



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN NONFERMANTATİF
BAKTERİLERİN ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK
DURUMLARININ BELİRLENMESİ VE KOLİSTİN
DUYARLILIĞININ SAPTANMASINDA VİTEK-2 OTOMATİZE
SİSTEM İLE STANDART SIVI MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Merve EKE

Danışman: Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

TOKAT – 2024

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ danışmanlığında hazırlamış olduğum “Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermantatif Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılık Durumlarının Belirlenmesi ve Kolistin Duyarlılığının Saptanmasında Vitek-2 Otomatize Sistem ile Standart Sıvı Mikrodilüsyon Yönteminin Karşılaştırılması” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

13/08/2024

Merve EKE

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

Merve EKE tarafından hazırlanan “**Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermantatif Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılık Durumlarının Belirlenmesi ve Kolistin Duyarlılığının Saptanmasında Vitek-2 Otomotize Sistem ile Standart Sıvı Mikrodilüsyon Yönteminin Karşılaştırılması**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 13.11.2024 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

ONAY

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

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımda bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, danışmanlığını yapan hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ'ye,

Çalışmamda yardımını esirgemeyen sevgili Dr. Yağmur AKIN KURAN'a ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Eğitimim süresince her türlü kolaylığı sağlayan ve desteğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Kezi ALAZ'a,

Anabilim dalındaki eğitimim süresinde her koşulda yardımcı olan tezimin yazım ve yapım aşamasında büyük emekleri bulunan biricik kardeşim Maide BALAKAR KARACA ve değerli eşi Mehmet Uğur KARACA'ya,

Bana her zaman yüreктen destek olan, sevgilerini ve duaları eksik etmeyen fedakâr canım annem ve babam Asiye ve Celal BALAKAR'a canım abim Resul BALAKAR ve ailesine,

Bütün duyguları birlikte paylaştığımız, yürüdüğüm yolda beni koşulsuz destekleyen, yüreklendiren ve arkamda duran, yaptığım her işte yanımda olan en büyük şansım sevgili eşim İsmail EKE'ye,

Bu süreçte zamanından çokça çaldığım gözümün bebeği kızlarım Elizan Minel ve Zeynep Mina'ya,

en içten sevgi ve saygılarımı sunuyor çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN NONFERMANTATİF BAKTERİLERİN ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK DURUMLARININ BELİRLENMESİ VE KOLİSTİN DUYARLILIĞININ SAPTANMASINDA VİTEK-2 OTOMATİZE SİSTEM İLE STANDART SIVI MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Eke, Merve

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

Kasım 2024, xvii + 115 sayfa

Gram negatif bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Bu grup bakteriler bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojenlerin başında gelir. Bu çalışmada Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen nonfermantatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesi ve kolistin duyarlılıklarının saptanmasında Vitek-2 Otomatize sistem ile standart sıvı mikrodilüsyon yönteminin karşılaştırılması amaçlandı. Nonfermantatif Gram-negatif bakteriler immunsupresif hastalarda önemli fırsatçı nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. Çoklu ilaca dirençli gram-negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar, özellikle sağlık merkezlerinde her geçen gün artmaya devam eden bir sorun haline gelmektedir. Tedavide seçeneklerin kısıtlı olduğu bu tür enfeksiyonlar için kolistin, alternatif olarak kullanılan son antibiyotiklerden biridir. Kolistine direncin giderek artması evrensel bir sorun haline gelmektedir. Çalışmamıza çeşitli servislerden izole

edilen 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* izolatları dâhil edildi. İzolatların çoklu ilaç direncini saptamak için Vitek 2 Compact otomatize sistem ile antibiyotik duyarlılık durumları incelendi. Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” ve “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)” ortak çalışma grubu referans yöntem olarak, ISO-standart sıvı mikrodilüsyon yöntemi (20776-1) kullanıldı. VİTEK 2 Compact otomatize sistem kolistin MİK değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen kolistin MİK değerleri ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajanların imipenem, meropenem ve siprofloksasin (%98), *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajanın piperasilin tazobaktam (%32,14) olduğu belirlendi. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının en duyarlı aldığı antimikrobiyal ajan ise kolistindi. Ayrıca VİTEK 2 otomatize sistemde EUCAST-2021 standartlarına göre dirençli olarak belirlenen 4 izolat, sıvı mikrodilüsyon yönteminde kolistine duyarlıydı. Sonuç olarak VİTEK 2 otomatize sistem, altın standart olarak kabul edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemine göre kolistin MİK değerlerini daha yüksek belirlemekte ve duyarlı izolatlar için dirençli olarak sonuç verebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gram-Negatif Bakteriler, Antimikrobiyal Duyarlılık, Kolistin Direnci, Vitek 2 Otomatize Sistem, Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.

ABSTRACT

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF NON-FERMENTATIVE BACTERIA ISOLATED FROM KAN CULTURES AND COMPARISON OF VITEK-2 AUTOMATED SYSTEM WITH STANDARD LIQUID MICRODILUTION METHOD FOR COLISTIN SUSCEPTIBILITY TESTING

Eke, Merve

Graduate Education Institute and Department of Medical Microbiology

Thesis Advisor: Prof. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

November 2024, xvii + 115 pages

Gram-negative bacteria are one of the main causes of nosocomial infections, particularly in patients in intensive care units. This group of bacteria is also among the leading opportunistic pathogens in immunocompromised individuals. The aim of this study was to determine the antimicrobial susceptibility profiles of non-fermentative bacteria isolated from blood cultures at Tokat Gaziosmanpaşa University Training and Research Hospital, and to compare the sensitivity to colistin between the Vitek-2 Automated system and the standard liquid microdilution method. Non-fermentative Gram-negative bacteria are responsible for severe opportunistic nosocomial infections in immunosuppressed patients. Infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria have become an increasingly significant issue, particularly in healthcare settings. For these types of infections, where treatment options are limited, colistin is one of the last-resort antibiotics. However, the rising resistance to colistin is becoming a global concern. A total of 50 *Acinetobacter baumannii* and 28 *Pseudomonas aeruginosa* isolates, obtained

from various departments, were included in the study. Antibiotic susceptibility profiles were determined using the Vitek 2 Compact automated system to detect multidrug resistance. Colistin susceptibility was determined using the ISO-standard liquid microdilution method (20776-1) as the reference method, according to the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). The colistin minimum inhibitory concentration (MIC) values obtained with the Vitek 2 Compact system were compared to those determined by the liquid microdilution method. In our study, the most resistant antimicrobial agents for *Acinetobacter baumannii* isolates were imipenem, meropenem, and ciprofloxacin (98%), while for *Pseudomonas aeruginosa* isolates, the most resistant agent was piperacillin-tazobactam (32.14%). The most sensitive antimicrobial agent for both *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates was colistin. Furthermore, four isolates that were classified as resistant by the Vitek 2 system, according to EUCAST-2021 standards, were found to be sensitive to colistin by the liquid microdilution method. In conclusion, the Vitek 2 automated system tends to report higher colistin MIC values than the gold-standard liquid microdilution method and may generate resistant results for isolates that are actually susceptible.

Keywords: Gram-Negative Bacteria, Antimicrobial Susceptibility, Colistin Resistance, Vitek 2 Automated System, Liquid Microdilution Method.

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	ii
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
RESİMLER LİSTESİ	xvi
KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	8
2.1.1. Mikroskopik Özellikleri.....	8
2.1.2. Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri.....	9
2.1.3. Epidemiyoloji ve Patogenez	10
2.1.4. Virülans Faktörleri.....	11
2.1.4.1. Hücre Yüzeyinde Bulunan Virülans Faktörleri	12
2.1.4.2. Hücre Dışına Salgılanan Virülans Faktörleri.....	14
2.2. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> 'NIN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR .	17
2.2.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları	18
2.2.2. Birincil Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	18

2.2.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	19
2.2.4. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları.....	19
2.2.5. Kulak Enfeksiyonları	19
2.2.6. Göz Enfeksiyonları	20
2.2.7. Endokardit ve Bakteriyemi	20
2.2.8. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	21
2.2.9. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	21
2.3. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ	22
2.4. <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	24
2.4.1. Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri.....	24
2.4.2. Epidemiyoloji ve Patogenez	25
2.4.3. Virülans Faktörleri.....	26
2.4.3.1 Porinler ve OMP'ler.....	27
2.4.3.2 Lipopolisakkaritler	28
2.4.3.3 Kapsüler Polisakkaritler.....	29
2.4.3.4 Fosfolipazlar	29
2.4.3.5 Protein Sekresyon ve Salgı Sistemleri	30
2.4.3.6 Demir Kazanım Mekanizmaları.....	31
2.4.3.7 Penisilin Bağlayıcı Protein 7/8 ve β -laktamaz	31
2.4.3.8 Pili/Hareket Sistemi	32
2.4.3.9 Hemolitik Aktivite	34

2.4.3.10	Biyofilm Oluşturma	34
2.4.3.11	Quorum Sensing	35
2.4.3.12	Efflux Sistemleri	36
2.4.3.13	Dış Membran Vezikülü (OMV).....	36
2.5.	<i>ACİNETOBACTER BAUMANNİİ</i> 'NİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR..	38
2.5.1.	Hastane Kaynaklı Nozokomiyal Pnömoni.....	38
2.5.2.	Toplum Kökenli Pnömoni	39
2.5.3.	Kan Dolaşımı Enfeksiyonları.....	39
2.5.4.	Savaş Alanı Travması ve Diğer Yaralar	40
2.5.5.	Menenjit	40
2.6.	<i>ACİNETOBACTER BAUMANNİİ</i> ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ.....	41
2.7.	BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER	42
2.7.1.	Penisilinler	42
2.7.2.	Sefalosporinler	43
2.7.3.	Monobaktamlar	45
2.7.4.	Aminoglikozidler	46
2.7.5.	Kinolonlar	47
2.7.6.	Kolistin.	47
2.8.	ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ.....	48
2.9.	BETA-LAKTAMAZLARIN SINIFLANDIRILMASI	52
2.9.1.	Sınıf A Beta-Laktamazlar	55

2.9.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar	55
2.9.3. Sınıf B Metallo Beta – Laktamazlar	56
2.9.4. Sınıf C Beta-Laktamazlar	57
2.9.5. Sınıf D Beta-Laktamazlar	58
3. MATERYAL VE METOD.....	59
3.1. BATERİLERİN İZOLASYONU VE TANIMLANMASI.....	59
3.1.1. Kan Kültürü	59
3.1.2. Kültür Ekim İşlemi	59
3.1.2.1.Kanlı Agar Besiyeri	59
3.1.2.2.Eosin Metilen Blue Agar (EMB) Besiyeri.....	60
3.1.2.3.Çikolata Agar Besiyeri.....	61
3.1.3. Gram Boyama.....	62
3.1.4. Biyokimyasal Testler	62
3.1.4.1. Katalaz Testi	62
3.1.4.2. Oksidaz Testi	63
3.1.4.3. IMViC Testi	63
3.2. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ	64
3.2.1. VİTEK2 Compact Otomotize Sistemle Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi.	64
3.2.2. Bakteri İzolatlarının Saklanması ve Canlandırılması	65
3.2.3. Muller Hinton Broth Sıvı Besiyerinin Hazırlanması	65

3.2.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin Duyarlılığının Belirlenmesi	65
3.2.4.1. Kolistin Stok Çözeltilisinin Hazırlanması.....	65
3.2.4.2. Mikrodilüsyon Plaklarının Hazırlanması	66
3.2.4.3. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması	66
3.2.4.4. Sıvı Mikrodilüsyon Çalışması.....	66
3.2.5. Sonuçların Okunması ve MİK Değerlerinin Belirlenmesi	68
3.3. ETİK ONAM	68
4. BULGULAR.....	69
4.1. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI.....	73
4.2. VİTEK-2 OTOMOTİZE SİSTEM VE SIVI MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ KOLİSTİN SONUÇLARI.....	76
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	94
7. KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	115

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. (a) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'da Virülans ve Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları; (b) Biyofilm Büyüme Modu.....	14
Şekil 2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> Virülans Faktörleri.	27
Şekil 2.3. Kolistin Etki Mekanizması	48
Şekil 4.1. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	69
Şekil 4.2. <i>P. aeruginosa</i> Suşlarının İzole Edildiği Birimlere Göre Dağılımı	71
Şekil 4.3. <i>A. baumannii</i> Suşlarının İzole Edildiği Birimlere Göre Dağılımı	72
Şekil 4.4. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Yoğun Bakım Üniteleri (Ybü) ve Servislere Göre Dağılımı.	72
Şekil 4.5. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'nın Yoğun Bakım Üniteleri (Ybü) ve Servislere Göre Dağılımı.	73
Şekil 4.6. <i>P. aeruginosa</i> Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri.	75
Şekil 4.7. <i>A. baumannii</i> Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri.	75

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. <i>A. baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> İzolatlarının Elde Edildiği Kan Kültürü Örneklerinin Alındığı Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımları	69
Tablo 4.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının İzole Edildiği Kan Kültür Örneklerinin Birimlere Göre Dağılımı	70
Tablo 4.3. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> Suşlarının Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) ve Servislere Göre Dağılımı	72
Tablo 4.4. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Yoğun Bakım Üniteleri (Ybü) ve Servislere Göre Dağılımı	73
Tablo 4.5. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri.....	74
Tablo 4.6. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Vitek Otomotize Sistem Kolistin Direnç Profilleri.....	76
Tablo 4.7. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Vitek Otomotize Sistem Kolistin Direnç Profilleri.....	77
Tablo 4.8. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Sıvı Mikrodilüsyon İle Kolistin Direnç Profilleri.	77
Tablo 4.9. <i>Acinetobacter baumannii</i> ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Suşlarının Sıvı Mikrodilüsyon İle Kolistin Direnç Profilleri.	77

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. EMB Agar Örneği.....	60
Resim 3.2. Pasaj Yapılmış EMB Agar Örneği	61
Resim 3.3. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemine Örnek	67



KISALTMALAR

CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
NFB	: Non-fermenter Bakteri
VIP	: Ventilatörle İlişkili Pnömoni
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NFGNB	: Nonfermentatif Gram-Negatif Bakteriler
GSBL	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
EPS	: Ekstrasellüler Polimer Fibril
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
EMB	: Eosin Metilen Blue Agar
LPS	: Lipopolisakkarit
OMV	: Dış Membran Vezikülleri
PL	: Fosfolipazlar
IBL	: İndüklenebilir Beta-Laktamaz
MHB	: Muller Hinton Broth
MBL	: Metallo-Beta-Laktamazlar
YB	: Yoğun Bakım
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Non-fermentatif gram negatif çomaklar doğada yaygın şekilde dağılmış olmaları ve antimikrobiyal direnç özellikleri ile önemli patojenler olarak kabul edilmektedir (Gür ve Hazırolan, 2019).

Non-fermenter gram negatif bakteriler (NFB) dış ortam koşullarına uzun süre dayanabilme yetenekleri ile önemli fırsatçı enfeksiyon nedenidir (Antunes ve ark., 2014, s.292-301, Bassetti ve ark. 2018, s.212-527). Ayrıca birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal dirençli olmaları ve kısa sürede kazanılmış direnç geliştirebilme yetenekleri sayesinde, bu patojenlerin neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyallerin sayısını sınırlamaktadır (Doi ve ark., 2015, s.85-98, İnce ark., 2014, s.94-99). Bu organizmalar özellikle birden fazla hastalığı olan immün sistemi baskılanmış hastalarda sık sık hayati tehlike taşıyan enfeksiyonlara neden olabilirler (Agarwal ve ark., 2017, s.4-7).

Nonfermentatif gram-negatif bakteriler hem doğada hem de hastane ortamlarında bulunarak, endojen ve eksojen enfeksiyonlara sebep olurlar. Bağışıklık sistemi zayıf, mekanik ventilatör desteği alan, kalıcı katater ile tedavi uygulanmış hastalarda önemli oranda fırsatçı nozokomiyal enfeksiyonlara sebebiyet verirler. Doğal direnç ve geçirilmiş mutasyonlar nedeniyle birden fazla antibiyotik direnci kazanmış olabilirler (Bhargava ve ark.,2015;7). Artan direnç kan dolaşımı hastalıklarının tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçeneklerini sınırlamakla beraber tedavinin başarısız olmasına, hastalık ve ölüm oranlarının artmasına, hastanede yatış süresinin uzamasına ve dolayısıyla da sağlık hizmetlerinin maliyetinde, artışa sebep olmaktadır (Nazir ve ark.,2019, s.1762, Gautam ve ark.,2011, s. 4-12, Quinn ve ark.,2016, s.27).

Nonfermentatif Gram negatif bakteri grubunda bulunan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler, hastane enfeksiyonu nedenleri arasında ilk sırada bulunmaktadır. Bu bakteriler hastanelerde kapı kolları, perde, çarşaf, hasta dosyaları gibi çeşitlilik gösteren ortamlarda uzun süre canlı kalabilmektedir. Bu mikroorganizmalar sık sık personel veya hasta araç-gereçleri yoluyla önemli düzeyde hastane enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı patojenlerdir. Çapraz kontaminasyon sebebiyle hastadan hastaya geçiş en önemli yayılım yollarından biri olarak kabul edilmektedir (Ardıç ve ark., 2004).

Pseudomonas aeruginosa, klinik açıdan önemli ve geniş bir cins grubu olup doğada yaygın şekilde bulunan *Pseudomonadaceae* familyasına aittir (Murray ve ark., 2014, s.333).

Fırsatçı patojen özellik gösteren *Pseudomonas* cinsi, büyük ve heterojen non-fermenter bakteri topluluğudur (Murray ve ark., 2014, s.333).

Pseudomonas 'lar, düz ya da hafif eğri, yuvarlak uçlara sahip ve yaklaşık olarak 0,5-1,0x1,5-4,0 µm boyutlarında bulunan, pek çoğu uçlarında bulunan bir veya birkaç kirpikten dolayı çok hareketlidirler. Sporsuz, aerop, katalaz ve genellikle oksidaz pozitif bakteriler olup, genellikle şekeri oksidasyon yoluyla parçalarlar (Bilgehan, 2000, s.177).

Pseudomonas ve *Acinetobacter* cinsine ait bakterilerin önemli hastane enfeksiyonlarına neden olan patojenler olduğu ve birçok antibiyotiğe hızla direnç geliştirdikleri bilinmektedir (Ardıç ve ark.,2004).

Pseudomonas aeruginosa insan ve hayvan barsağında bulunmaktadır. Nemli yüzeylerde, toprakta, yüzeyel sularda ve yiyeceklerde bulunmakta, buralarda uzun süre canlılığını koruyabilmektedir. Hastane ortamında çeşitli alet ve ekipman yüzeyine, zemine, toz ve toprağa yerleşirler (Bilgehan, 2000, s.183). Olumsuz çevresel koşullara

karşı dirençli olması sebebiyle, dezenfektan, antiseptik, temizleme solüsyonları ve invaziv solunum ünitelerinde üreyebilmektedir (Vahapoğlu ve Akhan, 2002, s.1608-8).

Pseudomonas spp. enfeksiyonları bağışıklık sistemi ve barsak florası baskılanmış kişiler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalar ile sınırlı olan fırsatçı enfeksiyonlardır (Murray ve ark., 2014, s.333). Önemli fırsatçı bir patojen olan bu bakteri dünya genelinde hastane enfeksiyonlarının ortalama olarak %10-15'inden sorumludur (Varışlı ve ark., 2017).

Pseudomonas'ın bilinen 200'den fazla türü olmasına rağmen en önemli ve en patojen türü *Pseudomonas aeruginosa*'dır (Murray ve ark., 2014). *Pseudomonas aeruginosa* insanda normal flora üyesi olarak bulunmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış vakalarda solunum ve üriner sistem, yanık, dış kulak yolu, göz ve yara enfeksiyonundan sorumlu fırsatçı patojendir (Tümer ve ark., 2015).

