspresyonu ile sağlanır. MexXY operonunun ekspresyonunu düzenleyen mexZ represöründeki mutasyonların, klinik izolatlarda pan-aminoglikozit direnci ile sonuçlandığı gösterilmiştir. MexXY ortologları diğer bakteri türlerinde bulunur. Örneğin, *Burkholderia cenopacia* kompleksinin üyeleri genellikle RND efflux pompaları aracılığıyla aminoglikozitlere doğal olarak dirençlidir¹⁹⁵. AdeRS iki komponentli regülatördeki mutasyonlar vasıtasıyla RND ailesi Ade (*Acinetobacter* drug efflux) ABC efflux sisteminin aşırı eksprese edilmesi florokinolonlar, tetrasiklinler, beta-laktamlar ve makrolidlerin yanı sıra *Acinetobacter spp.*'nin klinik izolatlarında aminoglikozid direncine sebep olur. *E. coli* AcrAD-TolC efflux sistemi ve *Enterobacteriaceae spp.*'deki homoloğu diğer antibiyotiklerin yanısıra aminoglikozidlerinde dışa atımını yapar¹⁷⁷.

2.3.2.2. Permeabilitenin Azalması

Beta-laktamlar, florokinolonlar ve tetrasiklinler gibi diğer antibiyotik sınıfları porinler vasıtasıyla bakteri membranını geçebilmektedirler. Porin kaybı bu antibiyotiklere karşı direnç oluşmasını sağlamaktadır. Sınırlı sayıdaki verilere göre aminoglikozidlerin bakteri hücrelerine girişinde porinlerin potansiyel bir rolünün olduğu öne sürülmüş fakat klinik izolatlarda bu durum kesin olarak gösterilememiştir. İn-vitro sistemlerde aminoglikozidler porinler vasıtasıyla etkili bir şekilde difüze olabilmektedir. Majör porin OmpF'den yoksun *E. coli* mutantları, aminoglikozitlere dirençlidir¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

2.3.2.3. Aminoglikozitlerin bağlandığı 30S ribozomal alt birimindeki modifikasyonlar.

Hem mutasyonlar (nükleotid replasmanı) hem de posttranskripsiyonel modifikasyonlar aminoglikozid direnci ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin; *Mycobacterium tuberculosis*'teki S12 proteinini kodlayan rpsL geni ve 16S rRNA'daki nokta mutasyonları streptomisin direncine yol açar. Bununla birlikte genel olarak hızlı üreyen patojen bakteriler arasında 30S ribozomal alt birimindeki mutasyonlar yaygın bir aminoglikozid direnç mekanizması olarak görülmez. Fakat bu metabolitlere doğal olarak dirençli olan *Streptomyces spp.* ve *Micromonospora spp.* dahil olmak üzere aminoglikozit üreten *Actinobacteria*'lar arasında 16S rRNA'nın posttranskripsiyonel modifikasyonu yaygın bir şekilde gözlemlenir. Bu işleme, çeşitli 16S rRNA

metiltransferazlar tarafından 16S rRNA üzerindeki nükleotid G1405'in N-7 pozisyonunun veya nükleotid A1408'in N-1 pozisyonunun posttranskripsiyonel metilasyonu aracılık eder (16S-RMTases). İntrinsik N7-G1405 16S-RMTazlar hem *Streptomyces* spp. hem de *Micromonospora* spp.'de bulunurken, intrinsik N1-A1408 16S-RMTazlar sadece *Streptomyces* spp.'de tanımlanmıştır. N7-G1405 16S-RMTazlar, gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi 4,6-iki ikameli 2-deoxystreptamin (2-deoxystreptamin=DOS) ajanlarına direnç sağlar, ancak 4,5-iki ikameli DOS ve tek ikameli DOS ajanlarına direnç sağlamaz. Buna karşılık, N1-A1408 16S-RMTazlar, tüm bu gruplara direnç kazandırabilir¹⁹⁸.

2.3.2.4. Enzimatik direnç

En sık gözlenen mekanizma olup plazmid, transpozon veya kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan enzimler ile antibiyotiklerin modifiye edilmesi şeklindedir. Aminoglikozitlerin enzimatik olarak modifikasyonu ve inaktivasyonu şeklinde meydana gelir. Bu inaktivasyon ve modifikasyonlar plazmid, transpozon veya kromozom üzerinde bulunan genler vasıtasıyla kodlanan Aminoglikozit asetiltransferazlar (AAC), nükleotidiltransferazlar (ANT) veya fosfotransferazlar (APH) aracılığıyla gerçekleşir. Böylece antibiyotik modifiye edilir¹⁸⁴. Yaygın olarak gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde görülür^{183,200}. Bu enzimleri kodlayan genler bakteriler arasında plazmid ve transpozonlarla taşınır²⁰¹. AAC'ler, yaklaşık 10.000 protein içeren, N-asetiltransferaz (GNAT) süper ailesine aittir. GNAT enzimleri donör substrat olarak asetil koenzimA'yı kullanarak akseptör-verici- moleküldeki $-NH_2$ moleküllerinin asetilasyonunu katalize eder^{183,202-205}. ANT'ler, donör substrat ATP'den bir AMP grubunun aminoglikozid molekülündeki hidroksil grubuna transferini katalize ederek aminoglikozitlerin inaktivasyonuna aracılık eder. APH'ler aminoglikozidler üzerinde bulunan hidroksil gruplarının ATP bağımlı hidrolizasyonunu katalizleyen kinaz benzeri hareket eden enzim grubudur. Yapısal olarak birçok gruptan oluşur. Bu enzimler tarafından yapılan modifikasyonlar, önemli rRNA rezidülerine sahip aminoglikozid hidroksil gruplarının hidrojen bağlama potansiyelini azaltarak hedefe bağlanma afinitesini düşürür^{177,206}.

2.3.2.4.1. Gram Negatif Bakterilerde Kazanılmış 16S Ribozomal RNA Metiltransferazlar

Hedef bölge modifikasyonu ile meydana gelen aminoglikozid direnci 16S rRNA metiltransferazların (RMT'ler) etkisiyle gerçekleşir. Bu enzimler, spesifik rRNA nükleotid rezidülerini, aminoglikozitlerin hedeflerine etkili bir şekilde bağlanmasını engelleyecek şekilde modifiye eder²⁰⁷. Değiştirdikleri spesifik nükleotid rezidüleri ile karakterize edilen iki genel RMT sınıfı bulunmaktadır. Bunlar, G1405 nükleotidinin N7 pozisyonunun metilasyonu yoluyla bakterileri 4,6-iki ikameli aminoglikozitlere dirençli hale getiren enzimleri ve A1408 nükleotidinin N1 pozisyonunun metilasyonu yoluyla hem 4,6- hem de 4,5-iki ikameli aminoglikozitleri etkileyen enzimleri içerir¹⁷⁷.

Aminoglikozid direnç mekanizması olarak RMT'ye sahip bir patojenin ilk klinik vakası, 2003 yılında Japonya'dan bir *P. aeruginosa* izolatında bildirilmiştir. Bu izolat, ribozomal metiltransferaz A için RmtA olarak adlandırılan, plazmid kodlu bir RMT içermektedir¹⁹⁸.

Sonrasında çoklu aminoglikozitlere yüksek seviyede direnç gösteren *armA*, *rmtB1*, *rmtB2*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtD2*, *rmtE*, *rmtF*, *rmtG* ve *rmtH* genleri tarafından kodlanan çeşitli plazmid kaynaklı RMT ler tanımlanmıştır²⁰⁷. Bu enzimler G1405 nükleotidini modifiye eder ve dolayısıyla tüm 4,6-iki ikameli aminoglikozitlerin (yani amikasin, gentamisin ve tobramisin) aktivitesini etkiler. Japonya'da 2007 yılında aminoglikozide dirençli bir *E. coli* klinik izolatında plazmid üzerinde kodlanmış NpmA enzimi keşfedildi²⁰⁸. Bu metiltransferaz A1408 nükleotidini modifiye eder ve böylece 4,6- ve 4,5-iki ikameli ve mono-ikameli aminoglikozitleri etkileyerek pan-aminoglikozid direncine sebep olur²⁰⁹.

Aminoglikozit üreten mikroorganizmalar, ilacın hedef modifikasyonu ve enzimatik inaktivasyonu gibi savunma seçeneklerini kullanarak kendini korur. Actinomycetes üyeleri son aktif molekülleri üretmek için bölünen asetile veya fosforile moleküller olan inaktif aminoglikozitler üretir²¹⁰. Bununla birlikte, salgılanan aktif bileşiklere daha fazla dirençli olmak için, birçok aminoglikozit üreten mikroorganizma ayrıca 16S rRNA molekülünü spesifik pozisyonlarda değiştirebilen rRNA metilazları da eksprese eder, böylece ilacın daha fazla bağlanmasını önler. S-adenosilmetiyonin bağımlı metilazları kodlayan bir dizi gen, birkaç aminoglikozid üreticisinden tanımlanmıştır ve bu tür enzimler, Agr ailesinin üyeleridir (aminoglikozid direnci için).

Aminoglikozit üreten aktinomisetlerde, G1405 rezidüsünün metilasyonu kanamisin ve gentamisine yüksek düzeyde dirençle sonuçlanırken, A1408 rezidüsünün metilasyonu ise kanamisin, tobramisin, sisomisin ve apramisine karşı direnç gösterirken, gentamisine direnç göstermedi. Bu nükleotidlerin metilasyonu, rRNA ve aminoglikozid molekülü arasındaki önemli moleküller arası temasları ortadan kaldırır²¹¹. Yakın zamana kadar, 16S rRNA'nın metilasyonu yoluyla ribozomal koruma, aminoglikozid üreten aktinomiçetler ile sınırlıydı. Ancak son zamanlarda, *armA*, *rmtA*, *rmtB* ve *rmtC* genleri tarafından kodlanan plazmidle kodlanmış birkaç 16S rRNA metilaz, çok sayıda aminoglikozide karşı yüksek düzeyde direnç gösteren klinik izolatlarda ortaya çıkmıştır²¹²⁻²¹⁴. Bu metilazların 16S rRNA'nın tüm kopyalarını değiştirerek klinik olarak önemli aminoglikozidlerin çoğuna karşı çok yüksek seviyede direnç sağlamaları ve bu direncin klinik olarak önemli mikrobiyal patojenler arasında kolayca yayılabilmesi endişe vericidir¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.1. ArmA

ArmA geni başlangıçta *C. freundii*'de plazmit pCTX-M3 ve *K. pneumoniae*'de plazmit pIP1204 üzerinde tanımlandı ve bu plazmidlerin her ikisi de bir ESBL geni *bla_{CTX-M-3}*' ü de taşımaktaydı. Bu plazmitlerde *arma*, *dhfrA12* (trimetoprim direnci), *aadA2* (streptomisin direnci) ve *sulI* (sülfonamid direnci) içeren sınıf 1 integronu takip eden insersiyon sekansı ISCR1'in downstreamda lokalizedir. Tipik olarak, *mel* ve *mph2* (makrolit direnci) *armA*'nın downstream da lokalize olmuştur. Bu plazmidlerin uyumsuz grupları ve sınıf 1 integronun gen kaset içerikleri değişken olabilsede, *armA*'nın tüm bu genetik içeriği *Enterobacteriaceae* ve *A. baumannii* ailesinde iyi korunmuş görünmektedir.

Arma rmtB ile birlikte en sık karşılaşılan 16S-RMTase genlerinden biridir. *Enterobacteriaceae* ve *A. baumannii*'de yaygın olarak bulunur. *Enterobacteriaceae*'de, çoğunlukla *K. pneumoniae* gibi sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda yer alan türlerde bulunmuştur. Ancak *Salmonella enterica* ve *Shigella flexneri* dahil olmak üzere gıda kaynaklı hastalıkların ve ishal etkeni olan türlerde bulunan *armA* geni de raporlanmıştır¹⁹⁸. Karbapenem direnç genlerinden olan *bla_{OXA-23}* geni ile *armA* ayrı plazmidlerde bulunmasına rağmen *armA* *A. baumannii*'de sıklıkla karbapenem dirençli suşlarda identifiye edilmiştir²¹⁵. Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok hastaneden

toplanan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının % 49'unda *armA* tesbit edilmiştir.

ArmA'nın yüksek prevalansa sahip gibi görüldüğü bir diğer spesifik bakteri grubu, NDM -tip karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'dir. İlk NDM tipi karbapenemaz olan NDM-1, 2009 yılında Yeni Delhi'de, Hindistan'dan İsveç'e seyahat eden bir hastadan izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarından bildirilmiştir¹⁹⁸. NDM üreten Enterobacteriaceae dünya çapında hızla yayılarak salgınlara sebep olmuştur²¹⁶ NDM-1'in keşfinden kısa bir süre sonra, NDM-1 veya varyantlarını üreten birçok Enterobacteriaceae suşunun, gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi 4,6-iki ikameli DOS ajanlarına da oldukça dirençli olduğu ortaya çıktı. *Bla_{ndm}* taşıyan plazmitlere yönelik araştırmalar, *bla_{ndm}*'nin aynı plazmitler üzerinde sıklıkla *armA* veya diğer 16S-RMTase genleri (özellikle *rmtB*, *rmtC* ve *rmtF*) ile birlikte bulunduğunu ortaya çıkarmıştır²¹⁷. Bu plazmitlerden bazıları ek olarak *qnrB1* gibi plazmit aracılı florokinolon direnç genlerini de taşır²¹⁸. Bu MDR plazmitlerin bulunması Gram negatif bakterilere karşı etkili olan karbapenemler, aminoglikozitler ve florokinolonlar gibi çoğu beta laktamlara eş zamanlı olarak direnç gelişmesine sebep olur. *armA* Kore'de bir metallo beta-laktamaz geni *bla_{IMP-1}*'i taşıyan *P. aeruginosa*'da; İtalya ve Çin'de *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) -tip karbapenemaz geni *bla_{KPC-2}* taşıyan *K. pneumoniae* ve diğer Enterobakterilerde bulunmuştur. Bunun yanında gıda hayvanları bir *armA* rezervuarı var gibi görünmektedir. Örneğin *armA*, Çin'deki tavuklardan *E. coli*'de ve La Reunion Adası'ndaki bir süpermarkette tavuk etinde *S. enterica*'da rapor edilmiştir. Gıda hayvanlarında *armA*'nın yayılma derecesi belirsizdir¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.2. RmtA

RmtA ilk olarak Japonya'da 1997 yılında 4,6-iki ikameli DOS aminoglikozitlerine yüksek düzeyde direnç gösteren *P. aeruginosa* klinik izolatında tanımlanmıştır²¹². *P. aeruginosa*'nın *rmtA* içeren 6.2 kb'lik genetik bölgesi 262 bp'lik olası bir mobil öge olan kappa-gama ögesinin iki kopyası arasında yer alır¹⁹⁸. *ArmA* ile karşılaştırıldığında *RmtA* sporadik olarak bildirilmiştir²¹¹. Bununla birlikte, *K. pneumoniae* klinik suşta *bla_{NDM-1}* ve *rmtA* genlerini taşıyan bir plazmid rapor edilmiştir. Bu izolatlar Hindistan ve İsviçre'deki hastalardan izole edilmiştir. Bu ilişki, diğer 16S-

RMTase genlerinin sıklıkla *bla_{NDM-1}* ile bulunduğu Hindistan'da tanınmayan bir *rmtA* rezervuarı olabileceğini düşündürmektedir¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.3. RmtB

RmtB ilk olarak 2002'de Japonya'da izole edilen bir *Serratia marcescens* klinik suşundan bildirilmiştir²¹³. *rmtB*, bir plazmid üzerinde ve Tn3 benzeri bir transpozonun ve *bla_{TEM-1}*'in downstream da bulunur. *RmtB*'nin downstream sekansları değişken olsa da, bir florokinolon efflux geni *qepA1* ya da onun varyantları bazen *rmtB*'nin yanında bulunabilir. *RmtB*'nin Asya, Amerika, Avrupa, Orta Doğu, Afrika ve Okyanusya'dan gelen raporlar ile Enterobacteriaceae arasında dünya çapında bir dağılım gösterdiği görülmektedir²¹⁷. *ArmA* gibi, *rmtB* sıklıkla aynı plazmidler üzerindeki *bla_{NDM-1}* ile ilişkilidir. Bu nedenle, *bla_{NDM-1}* taşıyan Enterobacteriaceae'nin devam eden yayılması muhtemelen *rmtB*'nin daha fazla yayılmasına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

ArmA'da olduğu gibi *rmtB*'nin bir başka benzersiz özelliği de yem hayvanları ile olan ilişkisidir. Ancak bu ekolojik nişte *rmtB*, *armA*'dan daha yaygın görülmektedir. Raporların çoğu Çin'den gelmekte ve *rmtB* domuzlardan, çiftlik işçilerinden ve çevrelerinden, tavuktan ve evcil hayvanlardan izole edilen *E. coli* suşlarında yüksek oranlarda tespit edilmektedir¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.4. RmtC

RmtC ilk olarak 2003 yılında Japonya'da hastanede yatan bir hastadan izole edilen *Proteus mirabilis* klinik suşunda bildirilmiştir²¹⁴. İkinci *RmtC* üreten izolat Avustralya'da, Hindistan'dan yakın zamanda dönen bir hastanın idrarından izole edilen *P. mirabilis*'te bildirilmiştir. Sonrasında İngiltere'de Health Protection Agency da 2004-2008 kültür koleksiyonları arasında klonal olarak ilişkili 13 *S. enterica* Virchow suşunda *rmt C* geni tesbit edilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, bu *S. enterica* Virchow izolatu taşıyan 12 hastadan 4'ü yakın zamanda Hindistan'a seyahat ettiklerini bildirmiştir. Kısa süre sonra, *armA* ve *rmtB*'de gözlemlendiği gibi *RmtC* geni de *bla_{NDM-1}* ile birlikte ortaya çıkmaya başladı. *rmtC* geni Birleşik Krallık, Hindistan ve Pakistan'da 18 *bla_{NDM-1}* taşıyan *E. coli* izolatının 12'sinde bulunmuştur. Yeni Zelanda'da, ulusal bir referans laboratuvarına atıfta bulunulan 5 *bla_{NDM-1}* geni taşıyan Enterobacteriaceae izolatının tamamında *rmtC* geni tesbit edilmiştir. Hindistan'da bir

hastanede yapılan araştırmada *Enterobacteriaceae* izolatlarının %3,7 sinin *RmtC* geni taşıdığı; Nepal’de *K. pneumoniae* klinik izolatlarında *RmtC* geni ile birlikte *bla_{NDM-1}* geninin bulunduğu bildirilmiştir ¹⁹⁸. Bu veriler *rmtC*’nin muhtemelen Hindistan alt kıtasından orjin aldığını ve *rmtC*’nin özellikle de NDM tipi karbapenemaz taşıyan MDR/XDR *Enterobacteriaceae* izolatlarında bulunduğunu göstermektedir.

2.3.2.4.1.5. RmtD

RmtD, yalnızca Güney Amerika’da bildirilmiştir. İlk olarak Brezilya’da SPM-1 metallo-beta-laktamaz üreten *P. aeruginosa*’da tanımlanan *rmtD*’nin (artık *rmtD2* varyantının tanımlanmasından dolayı *rmtD1* olarak da anılmaktadır) varsayılan transpozaz ISCR14 (eski adıyla Orf494) ile hareket ettiği görölmektedir²¹⁹. *rmtD1* ve *rmtD2* Brezilya, şili ve Arjantin’deki çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerinde tanımlanmıştır. Yakın zamanda, Brezilya’da *K. pneumoniae*’de *rmtD1* veya *rmtD2*’nin *bla_{KPC-2}* ile birlikte taşındığı bildirilmiştir. NDM-1 üreten *Enterobacteriaceae*’den farklı olarak, *rmtD1* ya da *rmtD2* ve *bla_{KPC}* genleri ayrı plazmitlerde bulunmaktadır¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.6. RmtE

Bugüne kadar bildirimi yapılan sadece iki *RmtE* geni taşıyan suş (ikisi de *E. coli*) bildirilmiştir. Bu suşların biri inekten, diğeri Birleşik Devletler’deki bir hastadan izole edilmiřtir¹⁹⁸. *RmtE*, sınıf 1 entegron üzerinde lokalize olmuştur. Fakat integron gen kaseti olarak değil, bağımsız bir gen olarak ve aynı zamanda bir AmpC beta-laktamaz (sefalosporinaz) kodlayan *bla_{CMY-2}* taşıyan büyük bir plazmid üzerinde bulunur²²⁰.

2.3.2.4.1.7. RmtF

RmtF, NDM ile bugüne kadar tanımlanmış olan diğeri edinilmiş 16S-RMTaz’lardan daha yakın ilişkilidir. Tanımlanan ilk *rmtF* taşıyan suş, La Re’ union Adası’ndaki bir hastadan izole edilen *K. pneumoniae* suşudur ve NDM-1’i birlikte bulunmaktadır²²¹. *RmtF* *bla_{NDM}*’nin sınıf 1 integronun downstream’inde bulunur. Hindistan’daki tek bir hastane sörveyans çalışmasında, *Enterobacteriaceae*’nin % 3,4’ünün *rmtF* taşıdığı ve bunların % 59’unun *bla_{NDM}* ile birlikte bulunduğu tesbit

edilmiştir. *RmtF* taşıyan izolatlar Nepal, Avustralya ve Minnesota'dan da bildirilmiştir¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.8. RmtG

RmtG'de *RmtD* gibi büyük ölçüde Güney Amerika'ya özgüdür. İlk olarak Brezilya'da KPC üreten *K. pneumoniae* klinik izolatlarında tespit edilmiştir. Şili ve Miami'de de tamamı *K. pneumoniae*'de olmak üzere *rmtG* geni bildirilmiştir²²².

2.3.2.4.1.9. RmtH

RmtH 2006 yılında Irak'taki bir patlamada yaralanan ABD askerinin yarısından izole edilen ESBL üreten bir *K. pneumoniae* suşunda tespit edildi. Diğer 16S RMTaz kodlayan genlerin aksine, *rmtH* geni suşun kromozomunda bulunmaktadır²²³. Bu sık karşılaşılmayan 16S-RMTaz geninin ilk mobilizasyonunda rol oynayan transpozaz iki ISCR2 kopyası ile aynı kategoride yer almaktadır. ISCR2 IS91 benzeri bir transposable elementtir. Bu element sülfanomid, trimetoprim, florfenikol, tetrasiklin ve sefalosporin gibi antibiyotiklere karşı çeşitli direnç genleri taşır¹⁹⁸.

2.3.2.4.1.10. NpmA

NpmA 2003 yılında Japonya'da bir hastadan izole edilen ve bugüne kadar bilinen tek edinilmiş N1-A1408 16S-RMTaz olan bir *E. coli* klinik suşunda keşfedilmiştir²⁰⁸. *NpmA* 4,5-iki-ikameli (neomisin) ve mono-ikameli(apramisin) DOS ajanlarına direnç kazandırır. *NpmA* IS26'nın iki kopyası arasında yer alır ve IS26'nın *npmA*'nın mobilizasyonunda rol oynadıkları düşünülür. Suudi Arabistan'dan yakın zamanda *npmA* taşıyan *K. pneumoniae* ve *Enterobacter spp.* bildirilmiştir²²⁴.

2.3.3. Aminoglikozidlerin Klinik Kullanımı

Bugüne kadar büyük ölçüde aminoglikozidler Gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek başlarına ampirik veya kesin tedavide birinci basamak ajanlar olarak kabul edilmedikleri için 16S-RMTaz taşıyan hastaların tedavisinde kullanılmalarına ve klinik sonuçlarına dair veriler bulunmamaktadır. Bu durum aynı zamanda gelişmiş ülkelerde 16S-RMTazların yaygınlık oranlarının görece olarak düşük olmasından da kaynaklanmaktadır. 16S-RMTazların tehdit olmasının

sebebi tedavi seçeneklerinin zaten sınırlı olduğu MDR/XDR Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların potansiyel tedavi seçeneklerinin kaybedilmesidir. 16S-RMTaz genleri aynı izolatlarda diğer önemli direnç genleri ile birlikte (özellikle karbapenemaz genleri) artan bir şekilde tanımlanmaktadır¹⁹⁸. Edinilmiş 16S-RMTazların sebep olduğu yüksek aminoglikozid direnci sebebiyle karbapenemler dahil, anahtar aminoglikozidler olan gentamisin, tobramisin ve amikasinler tedavide kullanılamamaktadır. Örneğin, karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae'ye karşı kullanılmak üzere özel olarak klinik geliştirme aşamasındaki yeni bir aminoglikozid ajan olan plazomisin, edinilmiş 16S-RMTaz üreten izolatlara karşı aktif değildir. Bu durum 16S-RMTaz'ı sıklıkla birlikte barındıran *NDM* taşıyan Enterobacteriaceae için belirgin şekilde gözlemlenmektedir. KPC üreten *K. pneumoniae*'ların çoğu bu noktada plazomisine duyarlı kalsa da, KPC ve 16S-RMTaz'ın birlikte taşınmasının artması endişe vericidir²²⁵.

Tablo 2.2. N7-G1405 ve N1-A1408 16S-RMTazın direnç profili²⁰⁷

Aminoglikozidler	N7-G1405 16S-RMTaz RmtA, RmtB, RmtC, RmtD/D2, RmtE	N1-A1408 RMTaz NpmA
4,6-iki ikamaeli DOS		
Gentamisin	^a R+	^b R
Amikasin	R+	R
4,5-iki ikameli DOS		
Neomisin	^c S	R+
Ribostamisin	S	R+
Mono-ikameli DOS		
Apramisin	S	R+
DOS halkası içermeyen		
Streptomisin	S	S

^aYüksek dirençli, ^b Dirençli, ^c Duyarlı, DOS, 2-deoksistreptamin.

2.4. Kolistin

Gram-negatif bakteriler arasında 1970 lerde antibiyotik direncindeki hızlı artış, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan ve toplumda yayılma potansiyeline sahip spesifik bakterilerin tedavisinde kullanılacak alternatif antibiyotiğin kalmaması küresel bir felakettir^{226,227}.

E. coli, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın MDR, yaygın ilaç dirençli ve tüm ilaçlara dirençli (PDR) suşları çoklu direnç mekanizmaları taşırlar^{228,229}. Günümüzde dünya, hemen hemen tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkmasından kaynaklanan korkunç ve büyüyen bir tehditle karşı karşıyadır^{227,230,231}. Bu

durum klinik kullanım için fazla toksik olduğu düşünülen eski antibiyotiklerin, özellikle de polimiksinlerin (kolistin ve polimiksin B) son seçenek antimikrobiyal olarak kullanılmasına yol açmıştır^{232,233}. Esas olarak MDR Gram-negatif patojenlerin etken olduğu enfeksiyonlara karşı kolistin yeniden kullanıma girmiştir²²⁶.

Polimiksinler kimyasal olarak beş bileşiğe (polimiksin A, B, C, D ve E) ayrılır. Kullanımda olan polimiksinler polimiksin B and polimiksin E (kolistin) dir. Polimiksinler ilk kez 1947 yılında Japonya’da Koyama tarafından *Paenibacillus polymyxa subsp. colistinus* olan Gram pozitif toprak bakterisinin sekonder metaboliti olarak elde edilmiştir²³⁴.

Tarihsel olarak, kolistin ilk olarak 1950’lerde intravenöz olarak kullanılmıştır. 1959’da ABD FDA, diyare ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonların tedavisi için bakterisidal aktivitesinden dolayı Gram negatif bakterilere karşı bir antimikrobiyal ajan olarak kolistini onayladı. Polimiksinler, göz ve kulak enfeksiyonlarının tedavisi için topikal olarak kullanılmasının yanında selektif bağırsak dekontaminasyonu için de kullanılmaktadır. Ek olarak, inatçı Gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde de polimiksinler kullanılmıştır^{235,236}. Kolistin ve polimiksin B, veteriner hekimlikte profilaktik ve terapötik amaçlarla onlarca yıldır kullanılmaktadır²²⁷.

2.4.1. Kolistinin Etki Mekanizması

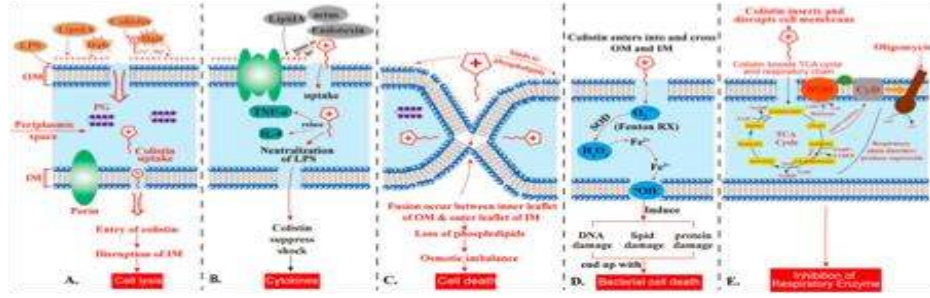
Kolistin ve polimiksin B aralarındaki yapısal benzerliğin bir sonucu olarak aynı etki mekanizmalarını paylaşmaktadırlar^{233,237}. Kolistinin kesin antibakteriyel mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır²³³. Kolistin esas olarak Gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkaridin varlığı ile gram negatiflere karşı etkilidir²³⁸. Bu sebeple Gram negatiflerin dış membran (OM) yapısını anlamak, kolistinin etki mekanizmalarını deşifre etmek için önemlidir.

OM'nin temel işlevlerinden biri, farklı antimikrobiyaller dahil olmak üzere çeşitli zararlı ajanlara karşı geçirgenlik bariyeri olmasıdır²³¹. OM'nin koruyucu rolü, esas olarak hücre yüzeyinde OM yoluyla hidrofobik ve/veya büyük antibiyotiklerin nüfuz etmesini engelleyen LPS varlığıyla ilişkilidir²³². LPS'nin yapısı O antijen zinciri, bir çekirdek polisakkaridi ve lipid A’dan oluşan üç domainden meydana gelir²³⁹. Kolistinin primer hedefi, LPS'nin lipid A bileşenidir^{231,240}. Lipid A fosfoesteraz

fonksiyonları ile ilişkili iki değerli (divalan) magnezyum (Mg^{+2}) ve kalsiyum (Ca^{+2}) katyonları, komşu LPS molekülleri arasında köprü görevi görürken; Lipit A'nın doymuş hidrokarbon zincirleri membran içinde Van der Waals kuvvetleri ile birbirine sarılarak LPS'nin stabil kalmasını sağlar. Kolistin katyonik bir bileşiktir. Kolistinin diaminobütirik asit residüsü anyonik yapıdaki LPS'ye bağlanır ve bu bağlanma ile divalan katyonların yeri değişir ve membranda bozulma ile birlikte permeabilite artışı gerçekleşir. Periplazmik ve stoplazmik içeriğin sızması ile hücre ölümü gerçekleşir. Kolistin aynı zamanda LPS'nin lipid A kısmına bağlanarak bakterinin endotoksin aktivitesini de engeller²²⁶.

Kolistinin bir diğer etki mekanizması da vezikül-vezikül bağlanması, teması olarak adlandırılır. Kolistin dış membrandan geçtikten sonra anyonik fosfolipid veziküllere bağlanır. Stoplazmik membranın dış yaprakçığı (leaflet) ile dış membranın iç yaprakçığının füzyonuna yol açarak fosfolipid kaybına ve hücre ölümüne sebep olur. Kolistin ayrıca oksidatif strese sebep olan hidroksil radikalleri, süperoksit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif hidrojen türleri (ROS) üretimi yoluyla hidroksil radikal ölüm mekanizması ile etki eder. Genel olarak süperoksit, kolistin iç ve dış membranı geçip hücre içine girdiğinde üretilir. Bunu, süperoksidin süperoksit dismutaz (SOD) tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülmesi izler. H_2O_2 hidroksil radikallerini oluşturur ve Fenton reaksiyonu olarak bilinen ferrik demiri (Fe^{+3}) ferroz demire (Fe^{+2}) oksitler. Hidroksil radikallerinin konsantrasyonu kontrol edilemeyen bir seviyeye ulaştığında bakteriyel DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasarın meydana gelmesi ile hücre ölümü gerçekleşir²⁴¹.

Kolistinin bir diğer etki mekanizması da hayati solunum enzimlerinin inhibisyonudur. Genel olarak, bakteriyel solunum zinciri, büyük protein kompleksleri arasında elektron ve protonları taşıyan taşıyıcılar olarak görev yapan kinonlar ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) içeren kompleksten oluşur. Kolistin tarafından NADH oksidaz enzimlerinin inhibisyonu Gram pozitif *Bacillus spp.* ve *Mycobacterium smegmatis*'te bildirilmiştir^{242,243}. Genel olarak bu mekanizma *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii*' de tanımlanmıştır^{237,244,245} (Şekil 2).



Şekil 2.5. Gram negatif bakteri membranı üzerine kolistin etkisi LPS-Lipopolisakkarit, PG-Peptidoglikan, Dab-Diaminobütirik asit, OM-Dış membran, IM-İç membran, A-Direkt antibakteriyel kolistin aktivitesi, B-Anti-endotoksin kolistin aktivitesi, C-Vesikül-Vesikül temas yolu, D-Hidroksil radikal ölüm yolu, E-Solunum enzimlerinin inhibisyon
Şekil Adobe Illustrator CC 2019 sürümü kullanılarak oluşturulmuştur.

2.4.2. Kolistin Direnci

Kolistine karşı ana direnç mekanizması net olmasa da, Gram-negatif bakteriler kendilerini diğer polimiksinlere ve kolistine karşı korumak için birkaç mekanizma kullanırlar (Şekil 2). Literatüre göre, kolistin direnç mekanizmalarının çoğu, in vitro maruziyetten sonra ortaya çıkan adaptif mekanizmalardır. Kolistine karşı direnç farklı yollar vasıtasıyla LPS modifikasyonu ile ortaya çıkar. En yaygın stratejiler, LPS'nin değiştirilmesi ile bakteriyel dış membranın modifikasyonu ve negatif yükünün azaltılmasıdır. Diğer strateji, efflux pompası sistemlerinin aşırı ekspresyonu ve kapsül poliasakkaritlerinin aşırı üretimidir^{246,247}. Enzimatik direnç mekanizmaları bildirilmemiştir, ancak *Paenibacillus polymyxa* suşları kolistinaz üretir²⁴⁶.

2.4.2.1. Doğal direnç mekanizmaları

Polimiksinlere direnç, *P. mirabilis* ve *S. marcesens*'de katyonik yer değiştirme yoluyla LPS'nin modifikasyonu ile doğal olarak ortaya çıkar. Bu türlerdeki direnç mekanizması, *arnBCADTEF* operonunun ve *eptB* geninin ekspresyonuyla bağlantılıdır. Bu şekilde katyonik gruplar olan 4-amino-4-deoksi-L-arabinoz (L-Ara4N) *arnBCADTEF* operonu tarafından; fosfoetanolamin (pEtN) *eptB* geni tarafından LPS'ye eklenir. *P. mirabilis*'de LPS L-Ara4N içerdiği ve bu bakterinin genomunun, LPS'nin pETN ile modifikasyonuna aracılık eden *eptC* genini içerdiği gösterilmiştir²⁴⁶. *P. mirabilis*'te varsayılan lokuslar arasında bir transport proteini olan ve amino arabinozun biyosentezinde ya da transferinde rol oynayan ATPaz geni ve O-asetiltransferaz genini kodlayan *sap* operonu bulunur. Ayrıca *rppA/rppB* iki komponentli regülatör sistemin

(TCS) varlığının *arnBCADTEF* operonunun aktivasyonunda rol oynadığı keşfedilmiştir. Benzer şekilde, bu operon *S. marcescens*'te kolistine intrinsik dirençten sorumludur. Wild tipte kıyaslandığında *arnB* ve *arnC* mutantlarının kolistine karşı duyarsızlıkta bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (minimum inhibitör konsantrasyon [MIC] 2,048'den 2 µg / mL'ye değişmiştir). LPS'nin bu modifikasyonu ve şarjın artması LPS'ye bağlanmak için kolistin afinitesinin azalmasına yol açar. Bundan dolayı bu türlerde intrinsik direnç meydana gelir^{246,248}.

2.4.2.2. Enterobacteriaceae' de kazanılmış kolistin direnç mekanizmaları

Edinilmiş kolistin direnç mekanizmaları Enterobacteriaceae familyasının bazı üyelerinde (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) tanımlanmış fakat diğer bakteri türleri için hala bilinmemektedir. Direnç mekanizmalarının, horizontal (yatay) gen transferi yoluyla aktarılamayan kromozomal mutasyonla bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir. Şimdiye kadar aktarılabılır bir mekanizma (plazmid aracılı *Mcr* geni) olarak yalnızca bir direnç mekanizması tanımlanmıştır^{246,248}.

LPS'nin modifikasyonunda rol oynayan birçok gen ve operon kolistin direncine sebep olur. Bunlar LPS modifikasyonunda doğrudan rol oynayan enzimleri kodlamaktan sorumlu olan genler ve operonlardır. Bu genler ve operonlar; *pmrC* ve *pmrE* genleri ve *pmrHFIJKLM* operonu, PmrAB sistemini regüle eden *crrAB* nin yanı sıra ve PmrAB ve PhoPQ yu içeren TCS'ler sistem; PmrAB ve PhoPQ içeren TCS'lerin negatif bir regülatörü *mgrB* geni, plazmid aracılı *mcr* genleri; eflux pompa KpnEF aktivasyonunda rol oynayan Cpx (conjugative pilus expression) regülatörü ve PhoPQ TCS regülasyonunda rol oynayan Rcs (regülatör of capsule synthesis) regülatörüdür^{240,246,249}.

2.4.2.2.1. MgrB geni ve PmrAB ve PhoPQ İki Komponentli Regülatör Sistem Regülatörleri

Bazı operonlar ve düzenleyiciler, PmrAB ve PhoPQ TCS'ler ile LPS'nin modifikasyonunda rol oynar. PmrABC operonu bir regülatör protein olarak PmrA'yı (BasR), sitoplazmik membrana bağlı sensör kinaz olarak PmrB'yi (BasS) ve varsayılan bir membran proteini olarak PmrC'yi kodlar. 1-fosfat veya 4'-fosfat grubuna L-arabinozamin (L-Ara4N) in eklenmesi kolistin direncine yol açar. Genel olarak L-

Ara4N'ye 4'-fosfata bağlanır ve PETN 1-fosfata bağlanırken onu değiştirir. *pmrHFIJKLM* operonu (*arnBCDADTEF* veya *pbgPE* olarak da adlandırılır) ve PmrE, L-Ara4N'yi üridin difosfat glukuronik asitten sentezler ve lipid A'ya sabitler. L-Ara4N'nin biyosentezi *pmr* (*arn*) operonuna bağlıdır. Ayrıca, makrofaj fagozomları, yüksek demir konsantrasyonu (Fe^{3+}), alüminyuma (Al^{3+}) maruz kalma ve asidik pH gibi çevresel uyarıcılar altında, PmrB'nin aktivasyonuna yol açar. Öte yandan, Mg^{2+} veya Ca^{2+} 'un düşük konsantrasyonu phoQ'nun aktivasyonuna yol açar. PmrB, fosforilasyon yoluyla PmrA'yı aktive eder ve PmrA, sırasıyla *pmrABC* ve *pmrHFIJKLM* operonlarının ve *pmrE* geninin düzenlenmesini etkinleştirir.

Sonuçta bu operonlar ve genler, lipid A'ya PETN ve L-Ara4N ekleyerek LPS modifikasyonuna yol açar²⁴⁶. *PmrA/pmrB* mutasyonu, *pmrABC* ve *pmrHFIJKLM* operonlarının ve *pmrE* geninin upregülasyonu ile sonuçlanır. Kolistin direncine yol açan *pmrA* ve *pmrB* genlerindeki mutasyon *K. pneumoniae* ve *S. enterica*'da tanımlanmıştır^{246,250}.

Diğer yandan, phoPQ TCS, bir düzenleyici protein olarak PhoP'yi ve bir sensör kinaz olarak PhoQ'yu kodlar. Düşük magnezyum veya kalsiyum, asidik PH veya katyonik antimikrobiyal peptit koşulları altında, PhoPQ aktive olur ve bakterileri korur. Aktif PhoPQ lipid A'nın iki yolla modifikasyonuna yol açar. Lipid A'nın modifikasyonunu takiben PhoQ *pmrHFIJKLM* operonunun transkripsiyonunu aktive eden fosforilasyonla kinaz aktivitesi PhoP'yi aktive eder. PhoP dolaylı olarak PmrD konnektör proteinini bypass yapmakla *pmrA*'yı aktive ederek ve onu lipid A ya transfer eden *pmrHFIJKLM* operonunun transkripsiyonunu ve PETN'yi sentezini aktive eder²⁴⁶.

EptA (*pmrC*), *eptB* (*pagC*) ve *eptC* (*cptA*) gibi çeşitli PETN kodlayan genler, LPS'nin farklı bölgelerine PETN ekleyebilir^{251,252}. Edinilmiş kolistin direncine yol açan phoP/Q genlerinin mutasyonu *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de identifiye edilmiştir^{246,250,253}.

MgrB geni, PhoPQ TCS üzerinde negatif feedback uygulayan 47 amino asitten oluşan küçük bir transmembran proteinini kodlar. Bu protein, PhoQ'nun kinaz aktivitesini inhibe ederek *phoQ* geninin ekspresyonunu baskılar. Bununla birlikte, *mgrB* geninin mutasyonu/inaktivasyonu, phoPQ operonunun upregülasyonu ve ardından *pmrHFIJKLM* operonunun aktivasyonu ile sonuçlanır. Son olarak, L-Ara4N üretimi, lipid A ve kolistin direncinin modifikasyonuna yol açar²⁴⁶.

MgrB inaktivasyonu, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*'da kolistin direnci için en yaygın mekanizmadır. Bu genin farklı bölgelerindeki çeşitli insersiyon sekansları ile inaktivasyonunun, *K. pneumoniae*'de sıklıkla görülen diğer *mgrB* mutasyonu olduğu görülmüştür^{246,250,254}. Gouliau ve arkadaşları *mgrB* geninin delesyonunun *E. coli*'de PhoP tarafından düzenlenen genin upregülasyonuna yol açtığını göstermiştir²⁴⁶.

2.4.2.2.2. CrrAB İki Komponentli Sistem

CrrAB operonu regülatör protein olarak *crrA*'yı ve sensör kinaz proteini olarak *crrB*'yi kodlar. Wright ve arkadaşları, *crrB*'nin mutasyonunun *K. pneumoniae*'de kolistin direncine yol açtığını açıklamıştır. Mutasyona uğramış *crrB* proteini, glikoziltransferaz benzeri bir proteini kodlayan *crrAB*'ye komşu bir geni düzenler ve bu da lipid A'nın modifikasyona yol açar²⁴³. Cheng et al. çalışmasında, *CrrB* proteininde bulunan altı amino asitin kolistine yüksek dirence yol açtığını göstermiştir²⁴⁹. (kolistin MİK'leri 512–2.048 µg / mL) Bununla birlikte, *crrB* geninin mutasyonu/inaktivasyonu, *pmrAB* operonunun aşırı ekspresyonu *pmrHFIJKLM* operonu, *pmrC* ve *pmrE* geninin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca, L-Ara4N ve PETN'nin lipid A'ya eklenmesi ve üretilmesi kolistin direncinin kazanılmasına sebep olmuştur²⁴⁶. *CrrC*'nin *CrrAB* ve *pmrAB* sistemleri arasında bir bağlantı sağladığı gösterilmiştir. *CrrB* geninin mutasyonu, *crrC* transkripsiyonunun artmasına yol açar. Öte yandan, *CrrB* proteininin amino asit ikamelerinin bu proteinin otofosforilasyonunda artışa sebep olduğu ve sonuç olarak kolistin direncine yol açtığı ileri sürülmüştür²⁴⁹.

2.4.2.2.3. Plazmid Aracılı Kolistin Direnci

Plazmid aracılı kolistin direnci duyarlı suşlara kolayca transfer olabildiği için önemli bir küresel sorundur. Kolistin direncinin horizontal transferinden sorumlu gen *mcr* genidir. Bu plazmid aracılı gen ilk kez Kasım 2015' de Çin'de domuzlardan ve etten izole edilen *E. coli* suşundan izole edilmiştir. *Mcr* PETN enzim ailesinin üyesidir ve ekspresyonu lipid A'ya PETN'nin eklenmesine yol açar. *Mcr-1* genini taşıyan izolatlar diğer direnç mekanizmalarını taşımaksızın kolistine karşı direnç gösterirler. Bu izolatlarda kolistin MIC değerinde 4-8 kat artış görülür²⁴⁸.

Mcr-1 üretimi lizozimlere dirence yol açar²⁵⁵. İlk bulguları takiben, *mcr-1* aracılı transfer edilebilir kolistin direnci Avrupa, Asya, Amerika ve Afrika dahil olmak üzere

birçok bölgeden bildirilmiştir^{246,256,257}. Bu transfer edilebilen gen, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* ve *Cronobacter spp.* dahil olmak üzere çeşitli Enterobacteriaceae üyelerinden bildirilmiştir. Ancak çoğunlukla da *E. coli*'den bildirilmiştir. *Mcr-1* genini içeren bazı plazmitler, β -laktamlar, aminoglikozitler, kinolonlar, sülfanamidler, tetrasiklin ve fosfomisin gibi diğer antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine sebep olan direnç genlerini de taşırlar²⁵¹. Enterobacteriaceae izolatlarında *Mcr* geni ile birlikte *bla*_{NDM1}, *bla*_{NDM5}, *bla*_{NDM9}, *bla*_{OXA48}, *bla*_{KPC2}, ve *bla*_{VIM1} gibi karbapenemaz genlerinin de taşındığı görülmüştür^{246,258}.

Son zamanlarda, Xavier ve arkadaşları *E. coli*'de *Mcr-2* olarak bilinen yeni bir plazmit aracılı kolistin direnç geni bildirdi. Daha sonra *Mcr-3* ve *Mcr-4* genleri keşfedildi. Son olarak, Temmuz 2017'de Borowiak ve ark. *Mcr* ailesinin yeni bir geninin *Salmonella paratyphi B*'de plazmitler yerine transpozonlarda taşındığını rapor etmişlerdir.

Ek olarak, 2018'de üç mobil kolistin direnç geni (*Mcr-6*, *Mcr-7* ve *Mcr-8*) keşfedildi. AbuOun ve arkadaşları, *Moraxella plurantium*'den *Mcr-6.1* olarak yeniden adlandırdıkları yeni bir *Mcr-2* varyantı keşfettiler. Onlar *Moraxella spp.* nin *mcr*' nin doğal bir rezervuarı olduğunu ve *mcr* barındıran *Moraxella* domuz popülasyonlarında ortaya çıkmıştır. Yang ve arkadaşları, *K. pneumoniae* izolatlarının Çin'deki tavuklardan elde edilen yeni bir *Mcr* varyantı olan *Mcr-7.1*'i barındırdığını buldu. Onlar *Mcr-7*'nin de, *Mcr-3* gibi *Aeromonas spp.*, den orjin aldığı ve yapısının *Mcr-3*'e benzer olduğunu öne sürdüler. *Mcr-7* *Mcr-3* genine %78 nükleotid özdeşliği göstermektedir. *K. pneumoniae*'de yeni bir mobil genetik element olan *Mcr-8* keşfedildi ve bu genin karbapenemaz kodlayan gen *bla*_{NDM} ile bir arada bulunması çok büyük bir sorundur. *Mcr-8*' in bir süredir var olması ve *K. pneumoniae* arasında yayılması dikkat çekicidir. *Mcr2-8*, *mcr1*'e benzer. Lipid A'ya fosfoetanolaminin eklenmesine ve ardından kolistin direncine yol açar. (Şekil 2). Hem *Mcr-1* hem de *Mcr-2* genlerinin orjini *Moraxella spp.* dir. *Mcr-3* geni *Aeromonas spp.*den ve *Mcr-4* geni *Shewanella frigidimarina*' dan köken alırken, *Mcr-5*'in kökeni bilinmemektedir²⁴⁶. *Mcr* plazmid aracılı bir gen olmasına rağmen, yakın zamanda Zurfluh ve arkadaşları, *E. coli* suşlarının kromozomları üzerindeki *Mcr-1* genini tanımlamıştır. Bu nedenle, bu genin bazı izolatların genomuna entegre edilebileceğine dair bir hipotez vardır²⁵⁹.

2.4.2.2.4. Regülatör RamA'nın rolü

RamA lokusunun *ramA*, *romA* ve *ramR* olmak üzere üç geni vardır. *RamR* geni, *ramA* ve *romA* genlerinin represörü-baskılayıcısı olarak rol oynar. Bazı Enterobacteriaceae üyeleri (*K. pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Salmonella spp.* gibi) bir *ramA* regülatörüne sahiptir. *K. pneumoniae*'de, bu regülatör modüller lipid A biyosentezi ve bariyer permeabilitesi ile ilgilidir. RamA değişikliklerinin kolistin duyarlılığında azalmaya ve artan RamA seviyelerinin LPS modifikasyonu ve kolistin direncinin artmasına yol açtığı görülmüştür²⁶⁰.

RamA bakteri yüzeyinde değişiklikler uygulayarak Klebsiellanın kolistine karşı dirençli olmasını sağlar. *LpxA*, *lpxC*, *lpxD*, *lpxB*, *lpxK*, *lpxL*, *lpxM* ve *lpxO* gibi birçok gen lipid A biyosentezi ile ilişkilidir²⁴⁶. RamA, *lpxC*, *lpxO* ve *lpxL2* genlerine doğrudan bağlanır ve bunları aktive ederek *K. pneumoniae*'deki lipid A kısmında değişikliklere yol açar; böylece bakteri kolistin gibi antibiyotiklere karşı hayatta kalır²⁶⁰.

2.4.2.2.5. Kolistin Direncinde Kapsülün Rolü

Kapsüler polisakkaridin (CPS) rolünün, kolistin de dahil olmak üzere katyonik antimikrobiyal peptitlere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. *K. pneumoniae*, CPS'yi yüzeyinden serbest bırakabilir. Kapsül katmanlarının sayısı direnç seviyesi ile ilgilidir. Birkaç tabakalı *K. pneumoniae*'nin az tabakalı izolatlarla göre kolistine daha dirençli olduğu görülmüştür^{246,261}. Bununla birlikte, bir kapsüler biyosentez geninin upregülasyonu, *K pneumoniae*'de kolistin hedef bölge ile etkileşiminde azalmaya yol açar ve kolistin direnci meydana gelir. Cpx ve Rcs gibi bazı kapsül oluşumu regülatörleri bulunur. Cpx efflux pompası KpnEF'i aktive ederek ve Rcs PhoPQ TCS'yi düzenleyerek kolistin direncine katkıda bulunur. Ayrıca, *ugd* geni CPS ve L-Ara4N biyosentezinde rol oynamaktadır. Bu genin fosforilasyonu kolistin direnci ve kapsül senteziyle ilişkilidir²⁴⁶.

2.4.2.2.6. Efflux Pompalarının Rolü

Efflux pompa sistemleri kolistin direncinde rol oynamaktadır. KpnEF, AcrAB ve Sap proteinleri gibi efluks pompaları *Enterobacteriaceae*'de rapor edilmiştir. Bu pompaların aktivasyonu ile kolistine direnç artar. Efflux pompası KpnEF Cpx regulonunun (*K. pneumoniae*'de kapsül sentezinden sorumludur) bir üyesidir ve SMR

protein ailesine aittir. *K. pneumoniae*'da bu pompa kolistin direncine ve seftriakson, eritromisin, rifampisin dahil diğer antibiyotik dirençlerine aracılık eder. KpnEF'deki mutasyonlar (küçük MDR akış pompası ailesinin bir üyesi olarak) daha fazla duyarlılığa ve kolistin MİK değerinde iki kat azalmaya sebep olmaktadır. Öte yandan, AcrAB kolistin direncinde rol oynayan AcrAB-TolC kompleksinin bir parçasıdır. AcrAB-mutant *E. coli*, kolistin duyarlılığında sekiz kat artış gösterir. Bu pompanın proteinlerinin ekspresyonunun PhoPQ TCS'ye bağlı olduğu belirtilmiştir. Son olarak, *SapABCDF* operonu beş proteinden oluşan Sap proteinlerini kodlamaktadır. *P. mirabilis*'in mutantında *SapABCDEF* operonunun mutasyonu ile kolistine duyarlılık artmaktadır²⁴⁶.

2.5. Tanı

Antimikrobiyal direncin belirlenmesinde kullanılan birçok fenotipik ve genotipik yöntem bulunmaktadır.

2.5.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR, 1980'lerde Kary Mullis tarafından geliştirilen ve moleküler biyolojide devrim yaratan; deoksiribonükleotidler varlığında DNA polimeraz olarak bilinen bir enzim, forward ve reverse PCR primerleri kullanarak hedef DNA dizilerinin hızlı ve katlanarak -exponansiyal olarak-amplifikasyonunu sağlayan bir tekniktir. Geleneksel PCR üç aşamadan oluşur: Çift sarmallı DNA'nın 95 ° C'de denatüre edilmesi, PCR primerlerinin 50-60 ° C'de bağlanması ve DNA'nın 72 ° C'de uzatılması. PCR, PCR primerlerini tasarlamak için kullanılabilen tam veya kısmi gen için bir DNA sekansı mevcut olduğu sürece, bakterilerde bulunabilecek herhangi bir genin belirlenmesi için mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılır. PCR ile amplifiye edilmiş gen ürünü, agaroz jelde etidyum bromür veya diğer floresan DNA şelatlayıcı boyalarla boyanarak yürütülür ve görüntülenir. PCR, tek bir hedef bölge ve o bölgeye spesifik tek bir primer kullanılarak amplifiye edildiği gibi, birkaç hedef DNA fragmanının aynı anda amplifiye edildiği multipleks PCR konvensiyonel yöntemlerle veya Real-time PCR ile yapılabilir. Multipleks PCR testi ile, test karışımına dahil edilen farklı primerlerle aynı anda birkaç direnç geni tespit edilmesi bakteride çoklu antimikrobiyal direnç genlerinin izlenmesini daha kolay hale getirmiştir. Bu PCR yönteminde amplifiye edilecek gen

bölgelerinin boyutlarının birbirinden farklı olmasına, kullanılacak primerlerin birbirinin komplementeri olmamasına ve primer dizaynının bu şartlara uygun olarak yapılmasına dikkat edilmelidir. Multipleks PCR'ler genellikle farklı genleri tespit etmek için tasarlanır. Gram-negatif bakterilerde en yaygın bulunan beta-laktamazlar, karbapenemazlar veya sefalosporinazlar gibi aynı direnç fenotipiyle ilgili olan genlerin belirlenmesinde kullanılmasıyla bu genler için eş zamanlı olarak tarama yapılarak, direnç fenotipinden sorumlu olası mekanizmaların tespiti için önemli ölçüde zaman ve çaba tasarrufu sağlanabilir²⁶².

2.5.2. Zincir Sonlandırma Yöntemi

"Zincir sonlandırma yöntemi" olarak da bilinen Sanger dizileme, 1977 yılında İngiliz biyokimyacı Frederick Sanger ve meslektaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem, bir DNA parçasındaki nükleotid bazlarının dizisini belirlemek için tasarlanmıştır (genellikle uzunluk). Sanger dizileme % 99,99 baz doğruluğu ile, yeni nesil dizileme (NGS) yoluyla halihazırda dizilenmiş olanlar da dahil olmak üzere, DNA dizilerinin doğrulanması için "altın standart" olarak kabul edilir²⁶³.

2.5.3. Whole Genom Sekansı

PCR ve mikroarray gibi Whole Genom Sekansı (WGS) da antimikrobiyal direnç ile ilgili genetik belirleyicileri (genler ve mutasyonlar) tespit etme potansiyeline sahiptir. Bu amaçla WGS kullanmanın temel avantajı, birçok farklı hedefi aynı anda kapsama ve spesifik gen varyantlarını alt tiplere ayırma yeteneğidir. Bununla birlikte, mikroarrayin aksine WGS, analiz veri tabanına hızlı bir şekilde yeni hedef diziler ekleme imkânı ve aynı zamanda önceden sekanslanmış olan izolatların üzerinde yeniden hızlı bir şekilde in-siliko analizi gerçekleştirme olanağı sunar. Analiz için mevcut WGS teknolojisi ve metodolojisi, PCR (bunu takiben ampikonların Sanger dizilemesi) ve mikroarray yöntemlerindeki bazı eksikliklerin yanı sıra benzer sonuçlar sunmaktadır²⁶².

2.5.4. Matrix-Associated Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)

MALDI-TOF MS yakın zamanda birçok klinik laboratuvarında kullanılmaya başlanan güçlü bir analitik araçtır. Kısaca MALDI-TOF MS, DNA, karbonhidratlar, proteinler ve peptidler gibi biyomolekülleri iyonize olma ve gaz fazına girme yetenekleriyle analiz etmek ve ardından uçuş sürelerini ölçmek için kullanılan bir tekniktir. Burada, elde edilen moleküler parçaların kütle / yük (m / z) oranı, bir moleküler imza oluşturmak için analiz edilir. Analiz, kan ve idrar dahil olmak üzere standartlaştırılmış veya karmaşık matrislerdeki tek organizmaların biyolojik numuneleri üzerinde doğrudan yapılabilir ve daha sonra her spektrum, özellikle türler için yararlı olduğu kanıtlanmış olan türe özgü spektral bilgiler içeren ticari veri tabanlarıyla karşılaştırılarak mikroorganizmaların tanımlanması sağlanır. Ayrıca MALDI-TOF MS, antimikrobiyal ajanlar ve bunların bozunma ürünleri gibi daha küçük biyomoleküllerin yanı sıra spesifik proteinleri veya enzimleri tespit etme imkânı sunar. MALDI-TOF MS'nin klinik mikrobiyolojide hızlı bir şekilde uygulanmasının başlıca sebebi düşük maliyetle yüksek verim elde ederek hızlı ve nispeten güvenilir sonuçlar elde etme yeteneğidir. Bununla birlikte, çoğu enstrümantasyonda olduğu gibi, ekipmanı satın almak ve korumak için önemli bir maliyet gereklidir; ancak ekipman bir kez alındığında her numunenin işlenmesi nispeten ucuzdur²⁶².

2.5.5. MicroScan WalkAway

Klinik laboratuvarlar, hastanelerde artan iş hacmiyle birlikte maliyeti azaltmak, laboratuvar arayüzleri veya hastane bilişim sistemleri ile bağlantı sağlamakla ilişkili olarak bakteri identifikasyonu ve duyarlılığını belirlemek için yarı otomatize sistemler kullanırlar. Temel amaç enfeksiyon sürecinde etken mikroorganizmanın ve duyarlılık sonuçlarının doğru tanımlanarak tedavinin yapılmasıdır. Doğru yapılmayan tedaviler morbidite ve mortaliteyi dolayısıyla maliyeti artırır. Enfeksiyonların tanı ve tedavisindeki hızlilik sadece hastanın sağlığına değil, aynı zamanda çoklu antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkmasına da yansır. Hastane ortamında çoklu ilaca dirençli klinik izolatların hızlı ve zamanında tanımlanması, bu direnç modellerine sahip bakterilerin çoğalmasını sınırlandırmak ve önlemek için tedbirlerin hızlı bir şekilde uygulanmasına sağlar. Yarı otomatize sistemler, farklı antibiyotiklerin tanımlanmasını

ve seri seyreltilmesini sağlamak için farklı substratlar içeren mikro panellerde bakteri üremesinin tespit edildiği kolorimetri, türbidimetre veya florometri gibi farklı analitik yöntemlere dayanır; bu da minimum inhibitör konsantrasyonların (MİK) oluşturulmasına izin verir. MicroScan WalkAway sistemi floresan teknolojisini kullanır. MicroScan panelleri geleneksel, 96 kuyucuklu mikrodilüsyon plakalarıdır. Ortalama 4 saat içinde bakteri identifiye edilebilir, ancak yavaş üreyen bakterilerde bu süre 6-42 saat olabilir. Duyarlılık sonuçları, bakteriye bağlı olarak 20 saatte (16,8-27,8 saat aralığında) elde edilir²⁶⁴.

2.5.6. Pulse Field Jel Elektroforezi (PFGE)

PFGE hastanede enfeksiyon kontrolü için patojenlerin bulaş yolunu izlemek için kullanılan bir yöntemdir. Hastalardan, sağlık çalışanlarından ve servis ortamlarından izole edilen bakterilerden elde edilen PFGE bant paternlerinin karşılaştırılması, enfeksiyon kontrol ekibinin enfeksiyon kaynağını ve bulaşma yollarını belirlemesine yardımcı olur. Böylece kaynağın ortadan kaldırılması ile bulaş durdurularak morbidite ve mortalite önlenir. PFGE tiplemesi ile sağlık çalışanlarından ve servis ortamlarından alınan rutin sürüntüler hastane ortamlarında bulunan baskın klonları izlemek için yararlıdır. PFGE, büyük salgınların araştırılması sırasında kullanılmıştır. Örneğin 2006 yılında ABD'de bir *E. coli* O157: H7 salgınının kaynağını ve yayılmasını belirlemek için bu yöntem kullanıldı ve salgının kaynağı taze ıspanak markası olarak belirlendi. PFGE bakteri genomunun agaroz jel üzerinde restriksiyon enzimleri ile kesilmiş DNA fragmanlarının karşılaştırılarak bakteri izolatlarının klonal olarak karşılaştırılmasında kullanılan jel bazlı bir yöntemdir. PFGE'ye alternatif olarak, bakteriyel tipleme için kullanılabilen daha kolay ve sağlam PCR tabanlı tipleme yöntemler bulunmaktadır. Bunlar repetitive extragenic palindromic (REP) elements (rep-PCR), enterobacterial repetitive intergenic consensus (ERIC) sequences PCR (ERIC-PCR) ve multilocus variable number of tandem repeats analysis (MLVA). Yine de bugüne kadar, MLVA gibi PCR tabanlı yöntemler yalnızca araştırma amaçlı veya CDC gibi referans merkezlerinde PFGE'yi tamamlayıcı bir teknik olarak kullanılmaktadır. Protokol standardizasyonu ve patojenlerin PFGE bant paternleri için büyük veri tabanlarının mevcudiyeti, yöntemin bakteri tiplemesindeki üstünlüğünü korumaktadır. PFGE, bakteri genotiplendirmesi için “altın standarttır”. Aynı zamanda geliştirilen diğer

yöntemlere göre üstünlüğünü ve gücünü kanıtlamıştır. Laboratuvarlar arasında protokol uyumlaştırması filogenetik çalışmalar, enfeksiyon kontrolü, salgın araştırması ve ayrıca gıda güvenliği gözetimi gibi geniş kullanımına sebep olmuştur. WGS'nin geliştirilmesiyle birlikte PulseNet International ve CDC dahil birçok laboratuvar, WGS'yi yazım protokollerine dahil etmeye başladı. Bununla birlikte, PFGE önümüzdeki yıllarda küçük laboratuvarlar ve hastaneler için uygun fiyatlı bir teknik olmaya devam edecektir²⁶⁵.

2.5.7. Broth Mikro Dilüsyon Yöntemi

Broth mikro dilüsyon (BMD) yöntemi kolistin MİK değerini belirlemek için altın standarttır. Polimiksinlerin (kolistin) moleküler olarak daha büyük boyuta sahip olmaları ve agara difüzyonlarının zayıf olmasından dolayı CLSI (Clinical And Laboratory Standards Institute)-EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ortak beyannameside agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri dışlanmıştır. Bu sebeple, BMD MİK sonuçlarının agar dilüsyonu, E-testi ve diğer agara dayalı antimikrobiyal duyarlılık testleri (AST) gibi diğer yöntemlerle karşılaştırılması dikkatle yapılmalıdır. Ortak beyannameye göre kolistinin plastiğe bağlanabilmesi veya plastiklere adsorbe olabilmesinden dolayı brothtaki konsantrasyonu azalarak MİK değerlerini etkileneneyebileceğinden polistiren olmayan plakaların kullanılması önerilmiştir. Doğru konsantrasyonları korumak için kolistin solüsyonları plastik yerine camda saklanmalıdır. Ayrıca insan tıbbında kullanılan kolistimetat yerine kolistinin sülfat tuzlarının polisorbata 80 eklenmeden kolistin MİKlerinin belirlenmesinde kullanılması önerilmektedir. EUCAST'a göre *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* için ≤ 2 mg/L duyarlı; > 2 mg/L dirençli olarak kabul edilirken; CLSI'a göre *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* için kolistin sınır değerleri ≤ 2 mg/duyarlı L , $= 4$ mg/L orta ve ≥ 8 mg/L dirençli (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), 2017) kabul edilmektedir. Ancak *Enterobacteriaceae* için belirlenmiş bir sınır değeri bulunmamaktadır. Bununla birlikte CLSI, vahşi tip veya yabani olmayan tip olarak tanımladığı *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae* izolatları için epidemiyolojik cut-off değerini 2 mg/L olarak belirlemiştir²⁶⁶.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hastane enfeksiyonlarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve çoklu antimikrobiyal ilaç direnci olan hastalarda tedavide son seçenek ilaçlardan olan kolistine karşı gelişen dirençlerin bu dirençlerden sorumlu tutulan muhtemel direnç genleri ile, özellikle de plazmidle taşınan direnç genleri ile ilişkisini araştırdığımız kesitsel çalışmamıza 2017 Aralık - 2019 Haziran tarihleri arasında Adana Şehir Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen, MALDI-TOF MS (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) ile *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* veya *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanımlanarak ve antibiyotik direnç paternleri Micro Scan Walk Away ile belirlenerek hastane enfeksiyonu etkeni olduğu belirlenen ardışık 340 Gram negatif bakteri izolatu dahil edilmiştir. Bu isolatlar tür düzeyinde doğrulandıktan sonra gliserollü kanlı brain heart infusion broth'da -20 °C'de saklandı.

3.2. Fenotipik İncelemeler

Tür düzeyinde tanımlamaları fenotipik olarak doğrulandıktan sonra antibiyotik duyarlılık testleri uygulandı.

3.2.1. Kültür ve İdentifikasyon

MALDI-TOF MS otomatize sistemle tür düzeyinde tanımlamaları ve MicroScan WalkAway ile antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiş olan dirençli Gram negatif bakteri isolatları Kanlı agar, Mac Conkey agar ve Endo besiyerlerine ekilerek bir gece (18-24 saat) 37°C'de inkübe edildi. Koloni morfolojilerine bakıldı. Gram boyama, katalaz, oksidaz ve biyokimyasal testlerle tür düzeyinde tanımlasyon yapıldı. Ayrıca, BD-Crystal®Enteric/Non-fermanter İdentifikasyon kiti kullanılarak tür düzeyinde tanımlasyon doğrulandı²⁶⁸.

3.2.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İsolatlarda GSBL pozitifliğinin doğrulanması amacıyla çift disk sinerji testi, karbapenem direncinin doğrulanması amacıyla Kirby Bauer Disk Difüzyon (KBDD)

testi ve Modifiye Hodge testi; aminoglikozid direncinin doğrulanması amacıyla KBDD (amikasin (30µg) ve gentamisin (10µg)) testi ve MIC değerleri için Muller Hinton Agar (MHA) plaklarında Agar Dilüsyon testi ve kolistin direncini tanımlamak için sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. İzolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırıldığı Kirby-Bauer Disk Difüzyon testi Ocak 2021`de yayınlanan “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Clinical breakpoints-bacteria (v 11.0) (Tablo 3.1) önerilere göre gerçekleştirildi.

3.2.2.1. Çift Disk Sinerji Testi

Bir gece öncesinde Kanlı agara ekimi yapılan örneklerden Brain-Heart Infusion Broth'ta yoğunluğu 10^8 cfu/ml olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlandı ve MHA'a ekimi yapıldı. Merkeze amoksisilin-klavulanik asid (20/10 µg) diski yerleştirilerek, çevreye merkezden uzaklığı 25 mm olacak şekilde aztreonam (30 µg), seftazidim (30 µg) ve sefotaksim (30 µg) diskleri konuldu. Kökenler 35°C'de 18-20 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. Antibiyotiklere ait inhibisyon zonlarının klavulanik asit diskine doğru genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üremenin olmadığı bir bölgenin görülmesi GSBL pozitifliği olarak yorumlandı.

3.2.2.2. Kirby Bauer Disk Difüzyon Testi

Çalışmaya alınan izolatların EUCAST kriterlerine göre, tekrarlanabilir ve doğru bir yöntem olan Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antibiyotikler için sınır değerleri ölçüldü. 18–20 saatlik taze kültür pasajlarından saf olarak elde edilen bakteri kolonileri kullanıldı. Bu kolonilerden elde edilen bakterilerden Muller-Hinton Broth (MHB)'da 0.5 McFarland bulanıklığında (10^8 cfu/ml) bakteri süspansiyonu hazırlanarak steril eküvyon ile önceden hazırlanan MHA plaklarına yayıldı. Besiyeri yüzeyinin kurumasını takiben antibiyotik diskleri (Tablo 3.1) 90 mm'lik petrilere en fazla altı disk, 150 mm'lik petrilere en fazla 12 disk olacak şekilde besiyeri üzerine yerleştirildi. Bir gece 35°C -37°C'lik etüvde 18-20 saat inkübe edildi. Antibiyogramlar 18-20 saatlik inkübasyondan sonra zon çapları ölçülerek değerlendirildi²⁶⁹.

3.2.2.3. Modifiye Hodge Testi ile karbapenem direncinin doğrulanması

Test, imipeneme duyarlı bir bakteri kökeninin, karbapenemaz üreten bir bakteri ile birlikte bulunduğu imipenem varlığında üreyebilmesi temeline dayanmaktadır. Bu testte imipeneme duyarlı bakteri kökeni olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı. *E. coli* kökeninin kanlı agardaki taze kültüründen MHB'ye 0.5 Mc Farland bulanıklığında süspansiyonu hazırlandı. Ardından bakteri süspansiyonunun MHB'de 1:10 sulandırımı yapılarak, steril eküvyon yardımıyla MHA üzerine homojen inokülasyonu sağlandı. Besiyeri yüzeyinin kurumasını takiben besiyerinin merkezine imipenem diski yerleştirildi. Test edilecek kökenin kanlı agardaki taze kültüründen öze ile bakteri kolonileri toplandı ve imipenem diskinin bir ucundan başlayarak besiyeri kenarına doğru bakteri ekimi yapıldı. Bu şekilde her plakta biri pozitif, biri negatif kontrol olmak üzere toplam iki izolat çalışılmış oldu. İnokülasyonu takiben plaklar 35°C-37°C'de 18 saat inkübe edildi. Standart *E. coli* kökenine bağlı oluşan inhibisyon zonunun test süşunun üremesinin bulunduğu bölgede azalması ve bu bölgede *E. coli* üremesinin görülmesi pozitif test sonucu olarak kabul edildi.

3.2.2.3.1. Mueller-Hinton Broth

Meat infusion 2,0 g/L Casein hydrolysate 17,5 g/L Starch 1,5 g/L

Hazır karışımını içeren MHB (HIMEDIA) damıtık su içinde eritildi ve otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edildi ve 45-50 °C'a soğutulup tüplere 2'şer mL döküldü.

3.2.2.3.2. Mueller-Hinton Agar

Meat infusion 2,0 g/L Casein hydrolysate 17,5 g/L Starch 1,5 g/L

Agar-agar 13,0 g/L.

Hazır karışımını içeren MHA (HIMEDIA®-M1084-500G) damıtık su içinde eritildi ve otoklavda 121 °C'da 15 dakika sterilize edildi ve 45-50 °C'a soğutulup Petri kutularına 12,5'er mL döküldü.

Tablo 3.1. Eucast kriterlerine göre Kirby-Bauer Disk Difüzyon testinde kullanılan antibiyotikler, konsantrasyonları ve zon çapları²⁷⁰

Antibiyotikler	Disk içeriği (µg)	Zon Çapları (mm)					
		<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		S ≥	R <	S ≥	R <	S ≥	R <
Ampisilin	10	14	14	-	-	-	-
Sefepim	30	22	22	50	21	18 ¹	14 ¹
Sefuroksim	30	19	19	-	-	-	-
Seftazidim²	10	22	19	50	17	18 ¹	14 ¹
Sefotaksim	5	20	17-20	-	-	-	-
İmipenem	10	50	19	50	20	24	21
Meropenem	10	22	16	24	18	21	15
Ertapenem	10	25	25	-	-	-	-
Amoksisilin/ Klavulanik asit	20-10	19	19	-	-	-	-
Piperasilin/ Tazobaktam	30-6	20	20	50	18	IE	IE
Aztreonam	30	26	21	50	18	-	-
Amikasin	30	18	18	15	15	19	19
Gentamisin	10	17	17	15 ³	12 ³	17	17

¹Eucast kriterlerine göre disk difüzyon testi yapılması tavsiye edilmeyenler için CLSI kriterleri

²*A. baumannii* için seftazidim disk içeriği CLSI'a göre 30 µg'dır. – Doğal dirençli

³Eucast tarafından *P. aeruginosa*'nın gentamisin ile tedavi için iyi bir hedef olduğuna dair yeterli kanıt bulunmadığı bildirildiğinden CLSI kriterlerine göre breakpoint alınmıştır.

3.2.2.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

MicroScan WalkAway ile tespit edilmiş olan kolistin direncini doğrulamak amacıyla altın standart olan sıvı mikrodilüsyon yöntemini kullandık. Mikrodilüsyon yöntemi için steril U tabanlı mikropalaklar kullanıldı. En alt sıradaki çukurlar dışındaki tüm kuyucuklara 50 µl MHB kondu. Bu işlem steril otomatik pipet ile gerçekleştirildi. En alt sıradaki çukurlarda üç çukur steril besiyeri kontrol, diğer üç çukur ise bakteri üreme kontrol olarak ayrıldı. Pozitif kontrol olarak *E. coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı. Mikrosantrifüj tüpü içerisindeki antibiyotik çözeltisi oda sıcaklığında çözünerek vortekslendikten sonra, 1/10 oranında sulandırımı yapıldı (128mg/L) ve mikropalaklarda her sıranın en sol çukurlarına (en alt sıra hariç) 50'şer µl konuldu. Kolistin, mikropalağın ilk kuyucuklarına konulduktan sonra 50 µl alınıp ikinci kuyucuğa, ikinci kuyucuktan 50 µl alınıp 3.kuyucuğa konuldu. Bu şekilde 12.kuyucuğa kadar aynı işlem yapıldı. 12. kuyucuktan alınan 50 µl karışım dışarı atıldı. Bu sayede soldan sağa doğru azalacak şekilde antibiyotiğin 64 mg/L aralığında seri sulandırimleri hazırlandı.

Standart inokulum doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi kullanılarak hazırlandı. Bir gün öncesinden kanlı agara pasajlanmış taze kültürden bakteri kolonileri alınarak serum fizyolojik (SF) içerisinde 0,5 McFarland bulanıklıkta (1.5×10^8 cfu/ml) bakteri süspansiyonları hazırlandı. 0,5 McFarland olan tüpten 50 µl alıp 4950 µl MHB (Merck, ABD) besiyeri içeren tüpe aktarıldı. Daha sonra aktarılan tüpten 400 µl alıp 3600 µl MHB içeren ikinci tüpe aktarıldı. Son hacmi 4000 µl olacak şekilde bakteri süspansiyonu içeren tüp vortekslenerek besiyeri ve antibiyotik karışımı içeren, besiyeri kontrol dışındaki her bir kuyucuğa 50'şer µl eklendi. Sonuç olarak her kuyucuğun içerisinde toplam 100 µl hacimde besiyeri, bakteri, antibiyotik karışımı bulunurken, kolistin ilk konsantrasyonu 32 mg/L oldu. İnoküle edilmiş mikrodilüsyon plakları 35°C'de 24 saat süre ile aerobik koşullarda etüvde inkübe edildi. Tüm kültürlerde aynı inkübasyon sıcaklığını sağlayabilmek için mikrodilüsyon plakları üst üste dört adetden fazla dizilmedi. Her mikropalak kurumayı önlemek amacıyla inkübasyon sırasında steril plastik bir kapakla kapatıldı.

3.2.2.4.1. Antibiyotiğin Hazırlanması ve Saklanması

İzolatların kolistin duyarlılıklarının belirlenmesinde kolistin toz antibiyotiği (Sigma-Aldrich, ABD) kullanıldı. Kolistin 10 mg tartılarak $V = w \times P / c$ formülüne göre

1280 mg/L stok çözeltisi hazırlandı. (V: Sulandırıcı (ml), w: Antibiyotik ağırlığı (mg), P: Antibiyotik potensi ($\mu\text{g}/\text{mg}$), c: İstenilen konsantrasyon($\mu\text{g}/\text{ml}$)) Potens test edilecek maddenin antibiyotik olarak aktif olan kısmıdır. Gram başına kütle oranı (mg/g) veya gram başına uluslararası birimde (IU) aktivite içeriği, yüzde olarak hacim veya kütle oranı, test maddesinin litresindeki mol olarak (kütle fraksiyonu) ifade edilmektedir). 10 mg kolistin 7,8 ml su ile sulandırılarak 1280 mg/L konsantrasyon elde edildi, diğer kullanımlar için mikrosantrifüj tüplerine 1,5 ml hacimde ayrılarak -20 °C’de donduruldu. -20 °C’de saklanan antibiyotik çözeltileri oda ısısında çözüldükten sonra kullanıldı²⁷¹.

3.2.2.4.2. Kolistin MİK Değerlerinin Belirlenmesi

Üremenin olmadığı en düşük antimikrobiyal ilaç konsantrasyonu MİK olarak tespit edildi. EUCAST önerileri doğrultusunda ≤ 2 mg/L değerleri duyarlı kabul edildi²⁷².

3.3. Moleküler İncelemeler

Fenotipik yöntemlerle tür düzeyinde identifikasyonu yapılan izolatların genotipik olarak identifikasyonları ve muhtemel beta laktamaz genlerinin, plasmid aracılı aminoglikozid direnç genleri (*armA*, *npmA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, *rmtE*, *rmtF*, *rmtG* ve *rmtH*)’nin ve kolistin direncinden sorumlu tutulan *mcr-1* geninin varlığı PCR yöntemi ile araştırıldı. PCR testi ile tespit edilen direnç genleri DNA dizi analizi ile incelenerek direnç genine spesifik diziler doğrulandı. Ayrıca, PFGE yöntemi kullanılarak dirençli izolatlar arasındaki muhtemel filogenetik ilişki incelendi.

3.3.1. PCR Testlerinde Kullanılan Kimyasal Solüsyonlar ve Enzimler

PCR testleri uygulanırken gerekli olan kimyasal solüsyonların içerikleri ve hazırlanışları aşağıdaki gibidir.

3.3.1.1. PCR Master Mix

PCR Master Mix (Thermo Scientific PCR Master Mix (2x)/Waltham, Massachusetts , ABD)

Taq DNA polymerase (0.05 U/ μL),

Reaksiyon buffer
4 mM MgCl₂, and
0.4 mM of each dNTP

3.3.1.2. Marker

Gene Ruler 100bp DNA Ladder Plus (Thermo Scientific™)
Gene Ruler 50bp DNA Ladder (Thermo Scientific™)

3.3.1.3. 10xTBE Solüsyonu

Tris-base (SIGMA T-1503): 108gr
Borik Asit (MERCK 1.00165.0500): 55gr
EDTA (AMRESCO 0105-500): 7,44gr
(pH 8.4) ve Ultra pure su ile 1000ml 'ye tamamlandı.

3.3.1.4. Etidyum bromid

Etidyum bromid (Sigma E8751) (1000X, 5mg/ml): 0,5g
Distile su: 100ml
Işıktan korumak için aliminyum folyo ile kaplandı. +4°C' de saklandı.

3.3.2. PFGE' de Kullanılan Solüsyonlar

PFGE analizinde kullanılan solüsyonların hazırlanışı, içerikleri ve pH değerleri aşağıdaki gibidir.

3.3.2.1. Hücre Süspansiyon Tamponu (pH=8.0)

Tris-HCl (SIGMA T-3253): 1,576 gr
EDTA (AMRESCO 0105-500): 3,722 gr
Ultrapure su ile 100ml'ye tamamlandı ve pH 8.0'a ayarlandı.

3.3.2.2. %10 SDS Solüsyonu

SDS (SIGMA L-5750): 1 gr
Ultrapure su ile 10 ml'ye tamamlandı.

3.3.2.3. Lizis 1 Solüsyonu (pH=8.0)

Tris-HCl (SIGMA T-3253): 0,788 gr

EDTA (AMRESCO 0105-500): 1,861 gr

Ultrapure su ile 100 ml'ye tamamlandı ve pH 8.0'a ayarlandı. Her örnek solüsyonuna Proteinaz K (1,5 mg/ml) ve Lizozim (2,5 mg/ml) eklendi.

3.3.2.4. Lizis 2 Solüsyonu (pH=8,5)

0,5 M EDTA (AMRESCO 0105-500): 18,612 gr

N-lauryl-Sarcosine (AMRESCO 0719-500): 1 gr

Ultrapure su ile 100 ml'ye tamamlandı. 0,5 M EDTA pH 8,5'e ulaşana kadar tam olarak çözünmedi. Bu nedenle NaOH pelletleri kullanıldı. Her örnek solüsyonuna Proteinaz K (400 µg/ml) eklendi.

3.3.2.5. 10xTE Solüsyonu (pH=7,6)

Tris-HCl (SIGMA T-3253): 1,576 gr

EDTA (AMRESCO 0105-500): 0,372 gr

Ultrapure su ile 100 ml'ye tamamlandı.

3.3.2.6. 10xTBE Solüsyonu (pH=8,4)

Tris-base (SIGMA T-1503): 108 gr

Borik Asit (MERCK 1.00165.0500): 55 gr

EDTA (AMRESCO 0105-500): 7,44 gr

Ultrapure su ile 1000ml'ye tamamlandı.

3.3.2.7. Etidyum Bromid

Etidyum bromid (Sigma E8751) (1000X, 5mg/ml): 0,5gr

Distile su: 100ml

Işıktan korumak için aliminyum folyo ile kaplandı. +4⁰C'de saklandı.

3.3.3. Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyon

Çalışmamıza dahil ettiğimiz Gram negatif bakterilerin tür düzeyinde genotipik olarak identifikasyonu için aşağıdaki şekilde DNA ekstraksiyon işlemi yapıldı.

3.3.3.1. DNA Ekstraksiyonu

DNA ekstraksiyonu için hazırlanan Luria broth besiyeri (10gr pepton, 5 gr yeast extract, 5 gr NaCl, 1000 ml distile su) 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 1 ml olarak dağıtıldı. Saf olarak elde edilen bakteri kolonilerinden tek koloni alınarak bu besiyerine ekimi yapıldı ve 37 °C' de bir gece inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant atıldı. Pelletin üzerine 300 mikrolitre steril ultrapür su eklendi ve 10 dakika 100 °C'de kaynatıldı. Kaynatma sonrası 13000 rpm'de 20 dakika santrifüj yapıldı ve süpernatant alındı. Elde edilen süpernatant PCR'da DNA ekstraktı olarak kullanıldı.

3.3.3.2. Genotipik İdentifikasyon

K. pneumoniae, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının genotipik identifikasyonu için PCR yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle bakterilerdeki spesifik gen bölgelerinin varlığı araştırıldı ve bu gen bölgelerini taşıyan suşlar çalışmaya dahil edildi.

K. pneumoniae için 16S-23S ITS, *E. coli* için uidA, *P. aeruginosa* için MgrB ve *A. baumannii* için oxa-51 spesifik gen bölgeleri kullanıldı (Tablo 3.3). Bu genlerin PCR koşulları Tablo 3.4'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. İzolatların Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyonu için kullanılan spesifik primerler²⁷³⁻²⁷⁶

Bakteri Türü	Primer	Primer Dizilimi	Baz uzunluğu
<i>K. pneumoniae</i>	16S-23S ITS-F 16S-23S ITS-R	ATTTGAAGAGGTTGCAAACGAT TTCACCTCTGAAGTTTCTTGTGTTC	130 bp
<i>E. coli</i>	uidA-F uidA-R	ATGCCAGTCCAGCGTTTTTGT AAAGTGTGGGTCAATAATCAGGAAGTG	120 bp
<i>P. aeruginosa</i>	gyrB-F gyrB-R	CCTGACCATCCGTCGCCACAAC CGCAGCAGGATGCCGACGCC	222 bp
<i>A. baumannii</i>	OXA_51-F OXA-51-R	GACCGAGTATGTACCTGCTTCGACC GAGGCTGAACAACCCATCCAGTTAACC	497 bp

Tablo 3.3. İzolatların Tür Düzeyinde Genotipik İdentifikasyonu için Amplifikasyon Koşulları²⁷³⁻²⁷⁶

Primerler	İlk denatürasyon	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Son uzama	Döngü
<i>16S-23S ITS</i>	94 °C 15 dk.	94 °C 30 sn.	58 °C 90 sn.	72 °C 90 sn.	72 °C 10 dk.	35
<i>uid-A</i>	94 °C 5 dk.	94 °C 1 dk.	55 °C 1 dk.	72 °C 1 dk.	72 °C 10 dk.	30
<i>gyrB</i>	94 °C 5 dk.	94 °C 1 dk.	58 °C 1 dk.	72 °C 90 sn.	72 °C 7 dk.	35
<i>oxa-51</i>	94 °C 4 dk.	94 °C 30 sn.	55 °C 30 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 7 dk.	35

3.3.4. Direnç Genlerinin Tespiti

Fenotipik ve genotipik olarak tür düzeyinde identifiye edilen suşların taşıdığı beta laktamazların ve aminoglikozid direnç genlerinden 16S rRNA metiltransferaz genlerinin varlığını araştırmak için multipleks PCR; kolistin direnç geni *mcr-1* varlığını araştırmak için singlepleks PCR yöntemi kullanıldı.

3.3.4.1. Amplifikasyon

Beta laktamaz genlerini multipleks PCR ile tespit etmek için kullanılan primer dizileri Tablo 3.5’de gösterilmiştir. Amplifikasyon işlemleri için hazırlanan toplam 25 µl’lik reaksiyon karışımı için 12,5µl PCR master mix (Thermo Scientific™) üzerine 1µl DNA süspansiyonu, 100 pmol/µl’lik her bir primer stoğundan Tablo 3.5’de gösterilen miktarlarda eklendi ve toplam hacmi tamamlayacak steril distile su eklendi.

Aminoglikozid direncinden sorumlu tutulan plazmid aracılı 16SrRNA metiltransferaz genlerini multipleks PCR ile tespit etmek için kullanılan PCR primer dizileri Tablo 3.6’da gösterildi. Amplifikasyon işlemleri için hazırlanan toplam 25 µl’lik reaksiyon karışımı için 12,5µl PCR master mix (Thermo Scientific™) üzerine 1µl DNA süspansiyonu, 100 pmol/µl’lik her bir primer stoğundan 0,1 µl (10 pmol, son konsantrasyon: 0,4 pmol/µl) ve 10,5 µl steril distile su eklendi.

Kolistin direncinin belirlenmesi için kullanılan PCR primeri Tablo 3.7’de gösterildi.

Amplifikasyon aşamaları termal döngü cihazında (APPLIED BIOSYSTEMS 2720 Termal Cyler) Tablo 3.4’de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Primerlerin PCR şartları

Primerler	İlk Denatürasyon	Denatürasyon	Bağlanma	Uzama	Son Uzama	Döngü
TEM, SHV, OXA-1-LİKE	94 °C 10 dk.	94 °C 40 sn.	60 °C 40 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 1 dk.	35
CTX-M-1, 2, 8/25, 9	94 °C 10 dk.	94 °C 40 sn.	59 °C 40 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 7 dk.	35
KPC, NDM, BIC	94 °C 10 dk.	94 °C 40 sn.	52 °C 40 sn.	72 °C 50 sn.	72 °C 5 dk.	35
OXA-51,58 like	94 °C 4 dk.	94 °C 30 sn.	55 °C 30 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 7 dk.	35
FOX, DHA,EBC ACC, MOX, CIT	94 °C 3 dk.	94 °C 30 sn.	60 -64 °C 30 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 7 dk.	30
OXA-23,24 like SME, IMI	94 °C 1 dk.	94 °C 30 sn.	60 °C 40 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 1 dk.	30
AIM, DIM, GIM	94 °C 5 dk.	94 °C 1 dk.	53 °C 1 dk.	72 °C 1 dk.	72 °C 5 dk.	30
GES, OXA-48 like	94 °C 10 dk.	94 °C 40 sn.	57 °C 40 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 7 dk.	30
IMP, VIM, SIM	94 °C 10 dk.	94 °C 40 sn.	54 °C 40 sn.	72 °C 50 sn.	72 °C 5 dk.	35
16SrRNA metiltransferazlar	94 °C 5 dk.	94 °C 30 sn.	54,5 °C 30 sn.	72 °C 30 sn.	72 °C 5 dk.	35
Mcr-1	94 °C 10 dk.	94 °C 45 sn.	60 °C 90 sn.	72 °C 1 dk.	72 °C 10 dk.	35

Tablo 3.5. Multiplex PCR’da Kullanılan Grup Spesifik Primerler^{275,277,278}

PCR set adı	Hedef β-laktamazlar	Primer Adı	Primer Dizilimi* (5’-3’)	Amplikon	Primer Konsantrasyon (pmol/μl)
<u>Multiplex I</u>	TEM-1, TEM-2	MultiTSO-T_for	CATTTCCGTGTCGCCCTTATTC	800 bp	0,4
Grup A		MultiTSO-T_rev	CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC		0,4
β-laktamaz 1	SHV-1	MultiTSO-S_for	AGCCGCTTGAGCAAATTAAC	713 bp	0,4
		MultiTSO-S_rev	ATCCCGCAGATAAATCACCAC		0,4
	OXA-1, 4, 30	MultiTSO-O_for	GGCACCAGATTCAACTTTCAAG	564 bp	0,4
		MultiTSO-O_rev	GACCCCAAGTTTCCTGTAAGTG		0,4
<u>Multiplex II</u>	CTX-M-1, 3, 15	MultiCTXMGp1_for	TTAGGAARTGTGCCGCTGYA	688 bp	0,4
Grup A		MultiCTXMGp1-2_rev	CGATATCGTTGGTGGTRCCAT		0,2
β-laktamaz 2	CTX-M-2	MultiCTXMGp2_for	CGTTAACGGCACGATGAC	404 bp	0,2
		MultiCTXMGp1-2_rev	CGATATCGTTGGTGGTRCCAT		0,2
	CTX-M-9, 14	MultiCTXMGp9_for	TCAAGCCTGCCGATCTGGT	561 bp	0,4
		MultiCTXMGp9_rev	TGATTCTCGCCGCTGAAG		0,4
	CTX-M-8, 25, 26, 39-41	CTX-Mg8/25_for	AACRCRCAGACGCTCTAC	326 bp	0,4
		CTX-Mg8/25_rev	TCGAGCCGGAASGTGTGYAT		0,4
<u>Multiplex III</u>	ACC-1, 2	MultiCaseACC_for	CACCTCCAGCGACTTGTTAC	346 bp	0,2
Grup C		MultiCaseACC_rev	GTTAGCCAGCATCACGATCC		0,2
β-laktamaz	FOX-1-5	MultiCaseFOX_for	CTACAGTGCGGGTGGTTT	162 bp	0,5
		MultiCaseFOX_rev	CTATTTGCGGCCAGGTGA		0,5
	MOX-1, 2,	MultiCaseMOX_for	GCAACAACGACAATCCATCCT	895 bp	0,2
	CMY-1, 8-11, 19	MultiCaseMOX_rev	GGGATAGGCGTAACTCTCCCAA		0,2
	DHA-1, 2	MultiCaseDHA_for	TGATGGCACAGCAGGATATTC	997 bp	0,5
		MultiCaseDHA_rev	GCTTTGACTCTTTCGGTATTCTG		0,5
	LAT-1-3, BIL-1,	MultiCaseCIT_for	CGAAGAGGCAATGACCAGAC	538 bp	0,2
	CMY-2-7, 12-18, 21-23	MultiCaseCIT_rev	ACGGACAGGGTTAGGATAGY		0,2
	ACT-1, MIR-1	MultiCaseEBC_for	CGGTAAAGCCGATGTTGCG	683 bp	0,2
		MultiCaseEBC_rev	AGCCTAACCCCTGATACA		0,2
<u>Multiplex IV</u>	SME-1-3	SME-GAM-for	GAGGAAGACTTTGATGGGAGGAT	334 bp	0,8
Karbapenemaz 1		SME-GAM-rev	TCCCCTCAGGACCGCCAAG		0,7
(Grup A)	IMI-1-3, NMC-A	IMI-GS-for	GGTGTCTACGCTTTAGACACTGGCTC	536 bp	0,5
		IMI-GS-rev	GCACGAATACGCGCTGCACCGG		0,6

*Y=C veya T; R=A veya G; S=G veya C; D=A veya G veya T

Tablo 3.5. (Devamı) Multiplex PCR’da Kullanılan Grup Spesifik Primerler^{275,277,278}

PCR set adı	Hedef β-laktamazlar	Primer Adı	Primer Dizilimi* (5’-3’)	Amplikon	Primer Konsantrasyon (pmol/μl)
<u>Multiplex V</u> Karbapenemaz 2	KPC	KPC-F	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	232 bp	0,2
		KPC-R	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	798 bp	0,2
	BIC	BIC-F	TATGCAGCTCCTTTAAGGGC	537 bp	0,2
		BIC-R	TCATTGGCGGTGCCGTACAC		0,2
	NDM	NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTC	621 bp	0,2
		NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC		0,2
<u>Multiplex VI</u> Karbapenemaz 3 (Grup B)	IMP	IMP-for	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232 bp	0,2
		IMP-rev	GGTTTAAAYAAAACAACCACC		0,2
	VIM	VIM-for	GATGGTGTTTGGTGCATA	390 bp	0,2
		VIM-rev	CGAATGCGCAGCACCAG		0,2
	SPM	SPM-for	AAAATCTGGGTACGCAAACG	271 bp	0,2
		SPM-rev	ACATTATCCGCTGGAACAGG		0,2
<u>Multiplex VII</u> Karbapenemaz 4 (Grup B)	AIM	AIM-F	CTGAAGGTGTACGGAAACAC	322 bp	0,2
		AIM-R	GTTCGGCCACCTCGAATTG		0,2
	DIM	DIM-F	GCTTGTCTTCGCTTGCTAACG	699 bp	0,2
		DIM-R	CGTTCGGCTGGATTGATTTG		0,2
	GIM	GIM-F	TCGACACACCTTGCTCTGAA	477 bp	0,2
		GIM-R	AACTTCCAACCTTTGCCATGC		0,2
	SIM	SIM-F	TACAAGGGATTTCGGCATCG	570 bp	0,2
		SIM-R	TAATGGCCTGTTCCCATGTG		0,2
<u>Multiplex VIII</u> Karbapenemaz 5	GES-1-9, 11	MultiGES_for	AGTCGGCTAGACCGGAAAG	399 bp	0,4
		MultiGES_rev	TTTGTCCGTGCTCAGGAT		0,4
	OXA-48 like	MultiOXA-48_for	GCTTGATCGCCCTCGATT	281 bp	0,4
		MultiOXA-48_rev	GATTTGCTCCGTGGCCGAAA		0,4
<u>Multiplex IX</u> Karbapenemaz 6 (Grup D)	OXA-23, 27, 49, 73, 133, 146	O23-GDM-for	CCTGATCGGATTGGAGAACCAG	516 bp	0,6
		O23-GDM-rev	GATGCCGGCATTCTGACCG		0,7
	OXA-24 (33, 40), 25, 26, 72, 139, 160, 143, 182	O24-GDM-for	GGTCGATAATTTTTGGTTAGTTGGCCC	237 bp	0,3
		O24-GDM-rev	CCATTAGCTTGCTCCACCCAACCAG		0,3
<u>Multiplex X</u> Karbapenemaz 7 (Grup D)	OXA-51 grup	O51-GD2M-for	GACCGAGTATGTACCTGCTTCGACC	497 bp	1,6
		O51-GD2M-rev	GAGGCTGAACAACCCATCCAGTTAACC		1,5
	Oxa-58, 96, 97, 164	O58-GD3M-for	GTGCTGAGCATAGTATGAGTCGAGC	630 bp	0,5
		O58-GD3M-rev	GGTCTACAGCCATTCCCCAGCC		0,6

Tablo 3.6. 16SrRNA metiltransferazları belirlemek için kullanılan PCR primerleri²⁷⁹

PCR Set Adı	Primer Adı	Primer Dizilimi (5'–3')	Gen Adı	Amplikon Boyutu
Multiplex-1	Rmt A	F- AAACATATTCGCGATGGTTC R-TCATGTACACAAGCTCTTTCC	<i>rmtA</i>	88 bp
	Rmt C	F- CAGGGGTTCACAACAAGT R-AGAGTATATAGCTTGAACATAAGTAGA	<i>rmtC</i>	246 bp
	Rmt D	F- TCGTTTCAGCACGTAAAACA R- CAGCGCGAAATTCAAAAAGG	<i>rmtD</i>	652 bp
	Rmt G	F- ACGGAATGCCGCGCGAAGTA R- TCTCCGCAAGCAGATCGCCG	<i>rmtG</i>	381 bp
	Rmt H	F- ATGACCATTGAACAGGCAGC R- AGGGCAAAGGTAAAATCCCA	<i>rmtH</i>	464 bp
Multiplex-2	Arm A	F- ATTTTAGATTTTGTTGTGGC R- ATCTCAGCTCTATCAATATCG	<i>armA</i>	101 bp
	Npm A	F- GGGCTATCTAATGTGGTG R- TTTTATTTCCGCTTCTTCGT	<i>npmA</i>	229 bp
	Rmt B	F- ACTTTTACAATCCCTCAATAC R- AAGTATATAAGTTCTGTTCCG	<i>rmtB</i>	171 bp
	Rmt E	F- GATGCCGTGTCTGTTACGCCG R- ACGTGAACCCACGAGTCTGC	<i>rmtE</i>	446 bp
	Rmt F	F- CGATCCTACTGGGCTCCAT R- GGCATAGTGCTTTTCCATGC	<i>rmtF</i>	314 bp

*D = A veya G veya T; Y = C veya T.

Tablo 3.7. Kolistin direncini belirlemek için kullanılan PCR primeri²⁸⁰

Primerin Adı	Primer Dizilimi (5'–3')	Hedeflenen Gen Adı	Amplikon
<i>Mcr-1 (CLR)</i>	F- CGGTCAGTCCGTTTGTTC R- CTTGGTCGGTCTGTA GGG	<i>mcr-1</i>	309 bp

3.3.4.2. Elektroforez İşlemi

Elektroforez tankında %2'lik agaroz jelde yürütülen PCR ürünleri ile elde edilen bantlar jel görüntüleme cihazında değerlendirildi.

3.3.5. DNA Dizi Analizi

PCR testi ile tespit edilen her bir direnç geni için rastgele seçilen en az bir örnek DNA dizi analizi ile incelenerek direnç genine spesifik diziler doğrulandı.

Spesifik direnç gen bölgelerini taşıyan amplikonlar dizi analizi için ilk aşamada saflaştırıldı. PCR ürünlerinin saflaştırılmasında, dizi analizi tepkimelerini etkileyen, ortamda kullanılmayan nükleotit ve primerlerin uzaklaştırılması amaçlanmıştır. PCR ürünleri etidyum bromürlü % 2'lik agaroz jel elektroforezi ile doğrulandıktan sonra Exosap/Sephadex purifikasyon kitleri kullanılarak üreticinin talimatına göre saflaştırıldı.

Burada örneklerin, “ABI Prism 310 Genetic Analyzer” (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) otomatize sistemi kullanılarak, “F.Sanger’in dideoksi zincir sonlandırma yöntemi” prensiplerine göre dizi analizi yapıldı.

Dizi analizi ile elde edilen veriler, “National Center for Biotechnology Information” (NCBI) web sayfasındaki BLAST programı kullanılarak (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) gen bankası veri tabanı ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmak için “nucleotide-nucleotide blast” (blastn) programı seçildi.

3.3.6. Klonal İlişkinin Pulsed-Field Gel Elektrophoresis (PFGE) Yöntemi ile Belirlenmesi

İzolatlar arasındaki filogenetik ilişkinin araştırılması için altın standart olarak kabul edilen Pulsed-field jel elektroforezi (PFGE) yöntemi ile, çalışmamıza dahil ettiğimiz dört bakteri türü ayrı ayrı incelendi. Moleküler epidemiyolojik çalışmalar, hastanelerde ve toplum içinde enfeksiyon etkenlerinin yayılma dinamiğini anlama ve kontrol etmede PFGE, moleküler epidemiyolojik yöntemler arasında tiplendirebilirliği, tekrarlanabilirliği ve ayırım gücü ile öne çıkan, kullanılabilen uygun bir yöntemdir.

3.3.6.1. PFGE Yönteminin Uygulanması

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* veya *Acinetobacter baumannii* suşları ilk olarak canlandırmak amacı ile stok besiyerinden % 5 koyun kanlı agara pasajlandı. Saf kültür halinde üreyen koloniler öze ile 1 ml hücre süspansiyon tamponu (HST) içinde süspanse edildi. Bakteri yoğunluğu McFarland 5 olarak ayarlandı (Densitometer-Biosan, Letonya). Hücre süspansiyonu, 13.000 g’de 4⁰C’de 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant atıldı (HERAEUS BiofugePrimo R). Pelletin üzerine tekrar 1ml soğuk HST eklendi ve pipetajla pellet dağıtıldı. HST’den alınan 9 ml içerisinde 0,2 gr low melting agar (BIO-RAD 161-3113EDU) eklendi ve mikrodalga fırında eritildi (BEKO MD1505). Üzerine 1ml %10’luk sodyum dodesil sülfat eklenerek karıştırıldı. Agaroz- SDS karışımından 150µl ependorf tüplere dağıtıldı ve 55⁰C’deki kuru ısı bloğunda beklemeye alındı.

Bakteri süspansiyonundan 150µl alınarak, bekleyen 150µl agaroz-SDS karışımı ile pipetaj aracılığı ile homojen olarak karıştırıldı. Bekletilmeden, hücre-agaroz- SDS

karışımından agaroz kalıp aparatına dağıtıldı. Kalıplar agaroz katılaşınca kadar +4°C'de bekletildi.

Her agaroz kalıp için 0,5 ml Lizis 1 solüsyonu hazırlandı. Lizis 1 solüsyonuna alınan kalıplar 37°C'de 1 saat çalkalamalı su banyosunda inkübe edildi (Mettler Wne-14 Waterbath). İnkübasyon sürecinden sonra Lizis 1 solüsyonu dökülerek, yerine 0,5 ml hücre Lizis 2 solüsyonu eklendi. 55°C'de 2 saat çalkalamalı su banyosunda bekletildi. Lizis aşamasından sonra yumuşayan agaroz kalıplarının hızlıca soğuması için tüpler buz içerisinde en az 15 dakika bekletildi ve lizis solüsyonu döküldü.

Kalıplar 50°C'de 4ml steril ultra pür su içerisinde çalkalamalı su banyosunda, her yıkama 15 dakika olmak üzere 3 defa yıkama işlemi tekrarlandı. Bu yıkamadan sonra tekrar agaroz kalıpları 50°C'de 4ml TE tamponuyla yıkandı. Yıkama işlemi her biri 15 dakika olmak üzere 3 kez tekrarlandı. Son olarak örnekler +4°C'de saklandı.

Agaroz kalıbı bir lam üzerine alınarak bir bistürü yardımıyla 1/3 oranında kesildi. Parçalardan biri, 100µl 1x uygun enzim tamponu içine alınarak oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Daha sonra bu tampon boşaltıldı. Her agaroz kalıbı için enzim karışımı hazırlandı. *Klebsiella* ve *E.coli* için, 10 µl 10x XbaI tamponu, 5 µl XbaI enzimi (10U/µl) (Thermo Scientific), 85 µl steril ultra saf su; *Pseudomonas* için, 10 µl 10x SpeI tamponu, 5 µl SpeI enzimi (10U/µl) (Fermentas), 85 µl steril ultra saf su; *Acinetobacter* için, 10 µl 10x ApaI tamponu, 5 µl ApaI enzimi (10U/µl) (Thermo Scientific), 85 µl steril ultra saf su eklendi. Agaroz kalıbına bu karışım eklenerek çalkalamalı su banyosunda 37°C'de 4 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda tüpler buzdolabında 15 dakika bekletildi. Sonra 2 litre 0,5x TBE buffer hazırlandı. İçerisinden 100 ml ayrılarak kalan tampon elektroforez tankına döküldü. Ayrılan 100 ml tampon içine 1 gr pulsed-field certified (Bio-Rad) agaroz eklenerek %1'lik agaroz hazırlandı ve mikrodalga fırında eritildi. Agaroz dökülecek kaset hazırlandı. Uygun enzim ile kesilmiş olan agaroz kalıpların her biri tarak dişlerinin uç kısmına yerleştirildi. Tarağın kenar ve ortasındaki dişlerine marker (Lambda Ladder PFGE Marker) kalıplar yüklendi ve agaroz dökülecek kaset içine yerleştirildi. Agaroz dikkatli ve yavaş bir şekilde hava kabarcığı oluşturmada kaset içine döküldü. Oda ısısında 20 dakika katılaşmaya bırakıldı. Dikkatlice tarak çekildi ve elektroforez tankına yerleştirildi.

CHEF-DR II sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belgium) elektroforez koşulları ayarlandı. *E.coli*, *K. pneumoniae* ve *A.baumannii* için elektroforez şartları: Başlangıç vuruş süresi 5 sn, bitiş vuruş süresi 30 sn, vuruş açısı 120^0 , voltaj gradienti $6\text{v}/\text{cm}^2$, sıcaklık 12^0C , elektroforez süresi 20 saat ve akım 140-150 amper. (TBE tamponu pH 8,0).

Pseudomonas için elektroforez şartları iki blok halinde uygulandı. Birinci bloğun şartları: Başlangıç vuruş süresi 5 sn, bitiş vuruş süresi 45 sn, vuruş açısı 120^0 , voltaj gradienti $6\text{v}/\text{cm}^2$, sıcaklık 12^0C , elektroforez süresi 20 saat ve akım 200-210 amper. (TBE tamponu pH 8,0). İkinci blok şartları: Başlangıç vuruş süresi 30 sn, bitiş vuruş süresi 45 sn, vuruş açısı 120^0 , voltaj gradienti $6\text{v}/\text{cm}^2$, sıcaklık 12^0C , elektroforez süresi 6 saat ve akım 200-210 amper.(TBE tamponu pH = 8,0).

Elektroforezden sonra jel, $5\mu\text{g}/\text{ml}$ etidyum bromür içeren 500 ml ultra pür su içine alındı ve 20 dakika boyandı. Boyadan sonra dekolorizasyon için jel, 500 ml saf su içerisinde 10 dakika bekletildi. UV ışığı altında görüntülendi. Gel Logic 1500 Imaging System (ayırım gücü: 1708×1280 pixel, Kodak Company, NY, USA) kullanılarak DNA bant görüntülerinin fotoğrafı çekildi.

Bant profilleri Gene Directory programı kullanılarak analiz edildi. UPGMA (Unweighted pair group method with mathematical averaging) metodu ve Dice benzerlik katsayısı kullanılarak PFGE profillerinin dendrogramı oluşturuldu ve kümelenme analizi yapıldı.

3.3.6.2. PFGE Sonuçlarının Değerlendirilmesi

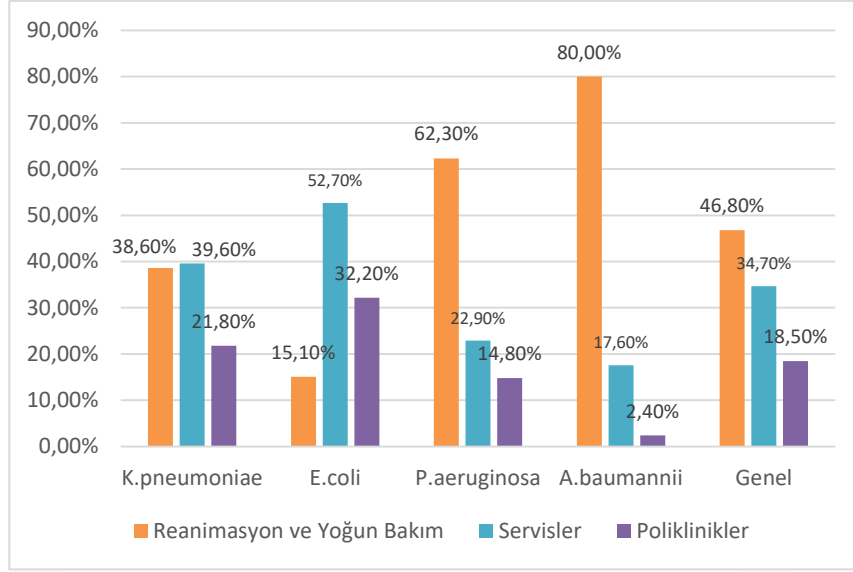
Elde edilen PFGE bant profillerinin, Gel Compar II version 5.1 (Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium) yazılım programı kullanılarak, UPGMA yöntemi ile dendrogramı oluşturuldu. Suşlar arasındaki ilişki bantlara dayalı “Dice” benzerlik katsayısına göre, bant ve profil toleransı % 1.0 alınarak hesaplandı^{281,282}. % 80 bant benzerliği olan suşlar klonal ilişkili bir küme olarak değerlendirildi ve kümeler büyük harf (A, B, C,..., Z1, Z2...) ile, kümeleri oluşturan pulsotipler de yanına numara eklenerek (A1, A2, A3 veya Z58z1 şeklinde) isimlendirildi²⁸³.

4. BULGULAR

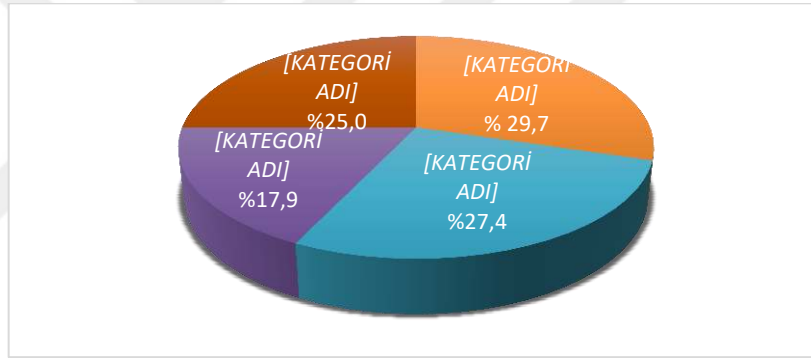
Hastane enfeksiyonlarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve çoklu antimikrobiyal ilaç direnci olan hastalarda tedavide son seçenek ilaçlardan olan kolistine karşı gelişen direncin moleküler mekanizmalarını araştırdığımız kesitsel çalışmamıza dahil ettiğimiz 101 (% 29,7)'i *K. pneumoniae*, 93 (% 27,4)'ü *E. coli*, 61 (% 17,9)'i *P. aeruginosa* ve 85 (% 25,0)'i *A. baumannii* olmak üzere hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen toplam 340 Gram negatif bakteri suşunun hastane birimlerine dağılımına baktığımızda en sık izolasyonun reanimasyon ve yoğun bakımlardan olduğu (% 46,8), ancak *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının en çok servislerden izole edildiği, sırasıyla % 52,7 ve % 39,6 oranında görüldü (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

Tablo 4.1 İzolatların Hastane Birimlerine Dağılımı

Servisler	Reanimasyon ve Yoğun Bakımlar	** Servisler	*** Poliklinikler
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
<i>K. pneumoniae</i> (n=101)	39 (38,6)	40 (39,6)	22 (21,8)
<i>E. coli</i> (n=93)	14 (15,1)	49 (52,7)	30(32,2)
<i>P. aeruginosa</i> (n=61)	38 (62,3)	14 (22,9)	9 (14,8)
<i>A. baumannii</i> (n=85)	68 (80,0)	15 (17,6)	2 (2,4)
Genel (n=340)	159 (46,8)	118 (34,7)	63(18,5)



Şekil 4.1. İzolatların Alındığı Servislerin Yüzde Dağılımı



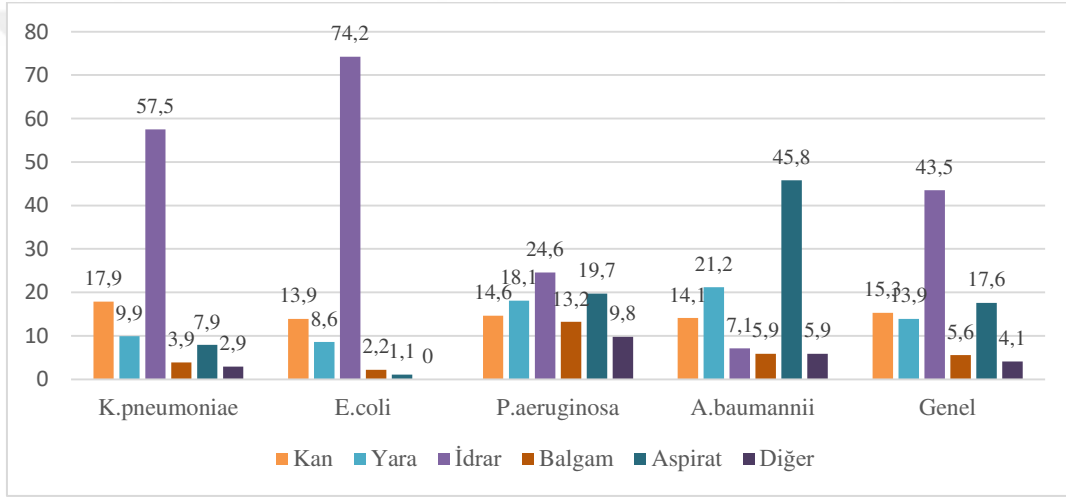
Şekil 4.2. Gram negatif bakteri izolatlarını oluşturan türlerin dağılımı

Gram negatif bakteri izolatlarının alındığı klinik materyale göre örnek dağılımında %43,2 oranında idrar en sık izole edilen örnek iken; bunu % 17,6 ile aspirat ve % 15,8 ile kan örnekleri takip etmektedir (Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.2 İzolatları örnek dağılımı

Örnek	Kan Sayı (%)	Yara Sayı (%)	İdrar Sayı (%)	Balgam Sayı (%)	Aspirat Sayı (%)	Diğer* Sayı (%)
<i>K.pneumoniae</i> (n=101)	19 (18,8)	10 (9,9)	57 (56,4)	4 (3,9)	8 (7,9)	3 (2,9)
<i>E.coli</i> (n=93)	13 (13,9)	8 (8,6)	69 (74,2)	2 (2,2)	1 (1,1)	-
<i>P.aeruginosa</i> (n=61)	9 (14,6)	11 (18,1)	15 (24,6)	8 (13,2)	12 (19,7)	6 (9,8)
<i>A.baumannii</i> (n=85)	13(15,3)	18 (21,2)	6 (7,1)	5 (5,9)	39 (45,8)	5 (5,9)
Genel (n=340)	54 (15,8)	47 (13,8)	147 (43,2)	19 (5,6)	60 (17,6)	14 (4,1)

*Kateter, BOS, Periton sıvısı, Plevral sıvı, Safra sıvısı, Kulak



Şekil 4.3. İzolatların Örnek Dağılım Yüzdeleri

Toplam 340 izolatın antibiyotik duyarlılık test sonuçlarını değerlendirdiğimizde yüksek oranda karbapenem direncine ek olarak (%52,1-%65,0) aminoglikozid direncinin de yüksek oranlarda belirlendiği (%53,8-%80,3) ve kolistin direncinin de %18,2 olduğu görüldü. Fenotipik olarak karbapenem ve aminoglikozid direncini bir arada taşıyan izolatların oranının %53,5; karbapenem ve kolistin direncini bir arada taşıyan izolatların oranının %16,8; aminoglikozid ve kolistin direncini bir arada taşıyan izolatların oranının %15,9; karbapenem, aminoglikozid ve kolistin direncini bir arada taşıyan izolatlarının oranının ise %14,4 olduğu tespit edildi.