Aerobik, hareketli, beslenme açısından çok yönlü ve fırsatçı bir patojen olan *Pseudomonas aeruginosa* fermantatif olmayan bakteriler içerisinde, immün sistemi baskılanmış hastaları etkileyen enfeksiyonların en sık sebebidir. *Pseudomonas aeruginosa*, artan direnç durumları, uzun süreli tedavi gerektirmesi ve yüksek ölüm oranlarına yol açması nedeniyle hastanelerde klinisyenler için zorluk teşkil eden önemli bir patojendir (Özyaman ve ark., 2023).

Acinetobacter baumannii doğada ve hastane ortamında yaygın şekilde bulunan bir tür olup *Acinetobacteriaceae* familyasına aittir (Murray ve ark., 2018, s.47).

Acinetobacterler yaklaşık olarak 1.0-1.5×1.5-2.5 µm boyutlarında kok görünümündedirler. Sporsuz, kirpiksiz olup bazen kapsül ve fimbria oluşturabilirler. Basit besiyerlerinde ürerler. Karbonhidratlara etkileri değişkendir (Bilgehan, 2000, s.345).

Acinetobacter türleri insanlardan en fazla izole edilen ve hastane enfeksiyonlarından birinci derece sorumlu olup kuru ve nemli yüzeylerde yaşayabilmektedir. Aynı zamanda gıdalarda ve sağlıklı bir insanın cildinde bulunabilmektedir (Şahin ve ark., 2019).

Bu bakteriler zorunlu aerob, gram negatif kokobasil morfolojisine sahip, oksidaz negatif, hareketsiz, genellikle nitrat-negatif ve nonfermentatif basillerdir (Schreckenberger, 2003, s.749).

Fırsatçı patojen olan *Acinetobacter baumannii*, hastane ortamında uzun süre canlı kalabilmesi sayesinde hasta ve personele kolaylıkla kolonize olabilmektedir. Bu kişiler aracılığı ile solunum cihazlarına ve bu cihazlar aracılığı ile de diğer hastalara yayılarak salgın hastalıklara neden olabilmektedir. İmmün sistemi bozulmuş, yaşlı, yoğun bakımda tedavi gören, mekanik ventilasyon uygulanan ve çeşitli invaziv girişimlere tabi hastalarda, hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşım enfeksiyonları, menenjit, yara yeri enfeksiyonu ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) gibi enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Çakır ve ark., 2023).

Bu patojen bakterinin sebep olduğu ciddi nozokomiyal enfeksiyon salgınları içerisinde, ölüm oranları %30-50 arasındadır. Ayrıca *Acinetobacter baumannii* 'nin alkol bağımlısı olan bireylerde önemli düzeyde toplum kaynaklı pnömoni, kronik periton diyalizi alan hastalarda ise peritonit gibi enfeksiyonlarla da bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Tomaras,2008, s.265-97).

Nonfermantatif bakteriler için antimikrobiyal direncin giderek artması antibiyotik tedavisi için seçeneklerin birkaç grupta sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Tedavi seçeneklerinin azalması ile çoklu ilaç direncine sahip enterik bakterilerin neden olduğu hastalıklar ciddi bir sorun teşkil etmektedir (Çaycı ve ark., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, hastanelerde yatarak tedavi gören ortalama her on hastadan birinde hastane enfeksiyonu görülmektedir. Nonfermentatif gram-negatif bakteriler (NFGNB) son zamanlarda özellikle, yoğun bakım ünitesi, kemoterapi ve yanık ünitelerinde yatmakta olan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına bağlı hastalık nedeni olarak sıklıkla tespit edilmektedir (Erdil ve ark., 2014).

Gram-negatif bakterilerin dış membranı kinolonlar, polimiksinler (kolistin ve polimiksin B), karbapenemler, sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotiklerinde dahil olmasıyla birlikte birçok antimikrobiyal ajana karşı direnç geliştirmede önemli role sahiptir (Sümer ve ark., 2015).

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* aynı antibiyotiğe karşı birden fazla direnç mekanizması geliştirebilir. Bu direnç türleri arasında doğal direnç, kazanılmış direnç ve çevre koşullarına bağlı direnç yer almaktadır. Bakterilerin antimikrobiyal ajanlara karşı gösterdiği direnç ilaç hedefindeki değişiklik, alternatif metabolik yolların kullanılması, ilacın enzimatik inaktivasyonu, hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması ve aktif pompalama ile ilacın atılması şeklindedir (Kayış, 2019).

Direnç mekanizmaları arasında en önemlisi bakteri hücresi tarafından beta-laktamaz adı verilen enzimin sentezlenmesidir. Bu enzimler bakterilerin kromozomları veya plazmidler vasıtası ile sentezlenir. Genel itibariyle toplumdan kazanılmış ya da hastanede gelişen nozokomiyal enfeksiyonların sebebi olan bazı Gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen AmpC beta-laktamazlar kromozomal beta-laktamazlara örnek teşkil ederken, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemazlar

plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar grubunda yer almaktadır (Sümer ve ark., 2015).

Çoklu dirence sahip bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığı dünya çapında giderek artmaktadır. Bu durum tıp camiasını, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi gram-negatif çoklu ilaca dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonlar için kolistin gibi eski ajanları yeniden değerlendirmeye sevk etmiştir (Falagas ve ark., 2005).

Kan dolaşımı enfeksiyonları tedavi edilmesine rağmen önemli hastalık ve ölüm nedenlerinden biri olup, invaziv girişimlerle birlikte sıklığı giderek artmaktadır. Bu tür enfeksiyonların erken teşhis ve doğru tedavi edilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır (Ateş ve ark., 2018).

Non fermentatif Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında *in vitro* duyarlılık test sonuçlarına göre spesifik tedavi yapılmalıdır (Ateş ve ark., 2018). Bakteriler antimikrobiyallere karşı doğal dirençli olabilir ya da bu direnç mekanizmasını sonradan geliştirebilirler. Bir bakteri sonradan bir ilaca karşı mutasyonla veya yatay gen transferleri ile direnç geliştirebilmektedir. Antibiyotik direncinin artmasında en önemli sebebin tekli veya birden fazla antibiyotiğin yüksek miktarda ve uygunsuz kullanılması ile bağlantılı olduğu belirtilmektedir (Hart,1998, s.1255-1256). Zamana ve bölgelere bağlı olarak da değişebilen bu direnç oranlarının belirlenmesi, hastane enfeksiyonunun kontrolü, hasta için tedavide en uygun seçeneğin tercih edilmesi, hasta sağlığı ve ülke ekonomileri açısından önem teşkil etmektedir (Oruç ve ark., 2022).

Kolistin, özellikle karbapeneme karşı dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden birisidir. Kolistin kullanımın

artması, kazanılmış kolistin direncine neden olmuştur. Nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri sebebiyle geçmiş yıllarda kullanımı sınırlı hale getirilmiştir (Çuha ve ark., 2021).

Son zamanlarda, çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakterilerin yayılma hızının artması ile birlikte bu bakteriler kaynaklı gelişen enfeksiyonlarda son çare antibiyotik olarak kolistin kullanımı çoğalmıştır. Kolistin duyarlılığının test edildiği parametrelerde karşımıza çıkan en önemli zorluk duyarlılığın belirlenmesindeki güçlüklerdir. Duyarlılığın belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon yönteminin referans yöntem olarak kullanılması önerilmektedir. Fakat bu yöntemin uygulama aşamalarındaki sıkıntılardan dolayı, rutinde kullanımı kısıtlıdır (Matuschek ve ark.,2018).

Bu çalışmamızda Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık durumları belirlendi. Ayrıca Vitek 2 Compact otomatize sistem kolistin MİK değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen kolistin MİK değerleri ile karşılaştırıldı. Kolistin duyarlılığının saptanmasında pek çok laboratuvarda rutinde uygulanmayan oldukça zahmetli ve değerlendirilmesi tecrübe gerektiren aynı zamanda altın standart yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık durumlarının belirlenmesi ilimiz, bölgemiz ve ülkemizin antibiyotik direnç verilerine katkı sağlaması nedeniyle özellikle ampirik tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Non-fermentatif Gram negatif basiller doğada yaygın şekilde dağılmaları ve antimikrobiyal direnç profilleri nedeni ile sorunlu patojenlerdir (Gür ve Hazırolan, 2019). Nonfermentatif Gram negatif bakteri grubunda bulunan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakteriler, hastane infeksiyonu nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadırlar (Ardıç ve ark., 2004).

2.1 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Çok eskiye dayanan tarihlerde bazı yara yerlerinde ve özellikle cerrahi işlem sonrasında ameliyat yeri ve gazlı bezlerde, yeşil mavimsi bir irin oluşumu şeklinde dikkat çekmiş ve 1882’de Gessard tarafından mavi irin etkeni olarak tanımlanmıştır (Bilgehan, 2000, s.177).

Sağlıklı insanların %10’unun barsak normal florasında bulunmasına karşın, yaygın olarak toprak ve sularda bulunur (Levinson,2008, s.149). İnsan, hayvan ve bitki için patojen özelliktedir. Dünya çapında hastane enfeksiyonlarının yaklaşık olarak %10-15’inden sorumludur (Varışlı ve ark.,2017).

2.1.1 Mikroskopik Özellikleri

Pseudomonas aeruginosa uzunlukları çok değişik olmakla beraber 1,5-3,0 µm boyutlarında bulunan gram negatif çomaktır. Bazen çift çift bazen de kısa zincirler şeklinde görülebilir. Çubuk şeklinde, sporsuz, kapsülsüz bir bakteridir. Uç kısımlarında bir, bazen de nadiren de olsa iki, üç kirpik bulunur ve çok hareketlidir. Çeşitli yapılarda

piluslara rastlanmıştır. Aerop olmakla birlikte denitrifikasyon özelliğinden dolayı anaerop üreyebilenlere de rastlanır (Bilgehan, 2000, s.177-178).

2.1.2 Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri

Pseudomonas aeruginosa uygun besiyerinde optimum 37°C 'de üreme özelliğine sahiptir. Fakat 41°C'de de üreyebilme özelliği β grubundaki *Pseudomonas* türlerinden ayırt etmemize yardımcı olur. Birçok besiyerinde kolaylıkla üreyebilir. Bazen tatlımsı, aromatik meyve, üzüm veya mısır cipsi benzeri koku oluşturabilmektedirler (Brooks ve ark., 2015, s.245).

McConkey dâhil her besiyerinde üreyebilir ve renksiz koloni oluştururlar (Bilgehan, 2009, s.466). Kanlı agarda hemoliz yaparlar ve burada üreyen izolatlar sıklıkla β -hemolitiktir (Bilgehan, 2009, s.467).

Pseudomonas aeruginosa kökenlerinin büyük bir kısmı mavi yeşil bir pigment olan pyosiyaniyi yaparak üremiş oldukları ortamı bu renklere boyarlar. Bu pigment yalnızca aerop ortamlarda meydana gelmektedir. Aynı zamanda bu pigmenti başka bir bakteri oluşturamadığından, tanısı yönünden oldukça önemlidir (Bilgehan, 2009, s.467). *Pseudomonas aeruginosa*'nın birçok suşu agara yeşilimsi renk veren floresan özellikte pigment olan piyoverdin üretirler, bazı suşlar ise koyu kırmızı renkteki pigment piyorubin veya kahverengi siyah pigment piyomelanin üretmektedirler. Pigment oluşumu kültür koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu özellik mutasyonla kaybolabilir ya da aynı anda birden çok pigment oluşumu gözlenebilir. Bazı suşlarının hücre dışına alginat salgılaması sebebiyle mukoid kolonileri oluşturur (Brooks ve ark., 2015, s.245).

Pseudomonas aeruginosa'nın oksidaz, katalaz ve sitrat reaksiyonları pozitifdir (Bilgehan, 2000, s.177). Karbonhidratları fermente edemez, bununla birlikte glikozu

oksidatif yollarla parçalayabilirler (Brooks ve ark., 2015, s.245). İndol ve H₂S oluşturamazlar. Nitratı nitrite dönüştürebilirler. Metil kırmızı ve Voges – Proskauer testleri negatiftir. Potasyum siyanür (KCN)'e dirençlidirler (Bilgehan, 2000, s.177). Metilen mavisi ve prontosilin rengini absorbe etmesi nedeniyle *Pseudomonas fluorescens* 'ten ayrılır (Bilgehan, 2000, s.179-180). *P. aeruginosa* suşlarının %90'ında piyosiyanın oluşması üreme ortamıyla bağlantılıdır. Yüksek konsantrasyonlarda pigment üretimi doğru orantılı olarak artarken, stoklanan kültürlerde ise pigment oluşturma özelliklerini kaybederler (Çıragil ve ark., 1998).

2.1.3 Epidemiyoloji ve Patogenez

Pseudomonas aeruginosa doğada, toprak ve suda yaygın şekilde bulunur (Brooks ve ark., 2007, s.263). İnsanlarda barsak florasında ve deride az sayıda bulunur ve bu noktalarda en önemli patojendir. Bu bakteriler özellikle hastanelerde daha kolay barınma imkânı bulurlar (Brooks ve ark., 2015, s.245). Cerrahi, yanık servisinde organik kalıntı (kan, irin, yanık eskarı) bulunmasına bağlı olarak da uzun süre bu ortamlarda canlı kalabilmektedirler. Steril edilmiş arı su içerisinde bile üreyebilirler (Şen ve ark.,2017).

P. aeruginosa nozokomiyal hastalıkların en yaygın sebebidir ve bu enfeksiyonlar, hastane enfeksiyonlarının %11-13,8'ini oluşturur. Yoğun bakım ünitelerinde, *P. aeruginosa* nozokomiyal enfeksiyonların %13,2–22,6 gibi yüksek bir yüzdesinden sorumludur. Her ne kadar çalışma yapılan merkezler arasında istatistiksel farklılık görülse de *P. aeruginosa* en çok enfeksiyona neden olan ikinci tür olarak tespit edilmiştir (Driscoll ve ark., 2007).

Pseudomonas aeruginosa bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, mukoza membranında ve deride doku harabiyeti oluşmuş geniş yanıklı hastalarda, intravenöz

veya üriner katater kullanılan ve kanser kemoterapisindeki nötropeni varlığında enfeksiyon oluşturmaktadır. Bakteri, mukoza zarlarına ve deriye tutunarak kolonize olur, yayılır ve sistemik hastalıklara neden olur (Brooks ve ark., 2015, s.246).

Patogenez, enzimler, endotoksin, ekzotoksin gibi birçok nedenlere bağlıdır. Klinik enfeksiyonlardan izole edilen birçok *P. aeruginosa*'lar elastazlar, proteazlar ve iki hemolizin gibi hücre dışı enzimlere sahiptir (Brooks ve ark., 2015, s.246). Septisemi de yaygın olarak karşımıza çıkan en önemli etken *P. aeruginosa*'dır (Driscoll ve ark., 2007). Birçok suşu dokularda hasar oluşturan ve hayvanlarda ölümcül etkilere sahip olan ekzotoksin A üretmektedir. Bazı insan serumlarında ekzotoksin A'ya karşı antitoksinler bulunur (Brooks ve ark., 2015, s.246).

2.1.4 Virülans Faktörleri

P. aeruginosa zamanla artan olgularının sayısı, çeşitli virülans faktörlerini üretmesi ve antibiyotik direnç oranlarının sürekli yükselmesiyle, sık sık karşımıza çıkan, hastalık ve ölüm oranları yüksek, tedavisi güç enfeksiyonların nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (Karatuna ve Yağcı, 2008). Bu bakteri sağlıklı bireylerde hastalık etkeni olmazken, konak savunması bozulduğunda çeşitli hastalık yapıcı faktörlerin de etkisiyle önemli enfeksiyonlara sebep olabilir. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonların patogenezinde konağa ve bakteriye ait birçok sebep rol oynar (Maçın ve ark., 2017). Enfeksiyonun ilk aşaması kolonizasyondur. Konak savunma sisteminin baskılandığı durumlarda kolonizasyon genellikle enfeksiyonla sonuçlanır (Karatuna ve Yağcı, 2008). Virulans faktörleri hücre ile ilişkili ve hücre dışına salınan virülans faktörleri olarak 2 grupta incelenebilir (Maçın ve ark., 2017).

2.1.4.1 Hücre Yüzeyinde Bulunan Virülans Faktörleri

Enfeksiyon süreci boyunca ilk olarak etkenin adezyon ve kolonizasyon aşamaları meydana gelir. Ardından bakteri lokal olarak yayılım gösterir ve sonuç olarak enfeksiyon meydana gelir (Sırıken ve Öz, 2017, Maçın ve ark., 2014).

Kirpik (Flagella)

P. aeruginosa tek bir polar flagelluma sahiptir. Bu yapı esas olarak sulu veya düşük yoğunluklu ortamlarda tirbuşon şeklinde dönüş yoluyla bakteriyi ileri doğru hareket ettiren bir kuvvet oluşturarak yüzme hareketinden sorumludur (Martin ve ark., 2021). Kirpik başlangıç yüzeyine aracılık etmektedir. Bakteri, aGM1 epitel hücrelerine bağlanarak adezyonu gerçekleştirir (Driscoll ve ark., 2007).

Pili (Fimbriae)

Bakterinin kısa, filamentöz hücre yüzeyinden çıkan saç benzeri yapılardır ve yüzeye tutunmayı sağlar (Brooks ve ark., 2007, s.263, Martin ve ark., 2021). Prokaryot hücrelerde pili genellikle hareketten sorumlu olmasa da *Pseudomonas aeruginosa*'da pili seğirme (twitching) hareketini sağlar. Ayrıca yapışmaya aracılık ederek enfeksiyonu başlatır (Martin ve ark., 2021, Karatuna ve Yağcı, 2008).

Lipopolisakkarit (LPS)

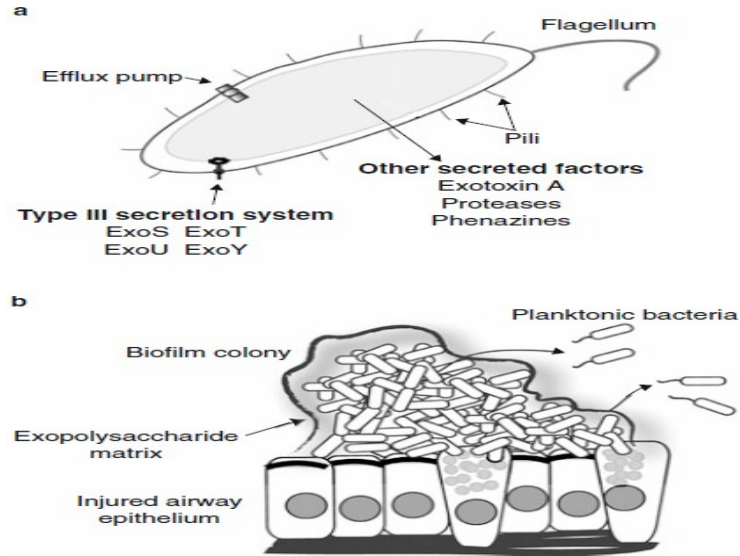
Bakterinin dış membranın dış yüzeyinde bulunan LPS lipid A ile ilişkili kor polisakkariti ve O-özümlü polisakkaridi içeren hidrofilik bir kuyruktan oluşmaktadır (Brooks ve ark., 2015, s.246, Karatuna ve Yağcı, 2008). Lipid A, LPS'nin diğer iki kısmını *Pseudomonas aeruginosa*'nın dış zarına bağlayan ve endotoksisiteye sebep olan hidrofobik bir glikolipittir (Martin ve ark., 2021). O-özümlü polisakkaridi, *P. aeruginosa* serotiplerinin antijenik özelliklerine bakılarak tanımlanmasında önemlidir (Karatuna ve Yağcı, 2008).

Çoğul immünotipler halinde bulunabilen lipopolisakkarid bakterinin endotoksik özelliklerinin büyük çoğunluğundan sorumludur (Brooks ve ark., 2015, s.246).