E. coli dışındaki diğer üç bakteri türünün ampisiline doğal dirençli olmasından dolayı en yüksek direnç 338 (%99,4) izolatla ampisiline karşı görüldü. *E. coli* izolatlarında ise bu oran %97,8 (91/93) olarak tespit edildi. Bunu genelde 326 (%95,8)

izolatla ikinci nesil sefalosporin olan sefuroksim ve 296 (%87,1) izolatla beta laktam-beta laktamaz inhibitörü olan amoksisilin klavulanik asit takip etti. Sefuroksime ve amoksisilin klavulanik asite karşı *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* doğal dirençli iken, *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında direnç oranları sırasıyla sefuroksime karşı %99,0 (100/101) ve %86,0 (80/93); amoksisilin klavulanik asite karşı %85,1(86/101) ve %68,8 (64/93) olarak belirlendi. Antibiyotik direnç oranları Tablo 4.3.'de belirtilmiştir.

Tür düzeyinde değerlendirdiğimizde en sık direnç oranları *K. pneumoniae* izolatlarında doğal dirençli olduğu ampisilin dışında sefuroksime (%99,0), sefepime (%92,1) ve amoksisilin klavulanik asite (%85,1), *E. coli* izolatlarında ise ampisiline (%97,8), gentamisine ve sefuroksime (%86,0) karşı görüldü. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında ise doğal dirençli oldukları ampisilin, sefuroksim, sefotaksim, ertapenem ve amoksisilin klavulanik asit dışında, *P. aeruginosa* için sıralama gentamisin (%85,2), imipenem (%67,2) ve meropenem (%65,6) şeklinde iken, *A. baumannii* izolatlarının tamamının imipenem ve piperasilin tazobaktama dirençli olduğu bunları meropenemin (%98,8) takip ettiği belirlendi (Tablo4.3.).

Aminoglikozidlere direnç oranları genel olarak gentamisine %80,3 (273/340) ve amikasinine %53,8 (183/340) olarak belirlenirken, tür düzeyinde en yüksek direnç oranı sırasıyla %89,4 ve %94,1 olarak *A. baumannii* izolatlarında görüldü (Tablo 4.3).

Kolistin direnç oranı genel olarak %18,2 (62/340) olarak görüldü. Bu direnç oranı *K. pneumoniae* izolatları için %25,7 (26/101), *E. coli* izolatları için %2,6 (2/93), *P. aeruginosa* izolatları için %13,1 (8/61) ve *A. baumannii* izolatları için %30,6 (26/85) olarak belirlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 İzolatların antibiyotik direnç dağılımı

Antibiyotik	<i>K.pneumonia</i> (n=101) Sayı (%)	<i>E.coli</i> (n=93) Sayı (%)	<i>P.aeruginosa</i> (n=61) Sayı (%)	<i>A.baumannii</i> (n=85) Sayı (%)	Genel (n=340) Sayı (%)
Ampisilin	101 (100) ¹	91 (97,8)	61 (100) ¹	85 (100) ¹	338 (99,4)
Sefepim	93 (92,1)	74 (79,6)	37 (60,6)	76 (89,4)	280 (82,4)
Sefuroksim	100 (99,0)	80 (86,0)	61 (100) ¹	85 (100) ¹	326 (95,8)
Seftazidim	52 (51,5)	21 (22,6)	30 (49,2)	81 (93,3)	184 (54,1)
Sefotaksim	74 (73,3)	23 (24,7)	61 (100) ¹	85 (100) ¹	243 (71,5)
Imipenem	16 (15,8)	6 (6,5)	41 (67,2)	85 (100)	148 (43,5)
Meropenem	47 (46,5)	6 (6,5)	40 (65,6)	84 (98,8)	177 (52,1)
Ertapenem	63 (62,4)	12 (12,9)	61 (100) ¹	85 (100) ¹	221 (65,0)
Amikasin	41 (40,6)	25 (26,8)	37 (60,6)	80 (94,1)	183 (53,8)
Gentamisin	65 (64,4)	80 (86,0)	52 (85,2)	76 (89,4)	273 (80,3)
AMC*	86 (85,1)	64 (68,8)	61 (100) ¹	85 (100) ¹	296 (87,1)
TPZ**	66 (65,3)	36 (38,7)	38 (62,3)	85 (100)	225 (66,2)
Kolistin	26 (25,7)	2 (2,6)	8 (13,1)	26 (30,6)	62 (18,2)

*Amoxisilin/Klavulanik asit, **Piperasilin/Tazobaktam

¹Doğal dirençli²⁶⁷

GSBL pozitifliğini %40,3 (137/340) oranında tespit ettik. GSBL pozitif izolatların %32,1'sini (44/137) *K. pneumoniae*, %51,8'ini (71/137) *E. coli*, %12,4'ünü (17/137) *P. aeruginosa* ve %3,7'sini (5/137) *A. baumannii* izolatları oluşturmaktadır. *K. pneumoniae* izolatlarının %43,6'sı, *E. coli* izolatlarının %76,3'ü, *P. aeruginosa* izolatlarının %27,9'u ve *A. baumannii* izolatlarının %5,9'u GSBL pozitif olarak tespit ettik. Enterobakteri izolatlarında hem beta laktamaz hem de aminoglikozid direncinden sorumlu tutulan 16S rRNA metiltransferaz genleri, non-fermentatif izolatlarda ise sadece beta laktamaz genleri tespit edilmiştir.

Direnç genlerini araştırdığımız multipleks PCR sonuçlarına göre toplam 340 izolatta, sınıf A beta laktamaz genlerinden en yüksek oranda %40,6 (138/340) ile *bla*_{CTX-M-1} tespit edilmiştir. Bunu %39,7 (135/340) ile *bla*_{TEM}, %30,6 (104/340) ile *bla*_{OXA-1} like, %13,8 (47/340) ile *bla*_{CTX-M-9}, % 4,1 (14/340) ile *bla*_{CTXM-2} ve % 2,6 (9/340) oranı ile *bla*_{SHV} geni takip etmiştir. *bla*_{CTXM-8/25} genine hiçbir izolatta rastlanmamıştır. *K. pneumoniae*'da *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{OXA-1} like, *bla*_{CTXM-1}, *bla*_{CTXM-2} ve *bla*_{CTX-M-9} genlerinin oranı sırasıyla %55,4 (56/101), %3,9 (4/101), %50,5 (51/101), %60,4 (61/101), %0 ve %22,7 (23/101); *E. coli*'de %46,2 (43/93), %5,4 (5/93), %44,5 (45/93), %82,8 (77/93), %13,9 (13/93) ve %25,8 (24/93) olarak tespit edildi. *P. aeruginosa*'da *bla*_{OXA-1} like geni oranı %13,1 (8/61); *A. baumannii*'de *bla*_{TEM} oranı %42,6 (36/85), *bla*_{CTXM-2} oranı %1,8 (1/85) olarak görüldü.

Sınıf A beta laktamaz grubunda yer alan ve karbapenemaz geni olan *bla*_{GES} geni % 3,2 (11/340) oranında bulundu. *E. coli* izolatlarında % 5,4 (5/93), *P. aeruginosa* izolatlarında % 1,6 (1/61), *A. baumannii* izolatlarında % 5,9 (5/85) oranında tespit edilirken; *K. pneumoniae* izolatlarında bu direnç geni tespit edilmedi.

Sınıf B beta laktamaz (metallo beta laktamaz) grubunda bulunan karbapenemaz genlerinden *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{AIM} ve *bla*_{NDM} genleri sırasıyla % 0,6 (2/340), % 14,4 (49/340), % 3,8 (13/340) ve % 6,5 (22/340) oranında tespit edildi. *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{AIM} % 1,9 (2/101), *bla*_{NDM} % 19,8 (20/101); *E. coli* izolatlarında *bla*_{AIM} % 11,8 (11/93), *bla*_{NDM} % 2,2 (2/93); *P. aeruginosa* izolatlarında *bla*_{VIM} % 8,2 (5/61); *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{IMP} % 2,6 (2/85), *bla*_{VIM} % 51,8 (44/85) oranında tespit edildi.

*bla*_{NDM} genini taşıyan *K. pneumoniae* izolatlarının en az bir beta laktamaz direnç geni taşıdığı, 12'sinin sınıf D karbapenemaz olan *bla*_{OXA-48-like}, 1'inin aminoglikozid direnç geni olan *rmtC* geni taşıdığı görülmüştür. *E. coli* izolatlarından *bla*_{NDM} taşıyan iki izolattan birinin *bla*_{AIM} ve *bla*_{CIT} genlerini; diğerinin ise *bla*_{CTXM-1}, *bla*_{CTXM-9}, *bla*_{CIT}, *bla*_{AIM} ve *rmtF* genlerini taşıdığı tespit edilmiştir.

Sınıf C beta laktamaz (AmpC beta laktamaz) genlerinden *bla*_{DHA} %0,6 (2/340), *bla*_{CIT} % 5,6 (20/340) oranında bulundu. *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{CIT} %3,9 (4/101); *E. coli* izolatlarında *bla*_{DHA} %2,2 (2/93), *bla*_{CIT} %17,2 (16/93) oranında tespit edilirken; *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında ise bu direnç genleri tespit edilemedi.

Sınıf D beta laktamaz grubuna dahil olan karbapenemaz genleri, *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-48-like} ve *bla*_{OXA-51-like} sırasıyla % 21,7 (74/340), % 1,2 (4/340), % 46,2 (157/340) ve % 25,6 (87/340) oranında tespit edildi. *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{OXA-48-like} % 69,3 (70/101); *E. coli* izolatlarında % 6,5 (6/93); *P. aeruginosa* izolatlarında *bla*_{OXA-48-like} % 85,2 (52/61) ve *bla*_{OXA-51-like} % 3,8 (2/61); *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{OXA-23-like} % 87,1 (74/85), *bla*_{OXA-24-like} % 4,7 (4/85), *bla*_{OXA-48-like} % 34,1 (29/85) ve *bla*_{OXA-51-like} % 100 (85/85) oranında tespit edildi (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

16S rRNA metiltransferaz genleri aminoglikozid direnç genleridir. Bu genlerden *npmA*, *rmtC*, *rmtF*, *rmtH* ve *rmtE* genleri sırasıyla %1,8 (6/340), %2,9 (10/340), %1,5 (5/340), % 7,9 (27/340) ve % 0,3 (1/340) oranında görülürken; *armA*, *rmtB*, *rmtA*, *rmtD* ve *rmtG* genleri hiçbir izolatta tespit edilmedi. İzole edilen 6 *npmA* geninin hepsi *E. coli*

izolatlarından; 10 *rmtC* geninin 3'ü *K. pneumoniae*, 7'si *E. coli* izolatlarından; 5 *rmtF* geninin hepsi *E. coli* izolatlarından; 27 *rmtH* ve 1 *rmtE* genlerinin hepsi *K.pneumoniae* izolatlarından izole edilmiştir.

K. pneumoniae izolatlarında *rmtC* % 2,9 (3/101), *rmtH* % 26,7 (27/101) ve *rmtE* % 0,9 (1/101); *E. coli* izolatlarında *npmA* % 6,5 (6/93), *rmtC* % 7,5 (7/93) ve *rmtF* % 5,4 (5/93) oranında tespit edilirken; *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında 16S rRNA metiltransferaz genleri tespit edilmedi (Tablo 4.4, Şekil 4.5).

npmA genini taşıyan *E. coli* izolatlarının hepsi üroloji servisinden ve biri hariç diğerleri idrardan izole edilmiştir. Bu geni taşıyan izolatların 3'ünün *bla_{TEM}* ve *bla_{CTX-M-1}*, 2'sinin *bla_{OXA-48-like}* ve *bla_{OXA-1-like}*, 1'nin *bla_{CIT}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{AIM}*, *bla_{SHV}* ve *rmtF* genini birlikte taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu izolatların 5'inin gentamisine dirençli, birinin duyarlı olduğu görülmüştür.

rmtB genini taşıyan 11 (% 3,2) izolatın 9'u *K. pneumoniae*, 2'si *E. coli* izolatlarından izole edilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarının 3'ü *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-1-like}*, *bla_{CTX-M-1}*, 3'ü *bla_{CTX-M-9}* ve *bla_{OXA-48-like}*, 1'i *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-48-like}*, *bla_{CTX-M-9}*, 1'i *bla_{OXA-48-like}* ve *bla_{CIT}*, 1'i *bla_{OXA-1-like}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{OXA-48-like}* ve *bla_{NDM}* genlerini; *E. coli* izolatlarının 1'i sadece *bla_{CTX-M-1}*, diğeri ise *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-1-like}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{CIT}*, *rmtC* ve *rmtF* genlerini taşıdığı tespit edilmiştir.

rmtC genini taşıyan *E. coli* izolatlarının 6'sının *bla_{TEM}*, 4'ünün, *bla_{OXA-1-like}* ve *bla_{CTX-M-1}*, 2'ser tanesinin *bla_{CTX-M-9}* ve *bla_{CIT}*, 1'er tanesinin *bla_{SHV}* ve *rmtF* genini taşıdığı tespit edilmiştir. *rmtC* genini taşıyan 7 *E. coli* izolatının 5'inin gentamisine dirençli, 2'sinin duyarlı olduğu görülmüştür.

rmtC genini taşıyan *K. pneumoniae* izolatların hepsi idrar örneklerinden izole edilmiştir. Bu izolatların birincisinin (KP32) sadece *rmtC* genini taşıdığı, ikincisinin (KP41) *bla_{SHV}* ve *bla_{AIM}*, üçüncüsünün (KP93) ise *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-1-like}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{OXA-48-like}* ve *bla_{NDM}* genlerini taşıdığı görülmüştür. KP32 ve KP93 izolatları amikasin ve gentamisine dirençli iken, KP41 izolatı gentamisine duyarlı, amikaseine dirençlidir.

rmtF genini taşıyan *E. coli* izolatlarının hepsinin aynı zamanda *bla_{CTX-M-1}* genini, 2'ser tanesinin *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{CIT}* ve *bla_{OXA-1-like}*, 1'er tanesinin de *bla_{NDM}*, *bla_{AIM}*, *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}*, *rmtC* ve *npmA* genini taşıdığı tespit edilmiştir. Bu izolatların 4'ünün gentamisine dirençli, birinin duyarlı olduğu görülmüştür.

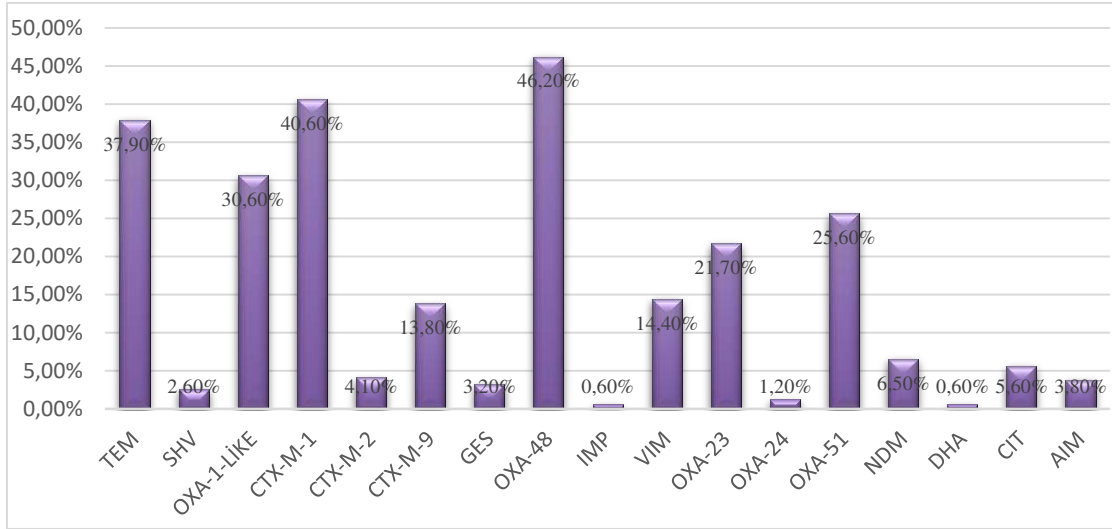
rmtH genini taşıyan 27 *K.pneumoniae* izolatından 5'i (% 18,5) gentamisine, 6'sı (% 22,2) amikisine duyarlı olarak tespit edilmiştir. Bu izolatların 16'sı (% 59,3) *bla*_{OXA-1-like}, 21'i (% 77,7) *bla*_{OXA-48-like}, 6'sı (% 22,2) *bla*_{NDM}, 3'ü (% 11,1) *bla*_{SHV}, 8'i (% 29,6) *bla*_{CTX-M-9}, 1'i (% 3,7) *bla*_{CIT}, 16'sı (% 59,3) *bla*_{TEM}, 1'i (% 3,7) *rmtE* ve 17'si (% 62,9) *bla*_{CTX-M-1} genlerini *rmtH* geni ile birlikte taşıdıkları görülmüştür.

rmtE genini taşıyan bir *K.pneumoniae* izolatı aynı zamanda *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{NDM} ve *rmtH* genlerini taşıdığı tespit edilmiştir. Bu izolatın gentamisin ve amikisine dirençli olduğu görülmüştür.

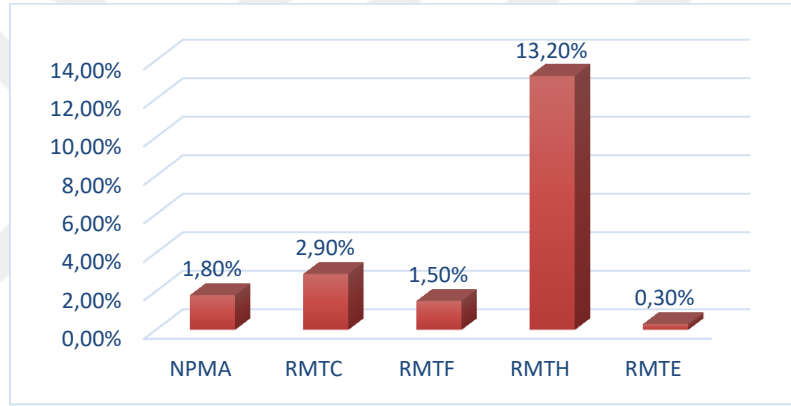
Çalışmamızda 20'si *K. pneumoniae*, 2'si *E. coli* izolatlarından izole edilen toplam 22 *bla*_{NDM} genini taşıyan izolatların 8'i (% 36,4) en az bir aminoglikozid direnç geni taşıdığı görüldü.

Tablo 4.4 İzolatlardaki Antibiyotik Direnç Genlerinin Dağılımı

Direnç Mekanizması (Enzim Grupları)	Direnç Genleri	<i>K.pneumoniae</i> (n=101) Sayı (%)	<i>E.coli</i> (n=93) Sayı (%)	<i>P.aeruginosa</i> (n=61) Sayı (%)	<i>A.baumannii</i> (n=85) Sayı (%)	Genel (n=340) Sayı (%)
Sınıf A β-laktamaz	TEM	56 (55,4)	43 (46,2)	-	36 (42,6)	135 (39,7)
	SHV	4 (3,9)	5 (5,4)	-	-	9 (2,6)
	OXA-1-like	51 (50,5)	45 (44,5)	8 (13,1)	-	104 (30,6)
	CTX-M-1	61 (60,4)	77 (82,8)	-	-	138 (40,6)
	CTX-M-2	-	13 (13,9)	-	1 (1,8)	14 (4,1)
	CTX-M-9	23 (22,7)	24 (25,8)	-	-	47 (13,8)
Sınıf A β-laktamaz (karbapenemaz)	GES	-	5 (5,4)	1 (1,6)	5 (5,9)	11 (3,2)
Sınıf B β-laktamaz (karbapenemaz – metallo-β-laktamaz)	IMP	-	-	-	2 (2,6)	2 (0,6)
	VIM	-	-	5 (8,2)	44 (51,8)	49 (14,4)
	AIM	2 (1,9)	11 (11,8)	-	-	13 (3,8)
	NDM	20 (19,8)	2 (2,2)	-	-	22 (6,5)
Sınıf C β-laktamaz (AmpC)	DHA	-	2 (2,2)	-	-	2 (0,6)
	CIT	4 (3,9)	16 (17,2)	-	-	20 (5,6)
Sınıf D β-laktamaz (karbapenemaz)	OXA-23-like	-	-	-	74 (87,1)	74 (21,7)
	OXA-24-like	-	-	-	4 (4,7)	4 (1,2)
	OXA-48-like	70 (69,3)	6 (6,5)	52 (85,2)	29 (34,1)	157 (46,2)
	OXA-51-like	-	-	2 (3,8)	85 (100)	87 (25,6)
16S rRNA metiltransferaz (aminoglikozid direnci)	NpmA	-	6 (6,5)	-	-	6 (1,8)
	RmtB	9 (8,9)	2 (2,6)	-	-	11 (3,2)
	RmtC	3 (2,9)	7 (7,5)	-	-	10 (2,9)
	RmtE	1 (0,9)	-	-	-	1 (0,3)
	RmtF	-	5 (5,4)	-	-	5 (1,5)
	RmtH	27 (26,7)	-	-	-	27 (7,9)
Fosfoetanolamin lipidA transferaz (kolistin direnci)	MCR-1	-	1 (1,1)	-	-	1 (0,3)



Şekil 4.4. Beta-laktamaz Direnç Genlerinin Yüzde Dağılımı



Şekil 4.5. Aminoglikozid Direnç Genlerinin Yüzde Dağılımı

Fenotipik olarak izolatların % 11,2'sinin (38/340) kolistine dirençli olduğunu gördük. Ancak plazmidlerle taşınan kolistin direnç geni *mcr-1*'i sadece 1 izolatta (EC43) tespit ettik. Bu izolat anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yatan 92 yaşındaki kadın hastanın idrar örneğinden izole edilmiş *E. coli* suşudur. PCR ile direnç genlerine bakıldığında *mcr-1* geni ile birlikte *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M-1} genlerini taşıdığı görüldü. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre dirençli olduğu antibiyotikler kolistin, piperasilin-tazobaktam, ampisilin, gentamisin ve amoksisilin-klavulanik asit iken; duyarlı olduğu antibiyotikler imipenem, meropenem, ertapenem, sefepim, sefotaksim ve sefuroksimdir.

PCR yöntemi ile tespit ettiğimiz *mcr-1* genini doğrulamak amacıyla DNA dizi analizi yapıldı ve plazmitle taşınan kolistin direnç geni olduğu doğrulandı (Şekil 4.6).

Download GenBank Graphics Next Previous Descriptions

Escherichia coli strain A MCR-1 family phosphoethanolamine--lipid A transferase (mcr-1) gene, partial cds

Sequence ID: [MW314264.1](#) Length: 971 Number of Matches: 1

Range 1: 51 to 301 GenBank Graphics Next Match Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
453 bits(245)	4e-123	250/252(99%)	2/252(0%)	Plus/Plus

Query 35 TCTTACCTTTTGGATAAAATC-GCCAAACCTATCCCATCGCGGACAATCTCGGCTTTGT 93

Sbjct 51 TCTTACCTTTTGGATAAAATCAGCCAAACCTATCCCATCGCGGACAATCTCGGCTTTGT 110

Query 94 GCTGACGATCGCTGCTGCTCTTTGGCGGATGCTACTGATCACCACGCTGTATCATC 153

Sbjct 111 GCTGACGATCGCTGCTGCTCTTTGGCGGATGCTACTGATCACCACGCTGTATCATC 170

Query 154 GTATCGCTATGTGCTAAAGCCTGTGTTGATTGCTATTAATCATGGGCGCGGTGACCAG 213

Sbjct 171 GTATCGCTATGTGCTAAAGCCTGTGTTGATTGCTATTAATCATGGGCGCGGTGACCAG 230

Query 214 TTATTTTACTGACACTTATGGCACGGTCTATGATACGACCATGCTCCAAATGCCCTACA 273

Sbjct 231 TTATTTTACTGACACTTATGGCACGGTCTATGATACGACCATGCTCCAAATGCCCTACA 290

Query 274 GACCGAACCAAG 285

Sbjct 291 GACCGA-CCAAG 301

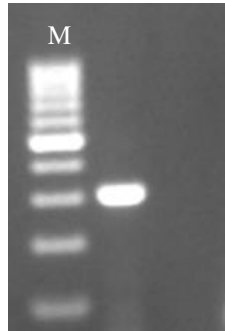
Şekil 4.6. *Mcr-1* geninin Blast programında sekans tarama

Sequences producing significant alignments Download New Select columns Show 100 ?

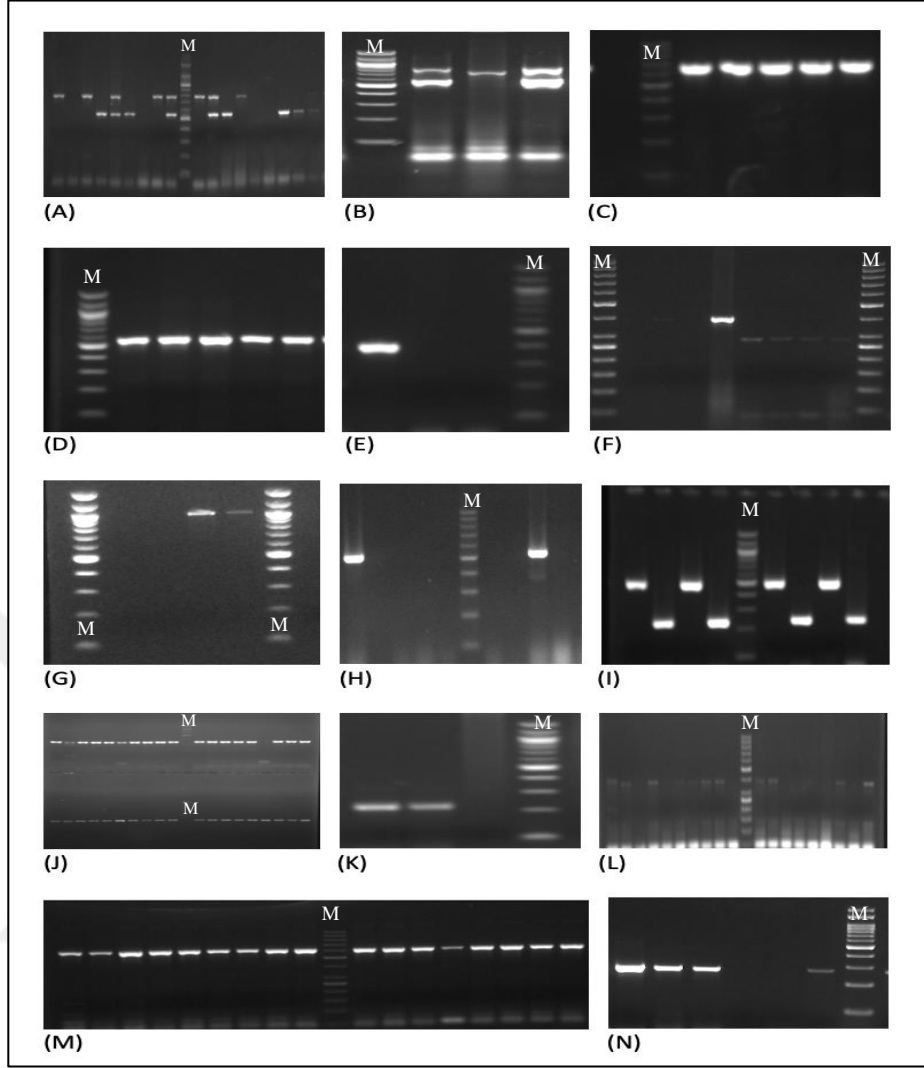
☒ select all 100 sequences selected GenBank Graphics Distance tree of results New MSA Viewer

Description	Scientific Name	Max Score	Total Score	Query Cover	E value	Per. Ident	Acc. Len	Accession
☒ Escherichia coli strain DQ150402 MCR-1 gene, partial cds	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	311	MH230003.1
☒ Escherichia coli strain MVPH-CVASU-3 plasmid MCR family phosphoethanolamine--lipid A transferase (mcr) g...	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	252	MK884861.1
☒ Escherichia coli strain MVPH-CVASU-2 plasmid MCR family phosphoethanolamine--lipid A transferase (mcr) g...	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	252	MK884860.1
☒ Escherichia coli strain MVPH-CVASU-1 plasmid MCR family phosphoethanolamine--lipid A transferase (mcr) g...	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	252	MK884859.1
☒ Escherichia coli strain DDH135 MCR family phosphoethanolamine transferase (mcr) gene, partial cds	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	313	MK550663.1
☒ Klebsiella pneumoniae strain EGY26 plasmid MCR-1 family phosphoethanolamine-lipid A transferase (mcr-1)...	Klebsiella pneu...	455	455	87%	1e-123	99.21%	308	MW811402.1
☒ Klebsiella pneumoniae strain EGY23 plasmid MCR-1 family phosphoethanolamine-lipid A transferase (mcr-1)...	Klebsiella pneu...	455	455	87%	1e-123	99.21%	308	MW811400.1
☒ Escherichia coli strain EGY19 plasmid MCR-1 family phosphoethanolamine-lipid A transferase (mcr-1) gene, p...	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	308	MW811399.1
☒ Escherichia coli strain EGY9 plasmid MCR-1 family phosphoethanolamine-lipid A transferase (mcr-1) gene, pa...	Escherichia coli	455	455	87%	1e-123	99.21%	308	MW811398.1

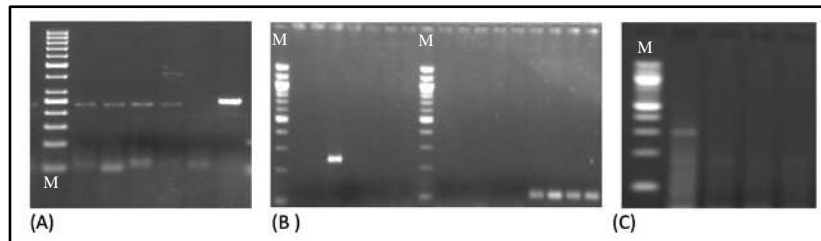
Şekil 4.7. *Mcr-1* geninini taşıyan *E. coli* suşları



Şekil 4.8. Kolistin direnç geni PCR görüntüsü. M-100 bp, *mcr-1* (309 bp)



Şekil 4.9. Beta laktamaz gen bölgelerinin PCR görüntüsü. (A) M-100bp, *bla_{tem}* (800 bp), *bla_{oxa-1} like* (564 bp) (B) M-100bp, *bla_{tem}* (800 bp), *bla_{oxa-1} like* (564 bp), *bla_{shv}* (713 bp) (C) M-100 bp, *bla_{ctx-m-1}* (688 bp) (D) M-100 bp, *bla_{ctx-m-9}* (561 bp) (E) M-100 bp, *bla_{ctx-m-2}* (404 bp) (F) M-50 bp, *bla_{ges}* (399 bp), *bla_{oxa-48} like* (281 bp) (G) M-100 bp, *bla_{dha}* (997 bp) (H) M-100 bp, *bla_{cat}* (538 bp) (I) M-100 bp, *bla_{oxa-23}* (516 bp), *bla_{oxa-24}* (237 bp) (J) M-100 bp, *bla_{oxa-51}* (497 bp) (K) M-100 bp, *bla_{imp}* (232 bp) (L) M-50 bp, *bla_{vim}* (390 bp) (M) M-100 bp, *bla_{ndm}* (621 bp), (N) M-100 bp, *bla_{aum}* (322 bp)



Şekil 4.10. Aminoglikozid direnç genlerinin (16S rRNA metiltransferaz) PCR görüntüsü (A) 50 bp, *rmtC* (246 bp), *rmtH* (464 bp), (B) M-100 bp, *npmA* (229 bp), *armA* (101 bp) (C) M-100 bp, *rmtF* (314 bp)

Dört farklı türe ait izolatların tür içerisindeki filogenetik ilişkilerini PFGE yöntemi ile incelememiz sonucunda, kümeleşme oranları *K. pneumoniae* için %25,4; *E. coli* için %31,1; *P. aeruginosa* için %40,1; *A. baumannii* için ise %49,0 olarak hesaplandı.

Tablo 4.5 PFGE profillerine göre %100 ilişkili izolatlar

İzolat	Küme	Pulsotip	İzolat Numarası
<i>K. pneumoniae</i>	Z32	Z32z1	KP65, KP66
	Z51	Z51z1	KP96, KP97
<i>E. coli</i>	Z15	Z15z3	EC61, EC66
<i>P. aeruginosa</i>	P	P1	PA52, PA53
	R	R1	PA25, PA47
<i>A. baumannii</i>	A	A1	AB64, AB71
	E	E3	AB44, AB45, AB76
	K	K3	AB22, AB24, AB41
	L	L1	AB20, AB21
	Y	Y1	AB63, AB65
	Z1	Z13	AB8, AB9
	Z4	Z4z1	AB57, AB58

Yüz bir *K. pneumoniae* izolatının 86 küme ve 99 pulsotipte toplandığı, 74 (%73,3)'ünün tek üyeden oluşan kümelerle dağıldığı, 27 (% 26,7)'sinin 2-3 üyeden oluşan 12 kümeye dağıldığı görüldü (Şekil 4.11, Tablo 4.6)

Z32z1 pulsotipine ait iki izolat ve Z51z1 pulsotipine ait iki izolat %100 ilişkili bulundu (Tablo 4.5). Z32 kümesine ait 2 izolatında *bla_{NDM}* geni taşıdığı, meropenem ve ertapeneme karşı dirençli olduğu; fakat izolatlardan birinin (KP66) imipeneme karşı dirençli; diğerinin (KP65) ise orta duyarlı (duyarlı) olduğu tespit edildi. Z51 kümesine ait iki izolatın da üroloji polikliniğinden alınan idrar örneklerinden izole edildiği, her ikisinin de aminoglikozid direnç geni olan *rmtB* genini taşıdığı, amikasin ve gentamisine karşı dirençli oldukları görüldü.

Z32z2 pulsotipindeki bir izolatın dışında 2-3 üyeli kümelerde bulunan pulsotiplere ait izolatların hepsinin *bla_{OXA-48}* -like genini taşıdığı görüldü. Y kümesini oluşturan iki pulsotipe ait izolatlarının fenotipik olarak aynı direnç profiline sahip oldukları, genotipik olarak ise % 80 oranında aynı direnç genlerini taşıdıkları görüldü.

Z10, Z11 ve Z23 kümelerini oluşturan pulsotiplere ait izolatların herbirinin kendi kümeleri içinde aynı direnç genlerini taşıdıkları, fakat fenotipik olarak farklı direnç profilleri gösterdikleri görüldü.

Z30 kümesini oluşturan pulsotiplere ait izolatlardan birinin (KP18) ve Z51 kümesini oluşturan pulsotiplere ait izolatların (KP96, KP97, KP98) üçünün aminoglikozid direnç geni taşıdığı; amikasin ve gentamisine karşı dirençli oldukları, buna karşılık bu kümelerde aminoglikozid direnç geni taşımayan izolatların amikasin ve gentamisine karşı duyarlı oldukları görüldü

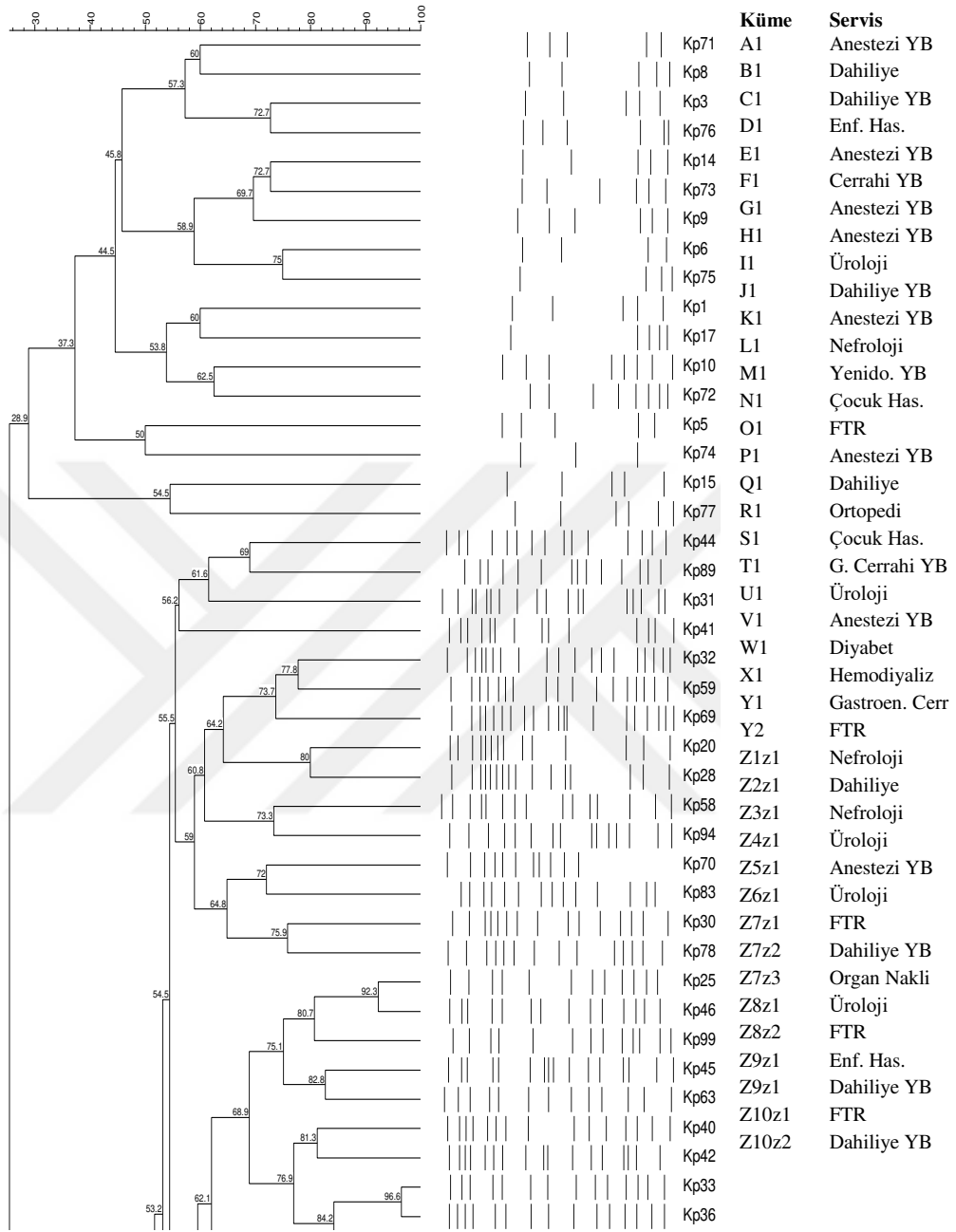
Hastaneye yatışlarından itibaren birden fazla örnek alınan 8 hastanın kendi örnekleri arasında klonal olarak bir benzerlik bulunmadı.

B grubu karbapenemazlar içinde yer alan *bla_{ndm}* genini taşıyan 20 *K. pneumoniae* izolatından KP18 ile KP37' nin Z30, KP66 ile KP81'in Z33 kümelerinde bulunduğu, diğer 16 izolatın farklı kümelerde yer aldığı görülmüştür. Z30 ve Z33 kümelerine ait olan izolatların meropenem, ertapenem ve imipeneme dirençli oldukları ve taşıdıkları karbapenem geni ile antibiyotik duyarlılık profillerinin uyumlu olduğu gözlenmiştir. Diğer *bla_{ndm}* geni taşıyan 16 izolatın 14'ünde ertapenem, meropenem ve imipenemden en az birine direnç görülürken; 2 izolatın bu üç karbapeneme de duyarlı olduğu görüldü (Tablo 4.10).

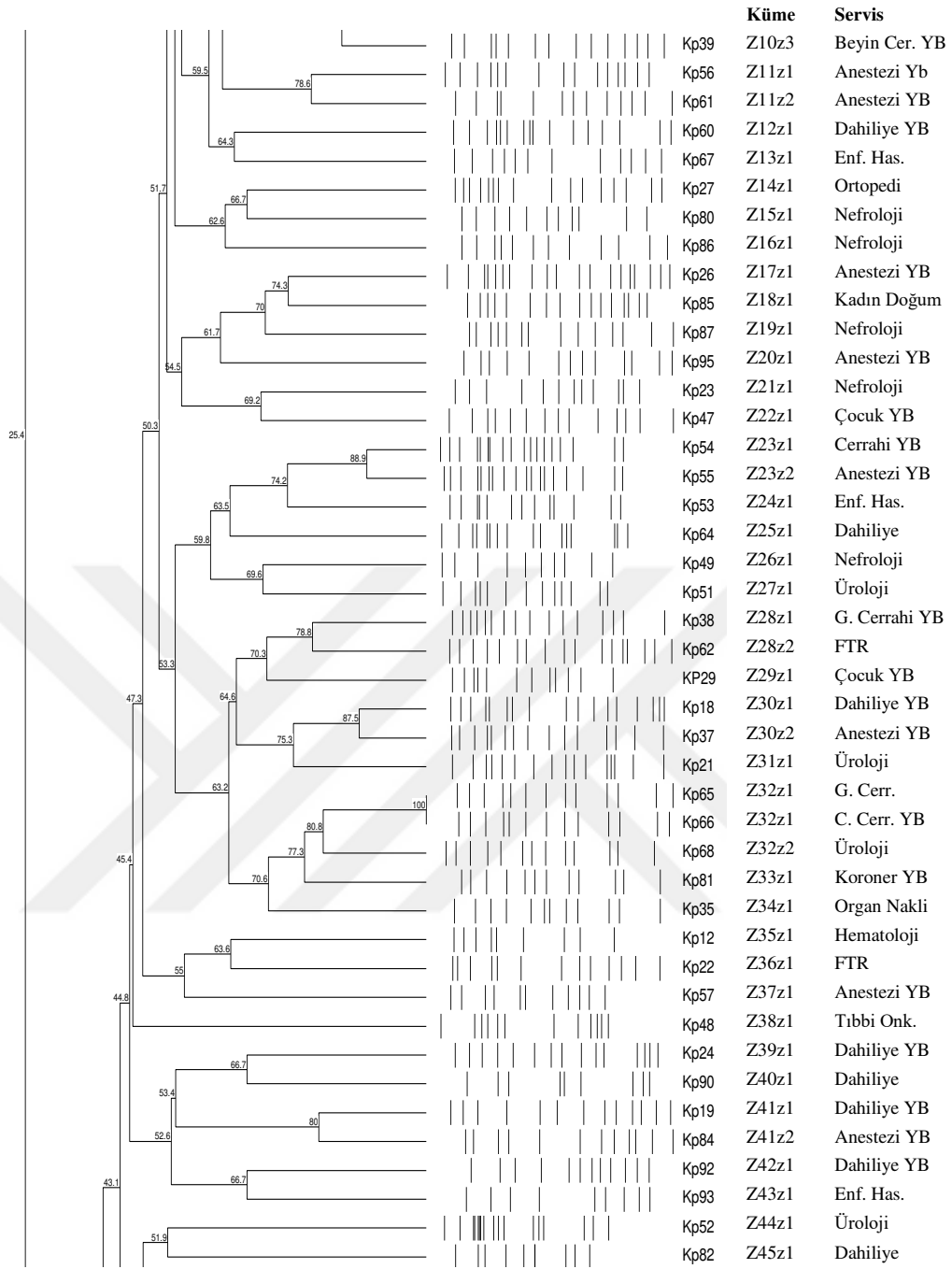
Tablo 4.6 *K.pneumoniae* PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu

Küme	Pulsotip	İlişkili Pulsotipler			
		≥95	≥90	≥85	≥80
Y	Y1-Y2				Y1/Y2
Z7	Z7z1-Z7z3		Z7z1/Z7z2		(Z7z1-Z7z2)/Z7z3
Z8	Z8z1-Z8z2				Z8z1/Z8z2
Z9	Z9z1-Z9z2				Z9z1/Z9z2
Z10	Z10z1-Z10z3	Z10z1/Z10z2			(Z10z1-Z10z2)/Z10z3
Z11	Z11z1-Z11z2				Z11z1/Z11z2
Z23	Z23z1-Z23z2			Z23z1/Z23z2	
Z30	Z30z1-Z30z2			Z30z1/Z30z2	
Z32	Z32z1-Z32z2				Z32z1/Z32z2
Z41	Z41z1-Z41z2				Z41z1/Z41z2
Z49	Z49z1-Z49z2			Z49z1/Z49z2	
Z51	Z51z1-Z51z3		Z51z1/Z51z2		(Z51z1-Z51z2)/Z51z3

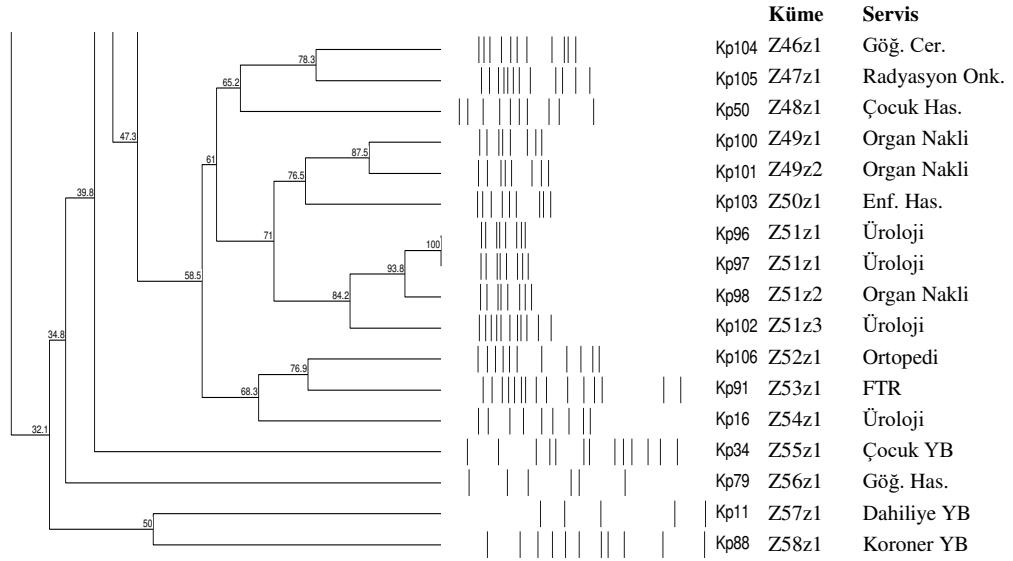
Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.5%-1.5%) (Hb:0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
pfge



Şekil 4.11. *K. pneumoniae* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram



Şekil 4.11 (Devamı) *K.pneumoniae* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram



Şekil 4.11 (Devamı) *K.pneumoniae* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogra

Doksan üç *E. coli* izolatının 71 küme ve 92 pulsotipte toplandığı, 53 (%57)'ünün tek üyeden oluşan kümelerle dağıldığı, 40 (%43)'ünün ise 2-4 üyeden oluşan 18 kümeye dağıldığı belirlendi (Şekil 4.12, Tablo 4.7). Z15z3 pulsotipine ait iki izolat %100 ilişkili bulundu (Tablo 4.5) Bu izolatların her ikisinde aynı beta laktamaz genlerini taşımakta yalnız birinin ek olarak AmpC beta laktamaz geni olan *bla_{CIT}* genini taşıdığı tespit edilmiştir (Tablo 4.11).

C kümesini oluşturan pulsotiplere ait izolatlar (Ec86-Ec89) üroloji servisinde ve idrar örneklerinden izole edilmişlerdir. Bu iki izolatın aminoglikozid direnç geni taşıdığı, amikasin ve gentamisine dirençli oldukları tespit edilmiştir. C, S ve Z26 kümesini oluşturan pulsotiplere ait olan izolatların kendi kümeleri içinde aynı fenotipik direnç profiline sahip oldukları görüldü (Tablo 4.11).

Z39 kümesini oluşturan pulsotiplere ait izolatlardan AmpC beta laktamaz geni taşıyan izolatın beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli, taşımayan izolatın ise duyarlı olduğu görüldü (Tablo 4.11).

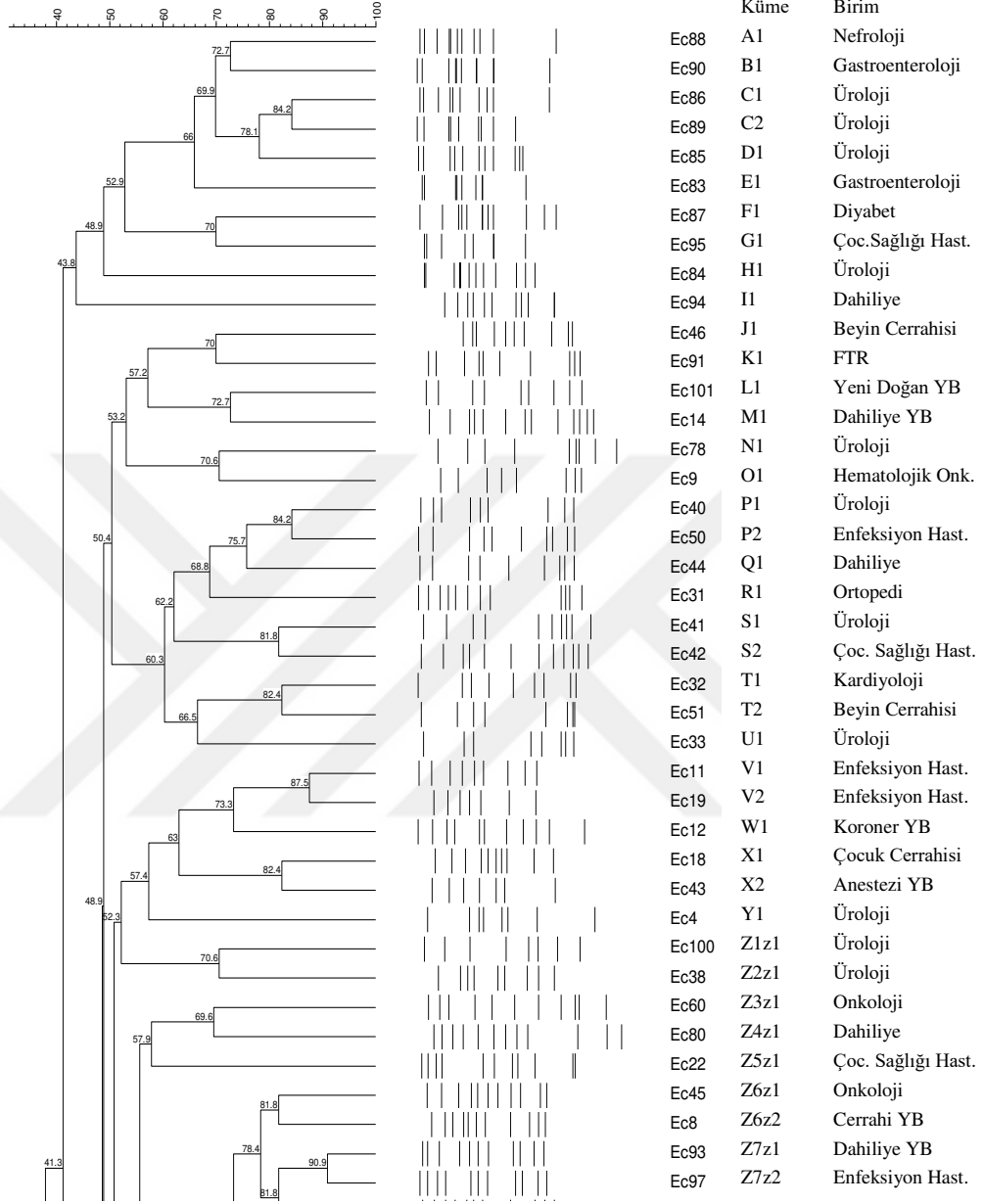
Hastaneye yatışlarından itibaren birden fazla örnek alınan 4 hastanın kendi örnekleri arasında klonal olarak bir benzerlik bulunmadığı görülmüştür.

Tablo 4.7 *E.coli* PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu

Küme	Pulsotip	İlişkili Pulsotipler			
		≥95	≥90	≥85	≥80
C	C1-C2			C1/C2	
P	P1-P2				P1/P2
S	S1-S2				S1/S2
T	T1/T2				T1/T2
V	V1-V2			V1/V2	
X	X1-X2				X1/X2
Z6	Z6z1-Z6z2				Z6z1/Z6z2
Z7	Z7z1-Z7z4		Z7z1/Z7z2 Z7z3/Z7z4		(Z7z1-Z7z2)/(Z7z3- Z7z4)
Z12	Z12z1-Z12z2				Z12z1/Z12z2
Z14	Z14z1-Z14z2			Z14z1/Z14z2	
Z15	Z15z1-Z15z3	Z15z1/Z15z2		(Z15z1-Z15z2)/ Z15z3	
Z18	Z18z1-Z18z3				Z18z1/Z18z2/Z18z3
Z19	Z19z1-Z19z2				Z19z1/Z19z2
Z21	Z21z1-Z21z2				Z21z1/Z21z2
Z26	Z26z1-Z26z2	Z26z1/Z26z2			
Z29	Z29z1-Z29z2				Z29z1/Z29z2
Z39	Z39z1-Z39z2				Z39z1/Z39z2
Z40	Z40z1-Z40z2				Z40z1/Z40z2

Dice (Opt:1.00%) (Tol 1.5%-1.5%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]
pfge

pfge



Şekil 4.12. *E.coli* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram

olarak da aynı direnç profilini gösterdikleri tespit edildi. Genotipik olarak ise her ikisinin de sadece *bla*_{OXA-48-like} genini taşıdığı görüldü. R kümesine ait olan PA25 ve PA47 izolatlar yanık YB ünitesinden izole edilmiştir. İzolatlardan biri kolistin dahil tüm antibiyotiklere dirençli, diğeri ise sadece imipeneme orta duyarlı diğer antibiyotiklere dirençli olarak tespit edildi. Her iki izolatın genotipik olarak aynı direnç profilini gösterdikleri, sadece *bla*_{OXA-48-like} genini taşıdıkları görüldü (Tablo 4.12).

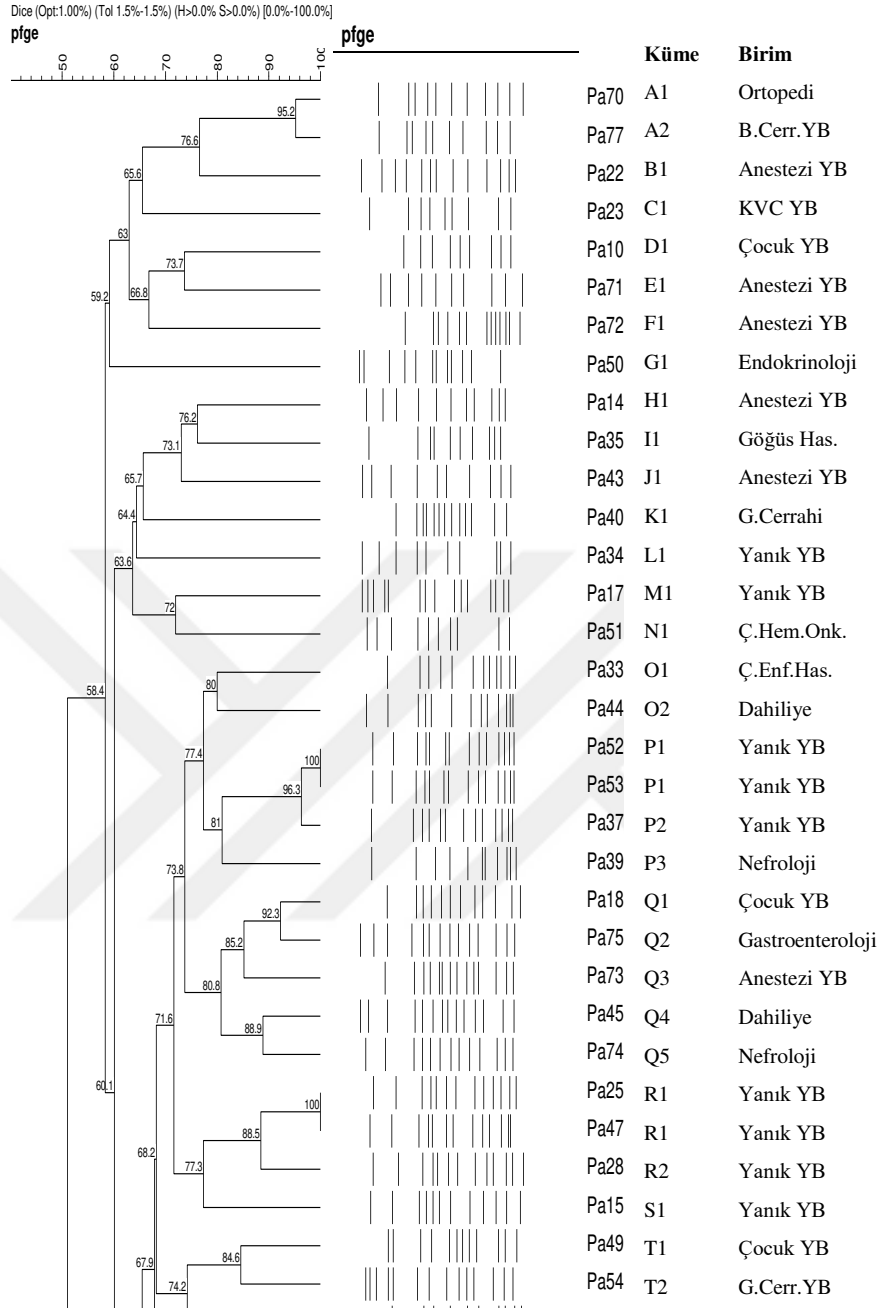
P kümesinde bulunan 4 izolattan 3'ünün *bla*_{OXA-48-like} genini birinin ise *bla*_{VIM} genini taşıdığı görülmüş ve *bla*_{OXA-48-like} genini taşıyanların imipenem ve meropeneme dirençli oldukları fakat *bla*_{VIM} genini taşıyan izolatın meropeneme dirençli iken, imipeneme orta duyarlı olduğu görülmüştür. Y kümesini oluşturan izolatla dahiliye YB ünitesinde yatan aynı hastanın balgam ve idrar örneklerinden izole edilmiştir. Her iki izolatın *bla*_{OXA-48-like} ve *bla*_{VIM} genlerini taşıdıkları ve kolistin dışında diğer antibiyotiklere dirençli oldukları tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

Hastaneye yatışlarından itibaren birden fazla örnek alınan 10 hastadan 8'inin kendi örnekleri arasında klonal olarak bir benzerlik bulunmadı.

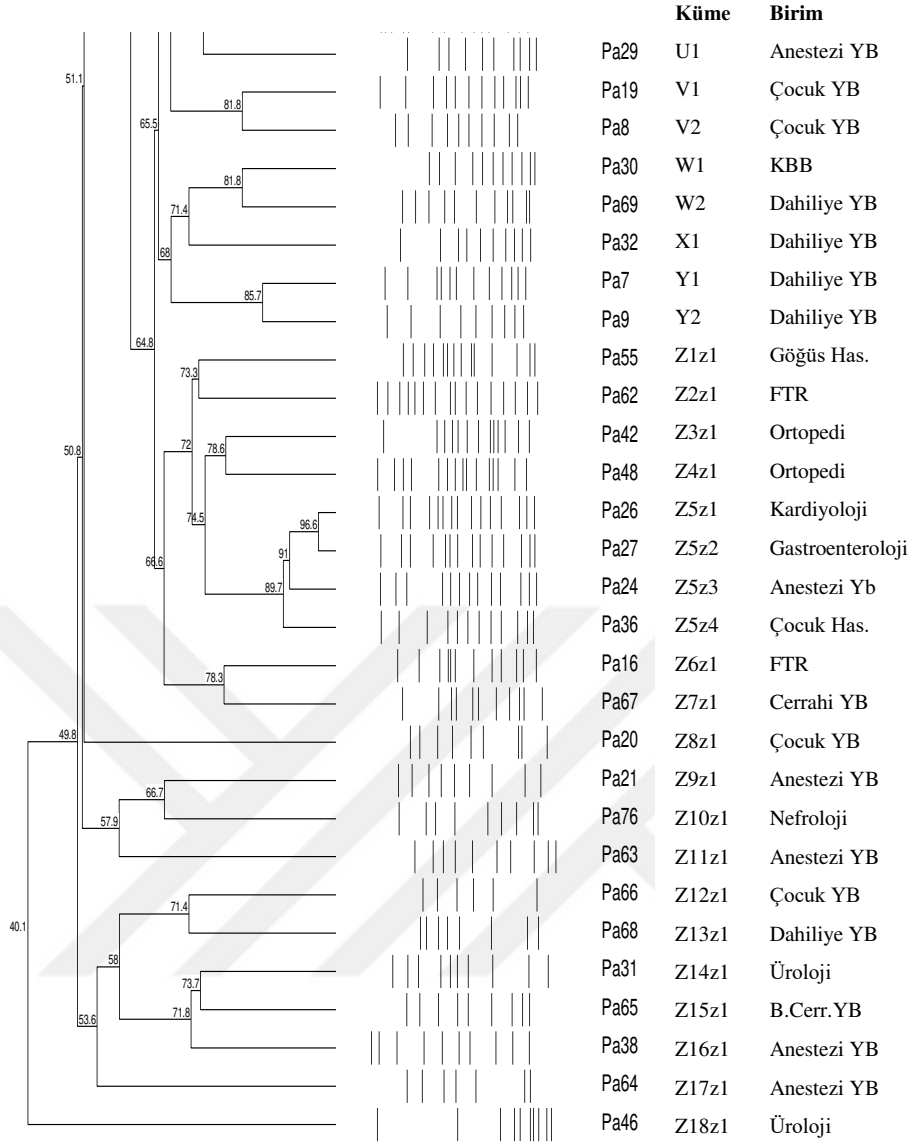
B grubu karbapenemazlar içinde yer alan *bla*_{vim} genini taşıyan 5 *P. aeruginosa* izolatının hepsinin farklı PFGE kümelerinde yer aldığı görülmüştür.

Tablo 4.8 *P.aeruginosa* PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu

Küme	Pulsotip	İlişkili Pulsotipler			
		≥95	≥90	≥85	≥80
A	A1-A2	A1/A2			
O	O1-O2				O1/O2
P	P1-P3	P1/P2			(P1-P2)/P3
Q	Q1-Q5		Q1/Q2	Q4/Q5 Q1-Q2)/Q3	(Q1-Q3)/(Q4-Q5)
R	R1-R2			R1/R2	
T	T1-T2				T1/T2
V	V1-V2				V1/V2
W	W1-W2				W1/W2
Y	Y1-Y2			Y1/Y2	
Z5	Z5z1-Z5z4	Z5z1/Z5z2	(Z5z1-5z2)/Z5z3	(Z5z1-Z5z3) /Z5z4	



Şekil 4.13. *P.aeruginosa* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram



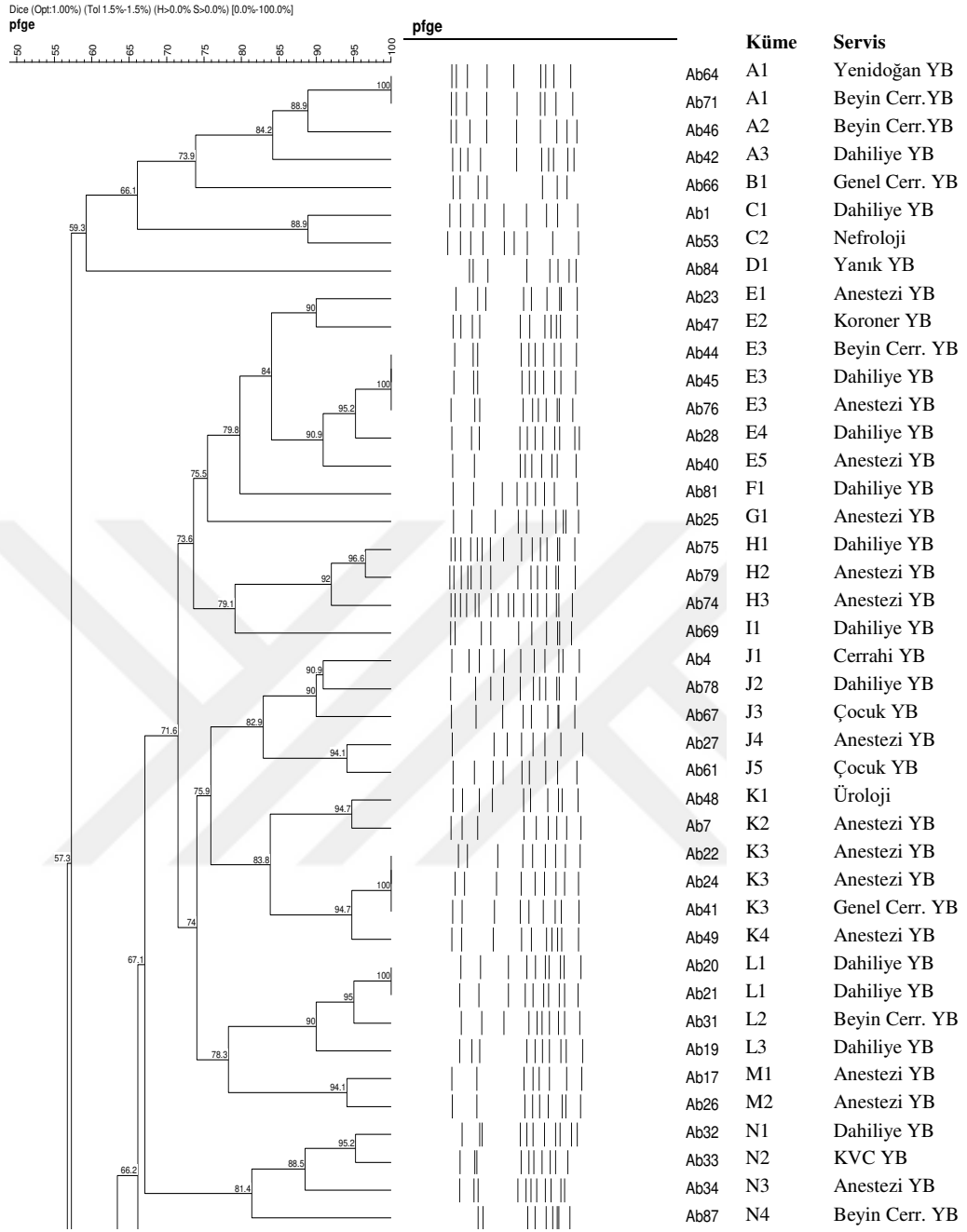
Şekil 4.13 (Devamı) *P.aeruginosa* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram

Seksen beş *A. baumannii* izolatının 35 küme ve 76 pulsotipte toplandığı, 15 (%17,6)'inin tek üyeden oluşan kümelere dağıldığı, 70 (%82,4)'inin ise 2-7 üyeden oluşan 20 kümeye dağıldığı belirlendi. (Şekil 4.14, Tablo 4.9). A1 pulsotipine ait iki izolat, E3 pulsotipine ait üç izolat, K3 pulsotipine ait üç izolat, L1 pulsotipine ait iki izolat (aynı hastanın eş zamanlı olarak alınan aspirat ve kan örnekleri), Y1 pulsotipine ait iki izolat, Z1z3 pulsotipine ait iki izolat ve Z4z1 pulsotipine ait iki izolat (aynı hastanın eş zamanlı olarak alınan idrar ve kan örnekleri) % 100 ilişkili bulundu (Tablo 4.5) A1, E3, L1, Y1, Z1z3 ve Z4z1 pulsotiplerine ait izolatların her biri kendi içinde fenotipik olarak aynı direnç profilini gösterirken; genotipik olarak benzer direnç profili gösterdikleri tespit edilmiştir (Tablo 4.13).

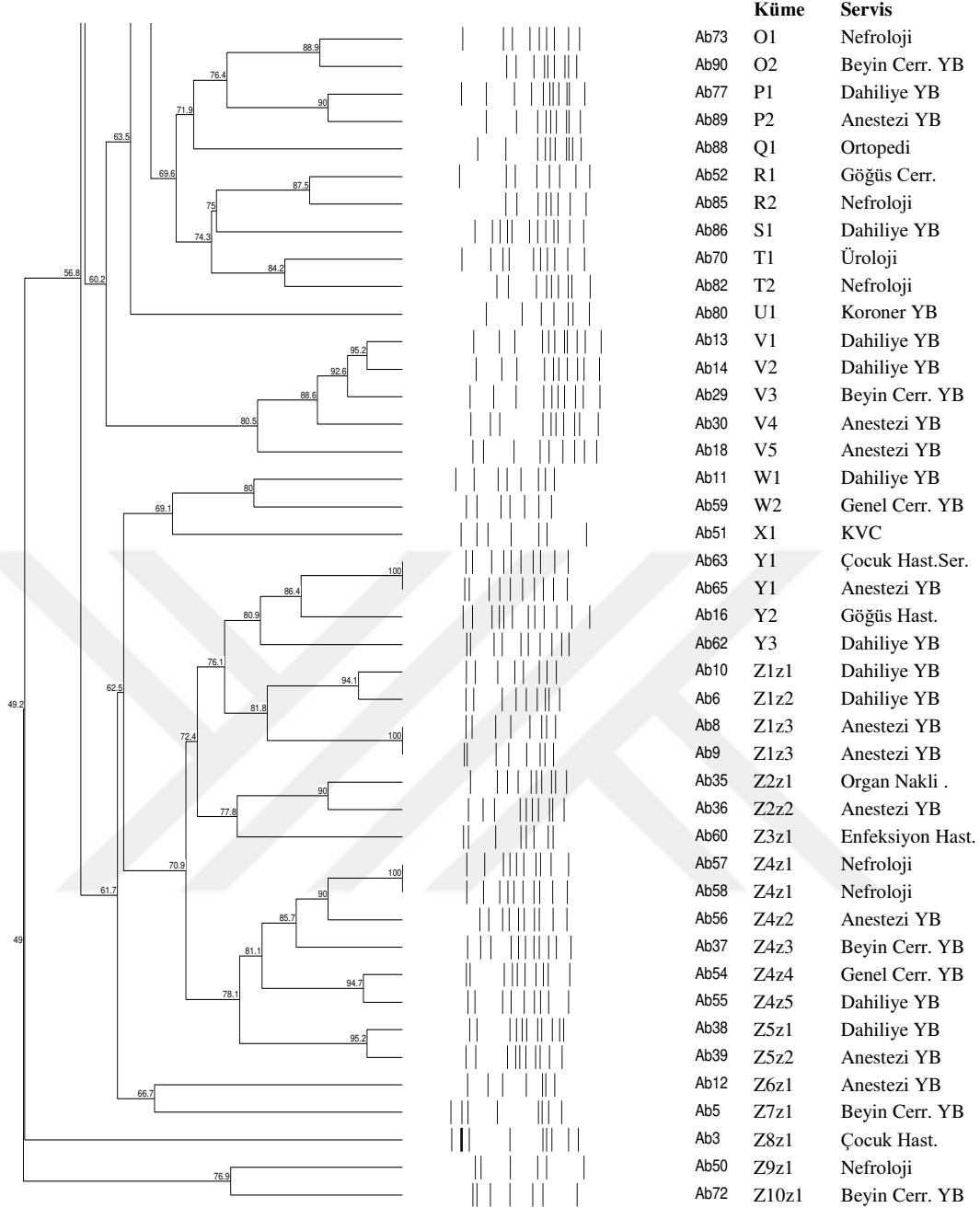
H, P, Z1, Z2 ve Z4 kümelerini oluşturan izolatların herbiri kendi kümeleri içinde birbirleri ile aynı fenotipik direnç profilini gösterirken; genotipik olarak benzer direnç profili göstermektedirler. T ve Z5 kümelerini oluşturan izolatların herbiri kendi kümeleri içinde birbirleri ile aynı fenotipik ve genotipik direnç profili gösterdikleri tespit edilmiştir. T kümesini oluşturan izolatların *bla*_{OXA-51} like, *bla*_{TEM}, *bla*_{OXA-23} like ve *bla*_{VIM} genlerini taşıdıkları ve kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli oldukları; Z5 kümesini oluşturan izolatların ise *bla*_{OXA-51} like ve *bla*_{OXA-23} genlerini taşıdıkları ve aynı şekilde kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli oldukları görüldü.

Tablo 4.9 *A.baumannii* PFGE pulsotiplerinin ilişki durumu

Küme	Pulsotip	İlişkili Pulsotipler			
		≥95	≥90	≥85	≥80
A	A1-A3			(A1-A2)	(A1-A2)/A3
C	C1-C2			C1/C2	
E	E1-E6	E3/E4	E1/E2 (E3-E4)/E5		(E1-E2)/(E3-E5)
H	H1-H3	H1/H2	(H1-H2)/H3		
J	H1-H5		J1/J2/J3 J4/J5		(J1-J3)/(J4-HJ)
K	K1-K4		K1/K2 K3/K4		(K1-K2)/(K3-K4)
L	L1-L3	L1/L2	(L1-L2)/L3		
M	M1-M2		M1/M2		
N	N1-N4	N1/N2		(N1-N2)/N3	(N1-N3)/N4
O	O1-O2			O1/O2	
P	P1-P2		P1/P2		
R	R1-R2			R1/R2	
T	T1-T2				T1/T2
V	V1-V5	V1/V2	(V1-V2)/V3	(V1-V3)/V4	(V1-V4)/V5
W	W1-W2				W1/W2
Y	Y1-Y3			Y1/Y2	(Y1-Y2)/Y3
Z1	Z1z1-Z1z3		Z1z1/Z1z2		(Z1z1-Z1z2)/Z1z3
Z2	Z2z1-Z2z2		Z2z1/Z2z2		
Z4	Z4z1-Z4z5		Z4z4/Z4z5 Z4z1/Z4z2	(Z4z1-Z4z2)/Z4z3	(Z4z1-Z4z3)/(Z4z4-Z4z5)
Z5	Z5z1-Z5z2	Z5z1/Z5z2			



Şekil 4.14. *A.baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram



Şekil 4.14 (Devam) *A.baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE sonucunda elde edilen dendrogram

Tablo 4.10. *K. pneumoniae* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili											
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
KP71	65	K	Anestezi YB	idrar	14.03.2019	A1	CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R
KP8	3	E	Dahiliye Ser.	kateter	28.05.2018	B1	CTXM-1	S	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S
KP3	61	K	Dahiliye YB.	idrar	25.05.2018	C1	TEM+OXA1-like	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	I	R
KP76	75	E	Enf.Has. Ser.	idrar	15.03.2019	D1	OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+NDM+RMTB	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	I
KP14	82	K	Anestezi YB	aspirat	12.01.2017	E1	CTXM-9+OXA-48	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R	S	I
KP73	71	E	Cerrahi YB.	aspirat	16.03.2019	F1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I
KP9	43	E	Anestezi YB	yara	8.12.2018	G1	CTXM-9+OXA-48	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	I
KP6	77	K	Anestezi YB	idrar	29.05.2018	H1	TEM+OXA1-like+OXA-48	R	S	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
KP75	41	E	Üroloji Pol.	idrar	20.03.2019	I1	CTXM-1+OXA-48	S	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S
KP1	61	K	Dahiliye YB.	kan	25.05.2018	J1	CTXM-9	S	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S	S
KP17	71	E	Anestezi YB	aspirat	26.02.2018	K1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	I	R
KP10	87	K	Nefroloji Ser.	idrar	25.12.2017	L1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I
KP72	0	E	Yenidoğan YB.	kan	15.03.2019	M1	OXA-1like+CTXM-1+ RmtH	S	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
KP5	1	E	Ç.Sağ. Ha. Pol	idrar	28.05.2018	N1	OXA1-like+CTXM-1	S	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S
KP74	71	K	FTR	idrar	20.03.2019	O1	TEM+CTXM-1	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S
KP15	53	K	Anestezi YB	idrar	8.02.2018	P1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48	S	R	S	S	S	R	R	R	R	R	S	S
KP77	71	K	Dahiliye Ser.	idrar	14.03.2019	Q1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	S	S	R	S	R	S	R	S	S
KP44	57	K	Ortopedi Ser.	yara	20.07.2018	R1	TEM+OXA-48	R	S	S	S	R	S	S	R	R	R	S	S
KP89	0	E	Çocuk Has.	BOS	28.03.2019	S1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
KP31	69	K	G. Cerrahi YB.	idrar	28.06.2018	T1	SHV+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+NDM+ RmtH	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R
KP41	42	E	Üroloji Pol.	idrar	23.07.2018	U1	SHV+AIM + RMTc	S	S	S	R	R	S	S	R	R	R	S	S
KP32	77	K	Anestezi YB	idrar	27.06.2018	V1	RMTc	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	S
KP59	55	E	Diyabet Pol.	yara	5.12.2018	W1	TEM+OXA-48	S	S	R	S	S	S	S	I	S	S	S	S
KP69	63	K	Hemodiyaliz Kli.	kan	12.03.2019	X1	TEM+CTXM-1	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	R	R
KP20	54	E	Gastroenter.Cer.Ser.	kan	28.05.2018	Y1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	S	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
KP28	31	E	FTR Ser.	idrar	18.06.2019	Y2	TEM+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	S	R	R	R	I	S	S	S	R	R	S	S
KP58	66	K	Nefroloji Ser.	idrar	5.12.2018	Z1z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	R
KP94	2	E	Dahiliye Ser.	idrar	30.03.2019	Z2z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	S	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S
KP70	31	K	Nefroloji Pol.	idrar	20.03.2019	Z3z1	CTXM-1	S	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
KP83	45	K	Üroloji Pol.	idrar	26.03.2019	Z4z1	CTXM-1	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S

Tablo 4.10 (Devamı) *K. pneumoniae* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili											
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
KP30	77	K	Anestezi YB	idrar	18.06.2018	Z5z1	OXA1-like+CTXM-9+OXA-48	R	R	R	S	R	S	S	R	R	R	S	I
KP78	26	K	Üroloji Pol.	idrar	19.03.2019	Z6z1	TEM+CTXM-1	S	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
KP25	50	K	FTR Ser.	idrar	4.06.2018	Z7z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	I	R
KP46	36	E	Dahiliye YB.	kan	4.09.2018	Z7z2	OXA-48+CIT	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
KP99	53	E	Organ Nakli	idrar	1.05.2019	Z7z3	CTXM-9+OXA-48	R	R	R	S	R	S	S	R	R	R	S	R
KP45	80	E	Üroloji Ser.	idrar	10.08.2018	Z8z1	OXA-48	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	I
KP63	69	K	FTR Ser.	idrar	11.01.2019	Z8z2	TEM+CTXM-9+OXA-48	R	R	S	S	R	S	R	R	R	R	S	I
KP40	74	K	Enf. Has. Ser.	idrar	22.07.2018	Z9z1	TEM+OXA-48	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
KP42	71	K	Dahiliye YB.	kan	23.07.2018	Z9z2	OXA-48+CIT+ RmtH	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R
KP33	67	E	FTR Ser.	idrar	28.06.2018	Z10z1	OXA-48	R	R	R	S	R	S	S	R	R	R	S	R
KP36	79	K	Dahiliye YB.	yara	2.07.2018	Z10z2	OXA-48	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
KP39	70	K	Beyin Cer.YB.	kan	20.07.2018	Z10z3	OXA-48	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	S	R
KP56	82	E	Anestezi YB	aspirat	5.12.2018	Z11z1	TEM+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	I	R
KP61	79	E	Anestezi YB	kan	5.12.2018	Z11z2	TEM+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R
KP60	77	E	Dahiliye YB.	balgam	6.12.2018	Z12z1	CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
KP67	60	E	Enf.Has. Pol.	idrar	11.03.2019	Z13z1	OXA-1like+CTXM-1+NDM	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	I	R
KP27	83	K	Ortopedi	yara	18.06.2018	Z14z1	TEM+CTXM-9+OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I
KP80	81	K	Nefroloji Pol.	idrar	22.03.2019	Z15z1	CTXM-1	S	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
KP86	66	K	Nefroloji Pol.	idrar	25.03.2019	Z16z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+NDM	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP26	54	K	Anestezi YB	idrar	20.06.2018	Z17z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+AIM+ RmtH	R	R	S	R	S	S	R	S	R	R	S	S
KP85	23	K	Kadın Doğum	yara	25.03.2019	Z18z1	TEM+CTXM-1	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S
KP87	36	K	Nefroloji	idrar	28.03.2019	Z19z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	R	R	S	S	R	R	S	S	R	R	S	S
KP95	75	K	Anestezi YB	idrar	1.04.2019	Z20z1	CTXM-1+OXA-48	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S
KP23	85	E	Nefroloji Pol.	idrar	31.05.2018	Z21z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+AIM	S	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP47	1	E	Çocuk YB.	balgam	4.07.2018	Z22z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+NDM+ RmtH	R	R	R	I	R	R	S	R	R	R	R	R
KP54	45	E	Cerrahi YB.	balgam	5.12.2018	Z23z1	TEM+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
KP55	69	E	Anestezi YB	kan	5.12.2018	Z23z2	TEM+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	I	R
KP53	79	E	Enf.Has. Ser.	Idrar	4.12.2018	Z24z1	TEM+ RmtH	S	S	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
KP64	64	E	Dahiliye Ser.	yara	11.03.2019	Z25z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+ RmtH	S	R	R	S	S	R	S	R	R	R	S	S
KP49	74	K	Nefroloji Ser.	idrar	28.11.2018	Z26z1	CTXM-9+OXA-48	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	R	R

Tablo 4.10 (Devamı) *K. pneumoniae* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili											
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
KP51	24	K	Üroloji Ser.	kan	1.12.2018	Z27z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+NDM	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	I	R
KP38	69	K	G. Cerrahi YB.	kan	12.07.2018	Z28z1	TEM+OXA1-like+CTXM-1+NDM	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	R
KP62	74	E	FTR Ser.	idrar	10.01.2019	Z28z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R
KP29	2	K	Çocuk YB.	kan	19.06.2018	Z29z1	OXA1-like+CTXM-1	S	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP37	63	K	Anestezi YB	idrar	12.07.2018	Z30z2	TEM+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+NDM	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	R
KP21	61	E	Üroloji Pol.	idrar	30.05.2018	Z31z1	TEM+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48	S	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP65	66	E	Genel Cerrahi	yara	11.03.2019	Z32z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+NDM	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	I	R
KP66	82	E	G. Cerrahi YB.	kan	10.03.2019	Z32z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+NDM	R	R	S	I	R	R	S	R	R	R	R	R
KP68	60	E	Üroloji Pol.	idrar	11.03.2019	Z32z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	I	R
KP81	72	E	Koroner YB.	idrar	25.03.2019	Z33z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+NDM+ RmtH	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R
KP35	67	K	Organ Nakli	periton	2.07.2018	Z34z1	TEM+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+NDM+ RmtH	R	R	S	R	R	R	S	R	R	R	R	R
KP12	31	E	Hematoloji Ser.	kan	3.01.2018	Z35z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+RmtH	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	I
KP22	50	K	FTR Ser.	idrar	28.05.2018	Z36z1	SHV+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	I	R
KP57	69	E	Anestezi YB	idrar	5.12.2018	Z37z1	TEM+CTXM-9+OXA-48+ RmtH	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R
KP48	23	E	Tıbbi Onk.	idrar	29.11.2018	Z38z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+NDM+ RmtH	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	R
KP24	75	E	Dahiliye YB.	yara	30.05.2018	Z39z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+NDM+ RmtH	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	R
KP90	62	K	Dahiliye	idrar	29.03.2019	Z40z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+RMTB	S	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
KP19	71	E	Dahiliye YB.	aspirat	25.04.2018	Z41z1	OXA-48	R	R	S	R	R	S	R	R	R	R	S	R
KP84	42	K	Anestezi YB	kan	23.03.2019	Z41z2	CTXM-9+OXA-48	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	R
KP92	75	K	Dahiliye YB.	idrar	28.03.2019	Z42z1	TEM+CTXM-9+OXA-48+RMTB	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
KP93	93	K	Enf.Has. Pol.	idrar	28.03.2019	Z43z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA48+NDM+RMTC	R	S	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S
KP52	24	K	Üroloji Ser.	kan	1.12.2018	Z44z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+NDM	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R
KP82	68	K	Dahiliye Ser.	idrar	26.03.2019	Z45z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+ RmtH	I	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP104	40	E	Göğüs Cerr.	aspirat	4.05.2019	Z46z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	I	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP105	71	E	Radyasyon Onk. Pol.	idrar	3.05.2019	Z47z1	TEM+CTXM-1+OXA-48+NDM	R	R	S	S	R	S	S	R	R	R	R	R
KP50	1	E	Ç.Sağ. Ha. Pol.	idrar	29.11.2018	Z48z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	S	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
KP100	53	K	Organ Nakli	kan	28.04.2019	Z49z1	CTXM-9+OXA-48+CIT	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
KP101	53	E	Organ Nakli	aspirat	1.05.2019	Z49z2	CTXM-9+OXA-48+RMTB	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	R
KP103	30	E	Enf.Has. Pol.	idrar	3.05.2019	Z50z1	OXA-1like+OXA-48	S	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
KP96	65	K	Üroloji Pol.	idrar	3.04.2019	Z51z1	OXA-48+CIT+RMTB	I	S	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S

Tablo 4.10 (Devamı) *K. pneumoniae* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili											
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
KP97	55	K	Üroloji Pol.	idrar	2.05.2019	Z51z1	CTXM-9+OXA-48+RMTB	S	S	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S
KP98	53	E	Organ Nakli	kan	1.05.2019	Z51z2	CTXM-9+OXA-48+RMTB	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	R
KP102	37	E	Üroloji Pol.	idrar	3.05.2019	Z51z3	CTXM-1+OXA-48	S	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
KP106	75	E	Ortopedi	yara	2.06.2019	Z52z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I
KP91	31	E	FTR	idrar	29.03.2019	Z53z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+RMTB	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
KP16	49	K	Üroloji Pol.	idrar	20.02.2018	Z54z1	SHV+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	S	R	R	R	S	R	R	R	S	R	S	S
KP18	93	K	Üroloji Pol.	idrar	4.03.2018	Z54z2	SHV+OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+ RmtH	S	R	R	R	S	R	R	R	S	R	S	S
KP34	5	E	Çocuk YB.	kan	3.07.2018	Z55z1	TEM+CTXM-1+NDM	R	R	I	R	R	S	S	R	R	R	R	R
KP79	56	E	Göğüs Has.	balgam	18.03.2019	Z56z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+RMTB	S	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	S
KP11	62	E	Dahiliye YB.	idrar	13.11.2017	Z57z1	OXA1-like+CTXM-1+OXA-48+NDM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
KP88	70	E	Koroner YB.	aspirat	26.03.2019	Z58z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S

K. pneumoniae izolatları ampisiline doğal dirençlidir.

Tablo 4.11 *E. coli* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili												
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	AMP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
EC88	57	E	Nefroloji	yara	5.12.2018	A1	SHV+OXA-1like+CTXM-1+GES	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC90	67	K	Gastroent.	kan	5.12.2018	B1	SHV+OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC86	69	E	Üroloji Pol.	idrar	6.12.2018	C1	SHV+ OXA-1like+CTXM-1 + NPMA + RMTF	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
EC89	72	E	Üroloji Pol.	idrar	7.12.2018	C2	OXA-1like+CTXM-1 + NPMA	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
EC85	65	E	Üroloji	kan	6.12.2018	D1	OXA-1like+CTXM-1	I	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
EC83	67	K	Gastroent.	kan	6.12.2018	E1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+CIT+RMTC RMTF+RMTB	R	R	R	R	R	I	R	S	R	R	R	S	S
EC87	55	E	Diyabet Pol.	yara	5.12.2018	F1	OXA-1like+CTXM-1+GES	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC95	8	K	Ç.Sağ. Ha. Pol.	idrar	11.03.2019	G1	CTXM-1	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC84	65	E	Üroloji	kan	6.12.2018	H1	OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC94	71	K	Dahiliye Ser.	idrar	10.03.2019	I1	CTXM-1	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
EC46	87	E	B. Cerr.	idrar	12.07.2018	J1	CTXM-1+CIT	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S
EC91	22	K	FTR	idrar	13.03.2019	K1	OXA-1like+CTXM-1	I	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC101	0	E	YD. YB	kan	10.03.2019	L1	CTXM-1 + RMTF	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
EC14	72	K	Dahiliye YB	idrar	28.05.2018	M1	OXA-1like+CTXM-1+AIM	I	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC78	58	K	Üroloji Pol.	idrar	5.12.2018	N1	OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	R	S	S
EC9	8	E	Hem.Onk.	kan	23.05.2018	O1	CIT+NDM+AIM	R	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	R
EC40	69	E	Üroloji Pol.	idrar	28.06.2018	P1	CTXM-1	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC50	85	K	Enfek. Hast.	idrar	12.07.2018	P2	OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
EC44	62	K	Dahiliye	idrar	7.07.2018	Q1	CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC31	36	E	Ortopedi	yara	4.06.2018	R1	TEM+CTXM-1+CTXM-9+CIT	S	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC41	65	K	Üroloji Pol.	idrar	26.06.2018	S1	CTXM-1+CTXM-2	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC42	3	K	Ç.Sağ. Hast	idrar	2.07.2018	S2	TEM+CTXM-1	I	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC32	64	K	Kardiyo.	idrar	4.06.2018	T1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC51	87	E	B. Cerr.	idrar	12.07.2018	T2	TEM+CTXM-1+CTXM-2	S	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S
EC33	66	E	Üroloji Pol.	idrar	4.06.2018	U1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC11	49	K	Enf.Hast. Pol.	idrar	28.05.2018	V1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+DHA	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC19	65	K	Enfek.Hast.	kan	25.02.2018	V2	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	S	R	R	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S
EC12	71	K	Kor. YB	idrar	29.05.2018	W1	TEM+CTXM-1+DHA	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC18	8	K	Çoc. Cerr.Pol.	idrar	17.11.2017	X1	CTXM-1+CTXM-9+CIT+NDM+AIM + RMTF	R	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	R	S
EC43	92	K	AnesteziYB	idrar	6.07.2018	X2	TEM+CTXM-1+MCR-1	R	S	R	R	R	S	S	R	R	R	S	S	S

Tablo 4.11 (Devamı) *E. coli* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili												
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	AMP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
EC4	64	E	Üroloji	idrar	28.05.2018	Y1	TEM+CTXM-2 + NPMA	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC100	29	K	Üroloji	idrar	10.03.2019	Z1z1	CTXM-1+OXA48	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S	S
EC38	56	E	Üroloji Pol.	idrar	19.06.2018	Z2z1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
EC60	74	E	Onkoloji	idrar	25.07.2018	Z3z1	CTXM-1	S	S	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S	S
EC80	21	K	Dahiliye Ser.	yara	7.12.2018	Z4z1	TEM+CTXM-1+CIT	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC22	2	K	Ç.Sağ. Hast.	idrar	30.05.2018	Z5z1	TEM+CTXM-2+CTXM-9+GES	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S
EC45	65	E	Onkoloji	idrar	13.07.2018	Z6z1	CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC8	79	E	Cerr. YB	idrar	26.05.2018	Z6z2	OXA-1like+AIM	I	R	R	R	S	S	R	S	R	R	R	S	S
EC93	46	E	Dahiliye YB	kan	13.03.2019	Z7z1	CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC97	63	E	Enf. Hast. Pol.	idrar	13.03.2019	Z7z2	CTXM-1 + RMTF	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S
EC103	49	K	Göğ.Hast.	balgam	8.03.2019	Z7z3	SHV+ OXA-1like+CTXM-1 + RMTF	S	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
EC26	77	K	Dahiliye	kan	27.05.2018	Z7z4	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC59	69	K	Enfek. Hast.	idrar	25.07.2018	Z8z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1 + RMTF	S	S	R	R	R	S	R	S	R	R	R	S	S
EC21	62	E	Üroloji Pol.	idrar	30.05.2018	Z9z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+AIM	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
EC7	88	E	FTR	idrar	25.05.2018	Z10z1	OXA-1like	I	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
EC25	72	K	Dahiliye YB	idrar	30.05.2018	Z11z1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC30	51	E	Dahiliye Ser.	idrar	3.06.2018	Z12z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+AIM	R	R	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S
EC53	57	K	B. Cerr. YB	idrar	21.07.2018	Z12z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1	I	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC49	80	E	Dahiliye	idrar	15.07.2018	Z13z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
EC17	77	K	Ortopedi	yara	15.11.2017	Z14z1	CTXM-2+CTXM-9+AIM	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	R	S	S
EC99	76	K	Dahiliye Ser.	idrar	12.03.2019	Z14z2	-	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC67	29	E	FTR	idrar	2.12.2018	Z15z1	TEM+CTXM-1+CIT	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC68	70	E	Nefroloji Pol.	idrar	30.11.2018	Z15z2	CTXM-1+CIT	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC61	37	K	Onkoloji	aspirat	12.08.2018	Z15z3	TEM+OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC66	6	K	Ç.Sağ. Ha.Pol.	idrar	29.11.2018	Z15z3	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CIT	S	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	S	S
EC64	72	K	Üroloji	idrar	28.11.2018	Z16z1	CTXM-9	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC77	6	K	Ç. YB.	idrar	5.12.2017	Z17z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
EC24	78	E	Kardiyo.	idrar	29.05.2018	Z19z1	TEM+CTXM-1+CTXM-2+CTXM-9	S	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S
EC13	69	E	Gastroent.Pol.	idrar	28.05.2018	Z20z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+AIM	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC15	78	E	Kardiyo.	idrar	28.05.2018	Z21z1	TEM+CTXM-1 +CTXM-2+CTXM-9+AIM	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S

Tablo 4.11 (Devamı) *E. coli* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili												
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	AMP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
EC6	71	K	Üroloji	idrar	28.05.2018	Z21z2	OXA-1like	R	I	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
EC92	51	K	Üroloji Pol.	idrar	13.03.2019	Z21z2	CTXM-1+ RMTB	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC54	49	E	G. Cerr. YB	yara	23.07.2018	Z22z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1+OXA48+CIT	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R
EC20	82	E	Nefroloji Pol.	idrar	30.05.2018	Z23z1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+GES+AIM	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC1	54	K	Üroloji	yara	27.05.2018	Z24z1	TEM+CIT + NPMA	S	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC102	41	E	Hematoloji	idrar	8.03.2019	Z25z1	OXA48	R	S	R	S	S	I	S	S	S	R	S	S	S
EC52	52	K	Enfek. Hast.	idrar	21.07.2018	Z26z1	TEM+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC55	52	K	Enfek.Hast.	kan	21.07.2018	Z26z2	TEM+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC62	6	E	Çocuk YB	idrar	12.08.2018	Z27z1	OXA-1like+CTXM-1+CIT	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R
EC73	3	E	Çocuk YB	balgam	2.12.2018	Z27z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	S	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC23	50	K	Üroloji Pol.	idrar	29.05.2018	Z28z1	TEM+CTXM-1+CTXM-2	S	S	R	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC81	83	E	Üroloji Pol.	idrar	7.12.2018	Z28z1	TEM+CTXM-1+CTXM-2+CTXM-9+CIT+ RMTB	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S
EC27	22	E	Nefroloji Pol.	idrar	30.05.2018	Z28z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+GES	R	R	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S
EC39	75	K	B. Cerr. YB	yara	29.06.2018	Z28z3	TEM+CTXM-1+CTXM-9	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC34	73	K	Yanık YB	kan	21.06.2018	Z29z1	CTXM-1+CTXM-2+	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R	R	R
EC35	80	K	Dahiliye	idrar	18.06.2018	Z29z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
EC36	77	K	Enfek. Hast.	idrar	19.06.2018	Z30z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R	S	I
EC71	66	K	Üroloji Pol.	idrar	3.12.2018	Z31z1	TEM+OXA-1like + RMTB	S	S	R	S	R	S	R	S	R	R	S	S	S
EC72	33	K	Aile H.	idrar	4.12.2018	Z32z1	TEM+ RMTB	S	S	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S
EC10	38	K	Üroloji Pol.	idrar	25.05.2018	Z33z1	TEM+OXA48+AIM + NPMA	S	S	R	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S
EC56	63	K	Gastroent.	kan	22.02.2018	Z34z1	-	S	R	R	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S
EC3	88	K	Üroloji	idrar	28.05.2018	Z35z1	CTXM-1+OXA-48 + NPMA	S	R	R	S	S	I	R	S	S	S	R	S	S
EC37	21	K	Üroloji Pol.	idrar	19.06.2018	Z36z1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC63	32	E	Dahiliye	idrar	1.09.2018	Z38z1	TEM+CTXM-1+CIT	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	R	R	R
EC65	75	K	Enfek. Hast.	idrar	29.11.2018	Z39z1	OXA-1like+CTXM-1+CTXM-9+OXA48+CIT	R	R	R	S	S	R	R	S	R	R	R	I	S
EC74	88	K	Kardiyoloji	idrar	3.12.2018	Z39z2	TEM+OXA-1like+CTXM-1+CTXM-2	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
EC57	56	E	Üroloji Pol.	idrar	23.07.2018	Z40z1	OXA-1like+CTXM-1	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S
EC58	6	E	Ç.Hem.Onk.	kan	20.07.2018	Z40z2	SHV+CTXM-1+CIT	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	I	R
EC75	13	K	Ç. Enfek.	idrar	3.12.2018	Z41z1	CTXM-1+CTXM-2	S	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S
EC82	13	K	Ç.Sağ. Ha. Pol	idrar	7.12.2018	Z42z1	CTXM-1+CTXM-2+CTXM-9	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S

Tablo 4.11 (Devamı) *E. coli* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili												
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	TPZ	FEP	AMP	GEN	AMK	ETP	CAZ	CT	CTX	AMC	CXM	IPM	MEM
EC70	77	E	Üroloji Pol.	idrar	29.11.2018	Z43z1	TEM+OXA-1like+CTXM-1	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
EC104	42	K	Üroloji Pol.	idrar	8.03.2019	Z44z1	-	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EC79	6	K	Ç.Sağ. Ha. Pol	idrar	5.12.2018	Z45z1	TEM+ RMTC	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S

Tablo 4.12 *P. aeruginosa* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili							
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	CT	FEP	IPM	AMK	MEM	GEN	TPZ	CAZ
PA70	52	E	Ortopedi Ser.	yara	17.06.2019	A1	-	S	R	R	I	I	R	R	R
PA77	56	K	B. Cerrah.YB.	BOS	17.06.2019	A2	-	S	S	R	S	I	S	S	S
PA22	69	E	Ane.ve Rean.	idrar	31.08.2018	B1	OXA-48	S	S	R	S	I	S	S	S
PA23	42	E	KVC YB.	aspirat	2.09.2018	C1	OXA-48	R	S	R	S	R	S	R	S
PA10	2	K	Çocuk YB	aspirat	19.06.2018	D1	OXA-48	S	S	R	I	I	R	S	S
PA71	45	E	Ane.ve Rean.	aspirat	17.06.2019	E1	-	S	S	R	I	I	R	S	S
PA72	22	E	Ane.ve Rean.	idrar	18.06.2019	F1	-	S	S	R	S	I	S	S	S
PA50	60	E	Endokrinoloji Pol.	yara	25.04.2019	G1	OXA-48	S	R	S	S	S	R	S	R
PA14	27	E	Ane.ve Rean.	idrar	20.07.2018	H1	OXA-48	S	S	R	S	R	S	S	S
PA35	30	E	Göğüs Hast. Pol.	balgam	12.03.2019	I1	OXA-48	S	R	I	R	R	R	R	R
PA43	63	E	Ane.ve Rean.	aspirat	27.03.2019	J1	OXA-48	S	R	I	I	I	R	R	R
PA40	60	E	Genel Cerrahi	periton	27.03.2019	K1	OXA-48+OXA-1-like	S	R	I	R	R	R	R	S
PA34	56	K	Yanık YB	kan	8.03.2019	L1	OXA-48+OXA-1-like	S	R	I	R	R	R	R	S
PA17	19	E	Yanık YB	yara	25.04.2019	M1	OXA-48	S	R	R	R	R	R	R	R
PA51	14	E	Çoc.Hem.Onk.	kan	24.04.2019	N1	OXA-48	S	S	S	S	S	R	S	S
PA33	2	E	Çocuk Enf.Has.	balgam	4.03.2019	O1	OXA-48	R	R	R	I	R	R	R	R
PA44	62	K	Dahiliye Ser.	yara	27.03.2019	O2	OXA-48	S	R	I	R	R	R	R	R
PA52	19	E	Yanık YB	yara	25.04.2019	P1	OXA-48	S	R	R	R	R	R	R	R
PA53	19	E	Yanık YB	kan	23.04.2019	P1	OXA-48	S	R	R	R	R	R	R	R
PA37	56	K	Yanık YB	katater	11.03.2019	P2	OXA-48	S	R	R	R	R	R	R	R
PA39	30	E	Nefroloji Pol.	idrar	22.03.2019	P3	VIM	S	R	R	R	I	R	S	S
PA18	2	K	Çocuk YB	balgam	24.07.2018	Q1	OXA-48	S	R	R	S	R	S	R	R
PA75	88	E	Gast.enteroloji	safra	4.07.2019	Q2	OXA-1-like	S	R	S	R	R	R	R	S
PA73	45	E	Ane.ve Rean.	kan	21.06.2019	Q3	-	S	S	R	I	I	R	S	S
PA45	62	K	Dahiliye Ser.	yara	25.03.2019	Q4	OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R
PA74	66	E	Nefroloji Pol.	idrar	18.06.2019	Q5	GES	S	R	R	R	R	R	R	R
PA25	33	E	Yanık YB	idrar	26.11.2018	R1	OXA-48	R	R	I	R	R	R	R	R
PA47	19	E	Yanık YB	kan	29.04.2019	R1	OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R
PA28	33	E	Yanık YB	idrar	3.12.2018	R2	OXA-48	R	R	R	R	R	R	R	R
PA15	17	E	Yanık YB	yara	21.07.2018	S1	OXA-48+OXA-51	R	R	R	R	R	R	R	R

P. aeruginosa izolatları ampisilin, sefuroksim, sefotaksim, ertapenem ve amoksisilin/klavulanik asite doğal dirençlidir.

Tablo 4.12 (Devamı) *P. aeruginosa* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili							
İzolat No	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	CT	FEI	IPM	AMK	MEM	GENT	TPZ	CAZ
PA49	12	E	Çocuk YB	kan	30.04.2019	T1	OXA-48+OXA-1-like	S	R	I	R	R	R	R	S
PA54	60	E	G. Cerahi YB	aspirat	3.05.2019	T2	OXA-48	S	R	S	R	R	R	R	R
PA29	78	E	Ane.ve Rean.	kan	5.12.2018	U1	OXA-48+VIM	S	R	R	R	R	R	R	R
PA19	5	E	Çocuk YB	balgam	13.08.2018	V1	OXA-48	S	R	R	I	R	R	S	S
PA8	4	K	Çocuk YB	aspirat	19.06.2018	V2	OXA-48	S	S	R	I	I	R	S	S
PA30	18	E	KBB	kulak	6.03.2019	W1	OXA-48	S	R	S	R	R	R	R	R
PA69	37	E	Dahili YB	aspirat	3.07.2019	W2	-	S	S	R	R	I	S	S	S
PA32	44	E	Dahili YB	idrar	7.03.2019	X1	OXA-48	S	S	S	R	R	R	R	S
PA7	74	K	Dahili YB	balgam	19.06.2018	Y1	OXA-48+VIM	S	R	R	R	R	R	R	R
PA9	74	K	Dahili YB	idrar	18.06.2018	Y2	OXA-48+VIM	S	R	R	R	R	R	R	R
PA55	64	E	Göğüs Hast. Pol.	balgam	3.05.2019	Z1z1	OXA-48	S	S	S	R	S	R	S	S
PA62	71	E	FTR Ser.	idrar	11.06.2019	Z2z1	OXA-48	S	R	R	R	R	R	R	R
PA42	20	E	Ortopedi Ser.	yara	27.03.2019	Z3z1	OXA-48	S	R	I	R	R	R	R	S
PA48	20	E	Ortopedi Ser.	yara	30.04.2019	Z4z1	-	S	R	R	R	R	R	R	S
PA26	60	E	Kardiyoloji	yara	29.11.2018	Z5z1	OXA-48	S	S	I	R	R	R	R	S
PA27	71	E	Gastroenteroloji	kan	2.12.2018	Z5z2	OXA-48+OXA-1-like	S	R	I	R	I	R	S	S
PA24	31	K	Ane.ve Rean.	aspirat	3.09.2018	Z5z3	OXA-48+OXA-1-like	S	S	I	R	R	R	R	S
PA36	1	E	Çocuk Hast.	idrar	9.03.2019	Z5z4	OXA-48	S	S	S	S	S	R	S	S
PA16	42	E	FTR	idrar	23.07.2018	Z6z1	OXA-48+VIM	S	R	R	R	R	R	R	R
PA67	67	E	Cerrahi YB	periton s	3.07.2019	Z7z1	-	S	S	R	R	S	R	S	S
PA20	3	K	Çocuk YB	balgam	14.08.2018	Z8z1	OXA-48	S	S	I	I	I	R	S	S
PA21	28	E	Ane.ve Rean.	aspirat	31.08.2018	Z9z1	OXA-48+OXA-51	S	S	R	I	R	R	S	S
PA76	68	E	Nefroloji Pol.	idrar	3.07.2019	Z10z1	-	S	R	R	R	R	R	R	R
PA63	60	E	Ane.ve Rean.	aspirat	16.06.2019	Z11z1	OXA-48+OXA-1-like	S	S	R	R	I	R	S	S
PA66	3	K	Çocuk YB	balgam	1.07.2019	Z12z1	OXA-48	R	R	R	S	R	S	R	R
PA68	72	E	Dahili YB	yara	4.07.2019	Z13z1	-	S	S	R	R	R	R	R	R
PA31	84	E	Üroloji Pol.	idrar	7.03.2019	Z14z1	OXA-48	S	S	R	S	R	R	S	R
PA65	68	K	B. Cerrah. YB.	aspirat	17.06.2019	Z15z1	-	S	S	R	S	I	S	S	S
PA38	63	E	Ane.ve Rean.	aspirat	15.03.2019	Z16z1	-	S	R	R	I	I	R	R	R
PA64	60	E	Ane.ve Rean.	kan	17.06.2019	Z17z1	OXA-48+OXA-1-like	S	S	R	R	R	R	S	S
PA46	58	E	Üroloji Pol.	idrar	1.04.2019	Z18z1	OXA-48	S	R	R	I	R	R	R	R

Tablo 4.13 *A. baumannii* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili							
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	FEP	CAZ	TPZ	GEN	MEM	AMK	IPM	CT
AB64	1	K	Yenidoğan YB	bos	11.08.2018	A1	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	S	R	R	R	S
AB71	57	K	Beyin Cerr YB	balgam	10.08.2018	A1	OXA-51+VIM	R	R	R	S	R	R	R	S
AB46	70	E	Beyin Cerr YB	aspirat	28.06.2018	A2	OXA-51+OXA-23+VIM	R	I	R	S	R	R	R	S
AB42	73	K	Dahiliye YB	yara	19.06.2018	A3	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB66	82	K	Genel Cerr YB	aspirat	14.08.2018	B1	OXA-51+CTXM-2+OXA48+OXA-24+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB1	41	E	Dahiliye YB	aspirat	27.12.2017	C1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB53	47	E	Nefroloji Ser.	yara	13.07.2018	C2	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB84	34	E	Yanık YB	yara	6.12.2018	D1	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	S	R	R	R	S
AB23	62	E	Anestezi YB	aspirat	27.04.2018	E1	OXA-51+OXA23	R	R	R	R	R	S	R	R
AB47	95	K	Koroner YB	aspirat	27.06.2018	E2	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB44	2	E	Beyin Cerr YB	idrar	19.06.2018	E3	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB45	72	K	Dahiliye YB	aspirat	18.06.2018	E3	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB76	79	E	Anestezi YB	aspirat	27.11.2018	E3	OXA-51+OXA48+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB28	73	K	Dahiliye YB	aspirat	29.05.2018	E4	OXA-51+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB40	51	E	Anestezi YB	yara	22.06.2018	E5	OXA-51+TEM+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB81	63	E	Dahiliye YB	kan	29.11.2018	F1	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB25	89	K	Anestezi YB	aspirat	24.04.2018	G1	OXA-51+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB75	63	E	Dahiliye YB	aspirat	29.11.2018	H1	OXA-51+TEM+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB79	77	K	Anestezi YB	idrar	26.11.2018	H2	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB74	75	E	Anestezi YB	kan	27.11.2018	H3	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB69	88	E	Dahiliye YB	aspirat	13.08.2018	I4	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB4	78	E	Cerrahi YB	aspirat	21.12.2017	J1	OXA-51+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB78	63	E	Dahiliye YB	kan	29.11.2018	J2	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB67	1	K	Çocuk YB	balgam	13.08.2018	J3	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB27	54	E	Anestezi YB	aspirat	29.05.2018	J4	OXA-51+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB61	1	K	Çocuk YB	balgam	24.07.2018	J5	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB48	54	E	Üroloji Pol.	idrar	28.06.2018	K1	OXA-51	R	R	R	R	R	R	R	S
AB7	63	K	Anestezi YB	katater	1.02.2018	K2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB22	77	K	Anestezi YB	aspirat	9.04.2018	K3	OXA-51+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB24	49	E	Anestezi YB	kan	23.04.2018	K3	OXA-51+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R

Tablo 4.13 (Devamı) *A. baumannii* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili							
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	FEP	CAZ	TPZ	GEN	MEM	AMK	IPM	CT
AB41	94	K	Genel Cerr YB	yara	21.06.2018	K3	OXA-51+OXA-23+VIM	R	I	R	R	R	R	R	S
AB49	49	E	Anestezi YB	kan	4.07.2018	K4	OXA-51+OXA-23+VIM	R	I	R	R	R	R	R	R
AB20	76	K	Dahiliye YB	aspirat	5.04.2018	L1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB21	76	K	Dahiliye YB	kan	5.04.2018	L1	OXA-51+TEM+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB31	22	E	Beyin Cerr YB	aspirat	30.05.2018	L2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB19	67	E	Dahiliye YB	aspirat	9.03.2018	L3	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+IMP+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB17	77	E	Anestezi YB	aspirat	23.03.2018	M1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB26	49	K	Anestezi YB	aspirat	30.05.2018	M2	OXA-51+TEM+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB32	65	E	Dahiliye YB	aspirat	31.05.2018	N1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB33	73	E	KVC YB	aspirat	1.06.2018	N2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB34	85	E	Anestezi YB	aspirat	1.06.2018	N3	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB87	78	E	Beyin Cerr Ser.	yara	7.12.2018	N4	OXA-51+OXA-23	R	R	R	S	R	S	R	S
AB73	69	E	Nefroloji Ser.	yara	30.11.2018	O1	OXA-51+TEM+OXA-23+OXA48	R	R	R	R	R	R	R	S
AB90	49	K	Beyin Cerr YB	yara	11.01.2019	O2	OXA-51	R	R	R	R	R	R	R	R
AB77	78	E	Dahiliye YB	aspirat	28.11.2018	P1	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB89	60	E	Anestezi YB	aspirat	6.12.2018	P2	OXA-51	R	R	R	R	R	R	R	S
AB88	57	K	Ortopedi Ser.	yara	6.12.2018	Q1	OXA-51	R	R	R	R	R	R	R	S
AB52	59	E	Göğüs Cerrahisi Ser.	plevral sıvı	12.07.2018	R1	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	S	R	R	R	R	S
AB85	57	E	Nefroloji Ser.	yara	5.12.2018	R2	OXA-51+TEM+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB86	73	E	Dahiliye YB	kan	6.12.2018	S1	OXA-51+TEM+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB70	65	E	Üroloji Pol.	idrar	10.08.2018	T1	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB82	21	K	Nefroloji Ser.	yara	7.12.2018	T2	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB80	55	E	Koroner YB	aspirat	30.11.2018	U1	OXA-51+OXA-23	R	R	R	S	R	R	R	S
AB13	69	E	Dahiliye YB	aspirat	10.02.2018	V1	OXA-51+TEM+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB14	60	E	Dahiliye YB	kan	11.02.2018	V2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB29	52	K	Beyin Cerr YB	aspirat	30.05.2018	V3	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB30	76	E	Anestezi YB	aspirat	30.05.2018	V4	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB18	66	K	Anestezi YB	yara	27.02.2018	V5	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB11	69	K	Dahiliye YB	aspirat	7.02.2018	W1	OXA-51+OXA48+OXA23+VIM	R	S	R	R	R	R	R	R
AB59	49	E	Genel Cerr YB	yara	23.07.2018	W2	OXA-51+TEM+OXA-23	R	R	R	R	S	S	R	S

Tablo 4.13 (Devamı) *A. baumannii* genotipik ve fenotipik direnç profili

Hasta ve Örnek Bilgileri						PFGE	PCR	Antibiyotik Direnç Profili							
İzolat no	Yaş	Cinsiyet	Birim	Örnek	Tarih	Pulsotip	Direnç Genleri	FEP	CAZ	TPZ	GEN	MEM	AMK	IPM	CT
AB51	47	E	KVC Ser.	yara	1.07.2018	X1	OXA-51+OXA-24+VIM	R	R	S	S	R	S	R	S
AB63	6	E	Çocuk Hast.Ser.	kan	10.08.2018	Y1	OXA-51+OXA-23+GES	R	R	R	R	R	R	R	S
AB65	57	E	Anestezi YB	kan	14.06.2018	Y1	OXA-51+TEM+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB16	62	K	Göğ.Has.Ser.	balgam	21.02.2018	Y2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	S	R	R
AB62	22	E	Dahiliye YB	kateter	24.07.2018	Y3	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB10	58	E	Dahiliye YB	kan	3.02.2018	Z1z1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB6	75	E	Dahiliye YB	aspirat	2.02.2018	Z1z2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB8	90	K	Anestezi YB	aspirat	4.02.2018	Z1z3	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23	R	R	R	R	R	R	R	R
AB9	69	E	Anestezi YB	aspirat	5.02.2018	Z1z3	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB35	41	E	Organ Nakli Ser.	idrar	1.06.2018	Z2z1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB36	64	K	Anestezi YB	aspirat	4.06.2018	Z2z2	OXA-51+TEM+OXA48+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB60	41	E	Enfeksiyon Hast.Ser.	yara	24.07.2018	Z3z1	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB57	59	E	Nefroloji Ser.	kan	23.07.2018	Z4z1	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM+GES	R	R	R	R	R	R	R	S
AB58	59	E	Nefroloji Ser.	idrar	23.07.2018	Z4z1	OXA-51+TEM+OXA-23+GES	R	R	R	R	R	R	R	S
AB56	77	K	Anestezi YB	aspirat	23.07.2018	Z4z2	OXA-51+OXA-23+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S
AB37	75	E	Beyin Cerr YB	aspirat	4.06.2018	Z4z3	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB54	69	K	Genel Cerr YB	yara	13.07.2018	Z4z4	OXA-51+TEM+OXA-23+VIM+GES	R	R	R	R	R	R	R	S
AB55	81	K	Dahiliye YB	aspirat	22.07.2018	Z4z5	OXA-51+TEM+OXA-23+GES	R	R	R	R	R	R	R	S
AB38	62	E	Dahiliye YB	balgam	4.06.2018	Z5z1	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB39	70	E	Anestezi YB	yara	4.06.2018	Z5z2	OXA-51+OXA-23	R	R	R	R	R	R	R	S
AB12	55	K	Anestezi YB	aspirat	4.02.2018	Z6z1	OXA-51+TEM+OXA48+OXA23+IMP+VIM	R	R	R	R	R	R	R	R
AB5	51	K	Beyin Cerr. YB	aspirat	17.01.2017	Z7z1	OXA-51+OXA48+OXA23+VIM	R	R	R	S	R	R	R	R
AB3	6	E	Çocuk Hast.Ser.	yara	31.12.2017	Z8z1	OXA-51+OXA48	R	R	R	S	R	R	R	R
AB50	54	E	Nefroloji Ser.	kan	30.06.2018	Z9z1	OXA-51+OXA-24	R	R	R	R	R	R	R	S
A72	63	E	Beyin Cerr YB	aspirat	10.08.2018	Z10z1	OXA-51+OXA-24+VIM	R	R	R	R	R	R	R	S

KVC- Kalp ve Damar Cerrahi, YB- Yoğun Bakım.