Aljinat Salgısı, Çekirdek Algılama ve Biyofilm Oluşumu

P. aeruginosa'nın bazı izolatları hücre dışı mukoid yapıda bir polisakkarit olan aljinatı yüksek oranda üretir. Makrofajlar aracılığıyla gönderilen serbest radikallerin temizlenmesi dâhil, fagositozu bozan fiziksel bir bariyer sağlar ve bakteriyi antibiyotik etkisinden korur (Driscoll ve ark., 2007, Karatuna ve Yağcı, 2008). Aljinat bakterinin adezyonunda görevlidir ve bakteriyi kolonize ettiği solunum yolu epiteli üzerine sabitlemektedir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın yol açtığı solunum yolu enfeksiyonlarında aljinat üretimi önemlidir (Karatuna ve Yağcı, 2008).

Mikroorganizmaların zorlu çevre koşullarında yaşamlarını sürdürebilmeleri için biyofilm oluşturma özellikleri patojenitede önemlidir. Yapı taşı, hücre dışı polimerik madde yapıda ekstrasellüler polimer fibril (EPS)'dir (Altınok ve ark., 2018, Kartal ve ark., 2021). Biyofilmler inatçı, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonların oluşumunda görev alan yapılardır. Antibiyotik uygulamaları biyofilm enfeksiyonlarını etkili bir şekilde tedavi edememekte ve buna bağlı olarak bakteride antibiyotik direncinin artmasına neden olmaktadır. Minimum inhibitör konsantrasyonun altında kalan dozlarda verilen antimikrobiyaller biyofilm üretimini artırırken, buna bağlı olarak enfeksiyon tedavisinin etkisiz hale gelmesine neden olmaktadır (Altınok ve ark., 2018).



Şekil 2.1. (a) *Pseudomonas aeruginosa*'da Virülans Ve Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları; (b) Biyofilm Büyüme Modu (Driscoll ve ark., 2007).

2.1.4.2 Hücre Dışına Salgılanan Virülans Faktörleri

Pseudomonas aeruginosa çeşitli genleri vasıtasıyla hücre dışında bulunan proteinler ile ilgili virülans faktörleri salgılar. Elastaz, adezinler, hemolizinler, piyosiyenin, piyoverdin, ekzotoksin, ekzoenzim, salgısal proteazlar, *Pseudomonas aeruginosa* için tanımlanmış hücre dışı virülans faktörleridir.

Elastaz

Pseudomonas aeruginosa'nın patojenitesinde elastazın önemli bir payı vardır. Fibronektini parçalayarak bakterinin mukozal yüzeylerde tutunmasını kolaylaştırır ve reseptörleri açığa çıkarır. Bronş epitelinin yapısında hasar meydana getirir, siliyer aktiviteyi durdurur (Düzgün, 2009). Ayrıca enfeksiyon bölgesinde nötrofil sayısında artışa ve akciğerde alveol yapısında bozulmalara neden olur. Elastaz hücre dışına tip 2 salgı sistemi ile salgılanırken enfeksiyonun başlama aşamasında akciğere zarar verir ve kompleman bileşenlerini ve serum $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörünü parçalar (Murray ve ark., 2014, s.335, Maçın, 2014). *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda,

doku hasarının kollajen yıkımında önemli payı vardır. Elastini parçalayan iki enzim Las-A (serin proteaz) ve Las-B (çinko metalloproteaz)'dır. Elastin proteini insan akciğer dokusunun önemli bir bileşenidir ve akciğerin ekspansiyon ve kontraksiyon süreçlerinde görevlidir (Düzgün, 2009).

Alkali Proteaz

Alkali proteaz; fibrinin oluşmasını engeller ve mevcut fibrini de yıkan bir metalloproteazdır. En iyi alkali pH değerlerinde etki gösterir (Karatuna ve yağcı, 2008, Düzgün D., 2009). Akut akciğer hasarında başlangıç dönemlerinde, alveoller içerisinde biriken yoğun fibrinin alkali proteaz ile eritilmesi enfeksiyonun ilerlemesine neden olmaktadır. Alkali proteazın sistemik enfeksiyonlardaki rolü tam anlamıyla bilinmemekle birlikte, kornea enfeksiyonlarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Karatuna ve yağcı, 2008).

Piyosiyenin

Pseudomonas aeruginosa tarafından üretilen piyosiyenin bakteriye mavi renk veren, kloroformda eriyen bir pigmenttir. Oluşturduğu mavi renk laboratuvar tanısı konmasında kolaylık sağlar. Hücre solunumunu inhibe eder ve bakteri patogeneğinde önemli rol oynar. Akciğer hasarına neden olur (Düzgün, 2009, Karatuna ve yağcı, 2008). Piyosiyenin diğer rolü ise bakterinin dış ortamdan demir iyonunu kolaylıkla almasını sağlamaktır. Bakteri metabolizmasındaki bu görevlerinin yanı sıra sitotoksik özelliği ile de virülansa katkı sağlar (Düzgün, 2009).

Piyoverdin (Fluorescein)

Ortamda bulunan demiri bağlayarak *Pseudomonas aeruginosa* metabolizması için gerekli demiri sağlayan bir siderofordur. Bakterinin agara yeşilimsi renk vermesini

sağlayan bir pigmenttir. Ekzotoksin A'nın üretimine yardımcı olarak patojeniteye önemli katkı sağlar (Murray ve ark., 2014; Karatuna ve Yağcı, 2008).

Proteaz IV

Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* keratitinde etkin olduğu bilinirken, yapılan son çalışmalarla proteaz IV'ün A, D ve B sürfaktan proteinlerini parçaladığı ve akciğer enfeksiyonlarında rol aldığı bildirilmiştir (Karatuna ve Yağcı, 2008).

Ramnlipid

Hemolitik etkili bir hemolizindir. Yapısında bulunan glikolipidin ramnoz içermesi, biyosürfaktan etkisini artıran önemli bir özelliktir. Ramnlipid, deterjan etkisi ile akciğer sürfaktanı fosfolipidlerinin çözünür hale gelmesini sağlayarak fosfolipaz C'nin etki etmesine yardımcı olur (Sayers ve ark.,2011, s.260-268).

Fosfolipaz C

Hemolitik fosfolipaz ve Hemolitik olmayan fosfolipaz C olarak iki şekli bulunur. Fosfolipaz C tip 2 salgı sistemi aracılığıyla hücre dışına salınır. Ökaryotik hücre membranının yapısında bulunan fosfolipidleri etkileyerek akut akciğer hasarının patogenezinde rol alır. Elastazda olduğu gibi patojenik özelliğinin bir kısmını sürfaktan inaktivasyonu ile sağlar. Ayrıca konağın nötrofil oksidatif yanıtını baskılar (Wiener-Kronish ve ark.,1993, s.1661-1669, Düzgün, 2009).

Ekzotoksin A (ExoA)

Pseudomonas aeruginosa'nın ürettiği en toksik virülans faktörüdür. Konakçı hücrelere bağlanarak içeri girer ve kolonizasyon bölgesinde geri dönüşü olmayan nekrotik etkileri olan konformasyonel değişikliklere neden olur (Martin ve ark., 2021). Protein sentezini engelleyerek hücrenin ölmesine katkıda bulunur. Ayrıca invazyon ve bölgesel doku hasarında rol oynar (Karatuna ve yağcı, 2008).

Ekzoenzim S ve T

Ekzoenzim ökaryotik konak hücresinde ADP molekülünü ribozilleyerek GTP-bağlayıcı proteinlerde değişiklikler meydana getirir. Bu özelliği sayesinde fagositik hücrelerin fonksiyonlarını bozarak diğer organlarda oluşturduğu değişikliklerle *Pseudomonas* invazyonunu kolaylaştırır. Ekzotoksin-S hücrelere karşı sitopatik etki gösterir. Bu toksini salgılamayan suşların yanık ve kronik akciğer enfeksiyonlarındaki virülansı düşüktür (Düzgün, 2009). Tip III salgı sistemi ile ilişkilidir. Exo S, virülansda en fazla etkiye sahip olan ekzoenzimdir. Epitel hücrelerinde hasar ve doku harabiyetine yol açan *Ras* gen süper ailesine ait proteinleri ribozilasyon yoluyla etkileyerek, bu proteinin yerel konak savunma mekanizmasına hasar verir (Levinson, 2018, s.166, Karatuna, 2008).

2.2 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*'NİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR

Pseudomonas aeruginosa sağlıklı insanları kolonize ederek saprofit yaşam sürebilir. İmmün sistemi baskılanmış konaklarda enfeksiyon nedenidir (Brooks ve ark. 2010, s.166). Ortam koşullarına fazlasıyla dirençli bulunan bu bakteri özellikle yoğun bakım üniteleri kaynaklı salgınlara sebep olmaktadır (Durmaz ve ark., 2015). *Pseudomonas aeruginosa* vücudun neredeyse her yerinde enfeksiyonlara sebep olabilsen de idrar yolu enfeksiyonu, özellikle kistik fibrözlü hastalarda pnömoni, yara enfeksiyonları (özellikle yanık vakalarında) şeklinde tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Kana geçebilir ve sepsis yapar. Bakteri deriye yayılırsa buralarda ektima gangrenezum adı verilen siyah nekrotik lezyonlara sebep olur. *Pseudomonas aeruginosa* endokarditin de en önemli nedenlerinden biridir (Levinson, 2008, s.149-150).

2.2.1 Solunum Yolu Enfeksiyonları

Yoğun bakım üniteleri nozokomiyal pnömoninin en çok görüldüğü alanlar arasında yer almakta olup, bu vakaların neredeyse %70'lik kısmını ventilatörle bağlantılı pnömoni oluşturmaktadır. Solunum desteği alan, endotrakeal ya da trakeostomi tüpü olan hastaların solunum yollarında hastane kaynaklı patojenlerin kolonize olmasını engellemek zor olabilir. En belirgin yayılma yollarından birisi çapraz kontaminasyon hastadan hastaya geçiş yapmasıdır (Küme ve Demirci, 2012). Üst solunum yolunda kolonize olmuş bakteri, alt solunum yoluna doğru ilerleyerek primer pnömoni gelişmesine neden olabilir. Solunum desteği uygulamaları, entübasyon, kronik akciğer hastalığının olması ve ventilatör kullanımının bir haftadan uzun sürmesi pnömoni oluşmasını kolaylaştırabilir (nökratizan pnömoni) (Tuncer ve Akova, 1997).

2.2.2 Birincil Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Pseudomonas spp.'de yara, yanık veya idrarda ultraviyole floresan ile verdoglobuline (hemoglobinin bir yıkım ürünü) veya floresan pigmente rastlanabilir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı sepsiste derinin kanamalı nekrozu sık meydana gelir (Brooks ve ark., 2010, s.264). Plastik yapıda jimnastik ayakkabısı benzeri ayakkabıların altının delinmesi ile oluşan yaralanmalarda ayakta oluşan osteomyelitlerde en sık etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Klorlamanın yetersiz olduğu yüzme havuzu ve jakuzi gibi kullanım alanlarında *Pseudomonas aeruginosa* bulaşı sonrası folliküllit adı verilen deri lezyonları oluşabilir (Levinson, 2018, s.166).

2.2.3 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa sonda, sistoskop, üriner kateter ya da yıkama (irigasyon) çözeltileriyle işlem uygulanan kişilerin üriner sisteminde enfeksiyona neden olabilir. İdrar yolu enfeksiyonu ve bakterilerin yukarı yollara doğru ilerlemesi ile piyelit, piyelonefrit şeklinde tipik klinik bulgularla kendini gösterir (Bilgehan, 2000, s.184, Brooks ve ark., 2007, s.264). *Pseudomonas aeruginosa*’nın neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının bir diğer önemi bakteriyemi için potansiyel bir odak oluşturmastır. Enfeksiyonun patogeneğinde birçok virülans faktörünün yanı sıra, biyofilm oluşumu ve quorum sensing önemli düzeyde etkilidir (Genç., 2011).

2.2.4 Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Sağlıklı bireylerde boğaz, burun mukozası ve deride *Pseudomonas aeruginosa* taşıyıcılığı %7’ye kadar çıkabilir. Dışkı numunelerinde ise bu oran %24’e kadar ulaşabilir. Kolonizasyon invazif *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunun öncesindeki bir dönemdir ve riskli gruptaki kolonize hastaların %50’si enfeksiyon gelişme riski taşımaktadır (Genç., 2011).

2.2.5 Kulak Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa yüzücülerde ve diyabet hastalarında dış kulak iltihabına çocuklarda ise sıklıkla orta kulak iltihabına neden olmaktadır (Bilgehan,2000, s.185, Brooks ve ark., 2007, s.264).

2.2.6 Göz Enfeksiyonları

Gözde süratle harabiyete yol açabilen göz enfeksiyonu çoğunlukla yaralanma ve cerrahi işlemlerden sonra ortaya çıkmaktadır (Brooks ve ark., 2007, s.264). Kontakt lens kullananlarda, kozmetik sıvı kullanımlarında *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı kornea enfeksiyonları görülebilir (Levinson, 2008, s.150).

2.2.7 Endokardit ve Bakteriyemi

İntravenöz yolla sürekli ilaç kullanan kişilerde karditin önemli bir nedenidir (Brooks ve ark., 2007, s.264). Mural endokard ile beraber hem doğal hem de protez kapakları etkileyebilir. Trikuspit kapakta tutulum da sık görülür (Tuncer ve Akova, 1997). Multivalvüler tutulum sıktır. Yapılan bir çalışmada HACEK (*Haemophilus* türleri, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella* türleri) grubu dışında kalan gram negatif bakteriyel endokarditler değerlendirilmiş ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi %22 oranıyla ikinci sırada yer almıştır (Genç, 2011).

Bakteriyemi genellikle gastrointestinal sistem, üriner sistem, cilt, akciğer ve yumuşak doku enfeksiyonları kaynaklıdır. Klinik bulgu ve belirtiler diğer gram negatif sepsislere göre farklılık göstermez. Ciltte ektima gangrenosum şeklindeki deri lezyonları her hastada görülme de *Pseudomonas aeruginosa* sepsisi için patognomonik bir bulgudur (Tuncer ve Akova, 1997).

2.2.8 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

P. aeruginosa, lomber ponksiyon veya nöral cerrahi bir işlem esnasında, kafa travması, kulak veya paranasal sinüs gibi kaynaklar, üriner sistem, endokart veya akciğerdeki bakteriyemi sırasında menenjit ve beyin absesine neden olur. Menenjitte ateş, baş ağrısı ve zihin bulanıklığı görülür (Brooks ve ark., 2007, s. 264, Bilgehan, 2000, s.184). *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu merkezi sinir sistemi enfeksiyonları nadiren görülür. Genellikle cerrahi müdahaleler, kafa travması veya bakteriyemiye ikincil olarak ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada 25 hastada *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu menenjit vakaları incelenmiştir. On sekiz hastada beyin ile omuriliğin damarlarıyla ilgili hastalıklara dair girişim durumları, 7 hastada ise medikal risk faktörleri tespit edilmiştir. BOS bulguları incelendiğinde, bu vakalar diğer bakteriyel menenjitlerden farklı değerlendirilemez. Aynı zamanda bu enfeksiyonların tedavisi son derece güçtür (Genç, 2011).

2.2.9 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Pseudomonas aeruginosa kemik ve eklem enfeksiyonlarının nedeni olarak sıkça görülen etkenlerden biridir. Yaşlılarda kronik veya altta yatan farklı hastalığı olan kişilerde, ilaç bağımlılarında karşımıza çıkar. Erken bulgular özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında haftalar aylar sürebilir. Özellikle bel bölgesinde tutulumu neden olur. Genellikle endokardite eşlik eder, ancak herhangi bir odak tespit edilemeyen durumlarda karşımıza çıkar. (Genç, 2011).

2.3 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Pseudomonas aeruginosa'nın pekçok antibiyotiğe dirençli yapıda olması ve tedavi edilecek hastaların immün sistemlerinin baskılanmış olması bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini güç hale getirmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* 'ya bağlı önemli enfeksiyonlarda tek ilaç kullanımı tercih edilmemelidir. Tek ilaç ile tedavi uygulandığında bakterinin kolaylıkla direnç kazanmasına bağlı olarak tedavide başarı oranı düşecektir (Brooks ve ark., 2007, s.265). *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlılık durumları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Duyarlılık testleri doğru ve etkin antimikrobiyal tedavinin seçimine yardımcı olmak için kullanılmalıdır (Brooks ve ark., 2014, s.3248).

Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi oldukça zor ve karmaşık haldedir. Bu durumun başlıca nedenleri; altta yatan predizpozan hastalıklar, etkili düzeyde antibakteriyellerin azlığı ve antimikrobiyal direnç gelişmesidir (Genç., 2011).

Pseudomonas aeruginosa kaynaklı enfeksiyon hastalıklarında uygun antibiyotik tedavisine vaktinde başlanması önemli rol oynamaktadır. Geniş spektrumlu birçok antimikrobiyalin yaygın ve yerinde olmayan endikasyonlarla kullanılması sonucu, hastane ortamında bulunan gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci gelişmesi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kolistin 1950 yılında kullanılmaya başlanmış ancak önemli nörotoksik yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Daha sonra çoklu ilaç direnci gelişen mikroorganizmaların gündeme gelmesi ile yeniden kullanıma alınmıştır. Kolistin genellikle kolistin sülfat ve kolistin metasülfat olarak iki formda kullanılır (Tuncer ve Akova, 1997). Kolistin bakteri hücre membranını hedef alır.

Bakterilerin hücre membran yapısında yer alan anyonik lipopolisakarid yapısındaki moleküller, katyonik bir peptid olan polimiksin için yüksek bir bağlanma potansiyeli oluşturur. Elektrostatik etkileşimler hücre membran yapısında bulunan yarışmalı divalan katyonik değişim sonucunda hücre membranının yapısında bozulmalara yol açar. Polimiksin gibi antimikrobiyal bileşikler, hücre membran yapısının stabilitesini sağlayan kalsiyum ve magnezyum iyon dengesini bozarak hücre içeriğinin dışarı sızmasına ve bakterinin ölümüne neden olurlar (Öncül, 2012). Kistik fibrozisli hastaların pnömoni tedavisinde piperasilin, imipenem ve siprofloksasin kullanımı sonrası alınan sonuçlarda karşılaştırılabilir veriler alınmıştır. Ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarında sadece kolistin duyarlı *Pseudomonas aeruginosa*'nın tedavisinde imipenem duyarlı suşların tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada mortalite açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu akciğer enfeksiyonlarının önlenmesinde de kolistin etkili olmuştur. Literatürde karşımıza çıkan sınırlı sayıdaki klinik çalışmalar kolistinin tek başına kullanılmasının kombine tedaviler kadar etkili olduğunu göstermektedir. Kolistinin imipenem, meropenem, aztreonam, piperasilin, seftazidim ve siprofloksasin ile kombinasyonları sonrasında semptomların azalma oranında herhangi bir artış görülmemiştir. Nadiren *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında kolistin direnci bildirilmektedir (Tuncer ve Akova, 1997). Çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi, günümüz yoğun bakım uygulamalarında sıkça karşılaşılan bir sorundur. Çoklu ilaca direnç kavramı karmaşık bir tanıma sahiptir ve bu durum klinik uygulamalardaki yönetime yansımaktadır. Güncel hali ile çoklu ilaç direnci, sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam ve beta-laktamaz kombinasyonları, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden en az ikisine direnç olarak kabul edilmektedir. Çoklu ilaç direnci olan *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarına

güncel tedavi uygulamasında polimiksin ile kombinasyon oluşturulan tedaviler önerilmektedir (Genç, 2011).

2.4 ACINETOBACTER BAUMANNII

Acinetobacter baumannii doğada ve hastane ortamında sıklıkla bulunmaktadır. Genel olarak düşük virülanslı patojenlerdir (Bilgehan, 2000, s.345). Nemli ve kuru ortamda yaşayabilmektedir. Toprak, su, eşya, hava gibi çevreden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin gıdalarda ve normal insan cildinde, ağız florasında, üst solunum yollarında, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistemlerinde bulunduğu belirlenmiştir. Cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedir (John ve ark.,2000, s.2339-44). *Acinetobacter* alt grupları arasında *A. baumannii* en virulans tür olarak bilinmektedir. Yapılan çok değişkenli analiz sonuçları, diğer türlerin etken olduğu enfeksiyonlara oranla, *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortalitesinin dokuz kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (Wong ve ark. 2017, s.409-447).