A. baumannii izolatları ampisilin, sefuroksim, sefotaksim, ertapenem ve amoksisilin/klavulanik asite doğal dirençli

Direnç genlerinin pozitiflikleri ile ADT sonuçları istatistiksel olarak Fisher Exact Ki Kare testi ile analiz edildiğinde; *bla*_{TEM} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ ve IPM dirençleri ile doğru, CTX direnci ile ters, enterobakteri genelinde CAZ direnci ile doğru, *A. baumannii* izolatlarında FEP, GEN ve CT dirençleri ile doğru, nonfermentatif genelinde TPZ, FEP, CAZ, IPM, MEM, GEN, AMK ve CT dirençleri ile doğru, GSBL pozitifliği ile ters, incelediğimiz toplam 340 bakteri dikkate alındığında FEP direnci ile doğru, CTX ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken, *E. coli* izolatlarında AMK direnci ile doğru orantıda ilişkisi sınırda anlamlı bulundu (Tablo 4.14, Tablo 4.15, tablo 4.19).

*bla*_{SHV} direnç geni pozitifliğinin *E. coli* izolatlarında TPZ ve CTX dirençleri ile doğru, enterobakteri genelinde CTX direnci ile doğru, bütün izolatlarda IPM ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.16, Tablo 4.19)

*bla*_{OXA-1like} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae* izolatlarında AMC ve CAZ dirençleri ile doğru iken, CTX ve ETP dirençleri ile ters, *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği, AMC ve CTX dirençleri ile doğru, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği, AMC, FEP, CXM, CAZ ve GEN dirençleri ile doğru, *P. aeruginosa* izolatlarında AMK direnci ile doğru, CAZ direnci ile ters, nonfermentatif genelinde CAZ ve IPM dirençleri ile ters ve bütün izolatlarda FEP direnci ile doğru, TPZ, CTX, MEM, ETP ve AMK dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.17, Tablo 4.18, Tablo 4.19)

Tablo 4.14 Enterobakterilerde *tem* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=45) Sayı (%)	Poz (n= 56) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=50) Sayı (%)	Poz (n=43) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=95) Sayı (%)	Poz (n=99) Sayı (%)	p Değeri
CAZ									
S	27 (60,0)	22 (39,3)	0,047	41 (82,0)	31 (72,1)	0,322	68 (71,6)	53 (53,5)	0,012
R	18 (40,0)	34 (60,7)		9 (18,0)	12 (27,9)		27 (28,4)	46 (46,5)	
CTX									
S	7 (15,6)	20 (35,7)	0,026*	35 (70,0)	35 (81,4)	0,235	42 (44,2)	55 (55,6)	0,151
R	38 (84,4)	36 (64,3)		15 (30,0)	8 (18,6)		53 (55,8)	44 (44,4)	
IPM									
S	42 (93,3)	43 (76,8)	0,029	47 (94,0)	41 (95,3)	1,000	89 (93,7)	84 (84,8)	0,064
R	3 (6,7)	13 (23,2)		3 (6,0)	2 (4,7)		6 (6,3)	15 (15,2)	
AMK									
S	23 (51,1)	37 (66,1)	0,156	41 (82,0)	27 (62,8)	0,059	64 (67,4)	64 (64,6)	0,762
R	22 (48,9)	19 (33,9)		9 (18,0)	16 (37,2)		31 (32,6)	35 (35,4)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.15 Non-fermentatiflerde *tem* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 61) Sayı (%)	Poz (n= 0) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 50) Sayı (%)	Poz (n= 35) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 111) Sayı (%)	Poz (n= 35) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 44 (72,1)	-	-	46 (92,0)	34 (97,1)	0,644	90 (81,1)	34 (97,1)	0,027*
	Poz 17 (27,99)	-		4 (8,0)	1 (2,9)		21 (18,9)	1 (2,9)	
TPZ	S 23 (37,7)	-	-	-	-	-	23 (20,7)	0	0,001
	R 38 (62,3)	-		50 (100)	35 (100)		88 (79,3)	35 (100)	
FEP	S 24 (39,3)	-	-	9 (18,0)	1 (2,9)	0,042	33 (29,7)	1 (2,9)	≤0,001
	R 37 (60,7)	-		41 (82,0)	34 (97,1)		78 (70,3)	34 (97,1)	
CAZ	S 31 (50,8)	-	-	4 (8,0)	0	0,140	35 (31,5)	0	≤0,001
	R 30 (49,2)	-		46 (92,0)	35 (100)		76 (68,5)	35 (100)	
IPM	S 20 (32,8)	-	-	-	-	-	20 (18,0)	0	0,004
	R 41 (67,2)	-		50 (100)	35 (100)		91 (82,0)	35 (100)	
MEM	S 22 (36,1)	-	-	0	1 (2,9)	0,412	22 (19,8)	1 (2,9)	0,016
	R 39 (63,9)	-		50 (100)	34 (97,1)		89 (80,2)	34 (97,1)	
GEN	S 9 (14,8)	-	-	9 (18,0)	0	0,009	18 (16,2)	0	0,007
	R 52 (85,2)	-		41 (82,0)	35 (100)		93 (83,8)	35 (100)	
AMK	S 24 (39,3)	-	-	3 (6,0)	2 (5,7)	1,000	27 (24,3)	2 (5,7)	0,015
	R 37 (60,7)	-		47 (94,0)	33 (94,3)		84 (75,7)	33 (94,3)	
CT	S 53 (86,9)	-	-	40 (80,0)	19 (54,3)	0,017	93 (83,8)	19 (54,3)	0,001
	R 8 (13,1)	-		10 (20,0)	16 (45,7)		18 (16,2)	16 (45,7)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.16 Enterobakterilerde *shv* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=97) Sayı (%)	Poz (n=4) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=88) Sayı (%)	Poz (n=5) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=185) Sayı (%)	Poz (n=9) Sayı (%)	p Değeri
TPZ	S 33 (34,0)	2 (50,0)	0,608	58 (65,9)	1 (20,0)	0,058	91 (49,2)	3 (33,3)	0,499
	R 64 (66,0)	2 (50,0)		30 (34,1)	4 (80,0)		94 (50,8)	6 (66,7)	
CTX	S 27 (27,8)	0 (0,0)	0,571	69 (78,4)	1 (20,0)	0,013	96 (51,9)	1 (11,1)	0,035
	R 70 (72,2)	4 (100)		19 (21,6)	4 (80,0)		89 (48,1)	8 (88,9)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam, CTX: sefotaksim

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.17 Enterobakterilerde *oxa-1* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=50) Sayı (%)	Poz (n=51) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=48) Sayı (%)	Poz (n=45) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=98) Sayı (%)	Poz (n=96) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	S 33 (66,0)	24 (47,1)	0,071	17 (35,4)	5 (11,1)	0,007	50 (51,0)	29 (30,2)	0,004
	R 17 (34,0)	27 (52,9)		31 (64,6)	40 (88,9)		48 (49,0)	67 (69,8)	
AMC	S 11 (22,0)	4 (7,8)	0,054	28 (58,3)	8 (17,8)	≤0,001	39 (39,8)	12 (12,5)	≤0,001
	R 39 (78,0)	47 (92,2)		20 (41,7)	37 (82,2)		59 (60,2)	84 (87,5)	
FEP	S 6 (12,0)	2 (3,9)	0,160	15 (31,3)	7 (15,6)	0,091	21 (21,4)	9 (9,4)	0,028
	R 44 (88,0)	49 (96,1)		33 (68,8)	38 (84,4)		77 (78,6)	87 (90,6)	
CXM	S 1 (2,0)	0	0,495	10 (20,8)	3 (6,7)	0,072	11 (11,2)	3 (3,1)	0,049
	R 49 (98,0)	51 (100)		38 (79,2)	42 (93,3)		87 (88,8)	93 (96,9)	
CAZ	S 36 (72,0)	13 (25,5)	≤0,001	39 (81,2)	33 (73,3)	0,459	75 (76,5)	46 (47,9)	≤0,001
	R 14 (28,0)	38 (74,5)		9 (18,8)	12 (26,7)		23 (23,5)	50 (52,1)	
CTX	S 8 (16,0)	19 (37,3)	0,024*	42 (87,5)	28 (62,2)	0,007	50 (51,0)	47 (49,0)	0,886
	R 42 (84,0)	32 (62,7)		6 (12,5)	17 (37,8)		48 (49,0)	49 (51,0)	
ETP	S 13 (26,0)	25 (49,0)	0,024*	44 (91,7)	41 (91,1)	1,000	57 (58,2)	66 (68,7)	0,138
	R 37 (74,0)	26 (51,0)		4 (8,3)	4 (8,9)		41 (41,8)	30 (31,3)	
GEN	S 21 (42,0)	15 (29,4)	0,216	10 (20,8)	3 (6,7)	0,072	31 (31,6)	18 (18,8)	0,047
	R 29 (58,0)	36 (70,6)		38 (79,2)	42 (93,3)		67 (68,4)	78 (81,3)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, FEP: sefepim, CXM: sefuoksime, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.18 Non-fermentatiflerde *oxa-1* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 53) Sayı (%)	Poz (n= 8) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 85) Sayı (%)	Poz (n= 0) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=138) Sayı (%)	Poz (n= 8) Sayı (%)	p Değeri
CAZ	S 24 (45,3)	7 (87,5)	0,053*	4 (4,7)	-	-	28 (20,3)	7 (87,5)	≤0,001*
	R 29 (54,7)	1 (12,5)		81 (95,3)	-		110 (79,7)	1 (12,5)	
IPM	S 15 (28,3)	5 (62,5)	0,100	0	-	-	15 (10,9)	5 (62,5)	0,001*
	R 38 (71,7)	3 (37,5)		85 (100)	-		123 (89,1)	3 (37,5)	
AMK	S 24 (45,3)	0	0,018	5 (5,9)	-	-	29 (21,0)	0	0,357
	R 29 (54,7)	8 (100)		80 (94,1)	-		109 (79,0)	8 (100)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.19 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *tem*, *shv*, *oxa-1* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		<i>tem</i>			<i>shv</i>			<i>oxa-1</i>		
		Neg (n= 206) Sayı (%)	Poz (n= 134) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=331) Sayı (%)	Poz (n=9) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 236) Sayı (%)	Poz (n= 104) Sayı (%)	p Değeri
TPZ	S	69 (33,5)	48 (35,8)	0,726	114 (34,4)	3 (33,3)	1,000	73 (30,9)	44 (42,3)	0,048*
	R	137 (66,5)	86 (64,2)		217 (65,6)	6 (66,7)		163 (69,1)	60 (57,7)	
FEP	S	46 (22,3)	18 (13,4)	0,047	63 (19,0)	1 (11,1)	1,000	52 (22,0)	12 (11,5)	0,024
	R	160 (77,7)	116 (86,6)		268 (81,0)	8 (88,9)		184 (78,0)	92 (88,5)	
CTX	S	42 (20,4)	55 (41,0)	≤0,001*	96 (29,0)	1 (11,1)	0,455	50 (21,2)	47 (45,2)	≤0,001*
	R	164 (79,6)	79 (59,0)		235 (71,0)	8 (88,9)		186 (78,8)	57 (54,8)	
IPM	S	109 (52,9)	84 (62,7)	0,093	184 (55,6)	9 (100)	0,006*	103 (43,69	90 (86,5)	≤0,001*
	R	97 (47,1)	50 (37,3)		147 (44,4)	0		133 (56,4)	14 (13,5)	
MEM	S	93 (45,1)	71 (53,0)	0,183	158 (47,79	6 (66,7)	0,323	88 (37,3)	76 (73,1)	≤0,001*
	R	113 (54,9)	63 (47,0)		173 (52,3)	3 (33,3)		148 (62,7)	28 (29,6)	
ETP	S	59 (28,6)	64 (47,8)	0,001*	118 (35,6)	5 (55,6)	0,293	57 (24,2)	66 (63,5)	≤0,001*
	R	147 (71,4)	70 (52,2)		213 (64,4)	4 (44,4)		179 (75,8)	38 (36,5)	
AMK	S	91 (44,2)	66 (49,3)	0,375	153 (46,2)	4 (44,4)	1.000	92 (39,0)	65 (62,5)	≤0,001*
	R	115 (55,8)	68 (50,7)		178 (53,8)	5 (55,6)		144 (61,0)	39 (37,5)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

*bla*_{CTXM-1} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitifliği ile, FEP ve CAZ dirençleri ile doğru, AMC, TPZ, CTX, MEM, ETP ve AMK dirençleri ile ters, *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği ile, AMC, TPZ, FEP, CXM ve GEN dirençleri ile doğru, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ile, FEP ve CXM dirençleri ile doğru, CTX, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile ters, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile ve FEP direnci ile doğru, AMC, TPZ, CAZ, CTX, IPM, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.20, Tablo 4.23)

*bla*_{CTXM-2} direnç geni pozitifliğinin *E. coli* izolatlarında AMC, TPZ ve CTX dirençleri ile , enterobakteri genelinde de AMC, TPZ, CTX ve ETP dirençleri ile ters, bütün izolatlarda ise GSBL pozitifliği ile doğru, AMC, TPZ, CTX, IPM, MEM, ETP ve AMK dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.21, Tablo 4.23)

*bla*_{CTXM-9} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae*'da GSBL pozitifliği ile ters, TPZ, CTX, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile doğru, *E. coli*'de TPZ direnci ile ters, enterobakteri genelinde TPZ, ETP ve CT dirençleri ile doğru, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ve FEP direnci ile doğru, CAZ, CTX, IPM, MEM ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.22, Tablo 4.23)

Tablo 4.20 Enterobakterilerde *ctxm-1* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=40) Sayı (%)	Poz (n=61) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=16) Sayı (%)	Poz (n=77) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=56) Sayı (%)	Poz (n=138) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg	30 (75,0)	0,004	8 (50,0)	14 (18,2)	0,019	38 (67,9)	41 (29,7)	≤0,001
	Poz	10 (25,0)		8 (50,0)	63 (81,8)		18 (32,1)	97 (70,3)	
AMC	S	2 (5,0)	0,042*	13 (81,3)	23 (29,9)	≤0,001	15 (26,8)	36 (26,1)	1,000
	R	38 (95,0)		3 (18,8)	54 (70,1)		41 (73,2)	102 (73,9)	
TPZ	S	7 (17,5)	0,005*	15 (93,8)	44 (57,1)	0,005	22 (39,3)	72 (52,2)	0,115
	R	33 (82,5)		1 (6,3)	33 (42,9)		34 (60,7)	66 (47,8)	
FEP	S	7 (17,5)	0,006	9 (56,3)	13 (16,9)	0,002	16 (28,6)	14 (10,1)	0,002
	R	33 (82,5)		7 (43,8)	64 (83,1)		40 (71,4)	124 (89,9)	
CXM	S	1 (2,5)	0,396	8 (50,0)	5 (6,5)	≤0,001	9 (16,1)	5 (3,6)	0,005
	R	39 (97,5)		8 (50,0)	72 (93,5)		47 (83,9)	133 (96,4)	
CAZ	S	28 (70,0)	0,001	10 (62,5)	62 (80,5)	0,185	38 (67,9)	83 (60,1)	0,332
	R	12 (30,0)		6 (37,5)	15 (19,5)		18 (32,1)	55 (39,9)	
CTX	S	5 (12,5)	0,011*	14 (87,5)	56 (72,7)	0,341	19 (33,9)	78 (56,5)	0,007*
	R	35 (87,5)		2 (12,5)	21 (27,3)		37 (66,1)	60 (43,5)	
MEM	S	16 (40,0)	0,041*	15 (93,8)	72 (93,5)	1,000	31 (55,4)	110 (79,7)	≤0,001*
	R	24 (60,0)		1 (6,3)	5 (6,5)		25 (44,6)	28 (20,3)	
ETP	S	6 (15,0)	≤0,001*	16 (100)	69 (89,6)	0,343	22 (39,3)	101 (73,2)	≤0,001*
	R	34 (85,0)		0	8 (10,4)		34 (60,7)	37 (26,8)	
GEN	S	11 (27,5)	0,205	5 (31,3)	8 (10,4)	0,044	16 (28,6)	33 (23,9)	0,585
	R	29 (72,5)		11 (68,7)	69 (89,6)		40 (71,4)	105 (76,1)	
AMK	S	18 (45,0)	0,023*	10 (62,5)	58 (75,3)	0,355	28 (50,0)	100 (72,5)	0,004*
	R	22 (55,0)		6 (37,5)	19 (24,7)		28 (50,0)	38 (27,5)	
CT	S	27 (67,5)	0,248	16 (100)	75 (97,4)	1,000	43 (76,8)	123 (89,1)	0,041*
	R	13 (32,5)		0	2 (2,6)		13 (23,2)	15 (10,9)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.21 Enterobakterilerde *ctxm-2* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=101) Sayı (%)	Poz (n=0) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=80) Sayı (%)	Poz (n=13) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=181) Sayı (%)	Poz (n=13) Sayı (%)	p Değeri
AMC S	15 (14,9)	-	-	25 (31,3)	11 (84,6)	≤0,001*	40 (22,1)	11 (84,6)	≤0,001*
R	86 (85,1)	-	-	55 (68,8)	2 (15,4)		141 (77,9)	2 (15,4)	
TPZ S	32 (31,7)	-	-	47 (58,7)	12 (92,3)	0,027*	82 (45,3)	12 (92,3)	0,001*
R	69 (68,3)	-	-	33 (41,3)	1 (7,7)		99 (54,7)	1 (7,7)	
CTX S	27 (26,7)	-	-	57 (71,3)	13 (100)	0,033*	84 (46,4)	13 (100)	≤0,001*
R	74 (73,3)	-	-	23 (28,7)	0		97 (53,6)	0	
ETP S	38 (37,6)	-	-	72 (90,0)	13 (100)	0,594	110 (60,8)	13 (100)	0,002*
R	63 (62,4)	-	-	8 (10,0)	0		71 (39,2)	0	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem.

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.22 Enterobakterilerde *ctxm-9* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=78) Sayı (%)	Poz (n=23) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=69) Sayı (%)	Neg (n=24) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=147) Sayı (%)	Poz (n=47) Sayı (%)	p Değeri
GSBL Neg	39 (50,0)	18 (78,3)	0,018*	18 (26,1)	4 (16,7)	0,416	57 (38,8)	22 (46,8)	0,394
Poz	39 (50,0)	5 (21,7)		51 (73,9)	20 (83,3)		90 (61,2)	25 (53,2)	
TPZ S	33 (42,3)	2 (8,7)	0,002	47 (58,8)	12 (92,3)	0,027*	80 (54,4)	14 (29,8)	0,004
R	45 (57,7)	21 (91,3)		33 (41,3)	1 (7,7)		67 (45,6)	33 (70,2)	
FEP S	7 (9,0)	1 (4,3)	0,678	20 (25,0)	2 (15,4)	0,726	27 (18,4)	3 (6,4)	0,062
R	71 (91,0)	22 (95,7)		60 (75,0)	11 (84,6)		120 (81,6)	44 (93,6)	
CTX S	25 (32,1)	2 (8,7)	0,031	53 (76,8)	17 (70,8)	0,589	78 (53,1)	19 (40,4)	0,180
R	53 (67,9)	21 (91,3)		16 (23,2)	7 (29,2)		69 (46,9)	28 (59,6)	
MEM S	47 (60,3)	7 (30,4)	0,017	63 (91,3)	24 (100)	0,333	110 (74,8)	31 (66,0)	0,261
R	31 (39,7)	16 (69,6)		6 (8,7)	0		37 (25,2)	16 (34,0)	
ETP S	37 (47,4)	1 (4,3)	≤0,001	62 (89,9)	23 (95,8)	0,675	99 (67,3)	24 (51,1)	0,056
R	41 (52,6)	22 (95,7)		7 (10,1)	1 (4,2)		48 (32,7)	23 (48,9)	
AMK S	51 (65,4)	9 (39,1)	0,031	50 (72,5)	18 (75,0)	1,000	101 (68,7)	27 (57,4)	0,162
R	27 (34,6)	14 (60,9)		19 (27,5)	6 (25,0)		46 (31,3)	20 (42,6)	
CT S	64 (82,1)	11 (47,8)	0,002	68 (98,6)	23 (95,8)	0,452	132 (89,8)	34 (72,3)	0,007
R	14 (17,9)	12 (52,2)		1 (1,4)	1 (4,2)		15 (10,2)	13 (27,7)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.23 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *ctxm-1*, *ctxm-2*, *ctxm-9* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	<i>ctxm-1</i>			<i>ctxm-2</i>			<i>ctxm-9</i>		
	Neg (n= 202) Sayı (%)	Poz (n= 138) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 326) Sayı (%)	Poz (n= 14) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 293) Sayı (%)	Poz (n= 47) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 162 (80,2)	41 (29,7)	≤0,001	199 (61,0)	4 (28,6)	0,023	181 (61,8)	22 (46,8)	0,056
	Poz 40 (19,8)	97 (70,3)		127 (39,0)	10 (71,4)		112 (38,2)	25 (53,2)	
AMC	S 15 (7,4)	36 (26,1)	≤0,001*	40 (12,3)	11 (78,6)	≤0,001*	40 (13,7)	11 (23,4)	0,069
	R 187 (92,6)	102 (73,9)		286 (87,7)	3 (21,4)		253 (86,3)	36 (76,6)	
TPZ	S 45 (22,3)	72 (52,2)	≤0,001*	105 (32,2)	12(85,7)	≤0,001*	103(35,2)	14 (29,89)	0,293
	R 157 (77,7)	66 (47,8)		221 (67,8)	2 (14,3)		190 (64,8)	33 (70,2)	
FEP	S 50 (24,8)	14 (10,1)	≤0,001	62 (19,0)	2 (14,3)	0,490	61 (20,8)	3 (6,4)	0,010
	R 152 (75,2)	124 (89,9)		264 (81,0)	12 (85,7)		232 (79,2)	44 (93,6)	
CAZ	S 73 (36,1)	83 (60,1)	≤0,001*	147 (45,1)	9 (64,3)	0,128	127 (43,3)	29 (61,7)	0,014*
	R 129 (63,9)	55 (39,9)		179 (54,9)	5 (35,7)		166 (56,7)	18 (38,3)	
CTX	S 19 (9,4)	78 (56,5)	≤0,001*	84 (25,8)	13(92,9)	≤0,001*	78 (26,6)	19(40,4)	0,041*
	R 183 (90,6)	60 (43,5)		242 (74,2)	1 (7,1)		215 (73,4)	28 (59,6)	
IPM	S 73 (36,1)	120(87,0)	≤0,001*	181(55,5)	12(85,7)	0,028*	149 (50,9)	44 (93,6)	≤0,001*
	R 129 (63,9)	18 (13,0)		145 (44,5)	2 (14,3)		144 (49,1)	3 (6,4)	
MEM	S 54 (26,7)	110 (79,7)	≤0,001*	152 (46,6)	12(85,7)	0,004*	133 (45,4)	31 (66,0)	0,007*
	R 148 (73,3)	28 (20,3)		174 (53,4)	2 (14,3)		160 (54,6)	16 (34,0)	
ETP	S 22 (10,9)	101 (73,2)	≤0,001*	110 (33,7)	13(92,9)	≤0,001*	99 (33,8)	24 (51,1)	0,018*
	R 180 (89,1)	37 (26,8)		216 (66,3)	1 (7,1)		194 (66,2)	23 (48,9)	
AMK	S 57 (28,2)	100 (72,5)	≤0,001*	147 (45,1)	10 (71,4)	0,048*	130 (44,4)	27 (57,4)	0,065
	R 145 (71,8)	38 (27,5)		179 (54,9)	4 (28,6)		163 (55,6)	20 (42,6)	
CT	S 155 (76,7)	123 (89,1)	0,004*	264 (81,0)	14 (100)	0,082	244 (83,3)	34 (72,3)	0,101
	R 47 (23,3)	15 (10,9)		62 (19,0)	0		49 (16,7)	13 (27,7)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

bla_{GES} direnç geni pozitifliğinin *E. coli* izolatlarında TPZ direnci ile doğru ilişkisi, enterobakteri genelinde CTX direnci ile ters orantıda ilişkisi sınırda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 Enterobakterilerde *ges* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		KP			EC			Genel		
		Neg (n=101) Sayı (%)	Poz (n=0) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=88) Sayı (%)	Poz (n=5) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=189) Sayı (%)	Poz (n=5) Sayı (%)	p Değeri
TPZ	S	35 (34,7)	-	-	58 (65,9)	1 (20,0)	0,058	93 (49,2)	1 (20,0)	0,370
	R	66 (65,3)	-	-	30 (34,1)	4 (80,0)		96 (50,8)	4 (80,0)	
CTX	S	27 (26,7)	-	-	65 (73,9)	5 (100)	0,328	92 (48,7)	5 (100)	0,059*
	R	74 (73,3)	-	-	23 (26,1)	0		97 (51,3)	0	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam, CTX: sefotaksim.

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

bla_{VIM} direnç geni pozitifliğinin nonfermentatif genelinde TPZ, FEP, CAZ, IPM, MEM ve AMK dirençleri ile doğru, bütün izolatlarda AMC, TPZ, CAZ, CTX, IPM, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile doğru, GSBL pozitifliği ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.25, Tablo 4.28).

bla_{AIM} direnç geni pozitifliğinin *E. coli* izolatlarında CAZ direnci ile doğru, enterobakteri genelinde ve bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile doğru orantıda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca bütün izolatlar AMC, CTX, IPM, MEM, ETP ve AMK dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.26, Tablo 4.28).

bla_{NDM} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae*'da GSBL pozitifliği ile ters, AMC, TPZ, CAZ, IPM, MEM ve ETP dirençleri ile doğru, *E. coli* izolatlarında CAZ ve CTX dirençleri ile doğru, GEN direnci ile ters, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ve GEN direnci ile ters, AMC, TPZ, CAZ, CTX, IPM, MEM ve ETP ile doğru, bütün incelenen izolatlarda TPZ, CAZ, CTX ve MEM dirençleri ile doğru, GEN ve AMK dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.27, Tablo 4.28)

Tablo 4.25 Non-fermentatiflerde *vim* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 56) Sayı (%)	Poz (n= 5) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 41) Sayı (%)	Poz (n= 44) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 97) Sayı (%)	Poz (n= 49) Sayı (%)	p Değeri
TPZ	S 22 (39,3)	1 (20,0)	0,641	-	-	-	22 (22,7)	1 (2,0)	0,001
	R 34 (60,7)	4 (80,0)		41 (100)	44 (100)		75 (77,3)	48 (98,0)	
FEP	S 24 (42,9)	0	0,147	5 (12,2)	5 (11,4)	1,000	29 (29,9)	5 (10,2)	0,007
	R 32 (57,1)	5 (100)		36 (87,8)	39 (88,6)		68 (70,1)	44 (89,8)	
CAZ	S 30 (53,6)	1 (20,0)	0,195	0	4 (9,1)	0,117	30 (30,9)	5 (10,2)	0,007
	R 26 (46,4)	4 (80,0)		41 (100)	40 (90,9)		67 (69,1)	44 (89,8)	
IPM	S 20 (35,7)	0	0,162	-	-	-	20 (20,6)	0	≤0,001
	R 36 (64,3)	5 (100)		41 (100)	44 (100)		77 (79,4)	49 (100)	
MEM	S 21 (37,5)	1 (20,0)	0,645	1 (2,4)	0	0,482	22 (22,7)	1 (2,0)	0,001
	R 35 (62,5)	4 (80,0)		40 (97,6)	44 (100)		75 (77,3)	48 (98,0)	
AMK	S 24 (42,9)	0	0,147	3 (7,3)	2 (4,5)	0,669	27 (27,8)	2 (4,1)	≤0,001
	R 32 (57,1)	5 (100)		38 (92,7)	42 (95,5)		70 (72,2)	47 (95,9)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.26 Enterobakterilerde *aim* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n= 99) Sayı (%)	Poz (n= 2) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 82) Sayı (%)	Poz (n= 11) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 181) Sayı (%)	Poz (n= 13) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 57 (57,6)	0	0,187	21 (25,6)	1 (9,1)	0,449	78 (43,1)	1 (7,7)	0,016
	Poz 42 (42,4)	2 (100)		61 (74,4)	10 (90,9)		103 (56,9)	12 (92,3)	
TPZ	S 33 (33,3)	2 (100)	0,118	53 (64,6)	6 (54,5)	0,523	86 (47,5)	8 (61,5)	0,396
	R 66 (66,7)	0		29 (35,4)	5 (45,5)		95 (52,5)	5 (38,5)	
CAZ	S 48 (48,5)	1 (50,0)	1,000	67 (81,7)	5 (45,5)	0,015	115 (63,5)	6 (46,2)	0,243
	R 51 (51,5)	1 (50,0)		15 (18,3)	6 (54,5)		66 (36,5)	7 (53,8)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, CAZ: seftazidim

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.27 Enterobakterilerde *ndm* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		KP			EC			Genel		
		Neg (n=81) Sayı (%)	Poz (n=20) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=91) Sayı (%)	Poz (n=2) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=172) Sayı (%)	Poz (n=22) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg	41 (50,6)	16 (80,0)	0,023*	21 (23,1)	1 (50,0)	0,419	62 (36,0)	17 (77,3)	≤0,001*
	Poz	40 (49,4)	4 (20,0)		70 (76,9)	1 (50,0)		110 (64,0)	5 (22,7)	
AMC	S	15 (18,5)	0	0,037	35 (38,5)	1 (50,0)	1,000	50 (29,1)	1 (4,5)	0,010
	R	66 (81,5)	20 (100)		56 (61,5)	1 (50,0)		122 (70,9)	21 (95,5)	
TPZ	S	35 (43,2)	0	≤0,001	58 (63,7)	1 (50,0)	1,000	93 (54,1)	1 (4,5)	≤0,001
	R	46 (56,8)	20 (100)		33 (36,3)	1 (50,0)		79 (45,9)	21 (95,5)	
CAZ	S	46 (56,8)	3 (15,0)	0,001	72 (79,1)	0	0,049	118 (68,6)	3 (13,6)	≤0,001
	R	35 (43,2)	17 (85,0)		19 (20,9)	2 (100)		54 (31,4)	19 (86,4)	
CTX	S	25 (30,9)	2 (10,0)	0,089	70 (76,9)	0	0,059	95 (55,2)	2 (9,1)	≤0,001
	R	56 (69,1)	18 (90,0)		21 (23,1)	2 (100)		77 (44,8)	20 (90,0)	
IPM	S	76 (93,8)	9 (45,0)	≤0,001	87 (95,6)	1 (50,0)	0,105	163 (94,8)	10 (45,5)	≤0,001
	R	5 (6,2)	11 (55,0)		4 (4,4)	1 (50,0)		9 (5,2)	12 (54,5)	
MEM	S	51 (63,0)	3 (15,0)	≤0,001	86 (94,5)	1 (50,0)	0,126	137 (79,7)	4 (18,2)	≤0,001
	R	30 (37,0)	17 (85,0)		5 (5,5)	1 (50,0)		35 (20,3)	18 (81,8)	
ETP	S	36 (44,4)	2 (10,0)	0,004	83 (91,2)	2 (100)	1,000	119 (69,2)	4 (18,2)	≤0,001
	R	45 (55,6)	18 (90,0)		8 (8,8)	0		53 (30,8)	18 (81,8)	
GEN	S	26 (32,1)	10 (50,0)	0,192	11 (12,1)	2 (100)	0,018*	37 (21,5)	12 (54,5)	0,003*
	R	55 (67,9)	10 (50,0)		80 (87,9)	0		135 (78,5)	10 (45,5)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, IPM:imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin,

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.28 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *vim*, *aim*, *ndm* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	<i>vim</i>			<i>aim</i>			<i>ndm</i>		
	Neg (n= 291) Sayı (%)	Poz (n= 49) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 327) Sayı (%)	Poz (n= 13) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 318) Sayı (%)	Poz (n= 22) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 160 (55,0)	43 (87,8)	≤0,001*	202 (61,8)	1 (7,7)	≤0,001	186 (58,5)	17 (77,3)	0,115
	Poz 131 (45,0)	6 (12,2)		125 (38,2)	12 (92,3)		132 (41,5)	5 (22,7)	
AMC	S 51 (17,5)	0	≤0,001	46 (14,1)	5 (38,5)	0,031*	50 (15,7)	1 (4,5)	0,221
	R 240 (82,5)	49 (100)		281 (85,9)	8 (61,5)		268 (84,3)	21 (95,5)	
TPZ	S 116 (39,9)	1 (2,0)	≤0,001	109 (33,3)	8 (61,5)	1,000	116 (36,5)	1 (4,5)	0,002
	R 175 (60,1)	48 (98,0)		218 (66,7)	5 (38,5)		202 (63,5)	21 (95,5)	
CAZ	S 151 (51,9)	5 (10,2)	≤0,001	150 (45,9)	6 (46,2)	0,601	153 (48,1)	3 (13,6)	0,002
	R 140 (48,1)	44 (89,8)		177 (54,1)	7 (53,8)		165 (51,9)	19 (86,4)	
CTX	S 97 (33,3)	0	≤0,001	89 (27,2)	8 (61,5)	0,012*	95 (29,9)	2 (9,1)	0,048
	R 194 (66,7)	49 (100)		238 (72,8)	5 (38,5)		223 (70,1)	20 (90,9)	
IPM	S 193 (66,3)	0	≤0,001	181 (55,4)	12 (92,3)	0,009*	183 (57,5)	10 (45,5)	0,276
	R 98 (33,7)	49 (100)		146 (44,6)	1 (7,7)		135 (42,5)	12 (54,5)	
MEM	S 163 (56,0)	1 (2,0)	≤0,001	152 (46,5)	12 (92,3)	0,001*	160 (50,3)	4 (18,2)	0,004
	R 128 (44,0)	48 (98,0)		175 (53,5)	1 (7,7)		158 (49,7)	18 (81,8)	
ETP	S 123 (42,3)	0	≤0,001	111 (33,9)	12 (92,3)	≤0,001*	119 (37,4)	4 (18,2)	0,106
	R 168 (57,7)	49 (100)		216 (66,1)	1 (7,7)		199 (62,6)	18 (81,8)	
GEN	S 61 (21,0)	6 (12,2)	0,178	63 (19,3)	4 (30,8)	0,295	55 (17,3)	12 (54,5)	≤0,001*
	R 230 (79,0)	43 (87,8)		264 (80,7)	9 (69,2)		263 (82,7)	10 (45,5)	
AMK	S 155 (53,3)	2 (4,1)	≤0,001	147 (45,0)	10 (76,9)	0,043*	141 (44,3)	16 (72,7)	0,014*
	R 136 (46,7)	47 (95,9)		180 (55,0)	3 (23,1)		177 (55,7)	6 (27,3)	
CT	S 244 (83,8)	34 (69,4)	0,026	265 (81,0)	13 (100)	0,137	260 (81,8)	18 (81,8)	1,000
	R 47 (16,2)	15 (30,6)		62 (19,0)	0		58 (18,2)	4 (18,2)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

bla_{CTT} direnç geni pozitifliğinin *E. coli* izolatlarında GSBL pozitifliği ile ters, IPM, MEM ve ETP dirençleri ile, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ile ters, IPM direnci ile doğru, bütün izolatlarda CAZ ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.29, Tablo 4.30)

Tablo 4.29 Enterobakterilerde *cit* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=97) Sayı (%)	Poz (n=4) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=77) Sayı (%)	Poz (n=16) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=174) Sayı (%)	Poz (n=20) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg	53 (54,6)	0,130	13 (16,9)	9 (56,3)	0,002*	66 (37,9)	13 (65,0)	0,029*
	Poz	44 (45,4)		64 (83,1)	7 (43,8)		108 (62,1)	7 (35,0)	
IPM	S	82 (84,5)	0,504	76 (98,7)	12 (75,0)	0,003	158 (90,8)	15 (75,0)	0,048
	R	15 (15,5)		1 (1,3)	4 (25,0)		16 (9,2)	5 (25,0)	
MEM	S	53 (54,6)	0,336	76 (98,7)	11 (68,8)	≤0,001	129 (74,1)	12 (60,0)	0,191
	R	44 (45,4)		1 (1,3)	5 (31,3)		45 (25,9)	8 (40,0)	
ETP	S	37 (38,1)	1,000	74 (96,1)	11 (68,8)	0,003	111 (63,8)	12 (60,0)	0,808
	R	60 (61,9)		3 (3,9)	5 (31,3)		63 (36,2)	8 (40,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz tazobaktam, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4. 30 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *cit* direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	<i>cit</i>		
		Neg (n= 320) Sayı (%)	Poz (n= 20) Sayı (%)
CAZ	S	142 (44,4)	14 (70,0)
	R	178 (55,6)	6 (30,0)
ETP	S	111 (34,7)	12 (60,0)
	R	209 (65,3)	8 (40,0)

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, CAZ: seftazidim, ETP: ertapenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

*bla*_{OXA-23 like} direnç geni pozitifliğinin *A. baumannii* izolatlarında FEP direnci ile doğru, nonfermentatiflerde GSBL pozitifliği ile ters, TPZ, FEP, CAZ, IPM, MEM, AMK ve CT dirençleri ile doğru, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile ters, AMC, TPZ, FEP, CXM, CAZ, CTX, IPM, MEM, ETP, GEN, AMK ve CT dirençleri ile doğru orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4. 31, Tablo 4. 35).

*bla*_{OXA-48 like} direnç geni pozitifliğinin *K. pneumoniae*'da GSBL pozitifliği ile ters, TPZ, AMK, ETP ve CT dirençleri ile doğru, *E. coli*'de CAZ ve ETP dirençleri ile doğru, GEN direnci ile ters, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ile ters, AMC,

TPZ, CXM, CAZ, CTX, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile doğru, *P. aeruginosa*'da IPM direnci ile doğru, *A. baumannii*'de CT direnci ile doğru, nonfermentatif genelinde GSBL pozitifliği ve CT direnci ile doğru, IPM direnci ile ters, incelenen bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile ters, AMC, TPZ, CXM, CAZ, CTX, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile doğru orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4. 32, Tablo 4.33, Tablo 4.35).

*bla*_{OXA-51} like direnç geni pozitifliğinin nonfermentatif genelinde GSBL pozitifliği ile ters, TPZ, FEP, CAZ, IPM, MEM, AMK ve CT dirençleri ile doğru, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile ters, AMC, TPZ, FEP (sınırdı), CXM, CAZ, CTX, IPM, MEM, ETP, GEN, AMK ve CT dirençleri ile doğru orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (Tablo 4. 34, Tablo 4.35)

Tablo 4.31 Non-fermentatiflerde *oxa-23* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 61) Sayı (%)	Poz (n= 0) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 11) Sayı (%)	Poz (n= 74) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 72) Sayı (%)	Poz (n= 74) Sayı (%)	p Değeri
GSBL									
Neg	44 (72,1)	-	-	11 (100)	69 (93,2)	1,000	55 (76,4)	69 (93,2)	0,005*
Poz	17 (27,9)	-		0	5 (6,8)		17 (23,6)	5 (6,8)	
TPZ									
S	23 (37,7)	-	-	-	-	-	23 (31,9)	0	≤0,001
R	38 (62,3)	-		11 (100)	74 (100)		49 (68,1)	74 (100)	
FEP									
S	24 (39,3)	-	-	5 (45,5)	5 (6,8)	0,003	29 (40,3)	5 (6,8)	≤0,001
R	37 (60,7)	-		6 (54,5)	69 (93,2)		43 (59,7)	69 (93,2)	
CAZ									
S	31 (50,8)	-	-	0	4 (5,4)	1,000	31 (43,1)	4 (5,4)	≤0,001
R	30 (49,2)	-		11 (100)	70 (94,6)		41 (56,9)	70 (94,6)	
IPM									
S	20 (32,8)	-	-	-	-	-	20 (27,8)	0	≤0,001
R	41 (67,2)	-		11 (100)	74 (100)		52 (72,2)	74 (100)	
MEM									
S	22 (36,1)	-	-	0	1 (1,4)	1,000	22 (30,6)	1 (1,4)	≤0,001
R	39 (63,9)	-		11 (100)	73 (98,6)		50 (69,4)	73 (98,6)	
AMK									
S	24 (39,3)	-	-	1 (9,1)	4 (5,4)	0,509	25 (34,7)	4 (5,4)	≤0,001
R	37 (60,7)	-		10 (90,9)	70 (94,6)		47 (65,3)	70 (94,6)	
CT									
S	53 (86,9)	-	-	8 (72,7)	51 (68,9)	1,000	61 (84,7)	51 (68,9)	0,031
R	8 (13,1)	-		3 (27,3)	23 (31,1)		11 (15,3)	23 (31,1)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırdı anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.32 Enterobakterilerde *oxa-48* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		KP			EC			Genel		
		Neg (n=31) Sayı (%)	Poz (n=70) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=87) Sayı (%)	Poz (n=6) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=118) Sayı (%)	Poz (n=76) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg	11 (35,5)	46 (65,7)	0,008*	19 (21,8)	3 (50,0)	0,142	30 (25,4)	49 (64,5)	≤0,001*
	Poz	20 (64,5)	24 (34,3)		68 (78,2)	3 (50,0)		88 (74,6)	27 (35,5)	
AMC	S	8 (25,8)	7 (10,0)	0,065	34 (39,1)	2 (33,3)	1,000	42 (35,6)	9 (11,8)	≤0,001
	R	23 (74,2)	63 (90,0)		53 (60,9)	4 (66,7)		76 (64,4)	67 (88,2)	
TPZ	S	18 (58,1)	17 (24,3)	0,001	57 (65,5)	2 (33,3)	0,187	75 (63,6)	19 (25,0)	≤0,001
	R	13 (41,9)	53 (75,7)		30 (34,5)	4 (66,7)		43 (36,4)	57 (75,0)	
CXM	S	0	1 (1,4)	1,000	12 (13,8)	1 (16,7)	1,000	12 (10,2)	2 (2,6)	0,052
	R	31 (100)	69 (98,6)		75 (86,2)	5 (83,3)		106 (89,8)	74 (97,4)	
CAZ	S	17 (54,8)	32 (45,7)	0,518	70 (80,5)	2 (33,3)	0,022	87 (73,7)	34 (44,7)	≤0,001
	R	14 (45,2)	38 (54,3)		17 (19,5)	4 (66,7)		31 (26,3)	42 (55,3)	
CTX	S	12 (38,7)	15 (21,4)	0,089	65 (74,7)	5 (83,3)	1,000	77 (65,3)	20 (26,3)	≤0,001
	R	19 (61,3)	55 (78,6)		22 (25,3)	1 (16,7)		41 (34,7)	56 (73,7)	
MEM	S	21 (67,7)	33 (47,1)	0,083	82 (94,3)	5 (83,3)	0,338	103 (87,3)	38 (50,0)	≤0,001
	R	10 (32,3)	37 (52,9)		5 (5,7)	1 (16,7)		15 (12,7)	38 (50,0)	
ETP	S	17 (54,8)	21 (30,0)	0,026	82 (94,3)	3 (50,0)	0,008	99 (83,9)	24 (31,6)	≤0,001
	R	14 (45,2)	49 (70,0)		5 (5,7)	3 (50,0)		19 (16,1)	52 (68,4)	
GEN	S	15 (48,4)	21 (30,0)	0,114	9 (10,3)	4 (66,7)	0,003*	24 (20,3)	25 (32,9)	0,063
	R	16 (51,6)	49 (70,0)		78 (89,7)	2 (33,3)		94 (79,7)	51 (67,1)	
AMK	S	27 (87,1)	33 (47,1)	≤0,001	64 (73,6)	4 (66,7)	0,658	91 (77,1)	37 (48,7)	≤0,001
	R	4 (12,9)	37 (52,9)		23 (26,4)	2 (33,3)		27 (22,9)	39 (51,3)	
CT	S	30 (96,8)	45 (64,3)	≤0,001	85 (97,7)	6 (100)	1,000	115 (97,5)	51 (67,1)	≤0,001
	R	1 (3,2)	25 (35,7)		2 (2,3)	0		3 (2,5)	25 (32,9)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.33 Non-fermentatiflerde *oxa-48* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 15) Sayı (%)	Poz (n= 46) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 57) Sayı (%)	Poz (n= 28) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 72) Sayı (%)	Poz (n= 74) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 12 (80,0)	32 (69,6)	0,524	54 (94,7)	26 (92,9)	1,000	66 (91,7)	58 (78,4)	0,036
	Poz 3 (20,0)	14 (30,4)		3 (5,3)	2 (7,1)		6 (8,3)	16 (21,6)	
IPM	S 10 (66,7)	12 (26,1)	0,011	1 (1,8)	0	1,000	1 (1,4)	19 (25,7)	≤0,001*
	R 5 (33,3)	34 (73,9)		56 (98,2)	28 (100)		71 (98,6)	55 (74,3)	
CT	S 15 (100)	38 (82,6)	0,182	48 (84,2)	11 (39,3)	≤0,001	63 (87,5)	49 (66,2)	0,003
	R 0	8 (17,4)		9 (15,8)	17 (60,7)		9 (12,5)	25 (33,8)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, IPM: imipenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.34 Non-fermentatiflerde *oxa-51* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	PA			AB			Genel		
	Neg (n= 59) Sayı (%)	Poz (n= 2) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=0) Sayı (%)	Poz (n=85) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 59) Sayı (%)	Poz (n= 87) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 43 (72,9)	1 (50,0)	0,483	-	80 (94,1)	-	43 (72,9)	81 (93,1)	0,002*
	Poz 16 (27,1)	1 (50,0)		-	5 (5,9)		16 (27,1)	6 (6,9)	
TPZ	S 22 (37,3)	1 (50,0)	1,000	-	0	-	22 (37,3)	1 (1,1)	≤0,001
	R 37 (62,7)	1 (50,0)		-	85 (100)		37 (62,7)	86 (98,9)	
FEP	S 23 (39,0)	1 (50,0)	1,000	-	10 (11,8)	-	23 (39,0)	11 (12,6)	≤0,001
	R 36 (61,0)	1 (50,0)		-	75 (88,2)		36 (61,0)	76 (87,4)	
CAZ	S 30 (50,8)	1 (50,0)	1,000	-	4 (4,7)	-	30 (50,8)	5 (5,7)	≤0,001
	R 29 (49,2)	1 (50,0)		-	81 (95,3)		29 (49,2)	82 (94,3)	
IPM	S 20 (33,9)	0	1,000	-	0	-	20 (33,9)	0	≤0,001
	R 39 (66,1)	2 (100)		-	85 (100)		39 (66,1)	87 (100)	
MEM	S 22 (37,3)	0	0,531	-	1 (1,2)	-	22 (37,3)	1 (1,1)	≤0,001
	R 37 (62,7)	2 (100)		-	84 (98,8)		37 (62,7)	86 (98,9)	
AMK	S 23 (39,0)	1 (50,0)	1,000	-	5 (5,9)	-	23 (39,0)	6 (6,9)	≤0,001
	R 36 (61,0)	1 (50,0)		-	80 (94,1)		36 (61,0)	81 (93,1)	
CT	S 52 (88,1)	1 (50,0)	0,247	-	59 (69,4)	-	52 (88,1)	60 (69,0)	0,009
	R 7 (11,9)	1 (50,0)		-	26 (30,6)		7 (11,9)	27 (31,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.35 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *oxa-23*, *oxa-48*, *oxa-51* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	<i>oxa-23</i>			<i>oxa-48</i>			<i>oxa-51</i>		
	Neg (n= 266) Sayı (%)	Poz (n= 74) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 190) Sayı (%)	Poz (n= 150) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 59) Sayı (%)	Poz (n= 87) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg 134 (50,4)	69 (93,2)	≤0,001*	96 (50,5)	107 (71,3)	≤0,001*	122 (48,2)	81 (93,1)	≤0,001*
	Poz 132 (49,6)	5 (6,8)		94 (49,5)	43 (28,7)		131 (51,8)	6 (6,9)	
AMC	S 51 (19,2)	0	≤0,001	42 (22,1)	9 (6,0)	≤0,001	51 (20,2)	0	≤0,001
	R 215 (80,8)	74 (100)		148 (77,9)	141 (94,0)		202 (79,8)	87 (100)	
TPZ	S 117 (44,0)	0	≤0,001	83 (43,7)	34 (22,79)	≤0,001	116 (45,8)	1 (1,1)	≤0,001
	R 149 (56,0)	74 (100)		107 (56,3)	116 (77,3)		137 (54,2)	86 (98,9)	
FEP	S 59 (22,2)	5 (6,8)	0,001	36 (18,9)	28 (18,7)	0,531	53 (20,9)	11 (12,6)	0,057
	R 207 (77,8)	69 (93,2)		154 (81,1)	122 (81,3)		200 (79,1)	76 (87,4)	
CXM	S 14 (5,3)	0	0,030	12 (6,3)	2 (1,3)	0,018	14 (5,5)	0	0,015
	R 252 (94,7)	74 (100)		178 (93,7)	148 (98,7)		239 (94,5)	87 (100)	
CAZ	S 152 (57,1)	4 (5,4)	≤0,001	100 (52,6)	56 (37,3)	0,003	151 (59,7)	5 (5,7)	≤0,001
	R 114 (42,9)	70 (94,6)		90 (47,4)	94 (62,79)		102 (40,3)	82 (94,3)	
CTX	S 97 (36,5)	0	≤0,001	77 (40,5)	20 (13,3)	≤0,001	97 (38,3)	0	≤0,001
	R 169 (63,5)	74 (100)		113 (59,5)	130 (86,7)		156 (61,7)	87 (100)	
IPM	S 193 (72,6)	0	≤0,001	109 (57,4)	84 (56,0)	0,443	193 (76,3)	0	≤0,001
	R 73 (27,4)	74 (100)		81 (42,6)	66 (44,0)		60 (23,7)	87 (100)	
MEM	S 163 (61,3)	1 (1,4)	≤0,001	114 (60,0)	50 (33,3)	≤0,001	163 (64,4)	1 (1,1)	≤0,001
	R 103 (38,7)	73 (98,6)		76 (40,0)	100 (66,7)		90 (35,6)	86 (98,9)	
ETP	S 123 (46,2)	0	≤0,001	99 (52,1)	24 (16,0)	≤0,001	123 (48,6)	0	≤0,001
	R 143 (53,8)	74 (100)		91 (47,9)	126 (84,0)		130 (51,4)	87 (100)	
GEN	S 61 (22,9)	6 (8,1)	0,002	35 (18,4)	32 (21,3)	0,296	58 (22,9)	9 (10,3)	0,006
	R 205 (77,1)	68 (91,9)		155 (81,6)	118 (78,7)		195 (77,1)	78 (89,7)	
AMK	S 153 (57,5)	4 (5,4)	≤0,001	102 (53,7)	55 (36,7)	0,002	151 (59,7)	6 (6,9)	≤0,001
	R 113 (42,5)	70 (94,6)		88 (46,3)	95 (63,3)		102 (40,3)	81 (93,1)	
CT	S 227 (85,3)	51 (68,9)	0,002	178 (93,7)	100 (66,7)	≤0,001	218 (86,2)	60 (69,0)	0,001
	R 39 (14,7)	23 (31,1)		12 (6,3)	50 (33,3)		35 (13,8)	27 (31,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, FEP: sefepim, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

*bla*_{OXA-24 like} direnç geni pozitifliği bütün izolatlarda IPM direnci ile doğru orantıda ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4. 36)

Tablo 4.36 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *oxa-24* direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		<i>oxa-24</i>		p ² Değeri
		Neg (n= 337) Sayı (%)	Poz (n= 4) Sayı (%)	
IPM	S	193(57,4)	0	0,034
	R	143(42,6)	4 (100)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, IPM: imipenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

npmA direnç geni pozitifliği incelenen 340 izolatta AMC, CTX, IPM, MEM ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.38)

rmtF direnç geni pozitifliği *E. coli* izolatlarında TPZ ve AMK dirençleri ile, enterobakteri genelinde AMK direnci ile doğru, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile doğru, MEM ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4. 37, Tablo 4.38)

rmtB direnç geni pozitifliği bütün izolatlarda IPM direnci ile ters orantıda ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.38)

Tablo 4.37 Enterobakterilerde *rmtF* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		KP			EC			Genel		
		Neg (n= 101) Sayı (%)	Poz (n= 0) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 88) Sayı (%)	Poz (n= 5) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 189) Sayı (%)	Poz (n= 5) Sayı (%)	p Değeri
TPZ	S	35 (34,7)	-	-	58 (65,9)	1 (20,0)	0,058	93 (49,2)	1 (20,0)	0,370
	R	66 (65,3)	-		30 (34,1)	4 (80,0)		96 (50,8)	4 (80,0)	
AMK	S	60 (59,4)	-	-	67 (76,1)	1 (20,0)	0,018	127 (67,2)	1 (20,0)	0,047
	R	41 (40,6)	-		21 (23,9)	4 (80,0)		62 (32,8)	4 (80,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.38 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *npmA*, *rmtF* ve *rmtB* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	npmA			rmtF			rmtB			
	Neg (n= 334) Sayı (%)	Poz (n= 6) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 335) Sayı (%)	Poz (n= 5) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 329) Sayı (%)	Poz (n= 11) Sayı (%)	p Değeri	
GSBL	Neg	201 (60,2)	2 (33,3)	0,225	203(60,6)	0	0,010	199 (60,5)	4 (36,4)	0,126
	Poz	133 (39,8)	4 (66,7)		132(39,4)	5(100)		130 (39,5)	7 (63,6)	
AMC	S	48 (14,4)	3 (50,0)	0,046*	50 (14,9)	1 (20,0)	0,559	48 (14,6)	3 (27,3)	0,219
	R	286 (85,6)	3 (50,0)		285 (85,1)	4 (80,0)		281 (85,4)	8 (72,7)	
TPZ	S	113 (33,8)	4 (66,7)	0,187	117(34,5)	0	1,000	111 (33,7)	6 (54,5)	0,198
	R	221 (66,2)	2 (33,3)		222(65,5)	5(100)		218 (66,3)	5 (45,5)	
CXM	S	13 (3,9)	1 (16,7)	0,224	14 (4,2)	0	1,000	14 (4,3)	0	1,000
	R	321 (96,1)	5 (83,3)		321(95,8)	5(100)		315 (95,7)	11 (100)	
CTX	S	93 (27,8)	4 (66,7)	0,058*	95 (28,4)	2 (40,0)	0,626	93 (28,3)	4 (36,4)	0,516
	R	241(72,2)	2 (33,3)		240 (71,6)	3 (60,0)		236 (71,7)	7 (63,6)	
IPM	S	187 (56,0)	6 (100)	0,038*	189(56,4)	4 (80,0)	0,394	182 (55,3)	11 (100)	0,003*
	R	147 (44,0)	0		146(43,6)	1 (20,0)		147 (44,7)	0	
MEM	S	158 (47,3)	6 (100)	0,012*	159(47,5)	5(100)	0,025*	156 (47,4)	8 (72,7)	0,128
	R	176 (52,7)	0		176(52,5)	0		173 (52,6)	3 (27,3)	
ETP	S	117 (35,0)	6 (100)	0,002*	118(35,2)	5(100)	0,006*	116 (35,3)	7 (63,6)	0,106
	R	217 (65,0)	0		217(64,8)	0		213 (64,7)	4 (36,4)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CXM: sefuroksim,, CTX: sefotaksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem.

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

rmtC direnç geni pozitifliği *K. pneumoniae*'da FEP direnci ile ters, *E. coli*'de FEP ve CXM dirençleri ile ters, CAZ ve AMK dirençleri ile doğru, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ve AMK direnci ile doğru, FEP ve CXM dirençleri ile ters, bütün izolatlarda GSBL pozitifliği ile doğru, TPZ, FEP, CXM, IPM, MEM ve ETP dirençleri ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.39, Tablo 4.41)

rmtH direnç geni pozitifliği *K. pneumoniae*'da CAZ, GEN ve AMK dirençleri ile doğru, enterobakteri genelinde GSBL pozitifliği ile ters, AMC, TPZ, CAZ, CTX, MEM, ETP, AMK ve CT dirençleri ile doğru, bütün izolatlarda FEP ve IPm dirençleri ile doğru orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.40, Tablo 4.41)

Tablo 4.39 Enterobakterilerde *rmtC* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=98) Sayı (%)	Poz (n=3) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=86) Sayı (%)	Poz (n=7) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=184) Sayı (%)	Poz (n=10) Sayı (%)	p Değeri
GSBL									
Neg	57 (58,2)	0	0,079	21 (24,4)	1 (14,3)	1,000	78 (42,4)	1 (10,0)	0,050
Poz	41 (41,8)	3 (100)		65 (75,6)	6 (85,7)		106 (57,6)	9 (90,0)	
FEP									
S	6 (6,1)	2 (66,7)	0,016*	18 (20,9)	4 (57,1)	0,052*	24 (13,0)	6 (60,0)	0,001*
R	92 (93,9)	1 (33,3)		68 (79,1)	3 (42,9)		160 (87,0)	4 (40,0)	
CXM									
S	1 (1,0)	0	1,000	10 (11,6)	3 (42,9)	0,054*	11 (6,0)	3 (30,0)	0,027*
R	97 (99,0)	3 (100)		76 (88,4)	4 (57,1)		173 (94,0)	7 (70,0)	
CAZ									
S	47 (48,0)	2 (66,7)	0,610	69 (80,2)	3 (42,9)	0,044	116 (63,0)	5 (50,0)	0,507
R	51 (52,0)	1 (33,3)		17 (19,8)	4 (57,1)		68 (37,0)	5 (50,0)	
AMK									
S	58 (59,2)	2 (66,7)	1,000	68 (79,1)	0	≤0,001	126 (68,5)	2 (20,0)	0,003
R	40 (40,8)	1 (33,3)		18 (20,9)	7 (100)		58 (31,5)	8 (80,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, FEP: sefepim, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4.40 Enterobakterilerde *rmtH* direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel		
	Neg (n=74) Sayı (%)	Poz (n=27) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n=93) Sayı (%)	Poz (n=0) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n=167) Sayı (%)	Poz (n=27) Sayı (%)	p Değeri
GSBL									
Neg	41 (55,4)	16 (59,3)	0,822	22 (23,7)	-	-	63 (37,7)	16 (59,3)	0,056*
Poz	33 (44,6)	11 (40,7)		71 (76,3)	-		104 (62,3)	11 (40,7)	
AMC									
S	14 (18,9)	1 (3,7)	0,064	36 (38,7)	-	-	50 (29,9)	1 (3,7)	0,002
R	60 (81,1)	26 (96,3)		57 (61,3)	-		117 (70,1)	26 (96,3)	
TPZ									
S	27 (36,5)	8 (29,6)	0,639	59 (63,4)	-	-	86 (51,5)	8 (29,6)	0,039
R	47 (63,5)	19 (70,4)		34 (36,6)	-		81 (48,5)	19 (70,4)	
CAZ									
S	41 (55,4)	8 (29,6)	0,026	72 (77,4)	-	-	113 (67,7)	8 (29,6)	≤0,001
R	33 (44,6)	19 (70,4)		21 (22,6)	-		54 (32,3)	19 (70,4)	
CTX									
S	21 (28,4)	6 (22,2)	0,618	70 (75,3)	-	-	91 (54,5)	6 (22,2)	0,003
R	53 (71,6)	21 (77,8)		23 (24,7)	-		76 (54,5)	21 (77,8)	
MEM									
S	44 (59,5)	10 (37,0)	0,070	87 (93,5)	-	-	131 (78,4)	10 (37,0)	≤0,001
R	30 (40,5)	17 (63,0)		6 (6,5)	-		36 (21,6)	17 (63,0)	
ETP									
S	29 (39,2)	9 (33,3)	0,649	85 (91,4)	-	-	114 (68,3)	9 (33,3)	0,001
R	45 (60,8)	18 (66,7)		8 (8,6)	-		53 (31,7)	18 (66,7)	
GEN									
S	31 (41,9)	5 (18,5)	0,036	13 (14,0)	-	-	44 (26,3)	5 (18,5)	0,479
R	43 (58,1)	22 (81,5)		80 (86,0)	-		123 (73,7)	22 (81,5)	
AMK									
S	50 (67,6)	10 (37,0)	0,011	68 (73,1)	-	-	118 (70,7)	10 (37,0)	0,002
R	24 (32,4)	17 (63,0)		25 (26,9)	-		49 (29,3)	17 (63,0)	
CT									
S	58 (78,4)	17 (63,0)	0,130	91 (97,8)	-	-	149 (89,2)	17 (63,0)	0,001
R	16 (21,6)	10 (37,0)		2 (2,2)	-		18 (10,8)	10 (37,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Tablo 4. 41 Toplam 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde *rmtC*, *rmtH* direnç genlerinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		<i>rmtC</i>			<i>rmtH</i>		
		Neg (n= 330) Sayı (%)	Poz (n= 10) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 313) Sayı (%)	Poz (n= 27) Sayı (%)	p Değeri
GSBL	Neg	202 (61,2)	1 (10,0)	0,002	187(59,7)	16 (59,3)	1,000
	Poz	128 (38,8)	9 (90,0)		126(40,3)	11 (40,7)	
TPZ	S	110(33,3)	7 (70,0)	0,036*	109(34,8)	8 (29,6)	0,676
	R	220(66,7)	3 (30,0)		204(65,2)	19 (70,4)	
FEP	S	58 (17,6)	6 (60,0)	0,004*	63 (20,1)	1 (3,7)	0,038
	R	272(82,4)	4 (40,0)		250(79,9)	26 (96,3)	
CXM	S	11 (3,3)	3 (30,0)	0,006*	14 (4,5)	0	0,614
	R	319(96,7)	7 (70,0)		299(95,5)	27(100)	
IPM	S	183(55,5)	10(100)	0,006*	172(55,0)	21 (77,8)	0,025
	R	147(44,5)	0		141(45,0)	6 (22,2)	
MEM	S	154(46,7)	10(100)	0,001*	154(49,2)	10 (37,0)	0,237
	R	176(53,3)	0		159(50,8)	17 (63,0)	
ETP	S	115(34,8)	8 (80,0)	0,005*	114(36,4)	9 (33,3)	0,837
	R	215(65,2)	2 (20,0)		199(63,6)	18 (66,7)	
CT	S	268 (81,2)	10 (100)	0,218	261 (83,4)	17 (63,0)	0,016
	R	62 (18,8)	0		52 (16,6)	10 (37,0)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, TPZ: piperasilin tazobaktam, CXM: sefuroksim, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

16S rRNA metiltransferaz/karbapenemaz direnç geni pozitifliği *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ, MEM, GEN ve AMK dirençleri ile doğru; *E. coli* izolatlarında CAZ direnci ile doğru, GEN direnci ile ters; enterobakteri genelinde TPZ, CAZ, CTX, MEM, ETP ve AMK dirençleri ile doğru; bütün izolatlarda CAZ direnci ile doğru, IPM direnci ile ters orantıda ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.42, Tablo 4.43).

Tablo 4.42 Enterobakterilerde 16S rRNA metiltransferaz/karbapenemaz direnç geni pozitifliğinin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹	KP			EC			Genel			
	Neg (n= 72) Sayı (%)	Poz (n= 29) Sayı (%)	p ² Değeri	Neg (n= 90) Sayı (%)	Poz (n= 3) Sayı (%)	p Değeri	Neg (n= 162) Sayı (%)	Poz (n= 32) Sayı (%)	p Değeri	
TPZ	S	29 (40,3)	6 (20,7)	0,069	57 (63,3)	2 (66,7)	0,069	86 (53,1)	8 (25,0)	0,004
	R	43 (59,7)	23 (79,3)		33 (36,7)	1 (33,3)		76 (46,9)	24 (75,0)	
CAZ	S	40 (55,6)	9 (31,0)	0,030	72 (80,0)	0	0,010	112 (69,1)	9 (28,1)	≤0,001
	R	32 (44,4)	20 (69,0)		18 (20,0)	3 (100)		50 (30,9)	23 (71,9)	
CTX	S	21 (29,2)	6 (20,7)	0,462	68 (75,6)	2 (66,7)	1,000	89 (54,9)	8 (25,0)	0,003
	R	51 (70,8)	23 (79,3)		22 (24,4)	1 (33,3)		73 (45,1)	24 (75,0)	
MEM	S	44 (61,1)	10 (34,5)	0,027	84 (93,3)	3 (100)	1,000	128 (79,0)	13 (40,6)	≤0,001
	R	28 (38,9)	19 (65,5)		6 (6,7)	0		34 (21,0)	19 (59,4)	
ETP	S	30 (41,7)	8 (27,6)	0,257	82 (91,1)	3 (100)	1,000	112 (69,1)	11 (34,4)	≤0,001
	R	42 (58,3)	21 (72,4)		8 (8,9)	0		50 (30,9)	21 (65,6)	
GEN	S	31 (43,1)	5 (17,2)	0,021	11 (12,2)	2 (66,7)	0,050*	42 (25,9)	7 (21,9)	0,824
	R	41 (56,9)	24 (82,8)		79 (87,8)	1 (33,3)		120 (74,1)	25 (78,1)	
AMK	S	51 (70,8)	9 (31,0)	≤0,001	66 (73,3)	2 (66,7)	1,000	117 (72,2)	11 (34,4)	≤0,001
	R	21 (29,2)	20 (69,0)		24 (26,7)	1 (33,3)		45 (27,8)	21 (65,6)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, TPZ: piperasilin tazobaktam,, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Toplam 4.43 340 bakteri bir arada değerlendirildiğinde 16S rRNA metiltransferaz/karbapenemaz direnç geninin ADT sonuçları ile ilişkisi

ADT ¹		16S rRNA metiltransferaz - Karbapenemaz		
		Neg (n=308) Sayı (%)	Poz (n=32) Sayı (%)	p ² Değeri
CAZ	S	147 (47,7)	9 (28,1)	0,040
	R	161 (52,3)	23 (71,9)	
IPM	S	167 (54,2)	26 (81,2)	0,004*
	R	141 (45,8)	6 (18,8)	

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, Neg: negatif test sonucu, Poz: pozitif test sonucu, S: Duyarlı, R: Dirençli, CAZ: seftazidim, IPM: imipenem

²Fisher Exact Ki Kare testi; p≤0,05: istatistiksel olarak anlamlı, 0,05<p<0,06: sınırda anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı derecede ters orantılı

Antibiyotik direnç riskinin direnç genleri ile ilişkisini değerlendirdiğimiz Logistik Regresyon Analizinin sonuçlarına göre; GSBL pozitiflik riskini *E. coli* izolatlarında *ctxm-1*, enterobakteri genelinde *ctxm-1*, *aim* ve *rmtC* ve incelediğimiz toplam 340 bakteri izolatında *ctxm-1* ve *rmtC* genleri artırırken, *E. coli*'de *cit*, *K. pneumoniae*'da *ndm*, *oxa-48 like*, enterobakteri genelinde *cit*, *ndm*, *oxa-48 like* ve bütün izolatlarımızda *ndm*, *cit* ve *oxa-51 like* genlerinin ise azalttığı belirlendi.

Sefepim direnç riskini *E. coli*'de *ctxm-1*, *K. pneumoniae* ve enterobakteri genelinde *ctxm-1* ve *ctxm-9* genleri, *A. baumannii* izolatlarında ve nonfermentatiflerin genelinde *oxa-23 like* genleri, bütün izolatlarda ise *ctxm-1*, *ctxm-9* ve *oxa-23 like* genleri artırırken; *K. pneumoniae*'da *oxa-48 like*, enterobakteri genelinde ve bütün izolatlarda *rmtC* genlerinin azalttığı görüldü.

Sefuroksim direnç riskini artıran genlerin, *E. coli*'de *oxa-1 like*, enterobakteri genelinde *ctxm-1* ve *oxa-48 like* genleri olduğu; bütün izolatlarda ise *rmtC* genini azalttığı belirlendi.

Seftazidim direnç riskini *E. coli*'de *aim*, *oxa-48 like* ve *rmtC*, *K. pneumoniae*'da *oxa-1 like*, *ctxm-9* ve *ndm*, enterobakteri genelinde *tem*, *ndm* ve *oxa-48 like*, nonfermentatif genelinde *oxa-51 like* ve bütün izolatlarda *oxa-1 like*, *ndm*, *oxa-48 like* ve *oxa-51 like* genlerinin artırdığı; *P. aeruginosa* ve nonfermentatiflerin genelinde ise *oxa-1 like* geninin azalttığı belirlendi.

Sefotaksim direnç riskini *E. coli*'de *oxa-1 like* ve *cit*, enterobakteri genelinde *ndm* ve *oxa-48 like*, bütün izolatlarda *shv*, *ndm* ve *oxa-48 like* genlerinin artırdığı, *K. pneumoniae*'da *ctxm-1*, enterobakteri genelinde *tem* ve bütün izolatlarda ise *tem*, *ctxm-1* ve *npmA* genlerinin azalttığı görüldü.

Amoksisilin klavulanik asit direnç riskini artıran genler *E. coli* izolatlarında *oxa-1 like*, *ctxm-1*, *K. pneumoniae* izolatlarında *tem*, enterobakteri genelinde *oxa-1 like* ve *oxa-48 like*, bütün izolatlarda ise *oxa-1 like* ve *oxa-48 like* iken; riski azaltan genler *E. coli* ve enterobakteri genelinde *ctxm-2*, bütün izolatlarda *ctxm-1* ve *ctxm-2* olarak görüldü.

Trimetoprim sülfametaksazol direnç riskini artıran genler ise *E. coli*'de *oxa-1 like*, *ctxm-1* ve *oxa-48 like*, *K. pneumoniae*'da *ctxm-9* ve *oxa-48 like*, enterobakteri genelinde *ctxm-9*, *oxa-48 like* ve *ndm*, nonfermentatiflerde *oxa-51 like*, bütün izolatlarda *ctxm-9*, *ges*, *vim*, *ndm* ve *oxa-48 like* iken; azaltan genler ise enterobakterilerde *ctxm-2*, bütün bakterilerde *ctxm-1* ve *ctxm-2*'dir (Tablo 4.44, Tablo 4.45, Tablo 4.46).

Tablo 4.44 Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre enterobakterilerde GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Geni	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		Toplam	
		OR (%95 GA) ²	p ³	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
GSBL	<i>ctxm-1</i>	6,70 (1,89-23,75)	0,003	6,38 (2,29-17,82)	≤0,001	8,60 (3,60-20,58)	≤0,001
	<i>aim</i>	-	-	-	-	93,41 (3,40-2570,53)	0,007
	<i>cit</i>	0,11 (0,03-0,39)	0,001	-	-	0,11 (0,03-0,38)	0,001
	<i>ndm</i>	-	-	0,08 (0,02-0,32)	≤0,001	0,06 (0,02-0,21)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	0,33 (0,11-0,95)	0,040	0,35 (0,16-0,77)	0,009
	<i>rmtC</i>	-	-	-	-	13,01 (1,36-126,12)	0,026
FEP	<i>ctxm-1</i>	6,33 (1,99-20,06)	0,002	32,73 (3,58-299,06)	0,002	5,23 (2,01-13,01)	≤0,001
	<i>ctxm-9</i>	-	-	12,00 (1,28-112,42)	0,029	6,08 (1,61-22,92)	0,008
	<i>rmtC</i>	-	-	-	-	0,12 (0,2-0,56)	0,007
CXM	<i>oxa-1 like</i>	4,56 (1,05-19,54)	0,043	-	-	-	-
	<i>rmtC</i>	0,13 (0,02-0,77)	0,025	-	-	-	-
	<i>ctxm-1</i>	-	-	-	-	11,82 (3,35-41,68)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	-	-	11,66 (2,24-60,54)	0,003
CAZ	<i>tem</i>	-	-	-	-	2,25 (1,15-4,41)	0,018
	<i>oxa-1like</i>	-	-	15,66 (4,32-56,84)	≤0,001	-	-
	<i>ctxm-9</i>	-	-	7,19 (1,74-29,78)	0,006	-	-
	<i>aim</i>	8,06 (1,95-33,32)	0,004	-	-	-	-
	<i>ndm</i>	-	-	6,55 (1,39-30,84)	0,017	12,21 (3,29-45,36)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	12,48 (1,89-82,34)	0,009	-	-	3,84 (1,95-7,55)	≤0,001
	<i>rmtC</i>	10,44 (1,97-53,35)	0,006	-	-	-	-
CTX	<i>tem</i>	-	-	-	-	0,51 (0,27-0,98)	0,044
	<i>oxa-1like</i>	6,41 (1,91-21,48)	0,003	-	-	-	-
	<i>ctxm-1</i>	-	-	0,25 (0,09-0,74)	0,012	-	0,045
	<i>ndm</i>	-	-	-	-	14,85 (3,16-69,77)	0,001
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	-	-	5,15 (2,64-10,04)	≤0,001
	<i>cit</i>	5,56 (1,43-21,65)	0,013	-	-	-	-
AMC	<i>tem</i>	-	-	5,37 (1,2-24,7)	0,031	-	-
	<i>oxa-1like</i>	3,47 (1,2-10,1)	0,023	-	-	4,73 (2,14-10,47)	≤0,001
	<i>ctxm-1</i>	8,85 (2,1-37,6)	0,003	-	-	-	-
	<i>ctxm-2</i>	0,11 (0,1-0,6)	0,012	-	-	0,14 (0,03-0,71)	0,017
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	-	-	4,23 (1,79-10,00)	0,001
TPZ	<i>oxa-1like</i>	3,11 (1,18-8,21)	0,022	-	-	-	-
	<i>ctxm-1</i>	13,56 (1,21-151,80)	0,034	-	-	-	-
	<i>ctxm-2</i>	-	-	-	-	0,08 (0,01-0,73)	0,025
	<i>ctxm-9</i>	-	-	5,26 (1,11-25,01)	0,037	4,72 (2,00-11,11)	0,001
	<i>ndm</i>	-	-	-	-	29,43 (3,74-231,69)	0,001
	<i>oxa-48 like</i>	12,77 (1,04-157,05)	0,047	3,14 (1,24-7,97)	0,016	4,04 (1,99-8,19)	≤0,001
IPM	<i>ndm</i>	-	-	18,58 (5,25-65,68)	≤0,001	27,43 (8,57-87,74)	≤0,001
	<i>cit</i>	25,33 (2,61-246,27)	0,005	-	-	5,78 (1,46-22,84)	0,012
MEM	<i>ctxm-1</i>	-	-	0,11 (0,04-0,33)	≤0,001	0,18 (0,07-0,47)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	-	-	4,36 (1,67-11,39)	0,003
	<i>cit</i>	34,55 (3,68-323,91)	0,002	-	-	6,13 (1,61-23,36)	0,008
	<i>aim</i>	-	-	-	-	0,03 (0,001-0,83)	0,039
	<i>ndm</i>	-	-	35,06 (7,36-148,46)	≤0,001	58,86 (13,12-264,01)	≤0,001
	<i>rmtH</i>	-	-	-	-	3,59 (1,15-11,20)	0,027

Tablo 4.44 (Devamı) Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre enterobakterilerde GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Geni	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		Toplam	
		OR ² (%95 GA)	p ²	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
ETP	<i>ctxm-1</i>	-	-	0,14 (0,04-0,52)	0,003	0,23 (0,10-0,52)	≤0,001
	<i>ctxm-9</i>	-	-	22,89 (1,33-393,70)	0,031	-	-
	<i>cit</i>	12,74 (2,12-76,46)	0,005	-	-	-	-
	<i>aim</i>	-	-	-	-	0,07 (0,01-0,84)	0,036
	<i>ndm</i>	-	-	29,79 (5,23-169,69)	≤0,001	27,72 (6,67-115,24)	0,000
	<i>oxa-48like</i>	19,66 (2,19-176,87)	0,008	-	-	8,44 (3,78-18,85)	0,000
	<i>rmtB</i>	-	-	0,07 (0,01-0,87)	0,038	-	-
GEN	<i>oxa-1like</i>	-	-	-	-	2,97 (1,39-6,34)	0,005
	<i>ndm</i>	-	-	-	-	0,15 (0,05-0,40)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	0,06 (0,01-0,36)	0,002	-	-	-	-
	<i>MT/KPaz</i> ⁴	-	-	3,63 (1,24-10,59)	0,018	-	-
AMK	<i>tem</i>	5,49 (1,65-18,25)	0,006	-	-	-	-
	<i>shv</i>	10,20 (1,17-89,22)	0,036	-	-	-	-
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	7,47 (2,29-23,91)	0,001	3,77 (1,74-8,14)	0,001
	<i>rmtC</i>	-	-	-	-	16,38 (3,10-86,52)	0,001
	<i>rmtF</i>	23,27 (1,98-272,86)	0,012	-	-	13,41 (1,30-138,06)	0,029
	<i>rmtH</i>	-	-	3,48 (1,28-9,46)	0,015	-	-
	<i>MT/KPaz</i>	-	-	-	-	2,59 (1,02-6,53)	0,044
CT	<i>ctxm-9</i>	-	-	3,15 (1,11-8,92)	0,031	3,09 (1,21-7,92)	0,018
	<i>oxa-48 like</i>	-	-	11,98 (1,50-95,87)	0,019	-	-

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, FEP: sefepim, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ETP: ertapenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin, CT: kolistin

²OR: Odds Ratio; GA: güven aralığı; OR>1: artan risk, OR<1: azalan risk, istatistiksel olarak anlamsız olanların değerleri “-” ile gösterilmiştir.

³İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri (p ≤ 0,05) gösterilmiştir

⁴MT/KPaz: En az bir metiltransferaz ve karbapenemaz geninin birarada taşınması durumu

İmipenem direnç riskini artıran genler *E. coli*’de *cit*, *K. pneumoniae*’da *ndm* iken enterobakterilerde *cit* ve *ndm*, bütün izolatlarda da sadece *ndm*’dir. Riski azaltan genler ise *P. aeruginosa* ve nonfermentatiflerde *oxa-48 like*, bütün izolatlarda ise *oxa-1 like*, *ctxm-1*, *ctxm-9*, *aim* ve *oxa-48 like*’dir.

Meropenem direnç riskini artıran genler *E. coli*’de *cit*, *K. pneumoniae*’da *ndm*, enterobakteri genelinde *oxa-48 like*, *cit*, *ndm* ve *rmtH*, *P. aeruginosa* izolatlarında *oxa-48 like*, nonfermentatiflerde *oxa-48 like* ve *oxa-51 like*, bütün izolatlarda ise *ndm*, *cit*, *oxa-48 like* ve *oxa-51 like* iken; azaltan genler *K. pneumoniae*’da *ctxm-1*, enterobakteri genelinde ve bütün izolatlarda *ctxm-1* ve *aim*’dir.

Ertapenem direnç riskini artıran genler *E. coli* izolatlarında *cit* ve *oxa-48 like*, *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm-9* ve *ndm*, enterobakteri genelinde *ndm* ve *oxa-48 like*,

bütün izolatlarda *ndm* ve *oxa-48 like*; azaltan genler ise *K. pneumoniae*'da *ctxm-1* ve *rmtB*, enterobakteri genelinde *ctxm-1* ve *aim*, bütün izolatlarda *ctxm-1*, *ctxm-2*, *aim*, *rmtB* ve *rmtC*'dir.

Gentamisin direnç riskini *K. pneumoniae*'da metiltransferaz ve karbapenemaz genlerinin birarada olması, enterobakteri genelinde *oxa-1 like*, bütün izolatlarda *oxa-1 like* ve *oxa-23 like* genleri artırırken; *E. coli*'de *oxa-48 like*, enterobakteri genelinde ve bütün izolatlarda *ndm* genleri azaltmaktadır.

Amikasin direnç riskini artıran genler *E. coli*'de *tem*, *shv* ve *rmt*; *K. pneumoniae*'da *oxa-48 like* ve *rmtH*, enterobakteri genelinde *oxa-48 like*, *rmtC*, *rmtF* ve metiltransferaz ve karbapenemaz genlerinin birarada olması, nonfermentatiflerde *oxa-51 like* ve bütün izolatlarda *vim*, *oxa-48 like*, *oxa-51 like*, *rmtC*, *rmtF* ve *rmtH* iken; bu riski sadece enterobakteri genelinde *ctxm-1* geninin varlığının azalttığı görüldü (Tablo 4.44, Tablo 4.45, Tablo 4.46).

Tablo 4.45 Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre nonfermentatiflerde fenotipik antibiyotik direncinin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Geni	<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		Toplam	
		OR ² (%95 GA)	p ²	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
FEP	<i>oxa23 like</i>	-	-	11,50 (2,58-51,24)	0,001	9,31 (3,35-25,88)	0≤0,001
CAZ	<i>oxa-1 like</i>	0,12 (0,01-1,03)	0,053	-	-	-	-
	<i>oxa-51 like</i>	-	-	-	-	16,97 (6,01-47,86)	≤0,001
TPZ	<i>oxa-51 like</i>	-	-	-	-	51,14 (6,64-393,55)	≤0,001
IPM	<i>oxa-48 like</i>	0,10 (0,01-0,84)	0,034	-	-	0,04 (0,01-0,31)	0,002
MEM	<i>oxa-48 like</i>	5,67 (1,61-19,96)	0,007	-	-	5,53 (1,60-19,24)	0,007
	<i>oxa-51 like</i>	-	-	-	-	126,29 (13,97-1141,61)	≤0,001
AMK	<i>oxa-51 like</i>	-	-	-	-	8,63 (3,24-22,99)	≤0,001
CT	<i>oxa-48 like</i>	-	-	8,24 (2,91-23,33)	0,000	8,69 (3,23-23,43)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	-	-	-	-	8,72 (3,03-25,05)	≤0,001

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, FEP: sefepim, CAZ: seftazidim, TPZ: piperasilin tazobaktam, IPM: imipenem, MEM: meropenem, AMK: amikasin, CT: kolistin

²OR: Odds Ratio; GA: güven aralığı; OR>1: artan risk, OR<1: azalan risk, istatistiksel olarak anlamsız olanların değerleri “-” ile gösterilmiştir.

³İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri (p ≤ 0,05) gösterilmiştir

Kolistin direnç riskini *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm-9* ve *oxa-48 like*, enterobakteri genelinde *ctxm-9*, *A. baumannii*'de *oxa-48 like*, nonfermentatiflerde *oxa-48 like* ve *oxa-51 like*, bütün izolatlarda *ctxm-9*, *oxa-48 like* ve *oxa-51 like* genlerinin varlığı artırmaktadır (Tablo 4.44, Tablo 4.45, Tablo 4.46).

Tablo 4.46 Logistik Regresyon Analizi ile bütün Gram negatif bakteri izolatlarımızın birarada değerlendirilmesi sonucunda GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Genleri	OR ² (%95 GA)	p ³
GSBL	<i>ctxm-1</i>	11,41 (5,97-17,38)	≤0,001
	<i>ndm</i>	0,06 (0,02-0,20)	≤0,001
	<i>cit</i>	0,17 (0,05-0,56)	0,004
	<i>oxa-51 like</i>	0,19 (0,07-0,48)	≤0,001
	<i>rmtC</i>	16,89 (2,01-142,08)	0,009
FEP	<i>ctxm-1</i>	5,61 (2,81-11,22)	≤0,001
	<i>ctxm-9</i>	6,45 (1,88-22,17)	0,003
	<i>oxa-23 like</i>	11,12 (3,76-32,90)	≤0,001
	<i>rmtC</i>	0,12 (0,02-0,56)	0,008
CXM	<i>rmtC</i>	0,08 (0,02-0,35)	0,001
CAZ	<i>oxa-1 like</i>	1,90 (1,07-3,40)	0,029
	<i>ndm</i>	10,16 (2,77-37,26)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	3,56 (2,04-6,23)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	53,13 (19,23-146,79)	≤0,001
CTX	<i>tem</i>	0,53 (0,28-0,99)	0,049
	<i>shv</i>	15,22 (1,24-187,24)	0,034
	<i>ctxm-1</i>	0,07 (0,03-0,13)	≤0,001
	<i>ndm</i>	18,29 (3,87-86,35)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	2,77 (1,42-5,40)	0,003
	<i>npmA</i>	0,12 (0,02-0,88)	0,037
AMC	<i>oxa-1 like</i>	4,27 (1,80-10,14)	0,001
	<i>ctxm-1</i>	0,14 (0,06-0,32)	≤0,001
	<i>ctxm-2</i>	0,08 (0,02-0,34)	0,001
	<i>oxa-48 like</i>	2,42 (1,07-5,48)	0,034
TPZ	<i>ctxm-1</i>	0,34 (0,19-0,59)	≤0,001
	<i>ctxm-2</i>	0,04 (0,005-0,40)	0,006
	<i>ctxm-9</i>	2,61 (1,14-6,01)	0,024
	<i>ges</i>	11,31 (1,16-110,24)	0,037
	<i>vim</i>	30,26 (3,75-244,01)	0,001
	<i>ndm</i>	27,99 (3,59-218,01)	0,001
	<i>oxa-48 like</i>	1,98 (1,14-3,46)	0,016
IPM	<i>oxa-1 like</i>	0,15 (0,05-0,39)	≤0,001
	<i>ctxm-1</i>	0,04 (0,02-0,10)	≤0,001
	<i>ctxm-9</i>	0,05 (0,02-0,19)	≤0,001
	<i>aim</i>	0,02 (0,000-0,99)	0,050
	<i>ndm</i>	56,51 (13,99-244,76)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	0,48 (0,25-0,89)	0,021
MEM	<i>ctxm-1</i>	0,13 (0,06-0,30)	≤0,001
	<i>aim</i>	0,03 (0,001-0,69)	0,029
	<i>ndm</i>	60,45 (13,97-261,51)	≤0,001
	<i>cit</i>	4,52 (1,20-16,95)	0,025
	<i>oxa-48 like</i>	5,49 (2,62-11,48)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	181,21 (22,76-1442,66)	0,002
ETP	<i>ctxm-1</i>	0,02 (0,01-0,05)	≤0,001
	<i>ctxm-2</i>	0,04 (0,003-0,44)	0,009
	<i>aim</i>	0,01 (0,000-0,21)	0,003
	<i>ndm</i>	29,69 (7,06-124,66)	≤0,001
	<i>oxa-48 like</i>	4,15 (1,93-8,93)	≤0,001
	<i>rmtB</i>	0,07 (0,01-0,41)	0,004
	<i>rmtC</i>	0,07 (0,01-0,46)	0,006

Tablo 4.46 (Devamı) Logistik Regresyon Analizi ile bütün Gram negatif bakteri izolatlarımızın birarada değerlendirilmesi sonucunda GSBL pozitifliğinin ve beta laktamlara, aminoglikozidlere ve kolistine karşı fenotipik direncin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Genleri	OR ² (%95 GA)	p ³
GEN	<i>oxa-1 like</i>	2,69 (1,31-5,53)	0,007
	<i>ndm</i>	0,13 (0,05-0,35)	≤0,001
	<i>oxa-23 like</i>	3,80 (1,53-9,41)	0,004
AMK	<i>ctxm-1</i>	0,37 (0,20-0,68)	0,002
	<i>vim</i>	4,58 (0,95-22,09)	0,058
	<i>oxa-48 like</i>	2,60 (1,42-4,76)	0,002
	<i>oxa-51 like</i>	12,36 (4,42-34,57)	≤0,001
	<i>rmtC</i>	10,46 (2,01-54,38)	0,005
	<i>rmtF</i>	16,69 (1,68-165,88)	0,016
	<i>rmtH</i>	3,16 (1,27-7,86)	0,013
CT	<i>ctxm-9</i>	3,72 (1,58-8,76)	0,003
	<i>oxa-48 like</i>	11,32 (5,32-24,07)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	7,05 (3,31-15,00)	≤0,001

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, GSBL: genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, FEP: sefepim, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CTX: sefotaksim, AMC: amoksisilin klavulanik asit, TPZ: piperasilin tazobaktam, IPM: imipenem, ETP: ertapenem, MEM: meropenem, GEN: gentamisin, AMK: amikasin, CT: kolistin

²OR: Odds Ratio; GA: güven aralığı; OR>1: artan risk, OR<1: azalan risk, istatistiksel olarak anlamsız olanların değerleri “-” ile gösterilmiştir.

³İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri (p ≤ 0,05) gösterilmiştir

Karbapenem ve aminoglikozid dirençlerinden en az birinin birlikte bulunduğu izolatlardaki direnç riskini *A. baumannii* izolatlarında *oxa-23 like*, *E. coli* izolatlarında *ctxm-1* genleri artırırken, *E. coli* izolatlarında *tem* geninin varlığı azaltmakta, bütün Gram negatif izolatlarda ise *oxa-23 like* geni artırırken, *tem*, *ctxm-1* ve metiltransferaz ve karbapenemaz genlerinin birarada olması azaltmaktadır.

Karbapenem ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte bulunduğu izolatlardaki direnç riskini *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm-9* ve *oxa-48 like* genleri, *A. baumannii* izolatlarında sadece *oxa-48 like* genin varlığı artırmakta, Gram negatif izolatların bütününde *ctxm-9*, *oxa-48 like* ve *oxa-51 like* genlerinin artırdığı görüldü.

Aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte bulunduğu izolatlardaki direnç riskini *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm-9* ve *rmtH* genleri, *A. baumannii* izolatlarında *tem* geni artırmakta, bütün Gram negatif izolatlarda ise bütününde *ctxm-9*, *oxa-48 like*, *oxa-51 like* ve *rmtH* genlerinin artırdığı tespit edildi.

Karbapenem, aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte bulunduğu izolatlardaki direnç riskini ise *K. pneumoniae*'de *ctxm-9*, *A. baumannii*'de *tem* genlerinin varlığı artırmakta, bütün Gram negatif izolatlarda ise *ctxm-9*, *oxa-48 like*, *oxa-51 like* ve *rmtH* genlerinin artırdığı görüldü (Tablo 4.47, Tablo 4.48))

Tablo 4.47 Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre tür düzeyinde Gram negatif bakteri izolatlarında karbapenem, aminoglikozid ve kolistin direnç birlikteliklerinin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Geni	<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>E. coli</i>	
		OR ² (%95 GA)	p ²	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
KB/AG	<i>oxa23 like</i>	-	-	4,71 (1,13-19,72)	0,034	-	-
	<i>tem</i>	-	-	-	-	0,26 (0,09-0,71)	0,009
	<i>ctxm-1</i>	-	-	-	-	8,57 (1,04-70,48)	0,046
KB/CT	<i>ctxm-9</i>	4,40 (1,50-12,86)	0,007	-	-	-	-
	<i>oxa-48 like</i>	8,81 (1,09-71,60)	0,042	8,24 (2,91-23,33)	≤0,001	-	-
AG/CT	<i>tem</i>	-	-	3,37 (1,29-8,80)	0,013	-	-
	<i>ctxm-9</i>	3,73 (1,25-11,14)	0,018	-	-	-	-
	<i>rmtH</i>	3,59 (1,24-10,43)	0,019	-	-	-	-
KB/AG/CT	<i>tem</i>	-	-	3,37 (1,29-8,80)	0,013	-	-
	<i>ctxm-9</i>	5,63 (1,85-17,10)	0,02	-	-	-	-

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, KB/AG: karbapenem ve aminoglikozid dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, KB/CT: karbapenem ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, AG/CT: aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, KB/AG/CT: karbapenem, aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması

²OR: Odds Ratio; GA: güven aralığı; OR>1: artan risk, OR<1: azalan risk, istatistiksel olarak anlamsız olanların değerleri “-” ile gösterilmiştir.

³İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri (p ≤ 0,05) gösterilmiştir

Tablo 4.48 Logistik Regresyon Analizi sonuçlarına göre bütün Gram negatif bakteri izolatlarında karbapenem, aminoglikozid ve kolistin direnç birlikteliklerinin direnç genleri ile risk ilişkisi

ADT ¹	Direnç Genleri	OR ² (%95 GA)	p ³
KB/AG	<i>tem</i>	0,52 (0,30-0,89)	0,018
	<i>ctxm-1</i>	0,48 (0,28-0,83)	0,008
	<i>oxa-23 like</i>	7,19 (3,05-16,95)	≤0,001
	<i>MT/KPaz⁴</i>	0,28 (0,11-0,71)	0,008
KB/CT	<i>ctxm-9</i>	4,20 (1,71-10,31)	0,002
	<i>oxa-48 like</i>	14,04 (6,16-32,00)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	9,72 (4,34-21,75)	≤0,001
AG/CT	<i>ctxm-9</i>	2,73 (1,03-7,23)	0,043
	<i>oxa-48 like</i>	9,77 (4,32-22,08)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	11,71 (5,11-26,84)	≤0,001
	<i>rmtH</i>	4,08 (1,49-11,17)	0,006
KB/AG/CT	<i>ctxm-9</i>	3,24 (1,16-9,04)	0,024
	<i>oxa-48 like</i>	13,01 (5,29-31,98)	≤0,001
	<i>oxa-51 like</i>	17,05 (6,92-42,04)	≤0,001
	<i>rmtH</i>	3,27 (1,11-9,61)	0,031

¹ADT: antibiyotik duyarlılık testi, KB/AG: karbapenem ve aminoglikozid dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, KB/CT: karbapenem ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, AG/CT: aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması, KB/AG/CT: karbapenem, aminoglikozid ve kolistin dirençlerinden en az birinin birlikte taşınması

²OR: Odds Ratio; GA: güven aralığı; OR>1: artan risk, OR<1: azalan risk, istatistiksel olarak anlamsız olanların değerleri “-” ile gösterilmiştir.

³İstatistiksel olarak anlamlı olanların p değerleri (p ≤ 0,05) gösterilmiştir

⁴MT/KPaz: En az bir metiltransferaz ve karbapenemaz geninin birarada taşınması durumu

5. TARTIŞMA

Antimikrobiyal direnç dünya genelinde önemli ve yaygın bir sorundur. Avrupa’da her yıl 33000 kişi bakterilerin antibiyotiklere karşı direncinden dolayı hayatını kaybetmektedir. Antibiyotiklere karşı bakteriyel dirençli enfeksiyonların Avrupa popülasyonu üzerindeki yükü, influenza, tüberküloz ve hıv/aids’in toplamıyla kıyaslanabilir düzeydedir. 2050 yılına kadar, ilaç direncini yavaşlatmak için proaktif çözümler bulunmazsa, ilaca dirençli enfeksiyonların artması sebebiyle dünya çapında yılda 10 milyon canın ve kümülatif 100 trilyon USD’lik bir ekonomik çıktının risk altında olacağı tahmin edilmektedir. Avrupa’da antimikrobiyallere karşı dirençli Gram-pozitif bakterilerin sabit olmasına, hatta azalmasına karşılık; dirençli Gram-negatif bakteriler birçok Avrupa ülkesinde artma eğilimi göstermektedir. *E. coli* dahil *Enterobacteriaceae* ailesinde görülen önemli direnç mekanizmaları; geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL’ler)’in, AmpC sefalosporinazların ve karbapenemazların üretimidir. GSBL’ler çoğunlukla CTX-M, SHV ve TEM; AmpC’ler CIT, FOX, MOX, ACC, EBC ve DHA; karbapenemazlar KPC, NDM, OXA-48 enzimlerini içerir²⁸⁴.

Ülkemizde de hastane kaynaklı enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin yanında hastanede kalış süresini uzatması ve kaynakların tüketilmesi açısından oldukça büyük bir sağlık yüküdür. SHİE’nin sıklıkla önlenebilir olduğu düşünüldüğünde, özellikle en yüksek risk altındakilerde bunları azaltmak için stratejilerin belirlenmesi kritik önem taşımaktadır²⁸⁵. Hastane kaynaklı enfeksiyonların %90’ından sorumlu olan *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ilk on bakteri arasında bulunmaktadır²⁸⁶.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz klinik olarak önemli bu dört bakteri türünün fenotipik ve genotipik direnç profillerini tespit ederek, PFGE yöntemi ile tür içerisindeki filogenetik ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

Geniş spektrumlu enzimler (tem, shv) sefotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi bir veya daha fazla oksimino beta laktamların hidrolizine ek olarak penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize ederler. Bu enzimlere fonksiyonel olarak benzeyen ctxm enzimlerinin çoğu sefotaksimih seftazidimden daha kolay hidrolize ederken; birçoğu sefepimi de hidrolize edebilmektedir. Bu enzimler (tem, shv, ctxm) klavulanik asit ile

inhibisyona daha duyarlı olup bu özellikleri ile klinik laboratuvarlarda tanımlanabilmektedir.

Çalışmamızda Gram negatif izolatlarda GSBL pozitifliğini %40,3 (137/340) olarak bulduk. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* İzolatlarında GSBL pozitifliği sırasıyla; %43,6 (44/101), %76,3 (71/93), %27,9 (17/61) ve % 5,9 (5/85) olarak tespit ettik.

GSBL (+) *K. pneumoniae* izolatlarında *tem*, *shv*, *oxa-1 like* ve *ctxm* pozitifliği sırasıyla; %56,8 (25/44), %4,5 (2/44), %61,4 (27/44) ve %88,6 (39/44); *E. coli* izolatlarında ise %46,5 (33/71), %5,6 (4/71), %56,3 (40/71) ve %92,9 (66/71) olarak bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Nazik ve ark. İstanbul'da yaptıkları çalışmada (2011), GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında CTX-M tipi beta-laktamaz sıklığı %85,0 olarak bulunmuştur²⁸⁷. Gür ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı ve çeşitli merkezlerin katıldığı (İstanbul, Ankara, İzmir, Antalya, Kırıkkale) Hitit sürveyans çalışmasına göre GSBL pozitifliği her merkezde farklı olmakla birlikte genel olarak kan izolatu olan *E. coli*'de %31,7 ve *K. pneumoniae*'da %33,3 olarak tespit edilmiştir. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm* %71,4, *tem* %49,4 ve *shv* %46,7 oranında bulunmuştur. *ctxm*'ler arasında *ctxm-1* oranı ise %2 olarak tespit edilmiştir²⁸⁸. Bektaş ve arkadaşlarının Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaptığı çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarında *ctxm* oranı %99, *tem* %71, *shv* %91; *E. coli* suşlarında *ctxm* oranı %92, *tem* %70, *shv* %21 olarak tespit edilmiştir²⁸⁹. Karsta yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* örneklerinde sırasıyla; *ctxm* pozitiflik oranı %81,2 ve %64,3, *tem* %50,5 ve % 42,8, *shv* % 62,4 ve %50,0 olarak tespit edilmiştir²⁹⁰.

Dünya genelinde *K. pneumoniae* suşlarında CTX-M tipi beta-laktamaz oranı %76'larda bildirilmektedir⁴. İsrail'de (2005) yapılan bir çalışmada GSBL pozitif *E. coli* suşlarında *tem* pozitiflik oranı %100, *ctxm-2* %80, *shv* %15 olarak bulunmuştur. Bu izolatların klonal ilişkisinin tespiti amacıyla yapılan PFGE analizine göre 11 farklı küme meydana gelmiş, kümelerin 6'sı unique-tek PFGE paterninden oluşmuştur. İki küme dışındaki kümelerin *ctxm-2* ve *tem* direnç genlerini taşıdığı ve PFGE'ye göre olarak klonal çeşitlilik görülmüştür. Klonal olarak ilişkili olan suşlarda ise taşıdıkları direnç genleri farklıdır²⁹¹. Etiyopya'da (2018) yapılan çalışmada GSBL pozitif *Enterobacteriaceae*'lerin % 95,5'inin, non fermentatif izolatların % 10,3'ünün *bla*_{CTXM}

genini taşıdığı; *bla_{SHV}* pozitifliğinin *Enterobacteriaceae*'de %2,9 olduğu ve non fermentatiflerin bu direnç genini taşımadığı tespit edilmiş²⁹². Çalışmamızda GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında (115/194) *bla_{CTXM}* geni taşıma oranını bu çalışmayla benzer şekilde %91,3 (105/115), *bla_{SHV}* pozitifliğinin % 5,2 (6/115) olarak bulduk. GSBL pozitifliğini % 15,1 (22/146 olarak tespit ettiğimiz non-fermentatif izolatların *bla_{CTXM}* ve *bla_{SHV}* genlerini taşımadığını gördük.

Amerika, Chicago'da 21 yaşından küçük çocuklarda *ctxm-9* grup genlerinin varlığının araştırıldığı çalışmada bu grup gen prevelansının GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında % 91, *K. pneumoniae*'de %7 olduğu bulunmuştur²⁹³. Çalışmamızda ise bu oran GSBL pozitif *E.coli* izolatlarında % 28,2; *K. pneumoniae*'de %11,4 olarak bulduk. Ekvatorda yapılan bir çalışmada GSBL pozitif Gram negatif bakterilerde *ctxm-1* pozitifliği %65,7; *ctxm-2* %5,5; *ctxm-9* %27,4; *tem* %71,2; *shv* % 28,7 ve *oxa-1* % 46,6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla benzer sonuçlara ulaştığımız çalışmamızda GSBL pozitif Gram negatif bakterilerde *ctxm-1* pozitifliğini %71,5; *ctxm-2* %7,3; *ctxm-9* % 18,2; *tem* %43,1; *shv* %4,4 ve *oxa-1 like* %49,6 olarak bulduk.

Güney Amerika GSBL üreten *Enterobacteriaceae* insidansının en yüksek olduğu yerdir. Dünyada en geniş dağılıma sahip GSBL geni *ctxm* 'lerdir. Özellikle *ctxm-2* tipi Güney Koni (Teksas), *ctxm-2-grubu*, *ctxm-8* ve *ctxm-9* Brezilya'da, *ctxm-1* grubu Kolombiya'da *ctxm-2*, *ctxm-14*, *ctxm-15*, *ctxm-24* ve *ctxm-56* Peru ve Bolivya'da en sık görülen *ctxm* tipleridir²⁹⁴. Bajpai ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında *tem* %48,7, *ctxm* %7,6 ve *shv* %5,1 olarak bulunmuştur. Bu izolatların fenotipik olarak GSBL pozitif olanların %55'i, GSBL negatif olanların %52,6'sı bu üç direnç geninden en az birini taşımaktadır²⁹⁵. Ülkemizde Iraz ve ark. yaptıkları çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarında *ctxm-2* oranının %100, *tem* % 9, *shv* % 97 ve *oxa-1 like* % 62 olarak tespit etmişlerdir. İzolatlarda karbapenemaz genlerinden *oxa 48*'i % 86,0 ve *ndm-1* genini % 19 oranında bulmuşlar fakat *ges*, *imp*, *vim* ve *kpc* genlerini tespit edememişlerdir²⁹⁶. Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatları arasında *tem* %55,4; *shv* %3,9; *oxa-1 like* %50,5; *ctxm-1* %60,4 ve *ctxm-9* %22,7 olarak tespit ederken *ctxm-2* geni bulunmamıştır.

Çalışmamızda *E.coli* izolatları arasında *tem* % 46,2; *shv* % 5,4; *oxa-1 like* % 44,5; *ctxm-1* % 82,8; *ctxm-2* % 13,9; *ctxm-9* % 25,8 ve *ges* % 5,4 olarak bulunmuştur.

Görgeç ve ark. Malatya’da yaptıkları çalışmalarında (2015), *E. coli* izolatlarında *ctx-m* pozitiflik oranı %89,5; *tem* % 59,2; *shv* % 11,8 olarak bulunmuş; fakat *ges* tespit edilmemiştir. Suşlar arasındaki klonal ilişkilerin tespiti için PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) yöntemi kullanılmış fakat GSBL üreten izolatlar arasında belirgin bir klonal ilişki gözlenmemiştir²⁹⁷. Akyıldız ve ark. yaptığı çalışmada *E. coli* izolatlarında *ctxm-1* pozitiflik oranı %61,4; *tem* %39,8; *ctm-9* %4,8 ve *shv* %1,2 olarak bulunmuştur²⁹⁸. Bölgemizde 2013 yılında yapılan çalışmada *ctxm-1* pozitiflik oranı, *E. coli* izolatlarında %34,4; *K. pneumoniae* izolatlarında % 31,7 olarak tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında *ctxm-9* oranı %2,3 olarak bulunurken *K. pneumoniae* izolatlarında rastlanmamıştır²⁹⁹. Çalışmamızda bu oranlar oldukça artmış olarak bulundu. *Ctxm-1* geninin *E. coli*’de %82,8; *K. pneumoniae*’de %60,4; *ctxm-9* geninin *E. coli*’de %25,8 ve *K. pneumoniae*’de %22,7 oranlarına ulaşmış olması beta laktamlara direncin ne kadar hızlı yayıldığını göstermektedir.

Çalışmamızda *A. baumannii* izolatları arasında *tem* oranı %42,6 ve *ctxm-2* oranı %1,8 olarak bulunmuş; fakat *shv*, *oxa-1 like*, *ctxm-1* ve *ctxm-9* genleri tespit edilememiştir. Beriş ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmalarına göre ülkemizin değişik coğrafi bölgelerinde bulunan 12 ildeki (Bolu, Tokat, Trabzon, Ordu, Diyarbakır, Niğde, Kayseri, Ankara, Kırıkkale, Kahramanmaraş, Mersin, İstanbul) farklı hastanelerden toplanan *A. baumannii* izolatlarının %55,7’sinde *tem*, %12,1’sinde *ctxm-2*; %8,1’inde *ctxm-1*; %7,7’sinde *shv* ve %1,5’inde *ges* izole edilmiştir. Bu suşların %16,3’ünde ise birden fazla GSBL gen birlikteliği tespit edilmiştir. Buna göre ülkemizin farklı bölgelerinden izole edilen klinik *A. baumannii* suşları arasında en baskın GSBL tipi çalışmamızda da olduğu gibi *tem* enzimidir³⁰⁰.

Oxa-1 enzimi aminopenisilinlere, karboksipenisilinlere ve üreidopenisilinlere karşı direnç gelişmesini; amoksisilin/klavulanat, ampicilin/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktama karşı da duyarlılığın azalmasına sebep olur. Çalışmamızda *oxa-1 like* geni prevelansını *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında sırasıyla; %50,5 ve %44,5 olarak tespit ettik. İspanya’da yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae*’lar arasında *E. coli* suşlarının %89’unda, *K. pneumoniae* suşlarının %100’ünde *oxa-1* geni tespit edilmiştir³⁰¹. Hindistan’da çok merkezli yapılan bir çalışmada *E. coli* suşlarında *tem* %50, *oxa-1* %43, *ctxm-1* %21, *shv* %6 ve *ctxm-2* %1 olarak; *K. pneumoniae* suşlarında ise *tem* %38, *oxa-1* %29, *ctxm-1* %27, *shv* %21

ve *ctxm-2* % 0.6 olarak bulunmuştur. Her iki bakteri türünde de en yüksek oranda taşınan direnç geni *tem*'dir, bunu sırasıyla *oxa-1*, *ctxm-1*, *shv* ve *ctxm-2* geni takip etmektedir. Fenotipik olarak GSBL pozitiflik oranı *E. coli*'de %33, *K. pneumoniae*'de %42 olarak tespit edilmiştir³⁰². Hindistanda beş merkezden toplanan *K. pneumoniae* izolatlarında *oxa-1* gen oranı %20,3 olarak bulunmuş ve bu izolatların %100'ünün piperacillin/tazobactama, %75'inin amikasinine, %50'sinin sefoksitine, % 25'inin ertapeneme, % 16.6'sının imipeneme ve %16.6'sının meropeneme dirençli olduğu görülmüştür. *Oxa-1* geni taşıyıcılığının çoklu ilaca direnç sebepleri olduğu görülmüştür³⁰³.

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Surveyans Ağı (EARS-Net) 2017 raporuna göre üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* izolatlarının oranı Norveç'te %5,9, Estonya'da %8,8, Litvanya'da %16,8 ve Letonya'da %22'dir. Estonya, Litvanya, Letonya, Norveç ve St. Petersburg (Rusya)'un dahil olduğu ülkelerden toplanan *E. coli* suşlarında beta laktamaz genlerinin oranı; *ctxm* %77,5; *shv* %21,4; *tem* % 54,9; AmpC sefalosporinaz genlerinin oranı; *cmv* % 7,9; *act* % 0,6; *esc* % 0,4; *fec* % 1,4 ve *dha* % 2,4; karbapenemaz genlerinin oranı; *oxa* 48 % 38,9 ve *ndm* % 0,2 olarak bulunmuş. Bu suşların %85'inin GSBL/AmpC/Karbapenemaz direnç genlerinden en az birini taşıdığı; GSBL genotipli *E. coli* suşlarında en yüksek direnç oranının St. Petersburg ve Letonya'da olduğu bulunmuştur²⁸⁴.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında *oxa-1* gen prevalansını %13,1 olarak tespit ederken, diğer GSBL genlerinden ise sadece % 1,6 oranında *ges* genini tespit ettik. Sudan'da yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa* izolatlarında *tem* %44,2, *shv* % 37,2; *ctxm-1* % 23,3 ve *oxa-1* % 16,3 olarak bulunmuştur. GSBL enzimleri beta laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilirler³⁰⁴. Fakat *P. aeruginosa* izolatları amoksisilin/klavulanik asite karşı doğal dirençlidir. Bu başka direnç mekanizmalarının var olduğunu gösterebilir. Ayrıca fenotipik olarak GSBL üretmeyen suşlarda da GSBL genleri tespit edilmiştir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada pü ve yara örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında *tem* %79,3; *shv* %69,5; *ctxm* %31,7 ve *tem+ shv* birlikteliği %40,5 olarak tespit edilmiş. Karbapenemaz genlerinden *vim* hiçbir izolatta izole edilmezken; *imp* oranı %1,25 olarak bulunmuştur³⁰⁵. MDR *P. aeruginosa*'nın sürekli yayılmasının önlenmesi için, antimikrobiyal direncin sürekli izlenmesi ve enfeksiyon kontrol uygulamalarına sıkı bir şekilde uyulması önemlidir.