*Acinetobacter*ler yaklaşık olarak 1.0-1.5×1.5-2.5 µm boyutlarında, gram negatif basıl, kokobasil ve diplokok görünümünde olabilen, çift çift veya kısa zincir yapan bakterilerdir. Hareketsiz, nonfermentatif, zorunlu aerobtur. Sporsuz, kirpiksiz olup bazen kapsül ve fimbria oluşturabilen mikroorganizmalardır. DNA'daki G+C oranı %39-47 mol oranında olduğu bilinmektedir (Bilgehan, 2000, s.345).

2.4.1 Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri

A. baumannii'nin karbonhidratlara etkileri değişken olup, oksidaz negatif ve katalaz pozitif özellik gösterirler. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutinde kullanılan

Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve kanlı agar gibi besiyerlerinde ortalama 35-37°C’de rahatlıkla üreyebilme yeteneğine sahiptirler. *A. baumannii*’nin diğer *Acinetobacter* türlerinden farklı karakteristik bir özelliği ise 44 °C’de de üreyebilmesidir (Peleg ve ark., 2008, s.538-582). Genellikle düzgün hatta bazen mukoid formda açık sarı-beyaz renkte koloniler oluşturmaktadır (Peleg ve ark.,2008, s.538-582, Gerner-Smidt 1991, s.277-282). Glukoz oksidaz bazı, *Acinetobacter* türlerinin tirozin içeren kalp infüzyon agarda, glukoz eklenmiş kanlı agarda, MacConkey ve Mueller-Hinton’da kahverengi renk değişikliği yapabildiği daha önce yapılmış çalışmalarda karakterize edilmiştir (Harmankaya ve ark., 2018). Kanlı agarda 0,5-2 mm çapında, zeminden kabarık, şeffaf veya opak görünümde koloniler meydana getirirler. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin pigment özellikli suşlarına çevresel örneklerde rastlanabilmekte, ancak klinik örneklerde infeksiyon etkeni olarak nadir şekilde izole edilmektedir (Winn ve ark., 2006, s.353).

2.4.2 Epidemiyoloji ve Patogenez

Toprak ve suda yaygın olarak karşımıza çıkan zaman zaman deriden, mukoza zarlarından, sekresyonlardan ve hastane ortamından üretilen saprofit organizmalardır. *Acinetobacter baumannii* en sık izole edilen türdür (Brooks ve ark., 2015, s.249). Diğer *Acinetobacter* türleri insan ağızında kolonize olabilmesine rağmen, *Acinetobacter baumannii* normal florada bulunmaz, bu yüzden klinik örneklerden izole edildiğinde önemli olarak değerlendirmeye alınır. Fırsatçı bir patojendir (Murray ve ark., 2018, s.47). Nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Acinetobacter baumannii* genellikle tıbbi cihazla ilişkili enfeksiyonlardan, kan, balgam, deri, plevral sıvı ve idrardan izole edilmektedir (Brooks ve ark, 2015, s.250). Üst solunum yollarında tutulum gösterir ve solunum tedavi cihazları (ventilatör ilişkili pnömöni) ile kateter uygulanan hastalarda

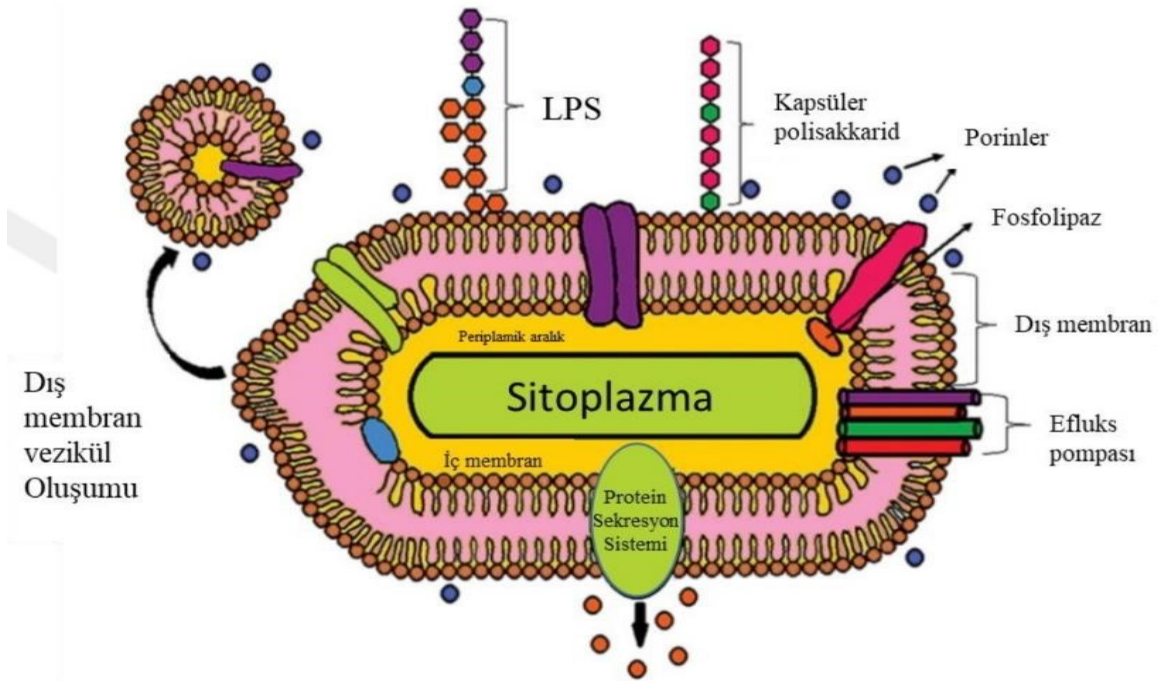
enfeksiyona neden olurlar. Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu en sık karşılaşılan hastalıklardır (Levinson, 2018, s.175). *A. baumannii*'nin özellikle kateter ve solunum cihazlarına kontamine olması sonucu hastane ortamında uzun süre hayatta kalabilme özelliği göstermesi biyofilm yapımına ve çoklu ilaç direncine bağlıdır (Altınok ve ark., 2019).

Acinetobacter baumannii, *Acinetobacter* türleri arasında en virulan tür olarak kabul edilmektedir. Özellikle çeşitli risk faktörlerini taşıyan ve altta yatan hastalığı olan vakalarda, ağır klinik tablolar gösteren hastane enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı bir patojen olarak karşılaşılmaktadır (Temel ve Eraç, 2019). Ülkemizde, hastanelerde pnömoni tespit edilen vakalarda kaba mortalite oranı %30-87 arasında değişiklik göstermektedir. Bu oran pnömoniye bağlı mortaliteyi göstermemekle birlikte yapılan bir çalışmada pnömoni gelişmesinin yoğun bakım ünitesi hastalarında mortalitenin 3 kat arttığını gösterilmiştir (Şengül ve ark., 2013). Polisakkarit kapsül, fimbria, Lipit A ve lipopolisakkarit yapıya ek olarak quorum sensing (QS çoğunluğu algılama sistemleri), biyofilm oluşturma, sitotoksik dış membran proteini (OmpA) ve antibiyotik direnç genleri gibi birçok virülans faktörü mikroorganizmanın patogeneze katkı sağlar (Temel ve Eraç, 2019).

2.4.3 Virülans Faktörleri

Acinetobacter baumannii ile ilgili birçok virülans faktörü tanımlanmıştır. Bu virülans faktörleri porinler, lipopolisakkaritler (LPS), kapsüler polisakkaritler, fosfolipazlar (PL), protein sekresyon sistemleri, dış membran vezikülü (OMV), demir kazanımı mekanizmaları, penilisine bağlayıcı protein 7/8 (PBP7/8), pili/hareket yeteneği, hemolitik aktivite, biyofilm oluşturma, efluks pompaları ve quorum sensing (QS) gibi

kritik mekanizmalara etki ederek patogeneizde önemli role sahiptir. Bu faktörler bakterinin olumsuz koşullarda hayatta kalmasını sağlamaktadır (Karadağ, 2022).



Şekil 2.2. *Acinetobacter baumannii* Virülans Faktörleri.

(i) Porinler, hücre yüzeylerinde bulunur (ompA ve omp22 gibi) biyogenezin düzenlenmesine yardımcı olurlar. (ii) Dış membrandan oluşan LPS'ler, hayatta kalmada önemli bir rol oynar. (iii) Kapsüler polisakkaritler, antimikrobiyal dirençle ilişki dış membranda bulunur. (iv) Protein salgılama sistemleri, proteinleri periplazmik alandan hücre dışına taşır. (v) PL, membranın içine gömülü, fosfolipid metabolizmasında rol oynar. (vi) Dış membran vezikülleri (OMV), bakteriler ve konak hücre arasında vasıta görevi görür.

(Karadağ, 2022).

2.4.3.1 Porinler ve OMP'ler

Porinler, hidrofilik çözünen maddeler için çok az geçirgen, lipid yapılı çift katmanlı membranlar boyunca moleküllerin taşınması için kanallar oluşturabilen proteinlerdir. Fonksiyonel birçok görevi bulunmaktadır (Karadağ, 2022). *Acinetobacter*

baumannii'nin ana dış membran proteini olan OmpA, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla konak epitel hücrelerini apoptoza indükleyerek patogenez sürecine katkıda bulunmaktadır. (Temel ve Eraç, 2019, Işık, 2022).

Birçok bakteri tarafından antibakteriyel ajanlara karşı birçok strateji geliştirilmiştir. Antibakteriyel basınçtan kaçmak, bakteri mekanizmalarında oluşan varyasyonlar veya antibiyotiklerin varlığına cevap olarak porin ekspresyonu düzenlenmesi şeklinde örnek verilebilir (Karadağ, 2022). Porin direnç mekanizmalarında birçok bakteri tarafından önemli role sahiptir. Bu yapılar konak hücrelere yapışmayı ve invazyonu sağlamaktadır (Temel ve Eraç, 2019).

Acinetobacter baumannii'nin ana porini olan 'heat-modifiable protein' (HMP-AB), dış membranında bulunan ısıya duyarlı bir proteindir. Bu porin, antibiyotiklerin hücre içine girmesinde etkilidir. HMP-AB porininin kaybı ise, penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişimine yol açmaktadır (Dal ve ark., 2012, Karadağ, 2022).

2.4.3.2 Lipopolisakkaritler

Lipopolisakkarit (LPS) *Acinetobacter baumannii*'nin dış tabaka yapısında bulunan kilit faktörlerden biridir ve LPS'lerin içeriğinde endotoksik lipid A parçası, oligosakkarit çekirdek ve tekrarlayan O-antijeni bulunmaktadır (Karadağ, 2022). Bu tabakanın antijenik yapıya sahip olan O polisakkaridi, pili ile birlikte konak hücrelerine yapışmada rol oynamaktadır. LPS, makrofajları aktive ederek ateş, şok ve ölüme yol açabilen hemodinamik değişiklikler meydana getirebilir. (Işık, 2022).

2.4.3.3 Kapsüler Polisakkaritler

Polisakkarit kapsül biyofilm oluşumunda, ökaryotik hücrelere yapışmada görev alır. Aynı zamanda bakteriyi fagositozdan koruyarak konak immün yanıtından kaçışını kolaylaştıran ve antimikrobiyal direnç özelliği gösterdiği bilinen önemli virülans faktörlerinden biridir (Karadağ, 2022, Temel ve Eraç, 2019). Kapsül, dezenfeksiyona ve kuru çevre koşullarına karşı bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca, kapsülün hücre yüzeyinin hidrofobisitesini artırarak, medikal aletlere yapışmada da etkili olduğu bilinmektedir. (Işık, 2022).

Acinetobacter baumannii genomunda, kapsüler polisakkaritlerin üretimini düzenleyen ve *K* lokus olarak bilinen korunmuş bir gen kümesi yer almaktadır (Karadağ, 2022). *K* lokus polisakkaritleri, bazı subinhibitör antibiyotik konsantrasyonlarına yanıt olarak kapsül üretimini artırmaktadır. Bu mekanizma, çoklu antibiyotiklere karşı direnç gelişimini kolaylaştırmaktadır. Kapsül üretimi, belirli antibiyotikler (kloramfenikol ve eritromisin) olmak üzere çevresel uyaranlara yanıt olarak iki bileşenli düzenletici sistem olan BfmRS tarafından negatif olarak düzenlenmektedir. Bu durum da artan ekspresyon ve antimikrobiyal dirençle sonuçlanır (Karadağ, 2022).

2.4.3.4 Fosfolipazlar

Fosfolipazlar, insan hücre zarındaki fosfolipitlere karşı lipolitik bir etki gösterir (Moubareck ve Halat, 2020). Fosfolipid dejenerasyonu, konak hücrelerinin sinyal iletimini etkileyerek immün yanıt üzerinde değişikliklere yol açabilir (Lee ve ark., 2017). Fosfolipaz D, bakterinin insan serumunda hayatta kalmasını sağlarken, fosfolipaz C ise epitel hücrelerine toksik etkiler göstererek bakterinin yayılımında rol oynamaktadır.

(Antunes ve ark., 2014). Aynı zamanda fosfolipaz C insan kırmızı kan hücrelerine karşı hemolitik etki sergilemekte ve demir alımına yardımcı olmaktadır (Karadağ, 2022).

CpaA enzimi, koagülasyonu engelleyerek *Acinetobacter baumannii*'nin intravasküler alanda yayılmasını kolaylaştırır (Işık, 2022).

Fosfolipazlar (PL), fosfolipid metabolizmasında görev alan aynı zamanda birçok bakteride virülans faktörü olan lipolitik bir enzimdir. Genel olarak PLA, PLC ve PLD şeklinde sınıflandırılmaktadır. Fosfolipit yapının bozulması, konak hücresinin membran bütünlüğünü bozarak immün yanıtında değişikliklere neden olmaktadır (Karadağ, 2022). PLC ve PLD enzimleri, *Acinetobacter baumannii*'de bulunan önemli virülans faktörlerindendir. *A. baumannii* ATCC 17978 suşuyla yapılmış bir çalışmada, bakteri suşunda iki PLC geni (A1S-0043, A1S-2055) tespit edilmiştir. A1S-0043 geninin inaktivasyonu ile epitel hücrelerinde sitotoksik etkinin azaldığı gözlenmiştir (Fiester ve ark. 2016, Karadağ, 2022).

2.4.3.5 Protein Sekresyon ve Salgı Sistemleri

Acinetobacter baumannii gram negatif patojen bakterilerin birçoğunda olduğu gibi çevreye ve bulunduğu konağa adaptasyonu sağlamak için protein ürünlerini salgılar. Genel sekresyon sistemleriyle hedef proteinleri periplazmik boşluğa taşır ya da twin arjinin transport (TAT) sistemiyle hedef proteinlerin hücre dışına aktarımını sağlar. Salgılanan proteinler, enfekte olmuş dokularda mikrobiyal çoğalmayı desteklemek ve konak savunmasını manipüle etmek gibi önemli işlevlere sahip olduğundan, terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bugüne kadar *Acinetobacter spp.*'de beş farklı salgı sistemi belirlenmiştir (tip I, II, IV, V ve VI) (Karadağ, 2022). Sekresyon sistemleri özellikle çoklu bakteri enfeksiyonları açısından önem taşımaktadır (Işık, 2022).

2.4.3.6 *Demir Kazanım Mekanizmaları*

Acinetobacter baumannii kompleks türlerinde yaygın olarak görülen virülans faktörlerinden biri de sideroforlardır. Bu yapılar, bakterinin çoğalması sırasında gerekli olan demiri, konak hücreden Emilimi ile kendi metabolik faaliyetlerinde kullanılmasını sağlar (Işık, 2022, Karadağ, 2022). Sideroforlar, demiri bağlayarak hücre içine alımını gerçekleştirir. Hücre dışı demiri azaltarak konak savunma sisteminden kaçmayı kolaylaştırır ve enfekte konakta hücre hasarına yol açar. *Acinetobacter baumannii* sideroforu acinetobactin olarak bilinir. (Karadağ, 2022). Acinetobactin sideroforu, *A. baumannii*'nin insan serumunda hayatta kalabilmesi için kritik bir öneme sahiptir ve bu sayede kan dolaşımında canlı kalmasını sağlar (Işık, 2022).

2.4.3.7 *Penisilin Bağlayıcı Protein 7/8 ve β -laktamaz*

Bakteriyel peptidoglikan, çapraz bağlı N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAM) glikan zincirlerinden oluşur. Peptidoglikan, bakteri şeklini sağlayan kritik bir hücre yapısıdır ve çeşitli hücresel kuvvetlere direnç göstermede etkilidir. Penisilin Bağlayıcı Protein (PBP)'ler, bakteriyel hücre duvarı sentezinde rol oynayan ve antibiyotiklere bağlanarak etkilerini nötralize eden proteinlerdir. Bu proteinler yüksek veya düşük moleküler kütleyle sahip olmalarına göre sınıflandırılmaktadır. Yüksek moleküler kütleli penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler), peptidoglikan polimerizasyonunu ve mevcut hücre duvarına entegrasyonunu mümkün kılar (Macheboeuf ve ark., 2006). Düşük moleküler kütleli penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) hücre ayrılmasına ve peptidoglikanın yeniden yapılandırılmasına katkıda bulunur (Vollmer ve ark., 2008). PBP'ler, β -laktam antibiyotiklere karşı direnç ile ilişkili

olmasına rağmen, “pbpG” geni tarafından kodlanan PBP 7/8, *A. baumannii*’de bir virölans faktörü olarak tanımlanmıştır. PbpG mutant suşlarının PBP 7/8 kaybı ile peptidoglikan yapısının bozulduğu düşünülmektedir. Daha sonra bu suşların insan serumunda büyüme hızının azaldığı, sıçan deneylerinde yumuşak doku enfeksiyonu oluşturduğu ve pnömoni vakalarında sağkalımı önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Russo ve ark., 2009, Karadağ, 2022).

2.4.3.8 Pili/Hareket Sistemi

Csu pili sistemi, bakteriyel hücrelerin konak hücrelere tutunmasını sağlayan önemli bir yapıdır. Ayrıca, Csu pili sistemi antibiyotik yanıtı ile koruyucu kapsül oluşumunu teşvik ederek bakterileri konak bağışıklık sisteminden korur. *A. baumannii* flagellası bulunmadığı için hareketsiz olarak kabul edilir. Bununla birlikte, tip IV pili sayesinde *A. baumannii*, ileriye doğru uzama ve geri çekilme hareketleri yaparak kayma hareketi gerçekleştirebilir. Bu hareketi bakterinin hücre yüzeylerine tutunmasını ve kolonizasyonu destekler. Tip IV pili aynı zamanda *Acinetobacter baumannii*’de biyofilm oluşumu ve gen transferi süreçlerinde görev almaktadır. Bu da kolonizasyon ve enfeksiyonları kolaylaştırmaktadır (Moubareck & Halat, 2020). İnsan epitel hücreleriyle etkileşen pililer, enfeksiyonun gelişiminde belirleyici bir rol üstlenir (Işık, 2022).