Hem doğal olarak oluşan beta laktamlardan hem de klinik olarak aşırı kullanılan beta laktam antibiyotiklerden kaynaklanan seçici baskı, bazı eski enzimler ile birlikte yeni beta laktamaz enzimlerinin kolayca ortaya çıktığı bir ortam yaratmıştır. Son zamanlarda yapılan laboratuvar çalışmaları farklı tür mikroorganizmalarda antibiyotik direnç genleri taşıyan konjugal plazmidlerin antibiyotik baskısı olmadığında bile çok uzun süreler stabil kaldıklarını göstermiştir. Bu durum antibiyotik direnç genlerinin devam eden varlığını ve ortak TEM, SHV ve OXA enzimlerini kodlayan beta laktamaz genlerinin süregelmesini kısmen açıklamaktadır. Çeşitli çalışmalarda çevresel kaynaklardan izole edilen karbapenem dirençli mikroorganizmaların en fazla *bla*_{KPC} ve *bla*_{VIM} genlerini taşıdığı, bu suşların hastane gider ve lavabolarından da izole edildiği, çevresel kontaminasyonun bu sayede su yoluyla sağlık merkezlerine kadar ulaştığı bildirilmiştir³⁰⁶.

Antimikrobiyal direncin küresel bir sorun olması tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasındandır. Bin dokuz yüz doksanlara kadar çoğunlukla GSBL'ler nosokomiyal salgınlarda izole edilirler ve *K. pneumoniae* izolatlarında *E. coli* izolatlarından daha yüksek oranda bulunurlardı. Ülkeler, hastaneler ve servisler arasında önemli farklılıklar göstermelerine rağmen sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden izole edilirdi. Cerrahi işlemler, üriner kateterizasyon, uzun süreli hastane yatışları, sefalosporin ve aminoglikozid kullanım öyküleri direnç oluşmasında etkendi. Fakat günümüzde durum çok farklılaştı. Direnç genlerinin prevalansı özellikle üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere toplumda çok arttı ve bu enzimler artık en yüksek oranlarda *E. coli* izolatlarından izole edilir hale geldi. Antimikrobiyal tedavinin etkinliğini azaltan/erteleyen yetersiz ampirik tedavinin yapılması da bu durumu desteklemektedir.

İspanya'da GSBL üreten *Enterobacteriaceae* fekal taşıyıcılarının prevalansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hastaların hastaneye yatışlarından itibaren ilk 48 saat içinde alınan rektal sürüntü örneklerinde çoğunlukla GSBL üreten mikroorganizmalar (% 77.70'i *E. coli*, % 20.64'ü *K. pneumoniae* ve % 1.66'sı diğer Gram negatifler) izole edilmiştir. GSBL taşıyan izolatların %83,17'sinde *ctxm* grup, %16,83'ünde *shv* tespit edilmiştir³⁰⁶. Çalışmamızda ise bu oran *ctxm* için %76,6 ve *shv* için %4,4 olarak bulunmuştur. Eş zamanlı olarak *E. coli* izolatlarının %1,83'ü, *K. pneumoniae* izolatlarının %43,10'u GSBL ve karbapenemaz genlerini birlikte taşımaktadır. İzole edilen karbapenemaz genleri arasında en yüksek oranda (%90,77)

oxa-48, %6,15 *vim-1*, %1,54 oranlarında *kpc-3* ve *ndm-1* izole edilmiş. *kpc-3* *E. coli* izolatından, *ndm-1* ve *vim-1* *K.pneumoniae* izolatından izole edilmiştir³⁰⁷.

D sınıfı bir karbapenemaz olan *bla*_{OXA-48}, belirlenmesindeki zorluğu ve tedavi başarısızlığı ile büyük bir sorundur. Ayrıca *bla*_{OXA-48} like varyantlarının plazmitlerle taşınması toplumda yayılımını hızlandırmaktadır. Bu direnç geni ilk olarak 2001 yılında, Türkiye'de (İstanbul) karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'den izole edilmiştir³⁰⁸.

Çalışmamızda 340 Gram negatif izolatının %51,8'inin fenotipik olarak karbapenemlere (imipenem, meropenem ve ertapenem) dirençli olduğunu gördük. İzolatlar arasındaki bu oran *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de sırasıyla; %62, %79, %67 ve %100 olarak bulduk. Karbapenemaz genlerinden en yüksek oranda *oxa-48* genini (%46,2) tespit ettik. *bla*_{OXA-48} genlerinin % 44,6'sı *K. pneumoniae*, % 3,8'i *E.coli*, %33,1'i *P.aeruginosa* ve %18,5'i *A.baumannii* izolatlarından izole edildi.

*bla*_{OXA-48} like'in tüm dünyadan bildirilen ve kabul edilen 11 varyantı (*OXA-48*, *OXA-48b*, *OXA-54*, *OXA-162*, *OXA-163*, *OXA-181*, *OXA-199*, *OXA-204*, *OXA-232*, *OXA-242* ve *OXA-247*) vardır. Bu varyantlar birkaç aminoasitin delesyonu veya yer değiştirmesi ile oluşur. *bla*_{OXA-48} like üreten en yaygın Gram negatifler; *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Shewanella xiamenensis*, *Citrobacter freundii*, *Providencia rettgeri*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter sakazakii* ve *Acinetobacter baumannii* türleridir. Farklı coğrafik bölgelerde en yaygın olan varyant *oxa-181* varyantıdır. Nepal'de yapılan bir çalışmada (2020) idrar kültüründen izole edilen izolatların %61,1'inin MDR olduğu ve bu izolatların %70,3'ünün *E. coli*, %29,7'sinin *K. pneumoniae* olduğu görülmüştür. *E. coli* izolatlarının % 33'ünün, *K. pneumoniae* izolatlarının % 67'sinin *oxa-48* genini barındırdığını tespit etmişlerdir³⁰⁹. Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında fenotipik olarak karbapenem direncini sırasıyla; % 12,9; % 63,4 olarak bulduk ve *oxa-48* gen prevalansını *E. coli*'de % 6,5; *K. pneumoniae*'de % 69,3 olarak tespit ettik.

Parlak ve arkadaşlarının 2021'de yayınlanan çalışmalarında, %37'si karbapenem dirençli, %63'ü karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarının (%46'sı GSBL pozitif) %33'ünde *bla*_{oxa-48} genini izole etmişlerdir. Bu izolatların %90,5' i fenotipik olarak ertapenem, meropenem ve imipenemden birine dirençli iken %9,5'inde herhangi bir

karbapenem direnci görülmemiştir. Zarakolu ve ark. yaptıkları çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %96,8'inde *bla*_{OXA-48 like} karbapenemaz geni tespit etmişlerdir. Haciseyitoglu ve arkadaşları çalışmalarında karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında %75; Ece ve arkadaşları ise %100 oranında *bla*_{OXA-48 like} pozitifliği tespit etmişlerdir³¹⁰. Davarcı ve ark. Doğu Anadolu Bölgesi'nde (Erzincan) yaptıkları çalışmada (2019) karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %71,1 oranında *oxa-48* geni, %20,0 oranında *ndm* geni ve %2,2 oranında *vim-1* geni taşıdığını, *kpc* ve *imp-1* genlerinin ise hiçbir izolatta bulunmadığını bildirmişlerdir³¹¹.

Tunus'da yapılan bir çalışmada (2020) karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{OXA-48 like} gen oranı %81,6 olarak bulunmuştur. Bu izolatların aynı zamanda %93,4'ünün *bla*_{CTXM}, %6,6'sının *bla*_{CMY like} genini taşıdığını tespit etmişlerdir³¹². İspanya'da yapılan bir çalışmada *Enterobacteriaceae* izolatlarında %90,77 oranında *oxa-48*, %6,15 *vim-1*, %1,54 oranlarında *kpc-3* ve *ndm-1* izole edilmiştir³⁰⁷.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* suşları çoğunlukla sefalosporinlere, piperasiline, sefaperazon/sulbaktama, piperasilin/tazobaktama, aztreonama ve karbapenemlere dirençlidir. Han ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan Çin'de yaptıkları çalışmada karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) suşlarında %97,4 oranında karbapenemaz gen üretimi tespit edilmiştir. Suşların %51,6'sında *kpc-2*, %35,7'sinde *ndm*, %7,3'ünde *oxa-48* ve %1,7'sinde *imp* geni izole edilmiş fakat hiç birinde *vim* geni bulunmamıştır. *Kpc-2* geni en yüksek oranda (%64,6) *K. pneumoniae* suşlarında, *ndm* geni ise (%96,0) *E. coli* suşlarında bulunmuştur. Polimiksin B dirençli bir *E. coli* suşunda ise *ndm-5* ve kolistin direnç geni *mcr-1* geni birlikte bulunmuştur. CRE izolatları arasında en prevalan genin *kpc-2*, *ndm* ve *oxa-48* olduğu görülmüştür³¹³. Çalışmamızda karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %92,2'si (59/64) karbapenemaz geni taşımaktadır. Bunların (51/64) %79,7'si *oxa-48*, %28,1(18/64)'i *ndm* ve %1,6 (1/64)'sı *aim* genini taşımaktadır. Karbapenem dirençli *E. coli* izolatlarının %25,0 (3/12)'i *oxa-48*, %16,6 (2/12)'sı *ndm* ve %16,6 (2/12)'sı *aim* genini taşımaktadır. CRE izolatlarının (64/76) %84,2'si karbapenemaz geni taşıırken, bunların %71,1 (54/76)'i *oxa-48*, %26,3 (20/76)'ü *ndm* ve %3,9 (3/76)'u *aim* genidir. Han ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak biz *kpc* geni değil *aim* genini tespit ettik.

*bla*_{OXA-23like} geni ilk olarak Avrupa'da tanımlanmış; bunu önce Singapur, sonra Çin'den yapılan bildirimler takip etmiştir. Bugün ise tüm dünyada yaygındır. *bla*_{OXA-}

*bla*_{OXA-23like} geni özellikle Afrika, Güney Amerika, güneydoğu ve batı Asya’da en prevalan OXA tipi beta laktamazdır³¹⁴. Çalışmamızda karbapenem direncini moleküler olarak araştırmak amacıyla kullandığımız *sme*, *imi*, *sım*, *dım*, *gım*, *bıc* ve *kpc* genlerinin hiçbirini tespit edemedik. Diğer karbapenemaz genlerinden *bla*_{OXA-23} like’ı %21,7, *bla*_{OXA-24} like’ı %1,2 oranında bulduk. Bu her iki direnç genini sadece *A. baumannii* izolatlarından izole ettik. *A. baumannii* izolatlarının %87,1’inin *bla*_{OXA-23like}, % 4,7’sinin *bla*_{OXA-24} like genlerini taşıdığını gördük. Genel olarak *oxa-51* gen oranını ise %25,6 olarak tespit ettik. *A. baumannii* izolatlarının tamamında (kromozomlarında doğal (intrinsik) olarak *oxa-51* genini taşırlar) ve çalışmamızdaki diğer non fermenter bakteri olan *P. aeruginosa*’da %3,8 oranında tespit ettik. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında ise tespit edemedik.

Iraz ve ark. 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında Türkiye’de karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında %86,5 oranında *bla*_{OXA-48} like, %18,9 oranında *bla*_{NDM-1} geni; bunun yanı sıra tüm izolatlarda *bla*_{CTXM-2} geninin bulunduğunu ve %62,2 *bla*_{CTXM-1}, %91,9 *bla*_{TEM} ve %97,3 oranında *bla*_{SHV} genini tespit etmişlerdir. *bla*_{NDM-1} taşıyan izolatların genellikle *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} ve *bla*_{CTXM} beta laktamazlarla birlikte bulunduğu görülmüştür³¹⁵. Çalışmamızda da benzer şekilde *bla*_{NDM} taşıyan *K. pneumoniae* izolatlarının en az bir GSBL geni taşıdığını gördük.

Çakar ve ark. 18 merkezin katıldığı çalışmalarında *E. coli* suşlarının %90,5’inin, *K. pneumoniae* suşlarının ise %92,5’inin en az bir karbapenemaz geni taşıdığı; toplamda %84,6 oranında *bla*_{OXA-48}, %6,3 *bla*_{NDM}, %2,8 *bla*_{VIM}, %1,4 *bla*_{IMP} geni taşıdıklarını ve bu genleri %2,1 *bla*_{OXA-48}+ *bla*_{NDM}, %2,1 *bla*_{OXA-48}+ *bla*_{VIM}, %2,1 *bla*_{VIM}+ *bla*_{NDM} olarak birlikte taşıdıklarını bulmuşlardır. Herhangi bir izolatla *bla*_{KPC} geni tespit edememişlerdir. *bla*_{OXA-48} geni taşıyan izolatlarda imipenem, meropenem ve ertapenem direnci sırasıyla %59,5; %52,9 ve %100 olarak görülmüştür³¹⁶. Çalışmamızda ise benzer şekilde *K. pneumoniae* izolatların %91,1’inde en az bir karbapenemaz geni tespit ederken *E. coli* izolatlarında bu oranı %9,7 olarak bulduk. Toplamda %40,7 oranında *bla*_{OXA-48} like, %11,3 oranında *bla*_{NDM} ve Çakar ve ark. yaptığı çalışmadan farklı olarak %6,7 oranında *bla*_{AIM} genini tespit ederken *bla*_{VIM} genini tespit edemedik.

Kuo ve ark. Tayvan’da karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnç genlerinin varlığını araştırdıkları çalışmada A sınıfı (*bla*_{NMC}, *bla*_{SME}, *bla*_{IMI}, *bla*_{KPC}, ve *bla*_{GES}) ve B sınıfı karbapenemaz genlerini (*bla*_{IMP},

bla_{VIM}, *bla_{GIM}*, *bla_{SPM}*, *bla_{SIM-1}*, ve *bla_{NDM-1}*) tespit etmemişler fakat % 10,6 oranında *bla_{OXA-23}* ve % 1,1 oranında *bla_{OXA-24}* genini tespit etmişlerdir³¹⁷. *A. baumannii* izolatları horizontal gen transferi yoluyla kolaylıkla diğer antibiyotik direnç genlerini edinebilir. Özellikle metallo beta laktamaz (MBL) üreten mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonların morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir. Sınıf B beta laktamazlar metallo beta laktamazlardır ve monobaktamlar dışındaki tüm beta laktamları hidrolize edebilen, klinik açıdan en önemli karbapenemazlardır. MBL'ler genellikle sınıf 1 integron gen kasetleri üzerinde bulunurlar ve bakteri popülasyonlarında kolaylıkla yayılırlar. Tanımlanmış olan MBL genleri *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{GIM}*, *bla_{SPM}*, *bla_{DIM}*, *bla_{SIM}* ve *bla_{NDM}* içinde dünyada en baskın olan *bla_{VIM}* ve *bla_{IMP}* genleridir. Amin ve ark. yaptığı çalışmada MDR *A. baumannii* izolatlarında *bla_{IMP}* % 12,98; *bla_{VIM}* % 22,07; *bla_{SIM}* % 2,59 ve *bla_{SPM}* % 5,19 olarak bulunmuştur³¹⁸. Çalışmamızda *A. baumannii* izolatlarında *bla_{IMP}* genini %2,6 ve *bla_{VIM}* genini %51,8 oranlarında tespit ederken *bla_{GIM}*, *bla_{DIM}*, *bla_{SIM}* ve *bla_{NDM}* genlerini tespit edemedik.

Çin'de yapılan bir çalışmada 27 hastaneden toplanan MDR *P. aeruginosa* izolatlarında %68,4 oranında *bla_{IMP}*, %26,3 *bla_{VIM-2}* ve %11,1 *bla_{KPC-2}* geni izole edilmiştir. Klonal yayılımın tespiti amacıyla yaptıkları PFGE analizine göre bir hastane dışında diğer bütün hastanelerden izole edilen izolatlar arasında klonal çeşitlilik görülmüştür³¹⁹. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında MBL genlerinden sadece %8,2 oranında *bla_{VIM}* genini izole ettik. Benzer şekilde PFGE analizi göre izolatlar arasında klonal çeşitlilik görüldü.

Tüm ülkelerden sınıf B karbapenemazlar arasında en sık bildirilen gen *bla_{VIM}* genidir. Bu gen ilk olarak *P. aeruginosa* izolatlarında rapor edilmiş ve daha sonra *Enterobacteriaceae* izolatlarından bildirilmiştir. Irak'ta yapılan çalışmalarda, Hamed ve Hasoon 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında % 59,5 *P. aeruginosa* ve % 40,5 *Enterobacteriaceae* olan Gram negatif izolatlarda, % 73,8 *oxa-48*, % 54,7 *vim*, % 4,8 *ndm*, % 28,5 *oxa-48/vim*, % 2,4 *oxa-48/ndm* ve % 2,4 *oxa-48/vim/ndm* ; Al-Jubori ve ark. 2016 yayınlanan çalışmalarında *A. baumannii* izolatlarında *vim* geni prevalansı % 25,0 olarak tespit etmişlerdir. Rajabnia ve ark. 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında İran'da *vim-1* geni prevalansı *K. pneumoniae*'de %30,0 olarak bildirilmiştir³²⁰. Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında *oxa-48* (%75,4), *oxa-51* (%3,8), *vim* (% 8,2) ve *ges* (%1,6) genlerini tespit ettik. Sefepim ve amikasin %61, seftazidime %49,

imipeneme %67, meropeneme %64, gentamisine %85, piperasilin/tazobaktama %62 ve kolistine %13 direnç tespit ettik. Candevi Ulu ve ark. 2017 yılında yayınlanan çalışmalarında Çukurova Üniversitesi Balcalı hastanesinde *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz prevalansı; %74,5 *oxa-48*, %45,9 *vim*, %37,8 *sme* ve %20,4 oranlarında *ndm* olarak bulmuşlardır³²¹. Toplum kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında özellikle *ctxm* ve *ndm* genlerinin dünya genelinde prevalansının yüksek olması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Hindistan’da yapılan bir çalışmada üç yıllık periyotta izole edilen; fenotipik olarak GSBL ve karbapenemaz üreten toplum kaynaklı *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında %82,1 oranında *ctxm* ve %11,8 oranında *ndm* genini tespit etmişlerdir. Bu oranların yüksekliği direnç ediniminin sadece hastane kaynaklı olmadığını göstermesi açısından önemlidir³²². *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sorumlu ve en önemli sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan ikisidir. Bu bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar sıklıkla önemli mortalite ve morbiditeye yol açar. İran’da yapılan bir çalışmada (2016) imipenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının % 16,8’inde *imp-1*, % 29,2’sinde *vim-1* genini; imipenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının % 100’ünde *oxa-51*, % 5,3’ünde *imp-1* ve % 18,18’inde *vim-1* genini tespit etmişlerdir³²³.

Bölümümüzde yapılan ve 2015 yılında yayınlanan çalışma, Türkiye’de *A. baumannii* izolatlarında *bla_{NDM-1}*’in izole edildiği ilk çalışmadır. *bla_{NDM-1}* tespit edilen hastalardan biri Suriyeli bir göçmen; diğeri ise yurtdışı seyahat öyküsü olmayan bir hastaydı. Bu durum yayılımı göstermesi açısından önemlidir³²⁴. Bunun yanısıra Türkiye’de *bla_{NDM}* gen bildirimi *Enterobacteriaceae* ailesinden özellikle *K. pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae*’de ilk kez 2012-2014 yıllarında Poirel ve ark. tarafından bildirilmiştir³²⁴. Karbapenemaz genleri bölge ve ülkelere göre farklılık gösterse de oldukça yaygındır ve yayılmaya devam etmektedir. Bu sebeple enfeksiyon kontrol prosedürlerine ve klavuzlarına titizlikle uyulması gerekmektedir

Aminoglikozid modifiye edici enzimler vasıtasıyla oluşan aminoglikozid direnci bu genlerin plazmid veya transpozanlarla taşınması; metallo beta laktamaz gibi diğer direnç genlerini barındıran ve integronlar tarafından taşınan gen kasetlerinde bulunması klinikteki önemini arttırmıştır. Daha az yaygın olmakla birlikte 16S rRNA metiltransferaz genleri tedavi için daha ciddi bir tehdittir. Bu enzimler, aminoglikozitlerin bağlanmasını sınırlayarak hemen hemen bütün aminoglikozitlere

karşı yüksek düzeyde dirence sebep olur ve ribozomal hedef bölgelerinin spesifik nükleotidlerini metiller. Bu enzimlerin tamamı plazmidlerle taşınır³²⁵.

16S rRNA metiltransferaz enzimleri genel olarak karbapenemazlar ve geniş spektrumlu beta laktamazlarla birlikte bulunurlar. Bölümümüzde yapılan ve 2016 yılında yayınlanan çalışmada (Güven Gökmen ve ark.) en az bir GSBL geni taşıyan *K. pneumoniae* izolatlarında %10 (4/40) oranında *rmtC* geni izole edilmiş; ve *rmtC* geni taşıyan izolatların % 50,0'ında *ndm*, *oxa-48*, *tem* ve *shv* genlerinin, %25,0' ında *oxa-48* ve *tem* genlerinin, % 25,0'ında da *ndm-1* ve *shv* genlerinin bulunduğu, diğer metil transferaz genlerinin ise tespit edilmediği bildirilmiştir³²⁶. Çalışmamızda 340 gram negatif izolatta 16S rRNA metiltransferaz enzim prevalansını % 17,6 (% 1,8 *npmA*, % 3,2 *rmtB*, % 2,9 *rmtC*, % 0,3 *rmtE*, % 1,5 *rmtF*, % 7,9 *rmtH*) olarak bulduk. *K. pneumoniae* izolatlarında *rmtC* oranını %3,0; *E. coli* izolatlarında %7,5 olarak tespit ettik. *K. pneumoniae* izolatlarında *rmtC* dışında %8,9 oranında *rmtB*, %0,9 oranında *rmtE* ve %26,7 oranında *rmtH* genini tespit ettik. Güven Gökmen ve ark. yaptıkları çalışmaya kıyasla *rmtC* gen prevalansı düşük oranda tespit ettik. Fakat diğer metiltransferaz genleri (*rmtB*, *rmtE*, *rmtH*) ile birlikte %38,6 (39/101) oranında aminoglikozid direnç geni tespit ettik. Kısa zamanda *K. pneumoniae* izolatlarında metiltransferaz gen prevalansının yaklaşık 4 kat artmış olması plazmidlerle taşınan bu direnç genlerin yayılım hızını göstermesi açısından önemlidir.

rmtF ve *npmA* genlerinin hepsini *E. coli* izolatlarından izole ettik. Non-fermentatif *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında ise aminoglikozid direnç genlerine rastlamadık. Aminoglikozid direnç geni taşıyan izolatların %98,3'ünün GSBL ve karbapenemaz genlerinden en az birini, %1,7'sinin yalnızca aminoglikozid direnç geni (*rmtC*) taşıdığını tespit ettik. Costella ve ark. 2019 yılında yayınlanan; Avrupa, Asya Pasifik ve Amerika'dan amikasin, gentamisin ve tobramisine dirençli Gram negatif izolatlarda 16S rRNA metil transferaz genlerinin varlığını araştırdıkları çalışmalarında, bu izolatların % 50 sinde *armA*, *rmtB1*, *rmtB4* ve *rmtF1* genlerinden en az birinin bulunduğunu ve genel olarak %33,3 oranında *armA*; %9,5 oranında *rmtB1*; %2,4 oranında *rmtB4* ve %4,8 oranında *rmtF1* genlerini taşıdığını tespit etmişlerdir³²⁷. Çalışmamızda *armA* genini tespit edemedik fakat *rmtF* gen oranını %1,5; *rmtB* genini ise % 3,2 olarak bulduk. Aminoglikozid direnç genlerini taşıma oranı Asya Pasifik, Avrupa ve Amerika' da sırasıyla; %33,3, %52,4 ve %14,3 şeklindedir. Bunlar %57,1

oranında *Enterobacteriaceae* ailesinden, %33,3 oranında *A. baumannii*'den ve %9,6 oranında *P. aeruginosa*'dan izole edilmiştir³²⁷. Çalışmamızda Gram negatif izolatların %17,6'sı; *Enterobacteriaceae* izolatlarının %30,9'u 16SrRNA metiltransferaz genlerini taşımaktadır. Asya Pasifik ve Avrupa'ya kıyasla oldukça düşük aminoglikozid direnç geni izole etmemiz aminoglikozidleri daha rasyonel kullandığımızı göstermektedir.

McGann ve ark. yaptığı çalışmada *E. coli* (%56,6), *K. pneumoniae* (%33,5) ve diğer *Enterobacteriaceae*'den (%9,9) oluşan Gram negatif izolatların %4,5'inin *arma*, %2,7'sinin *rmtH*, %1,4'ünün *rmtF*, %1,8'inin *rmtC*, %2,3'ünün *rmtB*, %0,5'inin *rmtE* genlerini taşıdığı ve %4,1'inin *bla_{NDM}* ve *bla_{KPC}* genlerinden birini aminoglikozid direnç genleri ile birlikte taşıdığını tespit etmişlerdir³²⁸. Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* izolatlarında %3,1 *npmA*, %13,9 *rmtH*, %2,6 *rmtF*, %5,6 *rmtC*, %5,7 *rmtB* ve %0,5 *rmtE* genlerini tespit ettik. Çalışmamızda *armaA* genini tespit edemedik. Fakat tespit ettiğimiz metiltransferaz genlerinden *rmtE* geni dışında hepsini 2-6 kat oranında yüksek tespit etmiş olmamız aminoglikozid kullanımında daha dikkatli olmamız gerektiğini göstermektedir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada aminoglikozid ve karbapenem dirençli *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* izolatlarında % 13,2 *armA*, % 12,3 *rmtB*, %8,2 *rmtC*, %10,7 *rmtD*, %40,0 *bla_{VIM}*, %50,0 *bla_{OXA-48 like}* ve % 26 oranında *bla_{KPC}* geni; % 19,0 oranında 16S rRNA ve karbapenemaz genlerinin bir arada taşıdığını gördüler³²⁹. Çalışmamızda 16S rRNA ve karbapenemaz genlerini birlikte taşıyan izolatların oranı % 58,3'tür. Bu çalışmaya kıyasla çalışmamızda 16SrRNA direnç geni oranlarımız düşük olmasına rağmen 16SrRNA direnç genlerini karbapenemaz genleri ile birlikte izole etme oranımız yaklaşık 3 katıdır. Hem aminoglikozidlere hem de karbapenemlere karşı direncin yüksek olması tedavi seçeneklerini azaltmaktadır.

Çalışmamızda plazmidlerle taşınan kolistin direnç geni prevalansını (1/340) %0,3 olarak bulduk. Yalnızca *E. coli* izolatlarından izole ettiğimiz *mcr-1* geninin *E. coli* için prevalansı (1/93) %1,1'dir. İdrar örneğinden izole ettiğimiz *E. coli* izolatının *mcr-1* geni ile birlikte *bla_{TEM}*, *bla_{CTX-M-1}* genlerini taşıdığını, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre kolistine, piperasilin-tazobaktama, ampisiline, gentamisine, trimethoprim-sülfametaksazola ve amoksisilin-klavulanik asite dirençli, imipeneme,

meropeneme, ertapeneme, sefepime, sefotaksime ve sefuroksime duyarlı olduğunu gördük.

Arabacı ve ark.(2019) karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç genleri ve transfer edilebilir *mcr-1* geninin varlığını araştırdıkları çalışmada izolatların % 82,4'ü *bla*_{OXA-48}, % 40,3'ü *bla*_{OXA-55}, % 3,50'si *bla*_{OXA-51}, % 1,75'i *bla*_{OXA-23}, % 1,75'i *bla*_{OXA-24}, % 1,75'i% *bla*_{IMP} taşırken; *bla*_{OXA-58}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM-1} ve *bla*_{VIM} genlerini hiçbir izolatın taşımadığı görülmüştür. Bu çalışma ile ülkemizde ilk defa *K. pneumoniae* klinik izolatlarında *mcr-1* geninin varlığı gösterilmiştir. İzolatların %5,26'sı *mcr-1* geni için pozitif olarak bulunmuştur. *Mcr-1* pozitif 3 izolatın hepsi *bla*_{OXA-48}, biri ek olarak *bla*_{OXA-51} genini de taşımaktadır. *Mcr-1* pozitif izolatların fenotipik olarakta kolistine dirençli oldukları görülmüştür³³⁰.

Hazırolan ve Karagözün (2020) yaptığı çalışmada ülkemizde kolistin ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında %100 oranında *bla*_{OXA-48} geni ve %2,1 oranında *bla*_{NDM} geni bulmuşlar, fakat diğer karbapenemaz genlerini (*imp*, *vim*, *kpc*) tespit edememişlerdir. Kolistin direnç geni olan *mcr-1* 'i ise izolatların % 2,1'inde tespit etmişlerdir. Klonal ilişkilerini belirlemek amacıyla PFGE ve MLST analizi yapmışlar; PFGE analizinde üç küme ve 5 pulsotip oluştuğunu görmüşlerdir. MLST analizinde ise ST101 ve ST147 iki farklı sekans tipi bulmuşlar ve *bla*_{OXA-48}ve *mcr-1* geninin dünyada karbapenem ve kolistin direncinin yayılmasını sağlayan ST101 klonuna ait olduğunu bulmuşlardır³³¹. Kansak ve ark. 2021 yılında yayınlanan çalışmalarında MDR kolistin duyarlı / dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direnç geni olan *mcr-1* genini izolatların %8'inin taşıdığını belirlediler³³².

Hameed ve ark. Pakistan'da yaptıkları çalışmada %83,3 oranında MDR ve %23,3 oranında kolistin direncine sahip *E.coli* izolatlarının %5,0'ında *mcr-1* geni, %93,3 oranında MDR VE %40,0 oranında kolistin direncine sahip *K. pneumoniae* izolatların ise %6,6'sında *mcr-1* genini tespit etmişlerdir³³³. Filipinlerde yapılan ve *mcr-1* genin ilk kez tespit edildiği çalışmada antimikrobiyal dirençli klinik izolatların 2'sinde *mcr-1* geni bulunmuş; bunların birinin *mcr-1* geni ile birlikte 12 direnç geni, diğerinin ise 6 direnç geni taşıdığını tespit etmişlerdir³³⁴. Çin'de yapılan bir çalışmada (2019) kan dolaşım enfeksiyonu etkeni *E. coli* suşlarında *mcr-1* gen prevalansı %2,1 olarak bulunmuş. Bu izolatların kolistine dirençli, karbapenemlere duyarlı ve diğer antibiyotiklere düşük direnç profiline sahip oldukları görülmüştür³³⁵. Çin'de yapılan çok

merkezli bir çalışmada 2008-2017 yılları arasında toplanan *E. coli* izolatlarında *mcr-1* geni prevalansı %1,03 olarak bulunmuştur. Bu gen prevalansının 9 yıllık periyotta %0,42'den (2008 yılında) %1,39'a (2017 yılında) yükseldiği görülmüştür. Bunun kanser tedavisi ve hastanede 3 aydan daha uzun kalma gibi sağlık hizmeti alma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. *Mcr-1* geni taşıyan ve taşımayan *E. coli* ile enfekte hastaların mortalite oranlarında bir farklılık görülmemiştir³³⁶.

Çin'in 30 şehrinden alınan *Enterobacteriaceae* klinik örneklerinde *mcr-1* gen prevalansı, en yüksek %32,7, en düşük %3,7 olarak belirlenmiştir. Şehirler arasındaki bu *mcr-1* gen prevalansındaki farkın beslenme şekli ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Et, domuz ve koyun tüketimi ile *mcr-1* pozitifliği arasındaki pozitif korelasyonun sebebi *mcr-1* taşıyan çiftlik hayvanlarından insanlara olan geçiştir³³⁷. Çin'de Bi ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada fekal örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında *mcr-1* pozitifliği %3,5 olarak bulunmuş ve bu geni taşıyan tüm izolatların fenotipik olarak da kolistine dirençli olduğu görülmüştü³³⁸. Çalışmamızda *mcr-1* genini sadece *E. coli* izolatlarından izole ettik. Bu genin *E. coli* izolatları arasında %1,1 oranında ve tüm izolatlar arasında %0,3 oranında olması bildirimi yapılan çalışmalarla kıyaslandığında oldukça düşüktür. Bu durumun devam etmesi ve bu direnç gen oranlarının daha da düşük olması için antibiyotik kullanımının gelişigüzel değil rasyonel olarak yapılması gerekmektedir.

Dünyada son seçenek olarak kullanılan ilaca (kolistin) karşı direnç oluşması ve plazmidlerle taşınan kolistin direnç geni *mcr-1*'in izolasyonu, enfeksiyon yönetiminde daha fazla aciliyet olduğunu göstermektedir. Bu sebeple, kapsamlı surveyans çalışmalarının yapılması; etkili politikaların formüle edilerek uygulanması, teşhis olanaklarının artırılarak erken teşhisin yapılması, etkili enfeksiyon kontrol önlemleri ve tedavi boyunca kolistin direncinin izlenmesi gibi çözümler antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyon riskini ve direnç yayılımını azaltmaya katkıda bulunarak bu küresel krizle başa çıkmanın mümkün olmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda karbapenem ve aminoglikozid direnç genleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde kolistin direnci ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerini gösteren sonuçlar çıksada bu genlerin kolistin direncinde rol almadığı bilinmektedir. Ancak bu iki direnç gen grubundan en az birer gen barındıran izolatlarda kolistin direnç oranı yüksekliğinin istatistiksel olarak genelde sınırda anlamlı ($p=0,055$), enterobakterilerde

ise anlamlı ($p = \leq 0,001$) bulunması plazmidle taşınan bu genlerin birlikteliğinin riski arttırabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Buna karşılık *mcr-1* genini tespit ettiğimiz tek izolatta karbapenem ve aminoglikozid direncinden sorumlu bir gen tespit edemedik. Bu izolatın fenotipik olarak aminoglikozidlere karşı dirençli olması, araştırmadığımız başka aminoglikozid direnç genlerini taşıyabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızla benzer şekilde ABD’de McGann ve ark. yaptığı çalışmada idrardan izole edilen *E. coli* izolatında *mcr-1* geni ile birlikte sadece *bla*_{CTXM} geninin bulunduğu, aminoglikozid veya karbapenem direnç genlerinden herhangi birinin bulunmadığı bildirilmiştir³²⁸. Her ne kadar plazmidle taşınan karbapenem ve aminoglikozid direnç genlerinin birlikteliğinin kolistin direncinden sorumlu plazmidle taşınan *mcr* genleri ile ilişkisini tespit edemesek de, bu bulgularımız *mcr* genleri dışında kolistin direncinden sorumlu plazmidle taşınan başka direnç genlerinin de var olabileceğini akla getirmektedir.

Tayvan’da yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli ve *bla*_{OXA-51 like} pozitif *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnç genlerinden *bla*_{OXA-23 like}, *bla*_{OXA-24 like} ve *bla*_{OXA-58 like} genlerinin prevalansını %52,6; %10,6 ve %1,1 olarak bulmuşlardır. Bu izolatlarda sınıf A (*nmc*, *sme*, *imi*, *kpc*, *ges*) ve sınıf B karbapenemaz (*imp*, *vim*, *gim*, *spm*, *sim-1*, *ndm-1*) genlerinden hiçbirini tespit edememişlerdir. *bla*_{OXA-23 like} ve *bla*_{OXA-24 like} gen prevalansının önceki yıllara oranla yüksek olmasının klonal bir yayılımdan mı kaynaklandığını tespit etmek amacıyla PFGE ve MLST analizlerini yapmışlar ve PFGE sonucuna göre bu genleri taşıyan izolatların klonal çeşitlilik gösterdiğini tespit etmişlerdir³³⁹. Tayvan’da yapılan başka bir çalışmada, %90,2’si *bla*_{CTXM} geni taşıyan ve bu geni taşıyan izolatların da %47,8’i *armA*, %40,2’si *rmtB* taşıyan GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında direnç genlerinin klonal olarak mı yayıldığını tespit etmek için PFGE analizi yapmışlardır. Klonal ilişkili dört küçük küme dışında diğer izolatlar arasında klonal bir ilişki bulunmaması *armA* ve *rmtB* pozitif izolatların yüksek prevalansının klonal yayılmadan kaynaklanmadığını göstermiştir³⁴⁰. Brezilya’da yapılan bir çalışmada tamamı *bla*_{CTXM-like} ve *bla*_{SHV-like} geni taşıyan GSBL üreten nosokomiyal *K. pneumoniae* izolatlarının PFGE analizi sonucunda, dirençli izolatların birbirleriyle ilişkisiz olduğunu görmüşlerdir³⁴¹. Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatları arasında klonal ilişkinin tespiti için yaptığımız PFGE analiz sonuçlarına göre çok sayıda küme oluştu (dokuz 2 elemanlı, üç 3 elemanlı, bir 4 elemanlı ve 70 unique küme). İki, üç ve

dört elemanlı kümeleri oluşturan izolatların farklı direnç genleri taşıdıklarını gördük. Benedict ve ark. Hırvatistan'da yaptıkları çalışmada tamamı *bla*_{OXA-48} geni taşıyan *Enterobacteriaceae* izolatlarında *bla*_{CTXM-1} *bla*_{SHV-1} ve *bla*_{OXA-1} genleride tespit edilmiş ve bu izolatların klonal ilişkilerine PFGE ile bakıldığında PFGE paternleri ile direnç gen içerikleri arasında bir korelasyon görülmemiş; yüksek oranda ilişkili izolatların farklı β -laktamaz genleri taşıdıkları tespit edilmiştir³⁴². Portekiz'de yapılan bir çalışmada geniş spektrumlu beta laktamaz ve karbapenemaz geni taşıyan *Enterobacteriaceae* izolatlarının PFGE analizi yüksek klonal çeşitlilik göstermiştir³⁴³.

Yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının PFGE analiz sonuçlarında yüksek klonal çeşitlilik ve klonal olarak benzer olan izolatların taşıdıkları direnç genlerinin de farklılık gösterdiği görülmüştür. Ülkemizde Tütün ve ark. yaptığı çalışmada *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{OXA} ve *bla*_{CTXM} tipi β -laktamaz genlerini tek veya kombine taşıyan *E. coli* izolatlarının PFGE analiz sonuçlarına göre bu suşların üç kümeden oluştuğunu görmüşlerdir³⁴⁴. Çalışmamızda *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının PFGE analiz sonuçları ise *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarına oranla, kümeleri oluşturan izolatların direnç paternleri büyük oranda benzerlik göstermektedir. Non-fermentatif izolatlarda tespit ettiğimiz direnç genleri daha az çeşitlilik gösterirken; *Enterobacteriaceae* izolatlarında ise daha fazla gen çeşitliliği görülmüştür. Bu izolatlarda beta laktamaz ve aminoglikozid direnç genlerinin bulunduğu, non-fermentatiflerde ise sadece beta laktamaz genlerinin, özellikle de karbapenemaz genlerinin bulunduğunu gördük. Çalışmamızdaki klonal çeşitlilik izolatların salgın döneminde toplanmamış olmasından kaynaklanabilir. İzolatlardaki direnç genlerinin çokluğu ve çeşitliliği ise bilinçsiz ve kontrolsüz antibiyotik kullanımından kaynaklanabilir. Önlemler alınmazsa bu direnç genleri hızla yayılabilir ve yönetilmesi zor hastane salgınlarına yol açabilir. Bu sebeple enfeksiyon kontrolünde doğru ve hızlı laboratuvar teşhisi önemlidir.

Karbapenemazlar ve efflux pompalarının varlığı, penisilin binding proteinlere olan afinitenin düşük olması, dış membran kanal proteinlerinin ekspresyonunun downregülasyonu veya yokluğu karbapenem direnç mekanizmalarındandır. İçlerinde en önemlisi ve en sık görüleni karbapenemaz genleridir. Oxasilinleri hidrolize eden ve D sınıfı beta laktamaz olan oxasilinazlar (OXA) *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direncinden sorumlu enzimlerdir. Dünya genelinde en prevalan olan oxa genleri *bla*_{OXA-}

58like, *bla*_{OXA-23like}, *bla*_{OXA-24like} ve *bla*_{OXA-51like} genleridir. Son bildirimlere göre Brezilya'da *bla*_{OXA-23like} geni mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada pediatri servisinden balgam, kan, idrar, beyin sıvısı, plevral sıvı, asit ve bronkoalveolar lavaj örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnci ile *bla*_{OXA-23like} gen taşıyıcılığının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lojistik regresyon analizine göre karbapenem direnç riskini *bla*_{OXA-23like} gen taşıyıcılığını azalttığı görüldü. Fakat *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnci ile *bla*_{OXA-51like} gen taşıyıcılığının ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı tespit edilmiştir³⁴⁵.

Çin'de Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında logistik regresyon analizine göre karbapenem direnç riskini *bla*_{OXA-23} like ve *bla*_{OXA-51} like genlerinin artırdığını tespit etmişlerdir³⁴⁶. Benzer şekilde Çin'de Chen ve ark. yaptığı çalışmada *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{OXA-23like} gen taşıyıcılığının karbapenem kullanımı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu karbapenem kullanımının *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{OXA-23like} taşıyıcılık riskini 10,05 kat artırdığı tespit edilmiştir³⁴⁷. Bena ve ark. Tayvan'da yaptıkları çalışmada çoklu lojistik regresyon analizine göre kan, balgam, idrar, plevral sıvı ve yara örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında imipenem direnç riskini *bla*_{OXA-23like} genin varlığının 10,52 kat, *bla*_{TEM} direnç geninin varlığının ise 6,14 kat artırdığı tespit edilmiştir³⁴⁸. Çalışmamızda ise logistik regresyon analizine göre karbapenemaz direnç geni taşıyan *A. baumannii* izolatlarının karbapenem direnci ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Fakat meropenem direnç riskini non fermentatif izolatlarda *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like genlerinin artırdığı tespit edildi. Park ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada logistik regresyon analizine göre üçüncü nesil sefalosporin kullanımı *bla*_{OXA-23like} ya da *bla*_{OXA-51like} geni taşıyan XDR *A. baumannii* izolatlarının etken olduğu enfeksiyonların gelişme riskini artırmaktadır (XDR *A. baumannii*- bir veya iki antimikrobiyal ajan dışında tamamına dirençli)³⁴⁹. Benzer şekilde çalışmamızda üçüncü nesil sefalosporin direnç riskini *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{OXA-51like} geninin artırdığı bulundu.

Ülkemizde Balkan ve ark. yaptığı bir çalışmada *bla*_{OXA-48like} karbapenemaz geni taşıyan karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının kolistin direnci ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.3$)³⁵⁰. Çalışmamızda ise kolistin direnç

riskini *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{OXA-48like} ve *bla*_{CTXM-9} geninin artırdığını ve aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik.

Hollanda'daki bir hastanede iki yıllık peryotta *Enterobacteriaceae* türleri arasında plazmidlerle taşınan *bla*_{OXA-48} geninin yayılması ile meydana gelen salgında, logistik regresyon analizine göre penisilin, aminoglikozid ve sefalosporin antibiyotiklere karşı direnç gelişme riski ile *bla*_{OXA-48} geni taşıyıcılığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı³⁵¹. Bu çalışmanın aksine çalışmamızda logistik regresyon analizine göre *Enterobacteriaceae* izolatlarında sefalosporin direnç riskini *bla*_{OXA-48like}, *bla*_{TEM}, *bla*_{CTXM-1}, *bla*_{CTXM-9} ve *bla*_{NDM} genlerinin; aminoglikozid direnç riskini ise *bla*_{OXA-48like}, *rmtC* ve *rmtF* genlerinin artırdığını tespit ettik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Adana Şehir Hastanesi'nden 2017 Aralık - 2019 Haziran tarihleri arasında hastane enfeksiyonlarından en sık izole edilen Gram negatif bakterilerden *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve kolistine karşı gelişen fenotipik direncin bu dirençten sorumlu tutulan muhtemel direnç genleri ile, özellikle de plazmidle taşınan genler ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızın sonucunda;

1. Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 340 Gram negatif bakteri izolatının 101'ini *K. pneumoniae*, 93'ünü *E. coli*, 61'ini *P. aeruginosa* ve 85'ini *A. baumannii* izolatlarının oluşturduğu,
2. Gram negatif bakteri izolatlarında GSBL pozitifliğinin %40,3 (137/340) oranında tespit edildiği, bu oranın *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında sırasıyla %43,6; %76,3; %27,9 ve %5,9 olduğu,
3. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre, Gram negatif bakteri izolatlarımızın tamamı dikkate alındığında yüksek oranda karbapenem (%52,1-%65,0) ve aminoglikozid (%53,8-%80,3) dirençlerine ek olarak kolistin direnci %18,2 olarak belirlenmişken, fenotipik olarak birlikte direnç geliştirme oranlarının karbapenem ve aminoglikozid için %53,5; karbapenem ve kolistin için %16,8; aminoglikozid ve kolistin için %15,9; karbapenem, aminoglikozid ve kolistin için de %14,4 olduğu, böylece son seçenek antibiyotiklerden olan kolistine karşı gelişen direncin karbapenem ve aminoglikozid dirençleri ile birlikteliğindeki artışın dikkat çektiği,
4. Gram negatif bakteri izolatlarımızın genelinde direnç genlerinden en yüksek oranda *bla*_{OXA-48 like} geninin (%46,2) tespit edildiği, bunu *bla*_{CTXM-1} (%40,6) ve *bla*_{TEM} genlerinin (%39,7) takip ettiği, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında *bla*_{OXA-48 like}, *E. coli* izolatlarında *bla*_{CTXM-1}, *A. baumannii* izolatlarında ise doğal olarak taşıdıkları *bla*_{OXA-51 like} geninden sonra *bla*_{OXA-23 like} genlerinin en yüksek oranda bulunduğu,
5. Kolistin direncinden sorumlu olan *mcr-1* geninin tespit edildiği tek izolatın *E. coli* olduğu, *mcr-1* geni taşıyan bu izolatımızın *bla*_{TEM} ve *bla*_{CTXM-1} genlerini de

- taşıdığı, ancak karbapenem ve aminoglikozid direnç genlerinin tespit edilmediği, fenotipik olarak kolistine, beta laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarına, sefotaksime ve aminoglikozidlere dirençli olduğu,
6. Enterobakteri izolatlarımızda hem beta laktamaz genlerinin hem de aminoglikozid direncinden sorumlu tutulan 16S rRNA metiltransferaz genlerinin bulunduğu, buna karşılık non-fermentatif izolatlarımızda beta laktamaz genleri bulunurken, 16S rRNA metiltransferaz genlerinin tespit edilemediği, böylece enterobakterilerde daha fazla gen çeşitliliği olduğu,
 7. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının kendi türleri içinde yaptığımız PFGE analizinde taşıdıkları direnç genlerine göre klonal bir ilişki olmadığı, dört bakteri grubunun kendi içinde klonal çeşitlilik gösterdiği,
 8. Gram negatif bakteri izolatlarımızın karbapenemlere karşı fenotipik direncinin, *bla*_{VIM}, *bla*_{AIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-23} like, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like gen pozitiflikleri ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve Lojistik Regresyon analizine göre karbapenem direnç riskini *bla*_{AIM} genin varlığının azalttığı, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like genlerinin varlığının ise artırdığı,
 9. Karbapenem direncinin *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{NDM} ve *bla*_{OXA-48} like gibi karbapenemaz genleri ile, ayrıca 16S rRNA metil transferaz ve karbapenemaz gen birlikteliği ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, karbapenem direnç riskini *bla*_{NDM} ve *bla*_{CTXM-9} direnç genlerinin artırdığı, *bla*_{CTXM-1} ve *rmtB*'nin azalttığı,
 10. Karbapenem direncinin hem *E. coli* hem de *P. aeruginosa* izolatlarında *bla*_{OXA-48} like direnç geni pozitifliği ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu direnç geninin karbapenem direnç riskini artırdığı,
 11. Gram negatif bakteri izolatlarımızda aminoglikozidlere karşı fenotipik direncin karbapenemaz genlerinden *bla*_{VIM}, *bla*_{AIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-23} like, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen aminoglikozid direncinden sorumlu tutulan 16S rRNA metiltransferaz genlerinden hiçbirisi ile ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadığı, ancak lojistik regresyon analizine göre aminoglikozid direnç riskini *bla*_{CTXM-1} ve *bla*_{NDM} genlerinin varlığının azalttığı, *bla*_{OXA-1} like, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-23} like, *bla*_{OXA-48}

- like, *bla*_{OXA-51} like ve 16S rRNA metiltransferaz genlerinden *rmtC*, *rmtF* ve *rmtH* genlerinin varlığının ise artırdığı,
12. Aminoglikozid direncinin *K. pneumoniae* izolatlarında *bla*_{OXA-48} like, ve *rmtH* gen pozitiflikleri ile, ayrıca 16S rRNA metil transferaz ve karbapenemaz gen birlikteliği ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, aminoglikozid direnç riskini *bla*_{OXA-48} like ve *rmtH* genlerinin ve 16S rRNA metil transferaz/karbapenemaz gen birlikteliğinin artırdığı,
 13. Aminoglikozid direncinin *E. coli* izolatlarında *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48} like gibi karbapenemaz genleri ve *rmtC*, *rmtF* gibi aminoglikozid direnç geni pozitiflikleri ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, aminoglikozid direnç riskini *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} ve *rmtF* genlerinin artırdığı, *bla*_{OXA-48} like geninin azalttığı,
 14. Aminoglikozid direncinin *A. baumannii* izolatlarında *bla*_{TEM}, *P. aeruginosa* izolatlarının *bla*_{OXA-1} like direnç geni pozitifliği ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, fakat aminoglikozid direnç riskini artıran ve azaltan bir genin tespit edilmediğini,
 15. 16S rRNA metiltransferaz ve karbapenemaz gen birlikteliğinin Gram negatif bakteri izolatlarının genelinde seftazidim direnci ile doğru orantıdaki, imipenem direnci ile ters orantıdaki ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu,
 16. Karbapenem ve aminoglikozide karşı birlikte direnç geliştiren izolatlarımızda direnç riskini *bla*_{OXA-23} like geninin artırdığı ve *bla*_{TEM}, *bla*_{CTXM-1} ve 16S rRNA metil transferaz ve karbapenemaz gen birlikteliğinin azalttığı;
 17. Karbapenem ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlarımızda direnç riskini *bla*_{CTXM-9}, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like genlerinin artırdığı;
 18. Karbapenem, aminoglikozid ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlar ile aminoglikozid ve kolistine karşı birlikte direnç geliştiren izolatlarda direnç riskini *bla*_{CTXM-9}, *bla*_{OXA-48} like, *bla*_{OXA-51} like ve *rmtH* genlerinin artırdığı;
 19. Fenotipik olarak kolistin dirençli Gram negatif bakteri izolatlarının *bla*_{CTXM-1}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-23} like, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like gen taşıyıcılığı ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve kolistin direnç riskini *bla*_{CTXM-9}, *bla*_{OXA-48} like ve *bla*_{OXA-51} like gen varlıklarının artırdığı,

20. Karbapenem ve aminoglikozid direnç genlerini birarada barındıran izolatlarımızın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda kolistin direncine sahip olduğu görüldü.

Çalışmamız hastane enfeksiyonlarında en sık izole edilen Gram negatif bakterilerden *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının karbapenem, aminoglikozid ve kolistin dirençlerinin direnç genleri ile ilişkilerinin birarada incelendiği, ayrıca, insan klinik örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında *mcr-1* geni varlığının PCR ile tespit edildiği ve DNA dizi analizi ile doğrulandığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Non fermentatif grubundaki *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarımızın direnç geni çeşitliliğinin az olmasının bu suşların birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olması sebebiyle plazmidlerle aktarılan direnç genlerine ihtiyaçları olmadan üremelerinden, dolayısıyla direnç geni taşıyan popülasyon sayısının düşük olmasından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Ayrıca, örnekleri aldığımız Adana Şehir Hastanesinde plazmidle taşınan kolistin direnç genlerinden *mcr-1* genini tek bir *E. coli* izolatında tespit etmemizin kolistin kullanımının rasyonel antibiyotik kullanımı sebebiyle henüz yaygınlaşmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Karbapenem ve aminoglikozid direnç genlerini barındıran izolatlarımızda kolistin direncinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması, ancak buna rağmen plazmidle taşınan kolistin direnç genlerinden *mcr-1* geninin tek bir *E. coli* izolatında tespit edilmiş olması *mcr-1* geni dışında başka *mcr* genleri veya kolistin direncinden sorumlu diğer genlerin araştırılarak prevalansının belirlenmesi kolistine karşı gelişebilecek direncin önlenmesi açısından önemlidir. Kolistin direncinin karbapenem ve aminoglikozid dirençleri ile birlikte görülmesinin artması yakın zamanda kolistin direnç genlerinin özellikle de plazmidle taşınan *mcr* genlerinin de artacağına sinyalini vermektedir. Bu durum tedavide son seçenek ilaç olan kolistin kullanımının sınırlı olmasına ve hastanelerin antibiyotik tedavisinin yapılamadığı enfeksiyon salgınlarıyla karşı karşıya kalmasına yol açabilir. Bölgemizde kolistin direncinin prevalansının tespit edilmesi, bu konuda gereken önlemlerin alınmasını ve diğer coğrafik bölgeleri de kapsayacak yeni çalışmaların yapılmasını teşvik edebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda geniş spektrumlu beta laktamaz, karbapenemaz ve aminoglikozid direnç genlerinin prevalansının yüksek bulunması enfeksiyon kontrol yönetimi açısından önemli bir tehdittir. Direnç epidemiyolojisinin belirlenmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve önleyici tedbirlerin doğru planlanması açısından bu direnç genlerinin tanımlanmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastane ortamlarında antibiyotik direnç genlerinin plazmidler aracılığı ile hızla yayılması ve değişken ilaç direnci gösteren vakalarda mortalite ve morbiditenin artması, hastaların hastanede yatış sürelerini uzatarak iş gücü, zaman ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. İleri moleküler yöntemlerle direnç genlerinin erken tespiti bu dirençli suşların yayılımının önlenmesini sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. **Codjoe FS, Donkor ES.** Carbapenem resistance: a review. *Med Sci (Basel)*. **2017**; 6. <https://doi.org/10.3390/medsci6010001>.
2. **Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA.** Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2011**; 55:4943–60. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>.
3. **Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirer L, Segre JA, Westblade LF.** Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. *Clin Infect Dis.*, **2018**; 66:1290–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix893>.
4. **Van Duin D, Doi Y.** The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.*, **2017**; 8:460–9. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>.
5. **Doi Y, Paterson DL.** Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.*, **2015**; 36:74–84. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544208>.
6. **Van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC.** A systematic review and meta- analyses of the clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2017**; 62:e 01730–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01730-17>.
7. **Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y.** Multidrug- resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2006**; 50:43–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>.
8. **Magiorakos AP et al.** Multidrug- esistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*, **2012**; 18:268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
9. **Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA.** The diversity of definitions of multidrug- resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.*, **2006**; 55:1619–29. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46747-0>.
10. **Bush K.** Past and present perspectives on beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2018**; 62:e01076–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>.
11. **Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K.** Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, **2020**; 8:13 <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
12. **Andrade FF, Silva D, Rodrigues A, Pina-Vaz C.** Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. *Microorganisms*, **2020**; 8, 1716; doi:10.3390/microorganisms8111716
13. **Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Yohei Doid, Tian GB.** Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerging Microbes & Infections*, **2020**; vol. 9. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
14. **Peleg AY. et al.** Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med*, **2010**; 362:1804-13.
15. **Rithu BS, Lakshmi A.** Current Perspective on Hospital Acquired Infection, review. *International Journal of Pathogen Research*, **2020**; 4(4): 22-30, Article no.IJPR.57595 ISSN: 2582-3876

16. **Thaden et al.** Increased Costs Associated with Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Are Due Primarily to Patients with Hospital-Acquired Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**; 61, e01709-16. [CrossRef] [PubMed]
17. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics; WHO: Geneva, Switzerland, **2017**.
18. **Wright S, Doron S, Sarnak MJ.** Kidney Function and Hospital-Acquired Infections: Worth a Deeper Look. *AJKD*, **2019**; 73:1
19. **Martin RM, Bachman MA.** Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **2018**; 8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004
20. **Ferreira RL et al.** High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and β -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit. *Front. Microbiol.*, **2019**; 9:3198. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03198>
21. **Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y.** *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **2020**; 19: 1
22. **Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L and Wang H.** The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2020**; 17, 6278; doi:10.3390/ijerph17176278
23. **Pragasam et al.** Molecular Mechanisms of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* Causing Bacteremia from India A First Report. *Front. Microbiol.*, **2017**; 7:2135. doi: 10.3389/fmicb.2016.02135
24. **Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Ilio CD.** *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2013**; 10, 6235-6254; doi:10.3390/ijerph10126235
25. **Vila J et al.** *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, **2016**; 40: 4
26. **Eichenberger EM, Thaden JT.** Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, **2019**; 8:37; doi:10.3390/antibiotics8020037
27. **Jenny M, Kingsbury J.** Properties and Prevention: A Review of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Med Res.*, **2018**; 2,3:18
28. **Ochoa et al.** Pathogenic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* strains resistant to carbapenems associated with biofilm formation. *Bol Med Hosp Infant Mex*, **2013**; 70(2): 133-144
29. **Antunes LCS, Visca P, Towner KJ.** *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen, *Pathogens and Disease*, **2014**; 71:3, p 292–301, <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
30. **Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R.** The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes & Infections*, **2019**; 8:1, 1747-1759, DOI: 10.1080/22221751.2019.1698273
31. **Erdoğan Ç, Korukluoğlu M.** Antibiotic Resistant *Staphylococcus aureus* and Importance in Food Safety. *Journal of Food and Science–Technology*, **2018**; 19: 9-15/1
32. **Pehlivanoglu F.** Gram Negatif Bakterilerin Beta-Laktamaz Enzim Çeşitliliği ve Türkiye’deki Hayvan Orjinli Bakterilerdeki Durum. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.*, **2019**; 33 (2): 113 – 122. <http://www.fusabil.org>.