A. baumannii flagelladan yoksun ve hareketsiz olarak tanınmaktadır. Yapılan çalışmalar *Acinetobacter baumannii* kompleksine (ACB) ait bakterilerin hareket yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir (Barker ve Maxted, 1975). *A. baumannii* suşları, iki farklı hareket yeteneğine sahiptir; yüzeyle ilişkili hareketlilik (surface-associated motility) ve seğirme (twitching) hareketliliği. Yüzeyle ilişkili hareketlilik, bakterilerin yüzeylere yapışarak kaymasını sağlar. Seğirme hareketi birçok hareketli bakteride görülür

ve bakterilerin yüzeyler üzerinde yayılmasını sağlar. *A. baumannii*'nin seğirme hareketi, tip IV pilinin bakteriyi ileri-geri çekme hareketi yaparak agar yüzeyinde karışık dallanmalar oluşturmaya şekliyledir. Bu hareket yeteneğinin organizmanın yarı katı ve bazı cansız yüzeylerde hızla yayılmasını mümkün hale getirir (Eijkelkamp ve ark., 2011). *A. baumannii* genomunda, seğirme hareketi sağlayan Tip IV pili için gerekli genler arasında pilA-C, pilF, pilMQ, pilW, pilZ, pilR-T tespit edilmiştir. Bakterilerdeki hareketlilik sistemi çoklu sinyal iletim yollarıyla yönetilir. Bu yollar bakterilerin çevresel sinyallere yanıt olarak hareket etmelerini ve çevresel farklılıklara uyum sağlamalarını mümkün kılar. Işık (özellikle mavi dalga boyunda), demir varlığı ve stres gibi çeşitli çevresel faktörlerin *A. baumannii*'deki hareketliliği etkilediği belirlenmiştir. *A. baumannii* yüzeyle ilişkili hareketliliği, görünüm olarak *Pseudomonas aeruginosa*'nın yayılma hareketliliğine oldukça benzemektedir. Ancak *Pseudomonas aeruginosa*'nın yayılma hareketi flagella ile gerçekleşirken, *A. baumannii*'nin flagellası bulunmamaktadır. Güncel çalışmalarda *A. baumannii* yüzeyle ilişkili hareketliliğin 1,3-diaminopropan (DAP) sentezine, QS ve lipooligosakkarit üretimine dayandığı gösterilmiştir. Abiyotik yüzeylere ilk bağlanmanın ardından, pili montajı ve biyofilm ile ilişkili proteinler (bap) yüzey yapışma proteinlerinin sentezi, biyofilmin başlatılmasında ve olgunlaşmasında kritik rol oynar. Biyofilm hem biyotik hem de abiyotik yüzeylerde *A. baumannii*'nin yapışmasını ve uzun süreli kalmasını önemli ölçüde etkiler. Bu yapı, bakterilerin yüzeylere sıkıca yapışmasına ve çevresel stres faktörlerine karşı dirençli olmasına destek olur (Karadağ, 2022).

2.4.3.9 Hemolitik Aktivite

Acinetobacter baumannii genel olarak hemolitik olmayan bir tür olarak kabul edilmesine karşın tüm genom analizinde virülansta rol oynayan hemolizinleri/hemaglutininleri kodlayan genlerin varlığı tespit edilmiştir. Bu genlerin ekspresyonu kanlı agar plaklarında ve sıvı ortamlarda da gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 25 *A. baumannii* olarak isimlendirilen suşlarının hemolitik aktivitesinin, sıvı ortamda agar plaklarına kıyasla çok daha belirgin olduğu, ayrıca bu aktivitenin koyun eritrositlerinden değil de at kanı kullanılarak tespit edilebileceği gösterilmiştir (Karadağ, 2022).

2.4.3.10 Biyofilm Oluşturma

Biyofilm yapısı, mikroorganizmaların besin yetersizliği, pH değişiklikleri gibi olumsuz dış ortam koşullarında hayatta kalmalarını sağlamak için ürettikleri organik ekzopolisakkaritler ile oluşturdukları bir mikroekosistem olarak tanımlanabilir. Biyofilm, mikroorganizmaların hem canlı hem de cansız ortamlarda oluşturduğu yapılardır. Bu yapı, adezyonu kolaylaştırarak mikroorganizmaların belirli dokulara veya tıbbi malzemelerin yüzeylerine yerleşmesini ve kolonize olmasını sağlamaktadır. Bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırarak enfeksiyon riskini artırır. Ayrıca, antimikrobiyallerin etkinliğini azaltarak tedaviyi zorlaştırır ve direnç gelişimine neden olur. Biyofilmde bulunan mikroorganizmalar, serbest formdaki mikroorganizmalara kıyasla antibiyotiklere 100 ila 1000 kat, dezenfektanlara ise 10 ila 100 kat daha yüksek bir direnç gösterebilir (Karadağ,2022).

2.4.3.11 *Quorum Sensing*

Quorum sensing (QS) mekanizması ilk olarak gram negatif bakterilerde keşfedilmiştir. QS, aynı zamanda gram pozitif bakteriler ve bazı mantarlarda da kullanılan bir mikrobiyal iletişim ağıdır. Mikroorganizmalar arasında kullanılan quorum sensing sistemi, çevreyi algılama veya çoğunluğu belirleme, diğer bir deyişle bakteriyel iletişim sistemi olarak, antimikrobiyal tedavilerde umut vadeden ve konağa zarar vermeden etki gösteren bir sistem olarak dikkat çekmektedir. Bu iletişim sistemi, aynı ortam içindeki türlerin popülasyonundaki artışı algılayarak, tüm bireylerin koordineli bir şekilde belirli genlerin ekspresyonunu düzenlemesi gibi davranış değişikliklerini göstermesi olarak tanımlanabilir. QS, birçok bakteri türünde virülans faktörlerinin üretimini kontrol eder ve bu nedenle bakteriyel patojenite ile mücadele için çekici bir hedef olarak kabul edilmektedir. Patojenik suşların kalıcı enfeksiyonlar oluşturma ve kolonizasyon sağlama başarısını artıran en önemli özellik, büyümeyi, virülansı ve bakteriyosinler ile antibiyotik üretimini koordine etmek için kullanılan gruba özgü veya değiştirilebilir sinyal moleküllerini içeren karmaşık iletişim sistemleridir. QS mekanizması, mikroorganizmalar arasında iletişim ağı sağlayarak mikroorganizmaların belirli bir çoğunluğa ulaşp ulaşamadıklarını kontrol etmelerine ve yeterli çoğunluk sağlandığında ise bakteri yaşamı için gerekli olan virülans faktörleri ve antibiyotik direnç gibi kritik gen ekspresyonlarını tetiklemelerine olanak tanır.

QS sistemi yoluyla patojenite ve virülans oluşumu beş adımda gerçekleşir:

1. QS sinyal moleküllerinin sentezlenmesi,
2. Sinyal moleküllerinin çevreye salınması,

3. Yüksek hücre yoğunluğundaki sinyal moleküllerinin algılanması ve membran reseptörlerine bağlanması,
4. Reseptör-sinyal kompleksinin hücre içine alınması ve bunun promotör bölgeye bağlanması,
5. Patojenite ile ilgili genlerin transkripsiyonunun tetiklenmesi (Karadağ, 2022).

2.4.3.12 Efflux Sistemleri

Antibiyotik direncinden sorumlu bir diğer mekanizma dışa atım pompa sistemi, diğer adıyla efflux sistemidir. Efflux pompa sistemiyle ilgili genler ve proteinler, tüm organizmalarda bulunan işlevsel transport proteinleridir. Antimikrobiyal ajanların etkinliğini azaltan bu dışa atım sistemleri, sadece bir substratı hedeflemekle kalmayıp, çeşitli maddeleri de substrat olarak kullanabilmektedir. Bu durum, mikroorganizmaların antibiyotiklerin yanı sıra dezenfektanlar, boyalar, biyositler ve antiseptik ajanlar gibi çeşitli kimyasal maddelerin etkilerinden efflux pompaları aracılığıyla korunabildiğini göstermektedir (Karadağ, 2022).

2.4.3.13 Dış Membran Vezikülü (OMV)

A. baumannii'de bulunan diğer bir dış membran proteini de, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'daki OmpW ile benzerlik gösteren OmpW benzeri porindir. *A. baumannii*'de dış membran ile sitoplazmik membran arasında bulunan periplazmik aralıkta, proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz gibi hidrolitik enzimler ve penisilin bağlayıcı proteinlerin de olduğu çok sayıda protein bulunmaktadır. Fosfolipid yapıdaki sitoplazmik membranda da farklı protein ailelerine ait çeşitli taşıma proteinleri bulunmaktadır. Bu proteinler

arasında, bazıları (AdeB) antimikrobiyaller ve toksik bileşikler hücre dışına aktif olarak pompalayarak *A. baumannii*'nin doğal ve kazanılmış ilaç direncine katkıda bulundukları gösterilmiştir (Dal ve ark., 2012). Gram negatif bakterilerde periplazmik proteinler, enzimler, lipopolisakkaritler (LPS), DNA ve RNA gibi moleküllerden oluşan dış membran vezikülleri (OMV'ler) bulunmaktadır. Bu veziküller protein salgısının özel bir örneği olarak bakteri dış membranından balonlaşarak oluşmaktadır (Haurat ve ark 2015). Birçok bakteri türünde olduğu gibi *A. baumannii* izolatlarında da çeşitli virülans faktörlerini özellikle OmpA, proteazlar ve fosfolipazları içeren dış membran vezikülleri (OMV'ler) salgılamaktadır. Bakterilerin bu veziküller aracılığıyla doku yıkıcı enzimler içeren molekülleri konak hücrelere ilettiği, böylece hem konak immün yanıtından korundukları hem de konak hücresinde sitotoksositeye neden oldukları gözlemlenmiştir (Jin ve ark., 2011). *Acinetobacter*'deki dış membran vezikülleri (OMV'ler) üzerine yapılan birkaç çalışmada, bu veziküllerin yatay gen transferi, antibiyotik direnci ve virülans ile ilişkili birçok etki de kilit rol aldığı tespit edilmiştir. *Acinetobacter* türlerinde, virülans proteinleri ve antibiyotik direnç genlerini içeren çeşitli dış membran vezikülleri (OMV) tanımlanmıştır (Kwon ve ark., 2009). Karbapenem dirençli olmayan *A. baumannii* ATCC 17978 suşu, dirençli klinik izolatlarla aynı ortamda inkübasyona bırakıldığında karbapenem direnci kazanmış ve OXA-24 geni barındıran orijinal plazmidlerin varlığı tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2017). Dış membran vezikülleri (OMV'ler), konakta bağışıklık yanıtını güçlü bir şekilde uyatabildikleri ve yapılan aşı uygulamalarında koruyucu etki oluşturabildikleri için yeni ilaçların ve aşılarda geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir (McConnell ve ark., 2011, Karadağ ve ark., 2022).

2.5 *ACINETOBACTER BAUMANNII*'NİN NEDEN OLDUĞU HASTALIKLAR

Bir bakteriyel patojenin, sınırlı besin koşulları ve kuru ortamlarda hayatta kalabilme yeteneği, doğal ve tıbbi çevrelerde uzun süre hayatta kalarak yayılmasına imkân verir (Aşık, 2011). Genellikle *A. baumannii* dışındaki türler, bazı sağlıklı bireylerde normal flora üyesi olarak bulunabilir. Bu türler, insan vücudunda cilt, koltuk altı ve kasık şeklindeki bölgelerde yer alabilir. Ayrıca, et ve süt ürünleri ile sebzelerden de izole edilebilmektedir (Temel ve Eraç, 2019). Bakterinin hastane ortamındaki cihaz ve ekipmanlarda sürekli varlığı ortaya çıkmasına neden olabilir (Aşık, 2011).

2.5.1 Hastane Kaynaklı Nozokomiyal Pnömoni

Nozokomiyal pnömoniye neden olan *Acinetobacter* türleri genellikle oda nemlendiricileri ve buhar makinelerinin kullanımından kaynaklanmaktadır (Brooks ve ark., 2015, s.250). Özellikle YBÜ gibi alanlarda *Acinetobacter* kaynaklı pnömonilere sık rastlanabilir ve bu tür enfeksiyonlar bazen epidemilere yol açabilir (Gürler, 2008, s.27).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), genellikle mekanik ventilasyon ile ilişkilidir ve enfeksiyon kaynaklı bir komplikasyondur. Uzun süreli hastanede kalma, mekanik ventilasyonun uzun süre devam etmesi ve daha önceki antibiyotik kullanımı, *Acinetobacter* kaynaklı VIP riskini artıran bilinen faktörlerdir. Ayrıca, kolonize olmuş ellere ve zayıf kişisel hijyene sahip sağlık çalışanları nedeniyle hastane kaynaklı salgınlar da tanımlanmıştır; bu kişiler salgınların fırsatçı taşıyıcıları olarak rol oynayabilir. Kirlenmiş ventilatörler, solunum bakım ekipmanları ve hastane içi bulaşma da salgınların

başlamasına katkıda bulunabilir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) genellikle enfeksiyonla bağlantılıdır (Howard ve ark., 2012).

2.5.2 Toplum Kökenli Pnömoni

Hastane ortamı dışında edinilen ve *Acinetobacter* kaynaklı zatürre, özellikle Avustralya ve Asya'da gözlemlenmiştir. Enfeksiyon kaynağı, aşırı alkol tüketimi olan toplum üyelerinin %10' unda görülen boğaz taşıyıcılığı olabilir. Bu enfeksiyon, şiddetli ve aniden başlayan ikincil kan dolaşımı enfeksiyonu ile karakterizedir ve %40 ile %60 arasında bir ölüm oranına sahiptir (Howard ve ark., 2012).

2.5.3 Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yedi yıllık bir incelemede (1995-2002), *Acinetobacter* tüm monomikrobiyal kan dolaşım enfeksiyonunun %1,3'ünü oluşturmuştur. *Acinetobacter*, yoğun bakım ünitelerinde edinilen kan dolaşımı enfeksiyonlarının, yoğun bakım ünitesi dışındaki enfeksiyonlara göre daha yaygın bir nedeni olarak tespit edilmiştir (sırasıyla %1,6' ya karşılık %0,9). *Acinetobacter* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının genel ham ölüm oranları, yoğun bakım ünitelerinde %34- %43,4 ve yoğun bakım ünitesi dışında %16,3 olarak rapor edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde, *Acinetobacter* kan dolaşımı enfeksiyonu, yalnızca *P. aeruginosa* ve *Candida spp.* enfeksiyonlarının gerisinde kalarak üçüncü en yüksek ham ölüm oranına sahiptir. 1 Ocak 2002 ile 31 Ağustos 2004 tarihleri arasında Irak ve Afganistan'da yaralanan ABD askeri personellerinin bulunduğu 102 vakada kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edilmiştir (Howard ve ark., 2012).

2.5.4 Savaş Alanı Travması ve Diğer Yaralar

Acinetobacter, yanık ünitelerinde iyi belgelenmiş bir patojendir ve ciddi yanıkları olan hastalarda tedavisi zor olabilir. Ancak, askeri ortam dışında cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları nadirdir. Yapılan retrospektif bir incelemede 57 cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu vakasından 8'inin *Acinetobacter* ile enfekte olduğu gösterilmiştir. Bu örnekte, tüm hastalar erkek ve yaşları 13 ile 55 arasında değişen hem Amerikan hem de Irak uyruklu kişilerdir. Sekiz hastanın hepsinde, deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna benzer klinik tablo tespit edilmiştir. Bu patojen portakal kabuğu (peau d'orange) görünümünde cilt yüzeyinde ciddi enfeksiyona bağlı bül oluşumuna neden olmuştur. Bu örnekte ölüm oranı %12,5 olarak rapor edilmiştir (yani sekiz kişiden biri ölmüştür; ancak hastanın kasık bölgesinden vurulmuş olarak hastaneye kaldırıldığı göz önüne alındığında, ölüm oranı yalnızca enfeksiyona bağlı tutulmamalıdır) (Howard ve ark., 2012).

2.5.5 Menenjit

Hastane kaynaklı, nörocerrahi sonrası *Acinetobacter* menenjitleri giderek daha yaygın hale gelmektedir ve birçok diğer Gram negatif bakteri de postoperatif bakımda sorun oluşturabilmektedir. Harici bir ventriküler drenajın yerleştirilmesi, fırsatçı enfeksiyonlar için bir alan haline gelmektedir. Ölüm oranı %70 kadar yüksek olabilir; ancak kesin ölüm nedenini belirlemek genellikle mümkün değildir. Yapılan bir çalışmaya göre, sağlıklı kişilerin %25'inin derilerinde *Acinetobacter* türlerinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Aynı zamanda ağız boşluğu ve solunum yollarında da *Acinetobacter* taşıyıcılığı

gözlemlenebilir. (Howard ve ark., 2012). Hastanede yatan hastalarda, özellikle salgın dönemlerinde taşıyıcılık oranı artmakta ve boğaz bölgesinde %7-18 arasında değişen taşıyıcılık vakaları gözlemlenmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların dışkılarından çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* izole edilmiş ve trakeostomili hastaların %45'inde kolonizasyon saptanmıştır (Gördebil, 2011).

2.6 *ACINETOBACTER BAUMANNII* ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Acinetobacter baumannii enfeksiyonlarının tedavi edilmesi, birden fazla antibiyotiğe dirençli olmaları nedeniyle büyük zorluklar içermektedir. Ciddi enfeksiyonlar için kombinasyon tedavisi önerilmektedir. *In vitro* sinerji gösterdiğinden, seftazidim+aminoglikozid veya florokinolon ve imipenem + amikasin gibi kombinasyonlar sıklıkla kullanılmaktadır (Bilgin, 2006).

A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisinde farklı antibiyotik grupları kullanılmakta olup, genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle enfeksiyonun ortadan kaldırılmasına yönelik tedavi yaklaşımları benimsenmektedir.

Karbapenem grubu antibiyotiklerin tek başına veya aminoglikozitlerle kombinasyon halinde kullanımı, geniş spektrumlu sefalosporinler ve beta-laktamaz inhibitörleri, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde en sık tercih edilen başlıca antibiyotiklerdir. Ciddi klinik tablolarla seyreden *A. baumannii* enfeksiyonlarında, genellikle ilk tercih edilen tedavi kombinasyonu imipenem ve amikasin olmaktadır. Ayrıca, sulbaktamın bakterisidal etkisi nedeniyle bir beta-laktam antibiyotik ile kombinasyonu (örneğin, sulbaktam+sefaperazon), olumlu sonuçlar veren etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan tigesikline karşı

direnç geliştiren *A. baumannii* izolatlarının, ülkemizde son on yılda tedavide yer almasına rağmen düşük oranlarda (%11-16) mevcut olduğu bilinmektedir. Bu durum, bakterinin direnç geliştirme yeteneğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Hızla artan direnç oranları, tedavide etkili olabilecek antibiyotik sayısını önemli ölçüde azaltırken, kolistin kullanımı günümüzde klinisyenler tarafından yeniden gözden geçirilmiştir. Kolistin kullanımı, özellikle santral sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis gibi ağır klinik tablolarda %57-77 oranında tedavi başarısı sağladığı bildirilmiştir (Temel ve Eraç, 2020).

2.7 BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

2.7.1 Penisilinler

Fleming, 1928 yılında, laboratuvar tezgahında bekleyen bir stafilokok kültürlü jelatin plağında rastgele üreyen bir mantar kolonisinin çevresindeki bakteri kolonilerinin eridiği fark etti. Bu mantarın *Penicillium* cinsine ait olduğunu belirledi ve kültürlerinden bir madde ekstrakte ederek bu maddeye penisilin adını verdi. Fakat penisilin tedavisi amacıyla elde edilmesi ve sağlaştırılması, 1940'lı yılların başlarında Florey ve Chain'in yürüttüğü çalışmalar sayesinde mümkün olmuştur (Töreci, 2003).

Bütün penisilinlerde temel yapı, 6-aminopenisillanik asit (6-APA) olup, bu yapı bir tiazolidin halkası ve ona bağlı dörtlü bir beta-laktam halkasından oluşur (Erturan ve Güven, 1989). *P. aeruginosa*'ya karşı etkili olan penisilinler arasında tikarsilin, karbenisilin, azlosilin, piperasilin ve beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları yer almaktadır (Jawetz ve ark., 2010). *P. aeruginosa*'nın ampisilin, amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat gibi antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi,

indüklenabilir kromozomal AmpC beta-laktamaz ve efluks pompa sistemi mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşir (Soylamış, 2016).

2.7.2 Sefalosporinler

Penisilinlerden sonra, beta-laktam grubu antibiyotikler arasında en büyük ikinci grup, sefalosporinlerdir. Kimyasal yapı ve bakterilere etki mekanizmaları bakımından penisilinlere benzerler. Sefalosporinlerin keşfi 1940'lara dayanır. İlk olarak Sardunya'da pis sularda izole edilen *Cephalosporium* cinsi mantarların antibakteriyel etkileri gözlemlenmiş, dört yıl sonra Oxford'da bu mantarların birçok çeşit antibiyotik ürettiği saptanmıştır (Bonaby, 1988).

Sefalosporinler, tıpkı penisilinler gibi mikroorganizmaların PBP'lerine bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder ve böylece bakterisidal etki gösterir. *P. aeruginosa* üzerinde etkili olan üçüncü kuşak sefalosporinler arasında seftazidim, sefepim ve sefoperazon yer almaktadır (Brooks ve ark.,2007:392). Özellikle seftazidim, *P. aeruginosa*'ya karşı etki gösteren ilk sefalosporin olarak önemli bir özelliğe sahiptir. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında, seftazidim tek başına veya aminoglikozidlerle birlikte kullanılabilmesi, bu antibiyotiğin tedavi seçenekleri arasındaki önemini artırmaktadır (Soylamış, 2016).

Sefalosporinler, birçok gram negatif bakteri enfeksiyonunda ve penisilaz oluşturan *S. aureus* gibi gram pozitif bakterilere karşı etkili olan önemli antibiyotiklerdir. Ayrıca, penisiline duyarlı bireylerde geniş çapta kullanılmaktadırlar. Bazı sefalosporinler, özellikle *Pseudomonas* cinsine karşı etkili olmaları nedeniyle önemlidir (Bonaby, 1988). Sefalosporinler, 7-amino sefalosporinik asit çekirdeğinden türetilmiş olup hem kronolojik

sıralama hem de antibakteriyel etkinliklerine göre dört kuşakta gruplandırılmaktadır (Almuhtaseb, 2008).

Birinci kuşak sefalosporinler: Birinci kuşak sefalosporinler, özellikle gram pozitif koklara karşı etkili olan antibiyotiklerdir. Bu grup genellikle stafilokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ve cerrahi profilakside kullanılmaktadır.

İkinci kuşak sefalosporinler: İkinci kuşak sefalosporinler, birinci kuşak sefalosporinlerin etkilerine ilaveten, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria* türlerine de etkilidir. Bu nedenle, sefüroksim toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde tercih edilmektedir. Ayrıca, sefoksitin, *Bacteroides fragilis* gibi anaerob bakterilere karşı etkili sefalosporinlerden biridir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler: Bu grup, gram negatif bakterilere karşı birinci ve ikinci kuşaktan daha güçlü etki gösterirken, gram pozitif koklara karşı birinci kuşaktan daha az etkilidir. Bu antibiyotikler, merkezi sinir sistemine yüksek oranda geçiş yapabilirler. Seftazidim, sefoperazon ve sefepim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkilidir.

Dördüncü kuşak sefalosporinler: Dördüncü kuşak sefalosporinler, en geniş spektrumlu etkileriyle tanınır. Sefepim ve sefpirom, üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı etkili olan en önemli ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu kuşak, aşırı kromozomal β -laktamaz üretimi yapan bakterilere karşı da etkili olabilme özelliğine sahiptir (Almuhtaseb, 2008).

Son dönemlerde, beta-laktam halkası içeren antibiyotikler ve geniş spektrumlu sefalosporinlere olan talep önemli ölçüde artmıştır. Bu artış, antibiyotiklere karşı direnç oranlarında da ciddi bir yükselme ile sonuçlanmıştır (Şen ve ark., 2017).

2.7.3 Monobaktamlar

Aztreonam, bu grubun ek üyesi olarak, *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Pseudomonas* türleri gibi birçok gram-negatif çomaklara karşı etkili antibiyotiktir (Almuhtaseb,2008).

Bu grup antibiyotikler arasında klinik uygulamada bulunan tek ilaç aztreonamdır. Aztreonam, yapısında beta-laktam halkasına ek bir halka bulunmamasıyla diğer beta-laktam antibiyotiklerden ayırt edilir. Özellikle gram-negatif bakterilerin PBP3'üne yüksek afinite göstermesi nedeniyle güçlü bir gram-negatif etkinliğe sahip olan aztreonam, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkili bir tedavi seçeneğidir (Korten, 2000, Almuhtaseb,2008).

Aztreonam sadece aerobik gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir ve gram-pozitif ile anaerob bakterilere karşı etkili değildir. Aztreonam, sefalosporinleri parçalayan beta-laktamazlardan etkilenebilir. Ülkemizde son zamanlarda hastane patojenlerinde, sefalosporinlere benzer şekilde aztreonama karşı da önemli düzeyde direnç geliştiği gözlemlenmiştir (Korten, 2000).

2.7.4 Aminoglikozidler

Ribozomların protein sentezini engelleyerek, mRNA üzerindeki genetik bilginin hatalı bir şekilde okunmasına buna bağlı olarak işlevsiz veya hatalı proteinlerin sentezlenmesine neden olur (Soylamış, 2016).

Aminoglikozidler, güçlü bakterisidal etkinliğe sahip antibiyotiklerdir ve bu gruba ait ilaçlar arasında streptomisin, kanamisin, amikasin, tobramisin, dibekasin, netilmisin, gentamisin, sisomisin, isepamisin, neomisin, paramomisin ve spektinomisin bulunmaktadır. Bu ilaçlar, özellikle gram negatif aerobik basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere karşı etkili bir şekilde faaliyet gösterir. Aminoglikozidler, anaerobik bakteriler ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdir. Ancak, beta-laktam antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki gösterebilirler. Gentamisin, tobramisin ve amikasin benzer etkinliklere sahip antibiyotiklerdir; ancak *Pseudomonas* enfeksiyonlarında tobramisin genellikle ilk tercih edilen ilaçtır. Amikasin, diğer aminoglikozidlere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde değerlendirilebilir. Streptomisin ise tularemi, veba, bruselloz ve tüberküloz gibi hastalıkların tedavisinde tercih edilir (Saran ve Karahan, 2010).

GSBL (Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz) ve IBL (İndüklenebilir Beta-Laktamaz) üreten bakteriler, plazmid aracılığıyla sıklıkla aminoglikozidlere de direnç kazanabilirler. Bu nedenle, tedavi başarısızlıklarını önlemek için aminoglikozidlerin tek başına kullanılmasından ziyade, diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Ampirik beta-laktam antibiyotik tedavisi sırasında GSBL/IBL üreten bakteriler izole edildiğinde, mevcut antibiyotiğin bir aminoglikozid ile kombinasyonu veya öncelikli olarak karbapenem kullanımı tercih edilmelidir (Şen ve ark., 2017).

2.7.5 Kinolonlar

Kinolonlar, konsantrasyona bağı olarak bakterisidal etki gösterir ve DNA sentezini doğrudan inhibe eden tek antimikrobiyaldır. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en etkili kinolon siprofloksasindir. Levofloksasin ise sınırlı antibakteriyel etkiye sahiptir (Soylamiş, 2016). Kinolonlar, beta-laktamaz üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda etkili olabilirler. Ancak, beta-laktamaz üretmeyen bakterilere kıyasla bu suşlarda kinolon direnci daha yüksek olabilir (Şen ve ark., 2017).

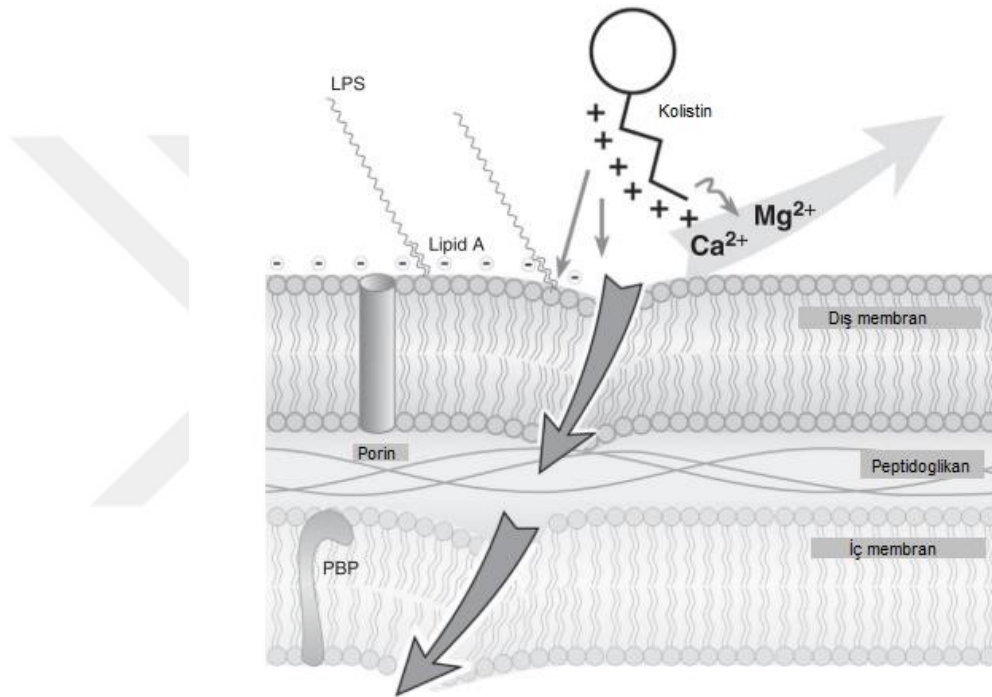
2.7.6 Kolistin

1950'li yıllarda kullanıma giren kolistin, 1970'li yıllarda daha az toksik ve kullanımı daha kolay antibiyotiklerin keşfedilmesiyle terk edilmişti. Ancak, dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde önemini koruyan eski fakat günümüzde yeniden önem kazanan bir antibiyotiktir. Kolistin, bakterilerin sitoplazmik membranında lipopolisakkarit ve fosfolipidlere bağlanarak membranın yapısını bozar ve bakterinin ölümüne neden olur (Köksal ve ark., 2012).

Kolistin, aslında dar spektrumlu bir antibiyotiktir ve özellikle tüm antibiyotiklere dirençli olan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* ve karbapenemaz üreten enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek seçenek olarak bilinmektedir. Toksik etkileri nedeniyle uzun süre sistemik yoldan kullanılmayan kolistinin farmakokinetik verileri oldukça sınırlıdır. Çalışma sayısının azlığı nedeniyle doz ayarlamaları çok da bilimsel verilere dayanmamaktadır. Özellikle ciddi durumdaki hastalarda doz ayarlaması çok önemlidir; farmakokinetik,

farmakodinamik ve toksikodinamik esaslar dikkate alınarak maksimum yarar sağlanmalı ve direnç gelişme riski minimize edilmelidir (Köksal ve ark., 2012).

Kolistin, bakterisidal bir ajan olarak kabul edilir ve gram negatif bakterilerin endotoksin Lipid A kısmına bağlanarak bu molekülü inaktive eder. Bu bağlanma, bakteriyel hücre zarının bozulmasına ve sonuçta bakteriyel ölüme yol açar (Conly & Johnston, 2006). Kolistinin etki mekanizması Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Kolistin Etki Mekanizması
(Bialvaei & Samadi Kafil, 2015, Figür 3)

2.8 ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Antimikrobiyal ilaçların keşfi, ilk olarak Pasteur ve Joubert’in steril idrarda üreyebilen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini gözlemlemesiyle başlamıştır. 1909 yılında Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, infeksiyon tedavisi üzerine yaptığı araştırmalarda arsenik bazlı bir maddenin sifilizin erken döneminde etkili olduğunu bulmuş ve “seçici toksik etki” kavramını ortaya atmıştır.

Seçici toksik etki, kemoterapötik maddelerin düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında mikroorganizmalara zarar verirken, konak organizmasına minimal zarar vermesi anlamına gelir. Alexander Fleming, 1928 yılında laboratuvarında kültür ortamında ürettiği küf mantarının çevresinde stafilokok bakterilerinin üremediğini gözlemlemiştir. Daha sonra bu mantarlardan elde ettiği süzüntülerin birçok bakteriye karşı etkili olduğunu keşfeden Fleming, bu keşfiyle antimikrobiyal ilaçların gelişiminde büyük bir adım atmıştır. Alexander Fleming, penisilinin keşfi sayesinde 1945 yılında Nobel Ödülü'nü kazanmıştır. Ayrıca, bakterilerin bu maddelere belirli bir süre maruz kaldıklarında direnç kazanabileceğini de öngörmüştür.

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ilaçların etkilerine karşı koyma yeteneğine direnç denir. 1970'lerden itibaren mikroorganizmaların geliştirdiği direnç sorunu günümüzde oldukça önemli bir hale gelmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan immün sistemi bozulmuş hasta sayısının artması, antimikrobiyal ilaçların düzensiz kullanımı ve hayvan yetiştiriciliğinde antimikrobiyal ilaçların kullanımı gibi çeşitli nedenlerle mikroorganizmalarda antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç sürekli olarak artmaktadır. Özellikle hastanelerde sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar, direnç gelişimine önemli katkı sağlar (Kayış, 2019).

Son yıllarda enterik gram-negatif bakteriler (EGNB) değişken ve hızla gelişen direnç mekanizmaları sergilemekte ve bu direnç biçimleri küreselleşen dünyada hızla yayılmaktadır. Hasta bakımında sağlanan ilerlemeler, yaşam destek tedavilerinin ve invaziv girişimlerin artışı, antibiyotik direncinin yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle, EGNB'lerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi klinisyenler için büyük zorluk haline gelmiş ve bu alanda yapılan araştırmalar hız kazanmıştır. Direnç mekanizmalarının çeşitlenmesi, yayılma hızının artması ve bu dirençlerin farklı bakteriler

arasında transferi, mevcut tedavi seçeneklerini gün geçtikçe kısıtlamaktadır (Budak ve ark., 2012).

Antibiyotik direnç mekanizmaları genel olarak üç gruba ayrılabilir:

1. **Membran Geçirgenliğini Azaltma veya Akışın Artırılması:** Bakteriler, antibiyotiğin hedefe erişimini engellemek için membran geçirgenliğini azaltabilir veya antibiyotiğin hücreye girişini artıran akış pompalarını aktive edebilir.
2. **Hedef Değişikliği:** Bakteriler, genetik mutasyonlar veya translasyon sonrası modifikasyonlar yoluyla antibiyotiğin hedef molekülünü değiştirerek, antibiyotiğin bağlanmasını engelleyebilir.
3. **Antibiyotiklerin İnaktivasyonu:** Bakteriler, antibiyotikleri doğrudan hidroliz ederek veya kimyasal modifikasyonlar yaparak inaktive edebilir (Karadağ, 2022).

Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Bir mikroorganizma, aynı antimikrobiyal ilaca karşı farklı direnç mekanizmaları geliştirebilir. Bu durumda ortaya çıkan direnç türü ‘çapraz direnç’ olarak adlandırılır. Mikroorganizmaların yapı ve etki mekanizmaları farklı birçok antimikrobiyal ilaca direnç geliştirmesi ‘çoklu ilaç dirençliliği’ olarak adlandırılır. 1970’lerden itibaren Gram negatif mikroorganizmaların gelişen direnç sorunları günümüzde büyük önem kazanmıştır. Dirençli bakteri sorunları en çok hastanelerde ortaya çıkar çünkü antimikrobiyal ilaç kullanımı en yoğun kullanımı hastanelerde görülmektedir. Türkiye’de nozokomiyal enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan direnç sorunlarına neden olan mikroorganizmalar şunlardır: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, Koagülaz Negatif Stafilokoklar, *Enterobacter spp.*, *Enterokoklar*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* (Kayış, 2019).

Acinetobacter baumannii'de antibiyotik direnç mekanizmaları şunlardır; aminoglikozid, β -laktamazlar, modifiye edici enzimler, geçirgenlik kusurları, hedef bölgelerin değiştirilmesi ve çoklu ilaç akış pompalarını içerir. Hücreden salınan antibiyotikler, ilaç birikimini azaltır ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) artırır, bu da tedavi etkinliğini düşürür. Bu bağlamda, akış pompaları, ilaç birikimini azaltarak ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) artırarak hücreden antibiyotik salınımına yol açar (Abdi ve ark., 2020). Beta-laktam antibiyotiklere direnç, hidroliz yoluyla inaktivasyon, akışın artması veya azalması ve antibiyotik hedefinin korunması gibi mekanizmalar yoluyla gerçekleşebilir (Karadağ, 2022).

Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarında mikroorganizmanın başlangıçta duyarlı olduğu antibiyotiğe tedavi sırasında direnç geliştirmesi de mümkündür. Piperasilin, seftazidim ve aztreonam arasında çapraz direnç görülebilir. Altta yatan önemli hastalığı olan, uzun süredir hastanede yatan ve daha önce uzun süreli antibiyotik tedavisi almış hastalarda, hastane infeksiyonlarında multipl dirençli *Pseudomonas* türlerinin enfeksiyona neden olma olasılığı oldukça yüksektir. (Tuncer ve ark., 1997).

Antimikrobiyal ilaçlara direnci üç şekilde sınıflandırabiliriz:

Doğal Direnç: Bakterinin genetik özelliklerinden kaynaklanan ve bazı antimikrobiyal ilaçlara karşı etkilenmemesi durumudur. Bu özellik, bakterinin doğal direnci olarak tanımlanır.

Kazanılmış Direnç: Bakterideki genetik değişikliklerin, transpozon veya plazmid DNA'sında meydana gelen mutasyonlar yoluyla oluşur. Direnç, konjugasyon, transformasyon veya transdüksiyon gibi yöntemlerle dirençli bakteriler tarafından diğer bakterilere aktarılabilir.

Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç: Oksijen basıncı, dokudaki pH değişiklikleri ve antimikrobiyal ilacın enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi çevresel ve koşul değişiklikleri nedeniyle, *in vitro* testlerde etkili olan antimikrobiyal ilaçlar *in vivo* ortamda etkili olmayabilir (Kayış, 2019).

2.9 BETA-LAKTAMAZLARIN SINIFLANDIRILMASI

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en yaygın mekanizma, beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. Bu enzimler, bakterinin kromozomları, transpozonları veya plazmidleri tarafından üretilir ve beta-laktam antibiyotiklerin amid bağlarını parçalayarak bu grup antimikrobiyalleri etkisiz hale getirir (Şen ve ark., 2017).

Gram-negatif bakterilerde beta-laktamaz aracılı antimikrobiyal direnç, özellikle sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, bu suşların neden olduğu enfeksiyonlarda çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavide zorluklar yaşanmaktadır (Budak ve ark., 2012).

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını bozarak antimikrobiyalleri etkisiz hale getiren enzimlerdir. Bu enzimlerin etkisini önlemek için beta-laktam antimikrobiyaller, genellikle beta-laktamaz inhibitörleri ile kombinelenir. Bu inhibitörler, beta-laktam antimikrobiyallerin etki spektrumuna benzer bir etki gösterir. En yaygın kullanılan beta-laktamaz inhibitörleri klavulanik asid, tazobaktam ve sulbaktamdır. Klavulanik asit amoksisilin ile, sulbaktam ampisilin ve sefoperazon ile, tazobaktam ise piperasilin ile kombine kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar, beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğini artırır. En geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu ise piperasilin/tazobaktam'dır (Saran ve ark., 2010).

β -laktamazlar, kromozomal veya ekstrakromozomal olabilmektedir. Kromozomal β -laktamazlar, antibiyotikle karşılaşmadan hemen önce sürekli (yapısal) veya antibiyotikle karşılaştığında (indüklenebilir) sentezlenebilir. Plazmidik β -laktamazlar ise genellikle sürekli olarak sentezlenirler. Bu nedenle, β -laktamazlar genel olarak plazmidik ve kromozomal olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca, β -laktamazlar substratlarına göre de sınıflandırılmaktadır. Bu durumda β -laktamazlar genel olarak; geniş spektrumlu β -laktamazlar (penisilinleri ve bazı sefalosporinleri inaktive edenler) ve genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (3. ve 4. kuşak sefalosporinleri inaktive edenler), ya da penisilinazlar, sefalosporinazlar (sefuroksimaz, seftazidimaz, sefotaksimaz) ve karbapenemazlar olarak sınıflandırılırlar. Ambler'in moleküler sınıflandırması ve Bush, Jacoby, Medeiros'un substrat ve inhibitör özelliklerine göre yaptığı fenotipik sınıflama, en yaygın kabul gören sınıflandırmalardır (Almuhtaseb, 2008).