33. **Bush K, Bradford PA.** Beta-Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview, Antibiotics and antibiotic resistance. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, **2016**; 23-44. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>.
34. ECDC. 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe—annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) **2017**; European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden.
35. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations. WHO. **2019**; World Health Organization, Geneva, Switzerland.
36. **Perez F, Bonomo RA.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: global action required. *Lancet Infect Dis.*, **2019**; 19:561–562. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30210-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30210-5).
37. **Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR.** Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2009**; 53:5046–5054. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-09>.
38. **Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE.** Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–2007). *Antimicrob Agents Chemother.*, **2011**; 55:1274–1278. <https://doi.org/10.1128/AAC.01497-10>.
39. **Kumarasamy KK et al.** Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.*, **2010**; 10:597–602. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2).
40. **Khan AU, Nordmann P.** Spread of carbapenemase NDM-1 producers: the situation in India and what may be proposed. *Scand J Infect Dis.*, **2012**; 44:531–535. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.669046>.
41. Antibiotic resistance threats in the United States, **2013**; CDC, Atlanta, GA.
42. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland. www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua_1.
43. **Theuretzbacher et.** Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. *Nature Review Microbiology*, **2020**; 18, pages286–298
44. **Bush K, Bradford PA.** Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol.*, **2019**; 17:295–306. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0159-8>.
45. **Mendes RE, Castanheira M, Woosley LN, Stone GG, Bradford PA, Flamm RK.** Characterization of beta-lactamase content of ceftazidime-resistant pathogens recovered during the pathogen-directed phase 3 REPRIME trial for ceftazidime-avibactam: correlation of efficacy against beta-lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2019**; 63:e02655-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02655-18>.
46. **Salabi AE, Toleman MA, Weeks J, Bruderer T, Frei R, Walsh TR.** First report of the metallo-beta-lactamase SPM-1 in Europe. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2010**; 54:582. <https://doi.org/10.1128/AAC.00719-09>.
47. **L.M. Lima, B.N. Monteiro da Silva, G. Barbosa, E.J. Barreiro.** β -Lactam antibiotics: an overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2020**; <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>.

48. **Heijenoort JV.** Biosynthesis of bacterial peptidoglycan. *Microbial Glycobiology*, **2010**; 285-304. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374546-0.00016-x>
49. **Mainardi JL, Villet R, Bugg TD, Mayer C, Arthur M.** Evolution of peptidoglycan biosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Gram- positive bacteria. *FEMS Microbiol. Rev*, **2008**; 32:386–408. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00097.x>
50. **Typas A, Banzhaf M, Gross CA, Vollmer W.** From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2012**; 10:123–136. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2677>
51. **Kumar A, Asthana M, Gupta A, Nigam D, Mahajan S.** Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of Penicillium. New and Future Developments in Microbial. *Biotechnol. Bioeng.*, **2018**; 47–68. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63501-3.00003-x>
52. **Cochrane SA, Lohans CT.** Breaking down the cell wall: Strategies for antibiotic discovery targeting bacterial transpeptidases. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**; 194:112262. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112262>
53. **Sauvage E, Terrak M.** Glycosyltransferases and Transpeptidases/Penicillin-Binding Proteins: Valuable Targets for New Antibacterials. *Antibiotics*, **2016**; 5:12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5010012>
54. **Macheboeuf P, Contreras-Martel C, Job V, Dideberg O, Dessen, A.** Penicillin Binding Proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS Microbiol. Rev.*, **2006**; 30:673–691. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00024.x>
55. **Zeng X, Lin J.** Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Front Microbiol*, **2013**; 4: 128.
56. **Sauberan JB and Bradley JS.** Antimicrobial Agents. PART IV Laboratory Diagnosis and Therapy for Infectious Diseases SECTION B Anti-Infective Therapy. Sf 1513.KITAP
57. **Marco Cascella.** *Beta Lactam Antibiotics*. Neelanjana Pandey;. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, **2020**.
58. **Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, Pace MC, Fiore M.** New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, **2019**; 38(5):819-827. (pubmed)
59. **Schlossberg D, Samuel R.** Benzathine penicillin, penicillin G, penicillin V, procaine penicillin (Penicillin). *Antibiotics Manual*, **2017**; 47–50. <https://doi.org/10.1002/9781119220787.ch22>
60. **Leone S, Cascella M, Pezone I, Fiore M.** New antibiotics for the treatment of serious infections in intensive care unit patients. *Curr Med Res Opin.*, **2019** ; 35(8):1331-1334.
61. **Feltrin F et al.** A Livestock- Associated, Multidrug-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Complex 97 Lineage Spreading in Dairy Cattle and Pigs in Italy. *Appl Environ. Microbiol.*, **2015**; 82:816-821. <https://doi.org/10.1128/AEM.02854-15>
62. **Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC.** Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. *McGraw Hill Medical*, **2011**; pp. 891-900
63. **Raynor BD.** Penicillin and ampicillin. Primary Care Update for OB/GYNS. **1997**; 4:147–152. [https://doi.org/10.1016/s1068-607x\(97\)00012-7](https://doi.org/10.1016/s1068-607x(97)00012-7)
64. **Nayler JHC.** A Discussion on Penicillin and Related Antibiotics-Past, Present and Future. *Biological Sciences*, **1971**; 179:357-367.

65. **Sharma SK, Singh L, Singh S.** Comparative Study between Penicillin and Ampicillin. *Sch. J. App. Med. Sci.*, **2013**; 1:291-294.
66. **Sauberan JB and Bradley JS.** Antimicrobial Agents. PART IV Laboratory Diagnosis and Therapy for Infectious Diseases SECTION B *Anti-Infective Therapy*. Sf 1515.KİTAP
67. **Öncül O.** Antibiyotikler I. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31 • Kasım **2002**; s. 23-38
68. **Saudagar PS, Survase SA, Singhal RS,** Clavulanic acid: A review. *Biotechnol. Adv.*, **2008**; 26:335–351. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.03.002>
69. **Drawz SM, Bonomo RA.** Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2010**; 23:160–201. <https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09>
70. **Flynn EH.** Cephalosporins and Penicillins: Chemistry and Biology. *Academic Press INC.*, **2013**; p.768.
71. **Jacoby GA.** AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, **2009**; 22:161–182.
72. **Bush K.** The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *J Infect Chemother*, **2013**; 19:549–559.
73. **Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*, **2005**; 18:657–686.
74. **Kaushik D, Mohan M, Borade DM, Swami OC.** Ampicillin: rise fall and resurgence. *J. Clin. Diagn. Res.*, **2014**; 8:ME01-3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8777.4356>.
75. **Endimiani A, Perez F, Bonomo RA.** Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **2008**; 6:805–824.
76. **Bush K, Heep M, Macielag MJ, et al.** Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. *Expert Opin Investig Drugs*, **2007**; 16:419–429.
77. **Zhanel GG et al.** Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. **2009**; 69:809-831. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00003>.
78. **Shirley DA, Heil EL, Johnson JK.** Ceftaroline fosamil: a brief clinical review. *Infect. Dis. Ther.*, **2013**; 2: 95–110. <https://doi.org/10.1007/s40121-013-0010-x>.
79. **Giacobbe DR et al.** Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti-Infe*, **2019**; 1–10. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1667229>.
80. **Han S et al.** Structural basis for effectiveness of siderophore-conjugated monocarbams against clinically relevant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *PNAS USA* **2010**; 107: 22002– 22007. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013092107>.
81. **Kuriyama T, Karasawa, Williams DW.** Biofilms in Infection: Prevention and Control. *Antimicrobial Chemotherapy*, **2014**; pp. 209–244. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397043-5.00013-x>.
82. **Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA.** Carbapenems: Past, Present and Future. *Ant. Agents Chem.*, **2011**; 55: 4943– 4960. <https://doi.org/10.1128/aac.00296-11>.
83. **Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP.** New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect.*, **2008**; 14(12):1102-11.

84. **Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al.** Comparative review of the carbapenems. *Drugs*, **2007**; 67(7):1027- 52.
85. **Lima LM, Alves MA, do Amaral DN.** Homologation: A Versatile Molecular Modification Strategy to Drug Discovery. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2019**; 19: 1734-1750. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190808145235>.
86. **Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, Peng J, Sun H, Liu K.** Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm. Sin. B*, **2019**; 9: 986– 996. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.005>.
87. **Hubschwerlen C.** β -Lactam Antibiotics. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, **2007**; II: 479–518. <https://doi.org/10.1016/b0-08-045044-x/00218-2>.
88. **Alvarez-Lerma F.** Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. *Drug Des. Dev. Ther.*, **2009**; 3:173–190. doi:10.2147/dddt.s3083.
89. **Walsh F.** Doripenem: A new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther. Clin. Risk Manag.*, **2007**; 3:789-794. PMID: 18473003.
90. **Zhanel GG, Johanson C, Embil JM, Noreddin A, Gin A, Vercaigne L, Hoban DJ.** Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert. Rev. Anti-Infe.*, **2005**; 3:23–39. <https://doi.org/10.1586/14787210.3.1.23>.
91. **Perry CM, Ibbotson T.** Biapenem. *Drugs.*, **2002**; 62: 2221-2235. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262150-00005>.
92. **Cielecka-Piontek J, Michalska K, Zalewski P, Jelinska A.** Recent Advances in Stability Studies of Carbapenems. *Curr. Pharm. Anal.*, **2011**; 7: 213–227. <https://doi.org/10.2174/157341211797457989>.
93. **Miller H.** Chemical and Microbiologic Aspects of Penems, a Distinct Class of β -Lactams: Focus on Faropenem. *Pharmacotherapy*, **2003**; 23:1497–1507. <https://doi.org/10.1592/phco.23.14.1497.31937>.
94. **Schurek KN, Wiebe R, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ, Zhanel GG.** Faropenem: review of a new oral penem. *Expert. Ver. Anti-Infe.*, **2007**; 5:185–198. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.2.185>.
95. **Ednie LM, Appelbaum PC.** Antianaerobic Activity of Sulopenem Compared to Six Other Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**; 53:2163–2170. <https://doi.org/10.1128/aac.01557-08>.
96. **Rascovan N, Telke A, Raoult D, Rolain JM, Desnues C.** Exploring divergent antibiotic resistance genes in ancient metagenomes and discovery of a novel beta-lactamase family. *Environ Microbiol Rep*, **2016**; 8:886–895. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12453>.
97. **Knoll AH, Bergmann KD, Strauss JV.** Life: the first two billion years. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **2016**; 371:05. <https://doi.org/10.1098/rstb> .2015.0493.
98. **Bottone EJ.** *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clin Microbiol Rev.*, **2010**; 23:382–398. <https://doi.org/10.1128/CMR.00073-09>.
99. **Kizny Gordon et al.** The hospital water environment as a reservoir for carbapenem-resistant organisms causing hospital-acquired infections-a systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*, **2017**; 64:1435–1444. <https://doi.org/10.1093/cid/cix132>.

100. **Hemarajata P et al.**, Selection of hyperproduction of AmpC and SME-1 in a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolate during antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.*, **2018**; 73:1256 – 1262. <https://doi.org/10.1093/jac/dky028>.
101. **Pitout JD, Nordmann P, Poirel L.** Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2015**; 59:5873–5884. <https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>.
102. **Lopatkin AJ, Meredith HR, Srimani JK, Pfeiffer C, Durrett R, You L.** Persistence and reversal of plasmid-mediated antibiotic resistance. *Nat Commun.*, **2017**; 8:1689. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01532-1>.
103. **Karlowsky JA et al.** *In Vitro* Activity of Sulopenem, an Oral Penem, Against Urinary Isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2019**; 63: e01832-18. <https://doi.org/10.1128/aac.01832-18>
104. **Ibrahim ME, Abbas M, Al-Shahrai AM, Elamin BK.** Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, **2019**; 2019:6054694.
105. **Pandey N; Cascella M.** Beta Lactam Antibiotics. StatPearls [Internet]. **2020** Jan
106. **Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA.** A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**; 39:1211–1233.
107. **Bush K, Jacoby GA.** Updated Functional Classification Of Beta-Lactamases. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **2010**; P. 969–976 0066-4804/10/\$12.00 Doi:10.1128/Aac.01009-09
108. **Costello AL, Sharma NP, Yang KW, Crowder MW, Tierney DL.** X-ray absorption spectroscopy of the zinc-binding sites in the class B2 metallo-beta-lactamase ImiS from *Aeromonas veronii* bv. *sobria*. *Bio- chemistry*, **2006**; 45:13650–13658.
109. **Doi Y et al.** Reduced susceptibility to cefepime among *Escherichia coli* clinical isolates producing novel variants of CMY-2 beta-lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**; **53**:3159–3161.
110. **Bush K.** Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, **2018**; 62:e 01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>.
111. **T. Naas, S. Oueslati, R.A. Bonnin, M.L. Dabos, A. Zavala, L. Dortet, et al.**, Beta-lactamase database (BLDB)—structure and function. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2017**; 32: 917–919.
112. **Jacoby GA.** AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.*, **2009**; 22:161–82. <https://doi.org/10.1128/aac.45.9.2598-2603.2001>.
113. **Thomson KS.** Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol.*, **2010**; 48:1019–25. <https://doi.org/10.1128/JCM.00219-10>.
114. **Jacoby GA, Mills DM, Chow N.** Role of beta-lactamases and porins in resistance to ertapenem and other beta-lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; 48:3203–3206.
115. **Quale, J., S. Bratu, J. Gupta, and D. Landman.** Interplay of efflux system, ampC, and *oprD* expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**; 50:1633– 1641.
116. **Nordmann P, Mammeri H.** Extended-spectrum cephalosporinases: structure, detection and epidemiology. *Future Microbiol.*, **2007**; 2:297–307. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.297>.

117. **Lee SH, Jeong SH, Park YM.** Characterization of *bla*CMY-10 a novel, plasmid-encoded AmpC-type beta-lactamase gene in a clinical isolate of *Enterobacter aerogenes*. *J. Appl. Microbiol.*, **2003**; **95**:744–752.
118. **Wachino J et al.** Horizontal transfer of *bla*C M Y -bearing plasmids among clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates and emergence of cefepime-hydrolyzing CMY-19. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2006**; **50**:534–541. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.534-541.2006>.
119. **Ahmed, A. M., and T. Shimamoto.** Emergence of a cefepime- and ceftazidime-resistant *Citrobacter freundii* clinical isolate harbouring a novel chromosomally encoded AmpC β -lactamase, CMY-37. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2008**; **32**:256–261.
120. **Doi Y et al.** Reduced susceptibility to cefepime among *Escherichia coli* clinical isolates producing novel variants of CMY-2 beta-lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**; **53**:3159–3161.
121. **Rodríguez-Martínez, J. M., L. Poirel, and P. Nordmann.** Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**; **53**:1766–1771.
122. **Mammeri H, Nordmann P, Berkani A, Eb F.** Contribution of extended-spectrum AmpC (ESAC) beta-lactamases to carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.*, **2008**; **282**:238–240.
123. **Sawa T, Kooguchi K, Kiyoshi Moriyama K.** Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *Journal of Intensive Care*, **2020**; **8**:13 <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>.
124. **Queenan AM, Foleño B, Gownley C, Wira E, Bush K.** Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J. Clin. Microbiol.*, **2004**; **42**:269–275.
125. **Bonnet, R.** Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; **48**:1–14.
126. **Walther-Rasmussen, J., and N. Hoiby.** Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum beta-lactamases. *Can. J. Microbiol.*, **2004**; **50**:137–165.
127. **Bradford PA.** Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.*, **2001**; **14**:933–951. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>.
128. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. CLSI M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, **2009**; Wayne, PA.
129. **Malloy AM, Campos JM.** Extended-spectrum beta-lactamases: a brief clinical update. *Pediatr Infect Dis J.*, **2011**; **30**:1092–3. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31823c0e9d>.
130. **Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.*, **2005**; **18**:657–86. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>.
131. **Robin F, Delmas J, Chanal C, Sirot D, Sirot J, Bonnet R.** TEM-109 (CMT-5), a natural complex mutant of TEM-1 beta-lactamase combining the amino acid substitutions of TEM-6 and TEM-33 (IRT-5). *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**; **49**:4443–4447.

132. **Choury D, Szajnert MF, Joly-Guillou ML, Azibi K, Delpech M, Paul G.** Nucleotide sequence of the *bla*RTG-2 (CARB-5) gene and phylogeny of a new group of carbenicillinases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**; 44:1070–1074.
133. **Melano R et al.** New carbenicillin-hydrolyzing beta-lactamase (CARB-7) from *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strains encoded by the VCR region of the *V. cholerae* genome. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**; 46:2162–2168.
134. **Petroni A et al.** CARB-9, a carbenicillinase encoded in the VCR region of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 belongs to a family of cassette-encoded beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; 48:4042–4046.
135. **Potron A, Poirel L, Croizé J, Chantepedrix V, Nordmann P.** Genetic and biochemical characterization of the first extended-spectrum CARB-type β -lactamase, RTG-4, from *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**; 53:3010–3016.
136. **Walther-Rasmussen J, Hoiby N.** Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.*, **2007**; 60:470–82. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm226>.
137. **Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE.** OXA-11, an extended- spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1993**; 37:1637–44. <https://doi.org/10.1128/aac.37.8.1637>.
138. **Danel F, Hall LM, Gur D, Livermore DM.** OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1997**; 41:785–90.
139. **Bradford, P. A.** Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2001**; 14:933–951.
140. **Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages JM, Nordmann P.** Oxacillinase-mediated resistance to cefepime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001** ;45:1615–1620.
141. **Poirel, L., C. Heritier, V. Tolun, and P. Nordmann.** Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; 48:15–22
142. **Walther-Rasmussen J, Høiby N.** OXA-type carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2006**; **57**:373–383.
143. **Zander E et al.** Worldwide dissemination of acquired carbapenem- hydrolysing class D beta-lactamases in *Acinetobacter* spp. other than *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.*, **2014**; 43:375–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.012>.
144. **Queenan, A. M., and K. Bush.** Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2007**; 20:440–458.
145. **Schneider, I., A. M. Queenan, and A. Bauernfeind.** Novel carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-62 from *Pandoraea promoenusa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**; 50:1330–1335.
146. **Turton, J. F., M. E. Ward, N. Woodford, M. E. Kaufmann, R. Pike, D. M. Livermore, and T. L. Pitt.** The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol. Lett.*, **2006**; 258:72–77.

147. **Bradford, P. A., S. Bratu, C. Urban, M. Visalli, N. Mariano, D. Landman, J. J. Rahal, S. Brooks, S. Cebular, and J. Quale.** Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem- hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clin. Infect. Dis.* **2004**; 39:55–60.
148. **Bratu, S., D. Landman, R. Haag, R. Recco, A. Eramo, M. Alam, and J. Quale.** Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch. Intern. Med.*, **2005**; 165:1430–1435
149. **Woodford N et al.** Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; 48:4793–4799.
150. **Leavitt, A., S. Navon-Venezia, I. Chmelnitsky, M. J. Schwaber, and Y. Carmeli.** Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**; 51:3026–3029.
151. **Naas, T., P. Nordmann, G. Vedel, and C. Poyart.** Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**; 49:4423–4424.
152. **Villegas, M. V., K. Lolans, A. Correa, J. N. Kattan, J. A. Lopez, and J. P. Quinn.** First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**; 51:1553–1555.
153. **Wei,Z.Q.,X.X.Du,Y.S.Yu,P.Shen,Y.G.Chen,andL.J.Li.** Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**; 51:763–765.
154. **Marchiaro P et al.** A convenient microbiological assay employing cell-free extracts for the rapid characterization of Gram-negative carbapenemase producers. *J. Antimicrob. Chemother.*, **2008**; 62:336–344.
155. **Gillings MR.** Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev.*, **2014**; 78:257–77. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00056-13>.
156. **Deng Y ,Bao X ,Ji L, Chen L, Liu J, Miao J, Chen D, Bian H, Li Y, Yu G.** Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, **2015**; 14:45. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0100-6>.
157. **Livermore, D. M., and N. Woodford.** Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr. Opin. Microbiol.*, **2000**; 3: 489–495.
158. **Mercuri PS et al.** Clonal diversity and metallo-beta-lactamase production in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microb. Drug Resist.*, **2002**; 8:193–200.
159. **Stokes HW, Hall RM.** A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol.*, **1989**; 3:1669–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1989.tb00153.x>.
160. **Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM.** Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1999**; 43:1584–90.
161. **Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN, Walsh TR.** Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother.*, **2002**; 50:673–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf210>.

162. **Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR.** Molecular characterization of a beta-lactamase gene, blaGIM-1, encoding a new subclass of metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2004**; 48: 4654–61. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4654-4661.2004>.
163. **Pollini S, Maradei S, Pecile P, Olivo G, Luzzaro F, Docquier JD, Rossolini GM.** FIM-1, a new acquired metallo-beta-lactamase from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Italy. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2013**; 57: 410–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.01953-12>.
164. **Laraki N, Galleni M, Thamm I, Riccio ML, Amicosante G, Frere JM, Rossolini GM.** Structure of In31, a blaIMP-containing *Pseudomonas aeruginosa* integron phylogenically related to In5, which carries an unusual array of gene cassettes. *Antimicrob Agents Chemother.*, **1999**; 43:890–901.
165. **Hong DJ, Bae IK, Jang IH, Jeong SH, Kang HK, Lee K.** Epidemiology and characteristics of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Chemother.*, **2015**; 47:81–97. <https://doi.org/10.3947/ic.2015.47.2.81>.
166. **Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M.** Plasmid- encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2001**; 45:1343–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.5.1343-1348.2001>.
167. Ohno Y et al. Molecular epidemiology of carbapenemase- producing Enterobacteriaceae in a primary care hospital in Japan, 2010–2013. *J Infect Chemother.*, **2017**; 23:224–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.12.013>.
168. **Pournaras S, Tsakris A, Maniati M, Tzouveleakis LS, Maniatis AN.** Novel variant (bla(VIM-4)) of the metallo-beta-lactamase gene bla(VIM-1) in a clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2002**; 46:4026–8. <https://doi.org/10.1128/aac.46.12.4026-4028.2002>.
169. **Karampatakis T, Antachopoulos C, Tsakris A, Roilides E.** Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an endemic area: comparison with global data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, **2018**; 37:1211–20. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3244-4>.
170. **Garau G et al.** Update of the standard numbering scheme for class B beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2004**; 48:2347–2349.
171. **Bellais S, Aubert D, Naas T, Nordmann P.** Molecular and biochemical heterogeneity of class B carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Chryseobacterium meningosepticum*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**; 44: 1878–1886.
172. **Galleni M, Lamotte-Brasseur J, Rossolini GM, Spencer J, Dideberg O, Frère JM.** Standard numbering scheme for class B beta-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**; 45:660–663.
173. **Mercuri, PS et al.** Biochemical characterization of the FEZ-1 metallo-beta-lactamase of *Legionella gormanii* ATCC 33297^T produced in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2001**; 45:1254–1262.
174. **Segatore BG, Massidda O, Satta, Setacci D, Amicosante G.** High specificity of *cphA*-encoded metallo-beta-lactamase from *Aeromonas hydrophila* AE036 for carbapenems and its contribution to beta-lactam resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**; 37:1324–1328.
175. **Yang Y, Bush K.** Biochemical characterization of the carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase AsbM1 from *Aeromonas sobria* AER 14M: a member of a novel subgroup of metallo-beta-lactamases. *FEMS Microbiol. Lett.*, **1996**; 137:193–200.
176. **Costello AL, Sharma NP, Yang KW, Crowder MW, Tierney DL.** X-ray absorption spectroscopy of the zinc-binding sites in the class B2 metallo-beta-lactamase ImiS from *Aeromonas veronii* bv. *sobria*. *Biochemistry*, **2006**; 45:13650–13658.

177. **Krause K, Serio AW, Kane TR, Connolly JY.** Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*, **2016**; 6:a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029
178. **Aggen JB et al.** Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother*, **2010**; 54: 4636–4642.
179. **Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Bačker M, Bratu S, Quale J.** Activity of a novel aminoglycoside, ACHN- 490, against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from New York City. *J Antimicrob Chemother*, **2010**; 65: 2123–2127.
180. **Ika'heimo I, Syrja'la H, Karhukorpi J, Schildt R, Koskela M.** In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother*, **2000**; 46: 287–290.
181. **Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF.** Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**; 47: 1681–168
182. **Landman D, Kelly P, Bačker M, Babu E, Shah N, Bratu S, Quale J.** Antimicrobial activity of a novel amino- glycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother*, **2011**; 66: 332–334.
183. **Ramice MS, Tolmasky ME.** Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*, **2010**; 13: 151–171.
184. **Brooke JS.** *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.*, **2012**; 25: 2–41.
185. **Podnecky NL, Rhodes KA, Schweizer HPE** Efflux pump-mediated drug resistance in *Burkholderia*. *Front Microbiol.*, **2015**; 6: 305.
186. **Vakulenko SB, Mobashery S.** Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev.*, **2003**; 16: 430–450.
187. **Kotra LP, Haddad J, Mobashery S.** Aminoglycosides: Perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2000**; 44: 3249–3256.
188. **Wilson DN.** Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol.*, **2014**; 12: 35–48.
189. **Stubbings W, Bostock J, Ingham E, Chopra I.** Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*, **2006**; 58: 444–448.
190. **Gür D.** Aminoglikozit grubu antibiyotikler ve bunlara karşı gelişen direnç mekanizmaları. *Ankem Derg.*, **1992**; 6 (2): 307-311
191. **Kayış U.** Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, **2019**; 5 (1). 1-12
192. **T. Hermann.** Biomedicine & Diseases: Review Aminoglycoside antibiotics: old drugs and new therapeutic approaches. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2007**; 64: 1841 – 1852. 1420-682X/07/141841-12 DOI 10.1007/s00018-007-7034-x
193. **Hocquet D, Vogne C, El Garch F, Vejux A, Gotoh N, Lee A, Lomovskaya O, Plešiat P.** MexXY-OprM efflux pump is necessary for adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2003**; 47: 1371–1375.

194. **Islam S, Jalal S, Wretlind B.** Expression of the MexXY efflux pump in amikacin-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect.*, **2004**; 10: 877–883.
195. **Buroni S et al.** Assessment of three resistance-nodulation-cell division drug efflux transporters of *Burkholderia cenocepacia* in intrinsic antibiotic resistance. *BMC Microbiol.*, **2009**; 9: 20
196. **MacLeod DL et al.** Aminoglycoside-resistance mechanisms for cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* isolates are unchanged by long-term, intermittent, inhaled tobramycin treatment. *J Infect Dis.*, **2000**; 181:1180–1184. [PubMed: 10720551]
197. **Over U, Gur D, Unal S, Miller GH.** The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. *Clin Microbiol Infect.*, **2001**; 7:470–478. [PubMed: 11678929]
198. **Yohei Doi Y, Wachino J, Arakawa Y.** Aminoglycoside Resistance The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin N Am.*, **2016**; 30: 523–537 <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>
199. **Öztürk R.** Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişimi ve günümüzde direnç durumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, **1997**; İstanbul, s. 27-51
200. **Doi Y, Wachino J, Arakawa Y.** Aminoglycoside Resistance The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infect Dis Clin N Am.*, **2016**; 30, 523–537 <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>
201. **Dal T, Dal MS, Ağır İ.** *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, **2012**; 19 (3): 137-148
202. **Tolmasky ME.** Overview of dissemination mechanisms of genes coding for resistance to antibiotics. *ASM Press.*, **2007**; b. p. 267-270.
203. **Vetting MW, LP S.d.C. Yu M, Hegde SS, Magnet S, Roderick SL, Blanchard JS.** Structure and functions of the GNAT superfamily of acetyltransferases. *Arch Biochem Biophys.*, **2005**; 433:212–226. [PubMed: 15581578]
204. **Wright G, Berghuis A.** Structural aspects of aminoglycoside-modifying enzymes. *ASM Press.*, **2007**; p. 21-33.
205. **Houghton JL, Green KD, Chen W, Tsodikova GS.** The future of aminoglycosides: the end or renaissance? *Chembiochem.*, **2010**; 11:880–902. [PubMed: 20397253]
206. **Kim C, Mobashery S.** Phosphoryl transfer by aminoglycoside 3-phosphotransferases and manifestation of antibiotic resistance. *Bioorg Chem.*, **2005**; 33: 149–158.
207. **Wachino J, Arakawa Y.** Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: An update. *Drug Resist Updat.*, **2012**; 15: 133–148.
208. **Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y.** Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2007**; 51: 4401–4409.
209. **Al Sheikh YA, Marie MA, John J, Krishnappa LG, Dabwab KH.** Prevalence of 16S rRNA methylase genes among β -lactamase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in Saudi Arabia. *Libyan J Med.*, **2014**; 9: 24432.

210. **Magnet, S, Blanchard JS.** Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev.*, **2005**; 105, 477–498.
211. **Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa, H, Arakawa Y.** Global Spread of Multiple Aminoglycoside Resistance Genes. *Emerg Infect Dis.*, **2005**; 11, 951–953
212. **Yokoyama K et al.** Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 362, **2003**; 1888–1893
213. **Doi Y et al.** Plasmid-Mediated 16S rRNA Methylase in *Serratia marcescens* Conferring High-Level Resistance to Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2004**; 48, 491–496
214. **Wachino J et al.** Novel Plasmid-Mediated 16S rRNA Methylase, RmtC, Found in a *Proteus mirabilis* Isolate Demonstrating Extraordinary High-Level Resistance against Various Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**; 50, 178–184
215. **Wright MS, Haft DH, Harkins DM, et al.** New insights into dissemination and variation of the health care-associated pathogen *Acinetobacter baumannii* from genomic analysis. *MBio.*, **2014**; 5:e00963–00913.
216. **Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, et al.** New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA*, **2014**; 312:1447–55.
217. **Sidjabat HE, Townell N, Nimmo GR, et al.** Dominance of IMP-4-producing *Enterobacter cloacae* among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Australia. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2015**; 59:4059–66.
218. **Doi Y, Hazen TH, Boitano M, et al.** Whole-genome assembly of *Klebsiella pneumoniae* coproducing NDM-1 and OXA-232 carbapenemases using single-molecule, real-time sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2014**; 58: 5947–53.
219. **Doi Y, Adams-Haduch JM, Paterson DL.** Genetic environment of 16S rRNA methylase gene *rmtD*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2008**; 52:2270–2.
220. **Lee CS, Li JJ, Doi Y.** Complete sequence of conjugative IncA/C plasmid encoding CMY-2 β -lactamase and RmtE 16S rRNA methyltransferase. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2015**; 59:4360–1.
221. **Galimand M, Courvalin P, Lambert T.** RmtF, a new member of the aminoglycoside resistance 16S rRNA N7 G1405 methyltransferase family. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2012**; 56:3960–2.
222. **Poirel L, Labarca J, Bello H, et al.** Emergence of the 16S rRNA methylase RmtG in an extended-spectrum- β -lactamase-producing and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate in Chile. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2014**; 58:618–9.
223. **Beyrouthy R, Robin F, Hamze M, Bonnet R.** IncFII_k plasmid harbouring an amplification of 16S rRNA methyltransferase-encoding gene *rmtH* associated with mobile element ISCR2. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017; Volume 72, Issue 2, February, Pages 402–406, <https://doi.org/10.1093/jac/dkw435>
224. **Al Sheikh YA, Marie MA, John J, et al.** Prevalence of 16S rRNA methylase genes among β -lactamase-producing Enterobacteriaceae clinical isolates in Saudi Arabia. *Libyan J Med.*, **2014**; 9:24432.
225. **Luo Y, Yang J, Ye L, et al.** Characterization of KPC-2-producing *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Klebsiella oxytoca* isolates from a Chinese Hospital. *Microb Drug Resist.*, **2014**; 20: 264–9.

226. **Falagas ME, Kasiakou SK.** Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.*, **2005**; 40(9):1333–1341.
227. **Sun J, Zhang H, Liu YH, et al.** Towards understanding MCR-like colistin resistance. *Trends Microbiol.*, **2018**; 26(9):794–808.
228. **Jeannot K, Bolard A, Plesiat P.** Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents.*, **2017**; 49(5):526–535.
229. **Srinivas P, Rivard K.** Polymyxin resistance in Gram-negative pathogens. *Curr Infect Dis Rep.*, **2017**; 19 (11):38.
230. **Sherry N, Howden B.** Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **2018**; 16(4):289–306.
231. **Velkov T, Roberts KD, Nation RL, et al.** Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Future Microbiol.*, **2013**; 8 (6):711–724.
232. **Bialvaei AZ, Samadi KH.** Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.*, **2015**; 31(4):707–721.
233. **Lim LM, Ly N, Anderson D, et al.** Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy.*, **2010**; 30 (12):1279–1291.
234. **Koyama Y.** A new antibiotic “colistin” produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot.*, **1950**; 3:457–458.
235. **Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Jr., et al.** Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.*, **2006**; 42(5):657–668.
236. **Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, et al.** Agents of last resort: polymyxin resistance. *Infect Dis Clin North Am.*, **2016**; 30(2):391–414.
237. **Gregoire N, Aranzana-Climent V, Magreault S, et al.** Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of colistin. *Clin Pharmacokinet.*, **2017**; 56(12):1441–1460.
238. **Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IM, et al.** Colistin: revival of an old polymyxin antibiotic. *Ther Drug Monit.*, **2015**; 37(4):419–427.
239. **Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK.** Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat.*, **2010**; 13 (4–5):132–138.
240. **Gurjar M.** Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care.*, **2015**; 3(1):3.
241. **Yu Z, Qin W, Lin J, et al.** Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. *Biomed Res Int.*, **2015**; 2015:679109.
242. **Yu Z, Zhu Y, Fu J, et al.** Enhanced NADH metabolism involves colistin-induced killing of *Bacillus subtilis* and *Paenibacillus polymyxa*. *Molecules.*, **2019**; 24(3):387.
243. **Mogi T, Murase Y, Mori M, et al.** Polymyxin B identified as an inhibitor of alternative NADH dehydrogenase and malate: quinone oxidoreductase from the Gram-positive bacterium *Mycobacterium smegmatis*. *J Biochem.*, **2009**; 146(4):491–499.

244. **Poirel L, Jayol A, Nordmann P.** Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev.*, **2017**; 30(2):557–596.
245. **Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, et al.** A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. *J Antibiot.*, **2014**; 67(2):147–151
246. **Aghapour Z et al.** Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infection and Drug Resistance*, **2019**; 12
247. **Kim Y, Bae IK, Lee H, Jeong SH, Yong D, Lee K.** In vivo emergence of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates of sequence type 357 during colistin treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, **2014**; 79(3):362–366. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.027
248. **Poirel L, Jayol A, Nordmann P.** Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clin Microbiol Rev.*, **2017**; 30(2):557–596. doi:10.1128/CMR.00064-16
249. **Cheng YH, Lin TL, Lin YT, Wang JT.** Amino acid substitutions of CrrB responsible for resistance to colistin through CrrC in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2016**; 60(6):3709–3716.
250. **Nordmann P, Jayol A, Poirel L.** Rapid detection of polymyxin resistance in Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.*, **2016**; 22 (6):1038. doi:10.3201/eid2206.151840
251. **Park YK, Lee JY, Ko KS.** Transcriptomic analysis of colistin-susceptible and colistin-resistant isolates identifies genes associated with colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.*, **2015**; 21(8):765.e761–765. e767. doi:10.1016/j.cmi.2015.04.009
252. **Qureshi ZA, Hittle LE, O'hara JA, et al.** Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis.*, **2015**; 60(9):1295–1303. doi:10.1093/cid/civ 048
253. **Cheng YH, Lin TL, Pan YJ, Wang YP, Lin YT, Wang JT.** Colistin-resistant mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.*, **2015**;59(5):2909–2913.
254. **Poirel L, Jayol A, Bontron S, et al.** The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.*, **2014**; 70(1):75–80. doi:10.1093/jac/dku323
255. Sherman EX, Hufnagel DA, Weiss DS. MCR-1 confers cross-resistance to lysozyme. *Lancet Infect Dis.* 2016;16 (11):1226–1227. doi:10.1016/S1473-3099(16)30395-4
256. **Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, et al.** Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring mcr-1 isolated from food animals in Hanoi, Vietnam. *Lancet Infect Dis.*, **2016**; 16(3):286–287. doi:10.1016/S1473-3099(16)00014-1
257. **Shen Z, Wang Y, Shen Y, Shen J, Wu C.** Early emergence of mcr-1 in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis.*, **2016**; 16(3):293. doi:10.1016/S1473-3099(16)30197-9
258. **Haenni M, Poirel L, Kieffer N, et al.** Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *Lancet Infect Dis.*, **2016**; 16(3):281–282. doi:10.1016/S1473-3099(16)00007-4
259. **Zurfluh K, Tasara T, Poirel L, Nordmann P, Stephan R.** Draft genome sequence of *Escherichia coli* S51, a chicken isolate harbouring a chromosomally encoded mcr-1 gene. *Genome Announc.*, **2016**; 4(4):e00796–00716. doi:10.1128/genomeA.00796-16

260. **De Majumdar S, Yu J, Fookes M, et al.** Elucidation of the RamA regulon in *Klebsiella pneumoniae* reveals a role in LPS regulation. *PLoS Pathog.* **2015**;11(1):e1004627. doi:10.1371/journal.ppat.1004627
261. **Formosa C, Herold M, Vidailiac C, Duval R, Dague E.** Unravelling of a mechanism of resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* using atomic force microscopy. *J Antimicrob Chemother.* **2015**;70 (8):2261–2270. doi:10.1093/jac/dkv118
262. **Anjum MF, Zankari E, and Hasman H.** Molecular Methods for Detection of Antimicrobial Resistance. *American Society for Microbiology*, **2018**; Washington,DC. doi: 10.1128/microbiolspec.
263. **Gauthier MG, Michel G.** Simulation of polymer translocation through small channels: A molecular dynamics study and a new Monte Carlo approach. *Diss. University of Ottawa*, 2008; (Canada),
264. **Melissa Hernández-Durán et al.** Comparison of the MicroScan WalkAway and VITEK 2 Compact systems for the identification and susceptibility of clinical Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Investigacion en Discapacidad.* **2017**; Vol. 6, No. 3 pp 105-114
265. **Neoh H, Tan XE, Sapri HF, Tan TL.** Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the “gold standard” for bacteria typing and current alternatives. *Infection, Genetics and Evolution*, **2019**; 74-103935. <https://doi.org/10.1016/j.>
266. **Sekyere JO.** *Mcr* colistin resistance gene: a systematic review of current diagnostics and detection methods. *Microbiology Open -wiley*, **2019**; Volume 8-4. <https://doi.org/10.1002/mbo3.682>
267. EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1. Erişim: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf. Erişim tarihi: 9.10.2021
268. **Güran M,** Klinik Örneklerden izole edilen Karbapenem dirençli gram olumsuz basillerde karbapenem direncinin moleküler analizi. *Doktora tezi.* Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.**2014**.
269. **E. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G.** Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect* **2014**; 20: O255–O266
270. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Clinical breakpoints - bacteria (v 11.0) - file for printing (1 Jan, 2021). Erişim: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/
271. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, **2016**; Cilt / Volume 46
272. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Ref: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org> (11/12/2017)
273. **AL-zuwainy, J. Abid.** Using of *astA* and *uidA* Genes Characterization in Detection of *Escherichia coli* Prevalence from Human Gallstone. *International Journal of Science and Research*, (IJSR) ISSN (Online) **2014**; 2319-7064 Volume 3 Issue 8,
274. **Liu et al.** PCR detection of *Klebsiella pneumoniae* in infant formula based on 16S–23S internal transcribed spacer. *Int J Food Microbiol*, **2008**; 125, 230– 235.

275. **Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G.** Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, **2010**; 65: 490-5.
276. **Salman M, Aamir Ali A, Haque A.** A novel multiplex PCR for detection of *Pseudomonas aeruginosa*: A major cause of wound infections. *Pak J Med Sci*, **2013**; 29: 4
277. **Voets GM, Fluit AC, Scharringa J, Cohen Stuart J, Leverstein-van Hall MA.** A set of multiplex PCRs for genotypic detection of extended-spectrum β -lactamases, carbapenemases, plasmid-mediated AmpC β -lactamases and OXA β -lactamases. *Int J Antimicrob Agents*, **2011**; 37: 356-9.
278. **Poirela L, Walshb TR, Cuvilliera V, Nordmanna P** Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **2011**; 70: 119-123
279. **O'Hara JA, McGann P, Snesrud EC, Clifford RJ, Waterman PE, Lesho EP, et al.** Novel 16SrRNA methyltransferase RmtH produced by *Klebsiella pneumoniae* associated with war-related trauma. *Antimicrob Agents Chemother*, **2013**; 57: 2413-16.
280. **Liu et al.** Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.*, **2016**; 16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26603172.
281. **Mulvey MR, Chui L, Ismail J, Louie L, Murphy C, Chang N, et al.** Development of a Canadian standardized protocol for subtyping methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.*, **2001**; 39(10):3481-85.
282. **Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, et al.** Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, **2005**; 43(9):4328-35.
283. **Struelens MJ, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E.** Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*, **1992**; 30(10):2599-605.
284. **Sepp et al.** Phenotypic and Molecular Epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front. Microbiol.*, **2019**; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02465>
285. **Wright S, Doron S, Sarnak MJ.** Kidney Function and Hospital-Acquired Infections: Worth a Deeper Look. *AJKD*, **2019**; 73:1.
286. **Rithu BS, Lakshmi A.** Current Perspective on Hospital Acquired Infection, review. *International Journal of Pathogen Research*, **2020**; 4(4): 22-30, Article no.IJPR.57595 ISSN: 2582-3876
287. **Nazik H, Öngen B, Sarıkaya A, Kuvat N, İlktaç M.** Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında CTX-M Tipi Beta-Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Ko-rezistansı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. **2011**; 31(2):300-6. doi: 10.5336/medsci.2010-19642
288. **Gür ve ark.** Türkiye’de Hastane İzolatı Gram-Negatif Bakterilerde Yeni Beta-Laktam Antibiyotiklere Direnç Ve GSBL Tipleri: Çok Merkezli Hitit Sürveyansının Sonuçları. *Mikrobiyol Bul*, **2008**; 42: 537-544
289. **Bektaş et al.** Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının GSBL Genlerinin Araştırılması. *Flora*, **2018**; 23(3):116-123 • doi: 10.5578/flora.67296

290. **Deniz S, Büyük F, Murat K.** Üriner sistem enfeksiyonlu bireylerden izole edilen E.coli ve K.pneumoniae suşlarında CTX-M, TEM, ve SHV tipi genişlemiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesinin otomatize sistem ve meleküler yöntemlerle araştırılması. *Kafkas J Med Sci*, **2021**; 11(2):307–317 doi: 10.5505/kjms.2021.53367
291. **Chmelnitsky I, Carmeli Y, Leavitt A, Schwaber MJ, Venezia SN.** CTX-M-2 and a New CTX-M-39 Enzyme Are the Major Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Multiple *Escherichia coli* Clones Isolated in Tel Aviv, Israel. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**; p: 4745-4750
292. **Zeynudin et al** Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of CTX-M type extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of gram-negative bacilli in Jimma, *Ethiopia.BMC Infectious Diseases*, **2018**; 18:524
293. **Logan et al.** The Clinical and Molecular Epidemiology of CTX-M-9 Group Producing Enterobacteriaceae Infections in Children. *Infect Dis Ther*, **2019**; 8:243–254 <https://doi.org/10.1007/s40121-019-0237-2>
294. **Calva Delgado DY, Toledo Barrigas ZP, Ochoa Astutillo SG, Arévalo Jaramillo AP, Ausili A.** Detection and molecular characterization of β -lactamase genes in clinical isolates of Gram-negative bacteria in Southern Ecuador. *Braz J Infect Dis*, **2016**; 20 (6) • <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.07.001>
295. **Bajpai T, Pandey M, Varma M,Bhatambare GS.** Prevalence of *TEM*, *SHV*, and *CTX-M* Beta-Lactamase genes in the urinary isolates of a tertiary care hospital. *Avicenna J Med.*,**2017**; Jan-Mar; 7(1): 12–16. doi: [10.4103/2231-0770.197508]
296. **Iraz et al.** Distribution of β -Lactamase Genes Among Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Patients in Turkey. *Ann Lab Med*, **2015**;35:595-601 <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2015.35.6.595>
297. **Görgeç S, Kuzucu Ç, Otlı B, Yetkin F, Ersoy Y.** Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Nozokomiyal *Escherichia coli* İzolatlarında Beta-Laktamaz Gen Oranları ve Klonal İlişkinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, **2015**; 49(1): 15-25
298. **Akyıldız E, Saral A, Köse T, Özad Düzgün A.** Investigation of Virulence Factor Genes and Extended Spectrum Beta Lactamases in Clinical E.coli Isolates. *Güfbed/Gustij*. **2020**; 10 (1): 122-127.
299. **Güran M, Köksal F.** Investigation of CTX-M Type Extended-Spectrum Beta-Lactamases Among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains in Cukurova Region. *Flora* **2013**;18(1):20-27
300. **Beriş ve ark.** Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Toplanan Klinik *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Beta-Laktamaz Gen Sıklığı ve Dağılımının Araştırılması: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul* **2016**; 50(4): 511-521. doi: 10.5578/mb.29176
301. **Torres E, Lo´pez-Cerero L, Rodr´ıguez-Mart´ınez JM, Pascual A.** Reduced Susceptibility to Cefepime in Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Producing OXA-1 Beta-Lactamase. *Microbial Drug Resistance*, **2015**; Volume 00, Number 00; DOI: 10.1089/mdr.2015.0122
302. **Gautam et al.** Molecular characterization of extended-spectrum β -lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae*: A multi-centric study from tertiary care hospitals in India. *Indian J Med Res*, **2019**;149:208-15
303. **Sugumar M, Kumar KM, Manoharan A, Anbarasu A, Ramaiah S.** Detection of OXA-1 β -Lactamase Gene of *Klebsiella pneumoniae* from Blood Stream Infections (BSI) by Conventional PCR and *In-Silico* Analysis to Understand the Mechanism of OXA Mediated Resistance. **2014**; *Plos One* 9(3): e91800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091800>

304. **Abdelrahman et al.** β -lactamases (*bla* TEM, *bla* SHV, *bla* CTXM-1, *bla* VEB, *bla* OXA-1) and class C β -lactamases gene frequency in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various clinical specimens in Khartoum State, Sudan: a cross sectional study . *F1000Research*, **2021**; 9:774 b
305. **Hosu MC, Vasaikar SD, Okuthe GE, Apalata T.** Detection of extended spectrum beta-lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients in rural Eastern Cape Province, South Africa. *Nature portfolio*, **2021**; 11:7110. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86570-y> 1
306. **Bush K.** Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, **2018**; 62: e01076-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>.
307. **Díaz-Agero Pérez C, López-Fresneña N, Rincon Carlavilla AL, et al.** Local prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae intestinal carriers at admission and co-expression of ESBL and OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*: a prevalence survey in a Spanish University Hospital. *BMJ Open*, **2019**; 9:e024879. doi:10.1136/bmjopen-2018-0248
308. **Poirel L, Carbonnelle E, Bernabeu S, Gutmann L, Rotimi V, Nordmann P.** Importation of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* from Kuwait. *J Antimicrob Chemother.*, **2012**;67(8):2051–2052. doi:10.1093/jac/dks167
309. **Gurung et al.** Detection of OXA-48 Gene in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Samples. *Infection and Drug Resistance*, **2020**; 13. NEPAL
310. **Uyanık Parlak A, Güdücüoğlu H, Parlak M, Bayram Y, Otlı B.** *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. *ANKEM Derg.* **2021**;35(1):1-8.
311. **Davarcı ve ark.** Molecular Epidemiology of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, **2019**; Cilt 24, Sayı 1
312. **Messaoudi A, Haenni M, Bouallègue O, et al.** Dynamics and molecular features of OXA-48-like-producing *Klebsiella pneumoniae* lineages in a Tunisian hospital. *J Glob Antimicrob Resist.*, **2020**; 20:87-93. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.07.005>
313. **Han et al.** Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolated From Adult and Children Patients in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol* **2020**; 10:314. doi: 10.3389/fcimb.2020.00314
314. **Evans BA, Amyes SGB.** OXA Beta-Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, **2014**; Volume 27 Number 2 p. 241–263
315. **Iraz et al.** Distribution of β -Lactamase Genes Among Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Patients in Turkey. *Ann Lab Med*, **2015**; 35:595-601
316. **Çakar A. et al.** Investigation of Carbapenemases in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni* , **2016**; vol.50, no.1 , 21-33
317. **Kuo et al.** Molecular epidemiology of emerging *bla*OXA-23-like- and *bla*OXA-24-like-carrying *Acinetobacter baumannii* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, **2018**; 62:e01215-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01215->
318. **Amin M, Navidifar T, Shooshtari FS, Goodarzi H.** Association of the genes encoding Metallo- β -Lactamase with the presence of integrons among multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Drug Resistance* **2019**;12 1171–1180

319. **Fan et al.** Diverse Genetic Background of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Mainland China and Emergence of an Extensively Drug-Resistant ST292 Clone in Kunming. *Scientific Reports*, **2016**; 6:26522 | DOI: 10.1038/srep26522
320. **Hamed SL and Hasoon NA**, Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing Gram-negative Bacteria Isolated from Clinical Specimens in Baghdad, Iraq. *J Pure Appl Microbiol.*, **2019**; **13**(2):1031-1040. Doi: 10.22207/JPAM.13.2.41
321. **Candevir Ulu et al.** Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a Turkish centre: Is the increase of resistance a threat for Europe? *J Glob Antimicrob Resist.* **2017**; 11:10-16. Doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.012. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28743652.
322. **Devi LS, Broor S, Rautela RS, Grover SS, Chakravarti A, Chattopadhyaya D.** Increasing Prevalence of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase, Carbapenemase, and NDM-1 in Patients from a Rural Community with Community Acquired Infections: A 3-Year Study. *Int J Appl Basic Med Res.* **2020**;10(3):156-163. doi:10.4103/ijabmr.IJABMR_360_19
323. **Tarashi S, Goudarzi H, Erfanimanesh S, Pormohammad A, Hashemi A.** Phenotypic and Molecular Detection of Metallo-Beta-Lactamase Genes Among Imipenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated From Patients with Burn Injuries. *Archives of Clinical Infectious Diseases. inpress.*, **2016**; 10.5812/archcid.39036.
324. **Heydari F, Mammuna C, Köksal F.** NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* ST85 now in Turkey, including one isolate from a Syrian refugee. *Journal of Medical Microbiology* , **2015**; , 64, 1027–1029
325. **Costello SE, Deshpande LM, Davis AP, Mendes RE, Castanheira M.** Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **2019**; 16: 278–285
326. **Güven Gökmen T, Nagiyev T, Meral M, Onlen C, Heydari F, Köksal F.** NDM-1 and rmtC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Turkey. *Jundishapur J Microbiol.* **2016**;9(10):e33990. doi:10.5812/jjm.33990
327. **Costello SE, Deshpande LM, Davis AP, Mendes RE, Castanheira M.** Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, **2019**; 16: 278–285
328. **McGann et al.** Detecting 16S rRNA methyltransferases in *Enterobacteriaceae* by use of arbekacin. *J Clin Microbiol*, **2016**; 54:208 –211. doi:10.1128/JCM.02642-15.
329. **Tipparthi SK, Akula S, Rajkumar H, Reddy AR, Manderwad GP.** Co-expression of 16S rRNA Methyltransferase and Carbapenemase in Multidrug Resistant Gram Negative Bacteria. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **2020**; Vol-14(11): DC05-DC08 . DOI: 10.7860/JCDR/2020/45435.14264
330. **Arabacı Ç, Dal T, Başığit T, Genişel N, Durmaz R.** Investigation of carbapenemase and mcr-1 genes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Infect Dev Ctries.* 2019; 13(6):504-509. doi: 10.3855/jidc.11048. PMID: 32058985.
331. **Hazirolan G, Karagöz A.** Emergence of carbapenemase-producing and colistin resistant *Klebsiella pneumoniae* ST101 high-risk clone in Turkey. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, **2020**; 67: 4, 216–221 Hacettepe
332. **Kansak N, Aksaray S, Aslan M, Adaleti R, Gönüllü N.** Detection of colistin resistance among multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates in Turkey. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, **2021**; volume 68: issue 2.

333. **Hameed F, Khan MA, Bilal H, Muhammad H, Tayyab Ur Rehman.** Detection of MCR-1 Gene in Multiple Drug Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Human Clinical Samples from Peshawar, Pakistan. *Comb Chem High Throughput Screen*, **2021**;24(5):737-742. doi: 10.2174/1386207323666200914100119. PMID: 32928079.
334. **Velasco et al.** First report of the mcr-1 colistin resistance gene identified in two *Escherichia coli* isolates from clinical samples, Philippines, 2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2, **2020**; 291–293
335. **Zhong YM, Liu WE, Zheng ZF.** Epidemiology and molecular characterization of mcr-1 in *Escherichia coli* recovered from patients with bloodstream infections in Changsha, central China. *Infection and Drug Resistance*, **2019**;12 2069–2076
336. **Jiang et al.** Clinical relevance and plasmid dynamics of mcr-1-positive *Escherichia coli* in China: a multicentre case-control and molecular epidemiological study. *Lancet Microbe*, **2020**; 1: e24–33
337. **Shen et al.** Anthropogenic and environmental factors associated with high incidence of mcr-1 carriage in humans across China. *Nature Microbiology*, **2018**; VOL 3:1054–1062
338. **Bi et al.** Prevalence of the mcr-1 colistin resistance gene in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from human faecal samples collected in 2012 in rural villages in Shandong Province, China. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2017**; 49 493–497
339. **Kuo et al.** Molecular epidemiology of emerging blaOXA-23-like- and blaOXA-24-like-carrying *Acinetobacter baumannii* in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, **2018**; 62:e01215-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01215-17>.
340. **Ma et al.** Widespread Dissemination of Aminoglycoside Resistance Genes armA and rmtB in *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Taiwan Producing CTX-M-Type Extended-Spectrum -Lactamases. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **2009**; p. 104–111
341. **Rocha et al.** High Frequency of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Nosocomial Strains Isolated from a Teaching Hospital in Brazil. *Microbial Drug Resistance*, **2019**; Volume 00, Number 00
342. **Bedenic' et al.** Epidemic spread of OXA-48 beta-lactamase in Croatia. *Journal of Medical Microbiology*, **2018**;67:1031–1041
343. **Aires-de-Sousa et al.** Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at admission in a Portuguese hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **2020**; 39:783–790 <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03798-3>
344. **Tutun H, Karagöz A, Altıntaş L, Koçak N.** Determination of antibiotic susceptibility, ESBL genes and pulsedfield gel electrophoresis profiles of extended-spectrum β -lactamase-containing *Escherichia coli* isolates. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, **2019**; 66, 407-416.
345. **Xu X, Xu C, Salisu RB, Xu W.** Beta-Lactamase Gene Expression Level of Hospital-Acquired CRAB Isolated from Children in Picu. *Infection and Drug Resistance*, **2021**;14 3195–3205
346. **Zhang Y, Ding F, Luo Y, Fan B, Tao Z, Li Y, Gu D.** Distribution pattern of carbapenemases and solitary contribution to resistance in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *Ann Palliat Med*, **2021**;10(8):9184-9191 | <https://dx.doi.org/10.21037/apm-21-1805>
347. **Chen et al.** High prevalence and clonal dissemination of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital: a cross sectional study. *BMC Infectious Diseases*, **2018**; 18:491

348. **Bena RJ, Yang MC, Hsueh JC, Shiange JC, Chiend ST.** Molecular characterisation of multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2011**; 38: 403–408
349. **Park YS et al.** Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases—a multicentre study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2010**; 36:430–435
350. **Balkan et al.** Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **2021**; 40:2161–2170
351. **Dautzenberg MJD, Ossewaarde JM, de Greeff SC, Troelstra A, Bonten MJM.** Risk factors for the acquisition of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in a hospital outbreak setting: a matched case–control study. *J Antimicrob Chemother*, **2016**; 71: 2273–2279



ÖZGEÇMİŞ

Malatya'nın Darende ilçesinde 10.01.1975 tarihinde doğdu. İlköğrenimini Adana'da Emine Sapmaz İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini Adana Kız Lisesi'nde tamamladı. Lisans eğitimini Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden alarak, 1998 yılında mezun oldu. 2013–2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 'İntraabdominal enfeksiyonlarda sekonder ve tersiyer peritonit etkeni olan gram negatif bakterilerin moleküler sürveyansı' isimli tez çalışması ile yüksek lisansını tamamladı. 2015 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı.

Evli ve üç çocuk annesidir.