β -laktamazların sınıflandırması karmaşıktır ve genetik, biyokimyasal özellikler veya enzimin β -laktamaz inhibitörü olan klavulanik asite afinitesine göre yapılmıştır (Brooks ve ark, 2015, s.250).

Bugüne kadar üç yüzden fazla β -laktamaz tespit edilmiştir. β -laktamazların nükleotid ve amino asit dizilimlerini temel alan moleküler sınıflandırması ise 1980 yılında Ambler tarafından gerçekleştirilmiştir. (Soylamış, 2016).

Beta-Laktamazların Sınıflandırılması

β -laktamazlar kromozomal veya ekstrakromozomal olabilir. Kromozomal β -laktamazlar sürekli şekilde (yapısal) veya antibiyotikle karşılaşınca (indüklenebilir) sentezlenebilir. Plazmidik β -laktamazlar ise genellikle sürekli şekilde sentezlenir. Bu nedenle, β -laktamazlar genel olarak plazmidik ve kromozomal olarak sınıflandırılır. Ayrıca, β -laktamazlar substratlarına göre de farklı kategorilere ayrılırlar. Bu durumda, β -

laktamazlar genel olarak geniş spektrumlu β -laktamazlar (penisilinleri ve bazı sefalosporinleri inaktive edenler) ve genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar (3. ve 4. kuşak sefalosporinleri inaktive edenler) olarak iki ana gruba ayrılabilirler. Ayrıca, penisilinazlar, sefalosporinazlar (sefuroksimaz, seftazidimaz, sefotaksimaz) ve karbapenemazlar gibi alt gruplara da sınıflandırılabilirler. Ambler'in moleküler sınıflandırması ve Bush, Jacoby, Medeiros'un substrat ve inhibitör özelliklerine göre yaptığı fenotipik sınıflandırma, β -laktamazların sınıflandırılmasında en yaygın olarak kabul gören yöntemlerdir (Almuhtaseb,2008).

İlk olarak beta-laktamazlar, enzimleri kodlayan nükleotid dizilerine dayanan moleküler gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Bu doğrultuda Ambler sınıflaması geliştirilmiş ve beta-laktamazlar dört moleküler sınıfa ayrılmıştır:

1. **Sınıf A:** Penisilinazlar
2. **Sınıf B:** Metalloenzimler
3. **Sınıf C:** Sefalosporinazlar veya AmpC
4. **Sınıf D:** Oksasilinazlar

Sınıf A, C ve D enzimler aktif bölgelerinde serin içerirken, Sınıf B enzimler aktif bölgelerinde çinko içermektedir. Sınıf A, B ve D enzimler daha çok plazmid, Sınıf C sefalosporinazlar ise çoğunlukla kromozom kontrolünde bulunan enzimlerdir.

Moleküler sınıflamanın yanı sıra, enzimler substrat spesifisitelerine göre fonksiyonel olarak da sınıflandırılmıştır. Karbapenemazları içeren fonksiyonel sınıflama şemaları, ilk olarak 1988 yılında Bush tarafından yapılmıştır. Bu enzimler, yapısal özellikleri, çinko afiniteleri ve hidroliz karakterlerinin kombinasyonuna dayalı olarak üç sınıfta toplanmıştır. Fonksiyonel sınıflamada karbapenemazlar grup 2d, 2f ve 3 içerisinde

yer alırken, moleküler sınıflamada ise sınıf A, B ve D içerisinde yer almaktadır (Budak ve ark., 2012).

2.9.1 Sınıf A Beta-Laktamazlar

Beta-laktamaz sınıfı en kapsamlı ve mekanik olarak en ayrıntılı şekilde karakterize edilmiş olan sınıftır. Tarihsel olarak, bu beta-laktamazlar penisilin hidrolizi nedeniyle "penisilinazlar" olarak adlandırılmaktadır. Katalitik olarak yüksek aktiviteye sahip olup, geniş bir substrat aralığını etkiler. Sınıf A beta-laktamazları, düşük moleküler ağırlığa sahip Sınıf C ile benzer özellikler gösterir. Sınıf A beta-laktamazlar üç alt sınıfa ayrılır; TEM/SHV, *P. aeruginosa* PER/OXA/TOHO sefalosporinazları ve CTX-M (NMC-A) karbapenemaz alt sınıflarıdır. 2004 yılında, 135 TEM ve 57 SHV beta-laktamaz varyantı bilinmektedir. Bazı Sınıf A beta-laktamaz varyantları, klavulanat ve sulbaktam gibi inhibitörlerin etkisiz hale getirilmesine karşı direnç gösterebilmektedir. Ayrıca, yeni Sınıf A beta-laktamazları, seftazidim, sefotaksim, monobaktam ve aztreonam gibi sefalosporinlere karşı yüksek aktivite göstermektedir. Sınıf A'nın ayrıca üç ana alt grubu bulunmaktadır: TEM, SHV ve ESBL varyantları. Bunlar: TEM ve SHV-ESB varyantlarıdır. Bu varyantlar, özellikle *Pseudomonadaceae* ve *Enterobacteriaceae* ailesinde yaygındır ve nozokomiyal patojenler arasında sıkça görülmektedir (Zhao ve Hu, 2010).

2.9.2 Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) çoğunlukla plazmid kaynaklıdır. Geniş spektrumlu enzimler olan TEM-1, TEM-2 ya da SHV-1'den türeyip,

nokta mutasyonlarıyla bu enzimlerden farklılık gösterirler. Çoğunlukla Ambler sınıflamasında Sınıf A, Bush sınıflamasında ise Grup 2 olarak yer alırlar ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç sağlarlar. 1980'lerin başlarından itibaren *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde, özellikle *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de yaygın olarak bildirilen bu enzimler, son zamanlarda *P. aeruginosa*'da da görülmeye başlanmıştır. Bu enzimler, penisilinler, 1-4. kuşak sefalosporinler ve aztreonama karşı direnç gösterirken, karbapenemler, sefoksitin ve sefotetan gibi sefamisinler ile beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. GSBL tanımlama testlerinde, bu enzimlerin klavulanik asit ile inhibe olma özelliği kullanılır. Bugün GSBL'ler;

1. TEM grubu enzimler
2. SHV grubu enzimler
3. CTX-M grubu enzimler
4. GSBL tipi OXA enzimleri
5. Sınıflandırılmayan diğer GSBL'ler (PER, VEB, GES, IBC, vb.)

olmak üzere beş grupta toplanmıştır (Çelik, 2007).

2.9.3 Sınıf B Metallo Beta – Laktamazlar

Sınıf B olarak bilinen metallo-beta-laktamazlar (MBL), ilk olarak 1967 yılında Kawabata ve Abraham tarafından *Bacillus cereus*'un kromozomal enzimi olarak tanımlanmıştır (Soylamış, 2018).

Metallo-beta-laktamazlar, enzim aktivitesi için çinko iyonuna ihtiyaç duyan beta-laktamaz grubuna aittir. Bu enzimler hem karbapenemlere hem de diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı güçlü hidroliz etkinliği gösterir. (Varaiya, 2008). MBL aktivitesi,

klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi çoğu beta-laktamaz inhibitörleri ile hidrolize edilmektedir (Hirakata ve ark., 2003).

Metallo-beta-laktamazlar, neredeyse tüm serin beta-laktamaz inhibitörlerini hidroliz etme yeteneğine sahiptir. Bu durumun birinci nedeni, IMP, VIM ve SMP sınıfı genlerin integronlar tarafından taşınmasıdır. İkinci nedeni ise, bu enzim varyantlarının substratlarını hızla değiştirebilmeleridir; bu özelliklerini genellikle tek nokta mutasyonları veya aktif bölgelerini değiştirerek kazanmaktadırlar.

Son yıllarda MBL genleri, *P. aeruginosa*'dan *Enterobacteriaceae* familyasına kadar yayılmıştır. Dolayısıyla, gram-negatif bakterilerde geniş spektrumlu antibiyotik direncinin artmasındaki temel neden, MBL genlerinin bakteriler arasında yayılmasıdır. Bu genler, tüm beta-laktam sınıflarını hidroliz eden ve beta-laktamaz inhibitörleri ile nötralize edilemeyen enzimleri kodlamaktadır. Bu genler, integronlar aracılığıyla taşınan gen kasetlerinde bulunmaktadır (Soylamış, 2018).

2.9.4 Sınıf C Beta-Laktamazlar

Sınıf C beta-laktamazlar, sınıf A beta-laktamazlar ile beta-laktam hidrolizinde aktif bölgelerinde asetilasyon ve hidrolitik deasetilasyon mekanizmalarını benzer şekilde kullanmaktadır. Sınıf C beta-laktamazlar orijin olarak sefaloporinazlar olarak bilinir. Substrat tercihleri sefaloporinlerdir. Genellikle gram negatif bakterilerde bulunur ve *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'nin dâhil olduğu birkaç organizmada kromozomal olarak kodlanmaktadır. Sınıf C beta-laktamazların plazmid tarafından kodlanma sıklığındaki artış, keşiflerinden 15 yıl sonra gözlenmiştir. Plazmid aracılığıyla kodlanan sınıf C enzimleri *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *C. freundii*, *E. aerogenes* ve *Proteus mirabilis*'de bulunmuştur. Son 10

senede, sınıf C beta-laktamazların inhibisyonu için üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Fakat sınıf C beta-laktamazların çoğu üçüncü kuşak sefaloporinleri hidroliz etme yeteneğine sahiptir (Soylamış, 2018).

2.9.5 Sınıf D Beta-Laktamazlar

Oksasilini hidroliz etme kapasitelerinden dolayı bu beta-laktamazlar OXA beta-laktamazlar olarak isimlendirilir. Günümüzde 50'yi aşkın OXA varyantı tanımlanmıştır. Sınıf D beta-laktamazlar, özellikle *P. aeruginosa*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp.*, *K. pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi gram negatif patojenlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Şu anda OXA beta-laktamazların klinik etkisi, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile ilişkilendirilmektedir (Zhao ve Hu, 2010).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ocak 2020 - Şubat 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Tıbbi Mikrobiyoloji Labataruvarı'nda kan kültürlerinden izole edilip stok besiyerinde -80°C de muhafaza edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatları dâhil edildi.

3.1. BATERİLERİN İZOLASYONU VE TANIMLANMASI

3.1.1. Kan Kültürü

Laboratuvara gönderilen kan kültürü örnekleri, üreme kontrollü RENDER BC128 (Render Biotech Co. Ltd., Çin) otomotize kan kültürü cihazına yüklendi.

İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren şişeler cihazdan çıkarıldı. Pozitif sinyal veren şişeden alınan örnek gram boyasıyla boyandı ve aynı zamanda kanlı agar besiyeri, EMB besiyeri ve çikolata agar besiyerlerine ekim yapıldı. Ekim yapılan besiyerleri 37°C'de 24-48 inkübe edildi.

3.1.2. Kültür Ekim İşlemi

3.1.2.1. Kanlı Agar Besiyeri

Dehidre besiyeri (Condalab, Spain İSPANYA) 40,0 g/L konsantrasyonda olacak şekilde ısıtılarak distile su içinde eritildi ve otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edildi.

Otoklavdan çıkarılıp 45-50 °C'ye soğutuldu. Üzerine %5 oranında kan ilave edildi, karıştırıldı ve petri plaklarına 12,5'er mL döküldü.

3.1.2.2.Eosin Metilen Blue Agar (EMB) Besiyeri

Eosin Metilen Blue Agar besiyeri hazırlamak için toz halindeki ticari besiyerinden 28 gr EMB (Condalab, Spain İSPANYA) ve 8 gr Agar (Condalab, Spain İSPANYA) tartılarak 750 ml'lik distile su içerisinde çözdürüldü. 121°C'de 15 dakika süre ile otoklavda steril edildi. Besiyerinin ısısı 45-50° C'ye düşünce 100 mm çaplı steril cam petri plaklarına 4 mm kalınlığında olacak şekilde döküldü. Plaklar oda ısısında soğutulup kullanılana kadar 4°C'de buzdolabında saklandı.



Resim 3.1. EMB Agar Örneği



Resim 3.2. Pasaj Yapılmış EMB Agar Örneği

3.1.2.3.Çikolata Agar Besiyeri

Dehidre besiyeri (Condalab, Spain İSPANYA) 40,0 g/L konsantrasyonda olacak şekilde ısıtılarak distile su içinde eritildi ve otoklavda 121°C’de 15 dakika sterilize edildi. Otoklavdan çıkarılıp 80°C’ye soğutuldu. Üzerine %5 oranında kan ilave edildi, karıştırıldı ve petri plaklarına 12,5'er mL döküldü.

3.1.3. Gram Boyama

Gram boyama işlemi aşağıdaki basamaklarla yapıldı.

- Önce lam üzerine bir damla saf su damlatıldı.
- Kültürden, öze yardımıyla alınan bakteri lam üzerindeki suyla karıştırılarak yayıldı.
- Lam havada kurutuldu.
- Lam alev üzerinden 3 kez geçirilerek tespit yapıldı.
- Kristal viyole döküldü ve 60 saniye bekletildi distile su ile yıkandı.
- Lügol solüsyonu döküldü 60 saniye bekletildi ve distile su ile yıkandı.
- Alkol eklenerek 15 saniye renk giderme yapıldı ardından distile su ile yıkandı.
- Sulu fuksin dökülerek 60 saniye bekletildi ve ardından distile su ile yıkandı
- Kurutma kâğıdı yardımıyla kurutuldu.
- 100X objektif kullanılarak preparat incelendi.

3.1.4. Biyokimyasal Testler

3.1.4.1. Katalaz Testi

Üreme olan bakteri kolonisinden öze yardımıyla alınıp temiz bir lam üzerine damlatılan hidrojen peroksit ile karıştırıldı. Hava kabarcıkları şeklinde gaz çıkışı varsa pozitif, hava kabarcığının gözlenmediği durumlarda test negatif olarak kabul edildi.

3.1.4.2. Oksidaz Testi

Oksidaz testi için oksidaz test stripleri (Bioanalyse, Türkiye) kullanıldı. Bu striplere pozitif oksidaz bakteri kolonileri ile temas ettiğinde hızlı bir şekilde renk değiştiren kimyasallar (N,N-dimethyl-p-phenylenediamine ve α -naphthol) emdirilmiştir. Saf üremiş bakteri kültüründen bir koloni öze yardımıyla alınarak hazır test stribine sürüldü. Yaklaşık 30-40 saniye içinde oluşan koyu mavi/mor renk değişimi pozitif olarak kabul edildi. Renk değişimi oluşturmayan bakteriler oksidaz testi negatif kabul edildi.

3.1.4.3. IMViC Testi

İndol testi; üremesi olan kolonilerden içinde triptofan bulunan sıvı besiyeri (LabM, UK) ekim yapıldı. Ekim yapılan besiyerleri 37 °C de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. Ardından üzerine kovacs ayırıcından 0,5 ml ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Tüplerin üst yüzeyinde bir iki dakika içinde kırmızı bir halkanın oluşması test pozitif, sarı halkanın oluşması test negatif olarak değerlendirildi.

Metil kırmızısı testi; tüpte hazırladığımız MR/VP buyyonu (MERCK, ABD) üzerine üreme olan bakteri kolonisinden öze yardımıyla alınarak ekim yapıldı. Tüpler 37°C de 48 saat süreyle inkübasyona bırakıldı. Üzerine metil kırmızısı solusyonundan 4-5 damla damlatıldı ve iyice karıştırıldı. Üstte kırmızı renkli bir halkanın meydana gelişi pozitif test, sarı bir halka ise negatif test sonucu olarak kabul edildi.

Voges-Proskauer (VP) testi; üremesi olan kültürlerden öze yardımıyla MR/VP buyyona (MERCK, ABD) ekim yapıldı ve 37°C de 24 saat inkube edildi. İnkübasyon süresi sonunda ekim yapılan tüpe α -naftol ve KOH (potasyum hidroksit) eklendi.

Besiyerinin üstünde 2-5 dakika içinde pembe rengin oluşu pozitif test, sarı renk oluşu negatif test olarak değerlendirildi.

Sitrat testi; saf bakteri kültüründen Simmons citrat agar besiyerine (HIMEDIA, HİNDİSTAN) ekim yapıldı ve tüpler 18-24 saat 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda ekim hattında orijinal yeşil rengin bozulmaması negatif test sonucu, yeşil renkli besiyerinin mavi renge dönüşmesi pozitif test sonucu olarak kabul edildi.

3.2. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

İzolatların antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için Vitek 2 Compact (bioMerieux/Fransa) otomatize sistem ve ek olarak kolistin duyarlılıkları için sıvı mikrodilüsyon yöntemini kullandık. EUCAST 2021 ve 2024 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standartlarına göre ayrı ayrı değerlendirdik. Sıvı mikrodilüsyon testi için Mueller-Hinton sıvı besiyeri (CondaLab, Spain İSPANYA) ve kolistin antibiyotik tozu (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) kullandık. Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullandık.

3.2.1. VİTEK2 Compact Otomotize Sistemle Antibiyotik Duyarlılığının Belirlenmesi

Antibiyotik duyarlılık testi çalışma prensibi sıvı bazlı mikrodilüsyon prensibine dayanmaktadır. Pasaj yaparak elde ettiğimiz kolonilerden 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyon hazırladık. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda bir dizi işlemle tüm bakterileri AST-XN21 ve AST-N420 kartlarına inoküle ettik ve VİTEK-2

(bioMerieux/Fransa) otomatize sistemde çalıştık. Çıkan sonuçları EUCAST- 2024 kriterlerine göre değerlendirdik.

3.2.2. Bakteri İzolatlarının Saklanması ve Canlandırılması

İdentifikasyonu yapılan bakteri izolatlarının saf pasajları yapılarak elde edilen kolonilerden süt besiyeri (NEOGEN, USA) içerisine pamuk öze yardımıyla ekim yaptık. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulanıncaya dek -80 °C’de sakladık. Sıvı mikrodilüsyon testi için stok besiyeri izolatlarını dondurucudan çıkardık ve oda sıcaklığı içerisinde çözünmesini sağladık. Daha sonra 37°C’de etüvde 24 saat inkübasyona bıraktık. İnkübasyon işlemi sonrası EMB agara (CondaLab, Spain İSPANYA) öze yardımıyla tek koloni düşürme tekniği ile tekrar pasajlarını yaparak inkübasyona bıraktık. Yapılan işlem sonrası canlandırılmayan bakterileri işleme dahil etmedik.

3.2.3. Muller Hinton Broth Sıvı Besiyerinin Hazırlanması

Sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılmak üzere toz halindeki MHB (CondaLab, Spain İSPANYA) 21g tartılarak uygun kap yardımıyla 1000 ml distile su içinde eritildi, 121°C’de 15 dk süreyle otoklavda steril edildi ve kullanıma hazır hale geldi.

3.2.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Kolistin Duyarlılığının Belirlenmesi

3.2.4.1. Kolistin Stok Çözeltilisinin Hazırlanması

Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde kolistin sülfat (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) kullandık. Sıvı mikrodilüsyon yönteminde aktif madde olarak kullanacağımız

kolistin sülfatın (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) aşağıda bulunan formüle göre stok çözeltisini hazırladık.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (ml)} \times \text{Konsantrasyon (}\mu\text{g/ml)}}{\text{Potens (}\mu\text{g/mg)}}$$

Stok solüsyonumuzu hazırlarken 10 ml distile su içerisine tartılmış 6,4 mg kolistin sülfat (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, ABD) ekleyip vorteksledik ve bu şekilde süspansiyon halinde 640 $\mu\text{g/ml}$ 'lik stok solüsyonları hazırladık. Ardından 1/10 oranında distile su ile seyrelterek 64 $\mu\text{g/ml}$ 'lik ilaç çözeltisi hazır hale getirdik.

3.2.4.2. Mikrodilüsyon Plaklarının Hazırlanması

Mikroplaklara ilaç dilüsyonunu ekledikten sonra bakteri süspansiyonu hazırlandı.

3.2.4.3. Bakteri Süspansiyonunun Hazırlanması

Serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland bakteri yoğunluğu ayarlanarak 1/10 oranında dilüe edildi.

3.2.4.4. Sıvı Mikrodilüsyon Çalışması

-Süspansiyon haline getirilmiş 640 $\mu\text{g/ml}$ 'lik stok solüsyonu 1/10 oranında distile su ile seyreltilerek 64 $\mu\text{g/ml}$ 'lik ilaç çözeltisi hazır hale getirildi.

-Her kuyucuğa 100 μl MHB dağıttığımız 96 kuyucuklu U tabanlı mikroplaklar hazırlandı.

-Daha sonra üzerine stok solüsyonumuzdan 100 µl alınarak Mueller- Hinton seri dilüsyonlar (32-0.06) yapıldı.

-Son kuyucuğun ilaç konsantrasyonu 0,06 µg/ml olacak şekilde mikrodilüsyon plaklarına eklendi ve en son 100 µl dışarı atıldı.

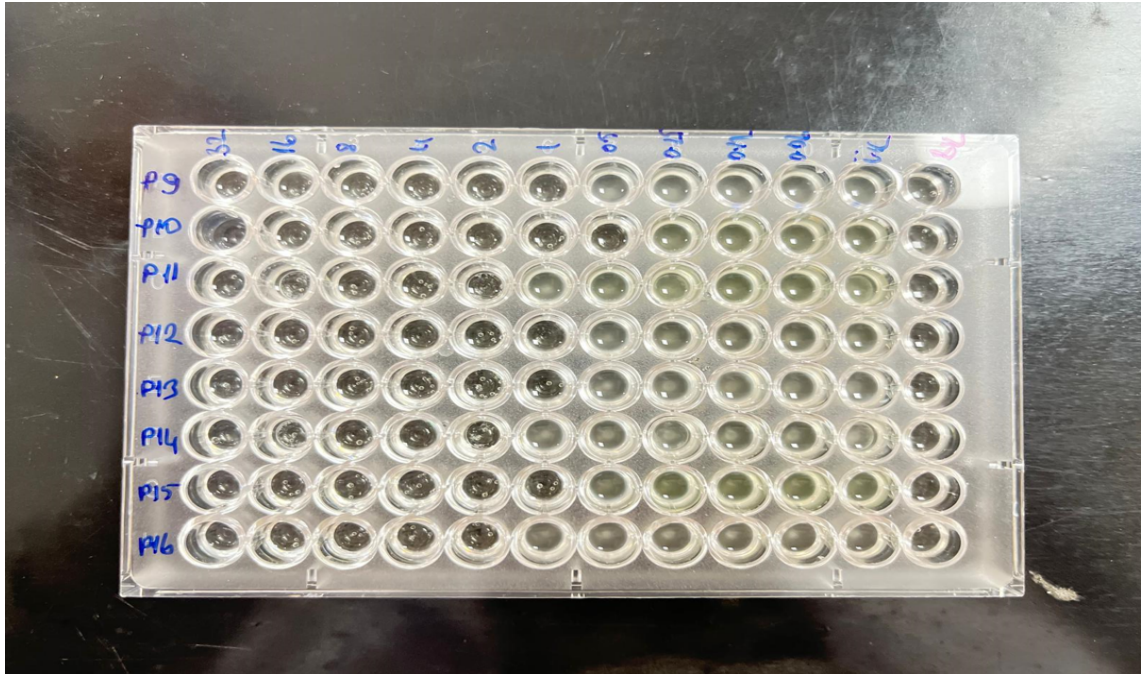
-En sondaki iki kuyucuk üreme kontrol ve besiyeri kontrol olarak ayrıldı

-0.5 McFarland standardı bulanıklığında 1/10 oranında dilüe edilmiş bakteri süspansiyonları son çukur hariç (besiyeri kontrol) 5 µl dağıtıldı.

-Mikroplaklar 16-20 saat 35°C’de inkübe edildi.

-Üremenin olmadığı en düşük kolistin konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak tespit edildi. Elde edilen sonuçlar Vitek-2 Compact otomatize sistemin kolistin MİK değerleriyle karşılaştırıldı.

-Kontrol suşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı.



Resim 3.3. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemine Örnek

3.2.5. Sonuçların Okunması ve MİK Değerlerinin Belirlenmesi

İnkübasyon işlemi sonrasında plaklarda kontrol suşunda beklenen MİK değerinin olması, besiyeri kontrol çukurunda üreme olmaması, üreme kontrol çukurunda üreme gerçekleşmiş olması durumunda testimiz geçerli olarak değerlendirildi. Yaptığımız işlemdeki şartları sağlamayan durumlarda test tekrar edildi. Çıplak gözle bakıldığında bulanıklık görülmeyen ilaç konsantrasyonunun en küçük olduğu ilk kuyucuk o suş için kolistin MİK değeri olarak kabul edildi.

Yaptığımız çalışmadaki izolatların duyarlılık durumları EUCAST'ın MİK'leri yorumlayan sınır değer tabloları EUCAST-2021 ve EUCAST-2024 baz alınarak iki tablo ile belirlendi.

EUCAST-2021'e göre *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* için MİK 2 mg/l ve altındaysa duyarlı, üzerindeyse dirençli kabul edildi.

EUCAST-2024'e göre *Acinetobacter baumannii* için MİK 2 mg/l ve altındaysa duyarlı, üzerindeyse dirençli; *Pseudomonas aeruginosa* için MİK 4 mg/l ve altındaysa duyarlı üstünderse dirençli kabul edildi.

3.3 ETİK ONAM

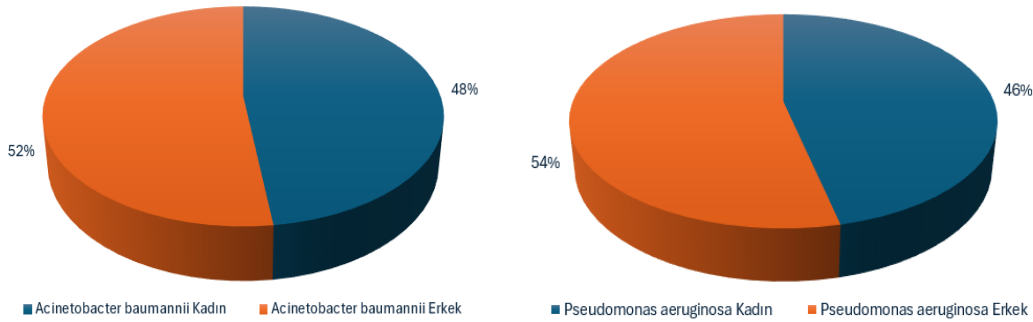
Araştırma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.09.2022 tarihinde 22-KAEK-185 kayıt numarasıyla onay alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2020 - Şubat 2024 tarihleri arasında izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşu dâhil edildi. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının izole edildiği kan kültürü örneklerinin alındığı hastaların cinsiyetine göre dağılımı Tablo 4.1 de gösterildi.

Tablo 4.1. *A. baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Elde Edildiği Kan Kültürü Örneklerinin Alındığı Hastaların Cinsiyetine Göre Dağılımları

	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
N				
(%)				
Sayılar	24(48)	26(52)	13(46,4)	15(53,6)



Şekil 4.1. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

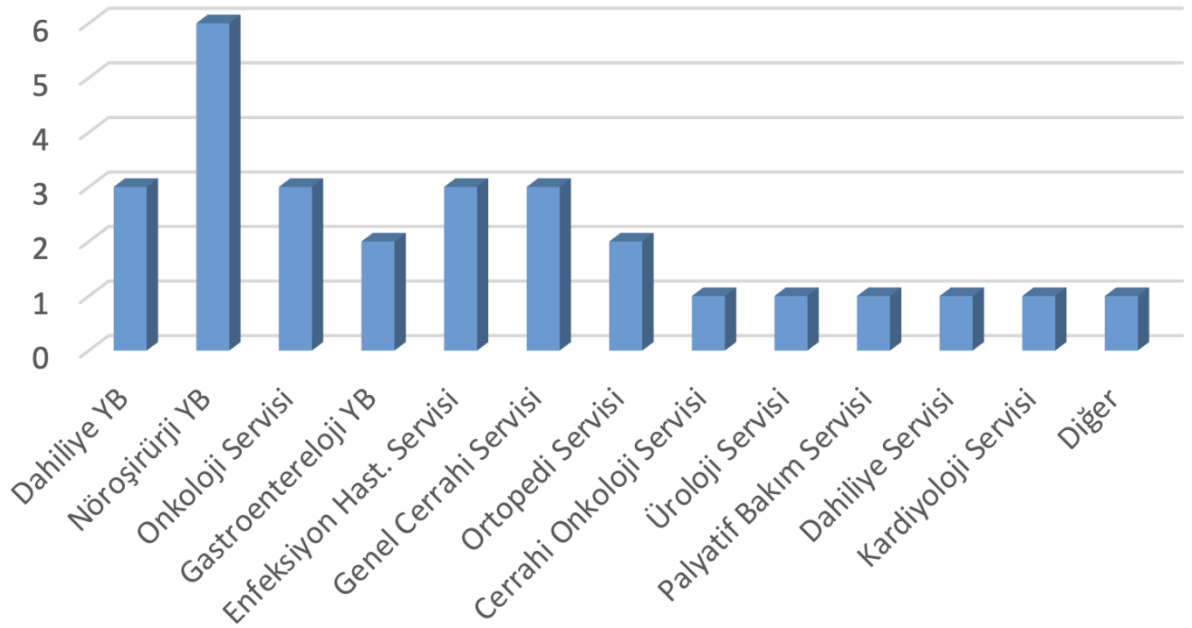
Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de görüldüğü gibi 50 *Acinetobacter baumannii* suşu 26’sı (%52) erkek ve 24’ü (%48) kadın hastalardan alınan kan kültürü örneklerinden izole edildi. Yirmi sekiz *Pseudomonas aeruginosa* suşunda ise 15’i (%53,6) erkek ve 13’ü (%46,4) kadın olarak dağılmıştır.

Tablo 4.2. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının İzole Edildiği Kan Kültür Örneklerinin Birimlere Göre Dağılımı

BİRİM	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Sayı	%	Sayı	%
Dahiliye YB	14	28	3	10,71
Nöroşirürji YB	6	12	6	21,43
Onkoloji Servisi	2	4	3	10,71
Onkoloji YB	4	8	-	-
Gastroenteroloji YB	4	8	2	7,14
Enfeksiyon Hast. Servisi	-	-	3	10,71
Genel Cerrahi Servisi	-	-	3	10,71
Ortopedi Servisi	1	2	2	7,14
Cerrahi Onkoloji Servisi	-	-	1	3,57
Ortopedi YB	2	4	-	-
Üroloji Servisi	-	-	1	3,57
Palyatif Bakım Servisi	1	2	1	3,57
Nöroloji YB	6	12	-	-
Dahiliye Servisi	-	-	1	3,57
Kardiyoloji Servisi	-	-	1	3,57
Diğer	10	20	1	3,57
TOPLAM (Sayı)	50	100	28	100

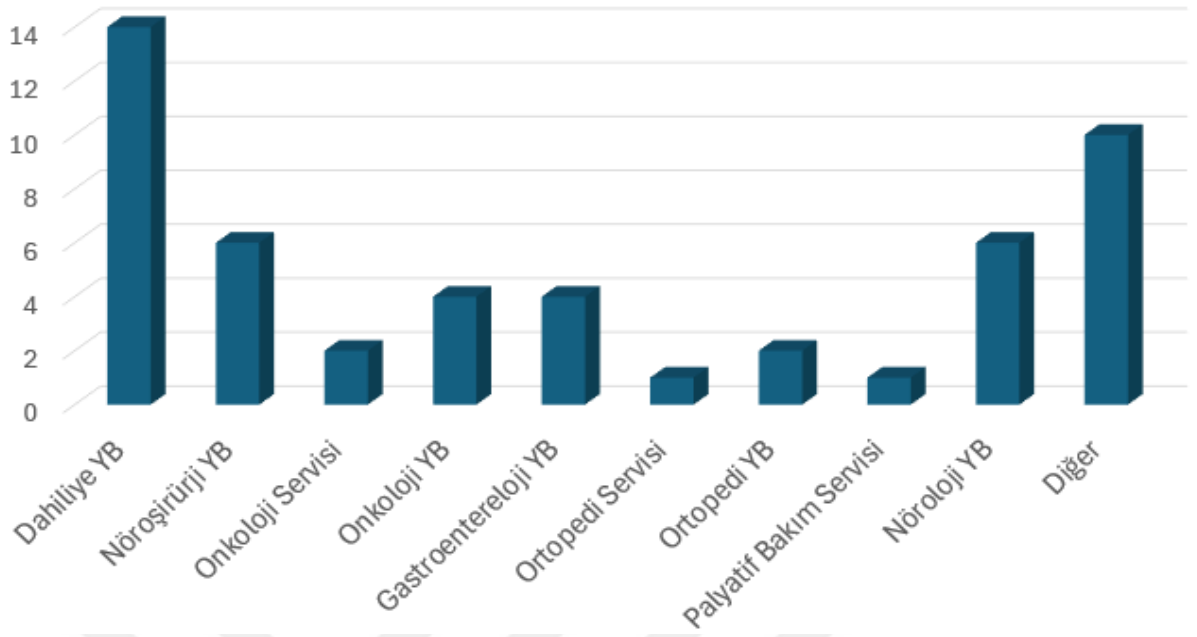
* Diğer: Anestezi YB, Enfeksiyon hastalıkları YB, Fizyoterapi Servisi, Gastroenteroloji Servisi, Genel Cerrahi Servisi, Göğüs Cerrahisi YB, Göğüs Cerrahisi Servisi, Göğüs Hastalıkları YB, Kadın Doğum Servisi, Kulak Burun Boğaz Servisi, Nefroloji Servisi, Onkoloji YB, Ortopedi YB, Palyatif Bakım YB, Pediatri Servisi.

Çalışmaya aldığımız *Acinetobacter baumannii* suşları en fazla dahiliye yoğun bakımdan (14 suş, %28) ve ikinci olarak da nöroşirürji ve nöroloji YBÜ (6'şar suş, %12)'nden gelen örneklerden izole edildi. *Pseudomonas aeruginosa* suşları ise en fazla Nöroşirürji YB (6 suş, %21,43) ve ikinci olarak da dahiliye YB, onkoloji servisi, enfeksiyon hastalıkları servisi ve genel cerrahi servisi (3'er suş, %10,71)'nden gelen kan kültürü örneklerinden izole edildi.



Şekil 4.2. *P. aeruginosa* Suşlarının İzole Edildiği Birimlere Göre Dağılımı

Şekil 4.2'de görüldüğü gibi *P. aeruginosa* izolatları en fazla nöroşirürji yoğun bakım ünitesinden gelen kan kültürlerinden izole edildi.

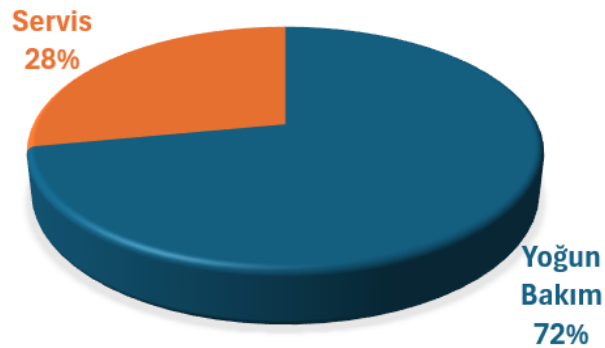


Şekil 4.3. *Acinetobacter baumannii* Suşlarının İzole Edildiği Birimlere Göre Dağılımı

Şekil 4.3’de görüldüğü gibi *Acinetobacter baumannii* izolatları en çok dahiliye yoğun bakımdan gelen kan kültürlerinden izole edildi.

Tablo 4.3. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) ve Servislere Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Yoğun Bakım	36	72
Servis	14	28

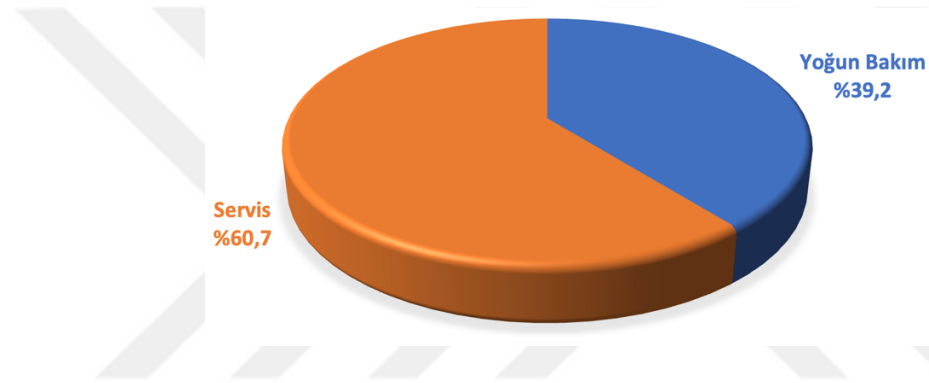


Şekil 4.4. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii*’nin Yoğun Bakım Üniteleri (Ybü) ve Servislere Göre Dağılımı.

Bu çalışmadaki kan kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii*'nin 36'sı (%72) yoğun bakım ünitelerinden, 14'ü (%28) servislerden izole edildi (Tablo 4.3 ve Şekil 4.4).

Tablo 4.4. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Yoğun Bakım Üniteleri (Ybü) ve Servislere Göre Dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Yoğun Bakım	11	39,3
Servis	17	60,7



Şekil 4.5. Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa*'nın Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) ve Servislere Göre Dağılımı.

Bu çalışmadaki kan kültürü örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*'nın 11'i (%39,3) yoğun bakım ünitelerinden, 17'si (%60,7) servislerden izole edildi (Tablo 4.4 ve Şekil 4.5).

4.1. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTİ SONUÇLARI

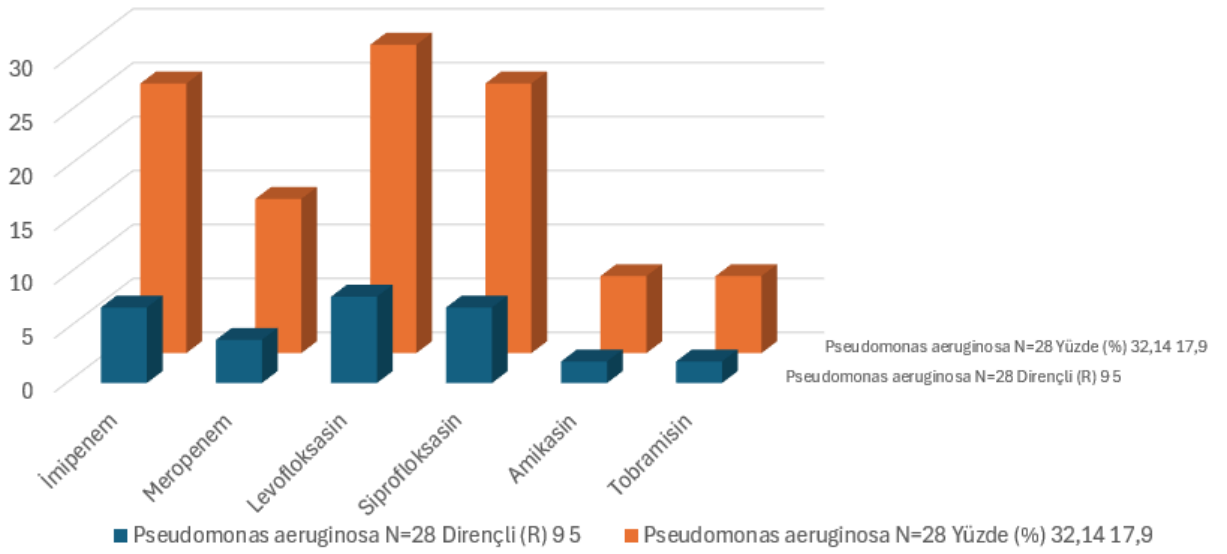
Çalışmaya alınan *Pseudomonas aeruginosa* (28 suş) ve *Acinetobacter baumannii* (50 suş) izolatlarının 2024-EUCAST kriterlerine göre antibiyotik direnç profilleri Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

Tablo 4.5. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri.

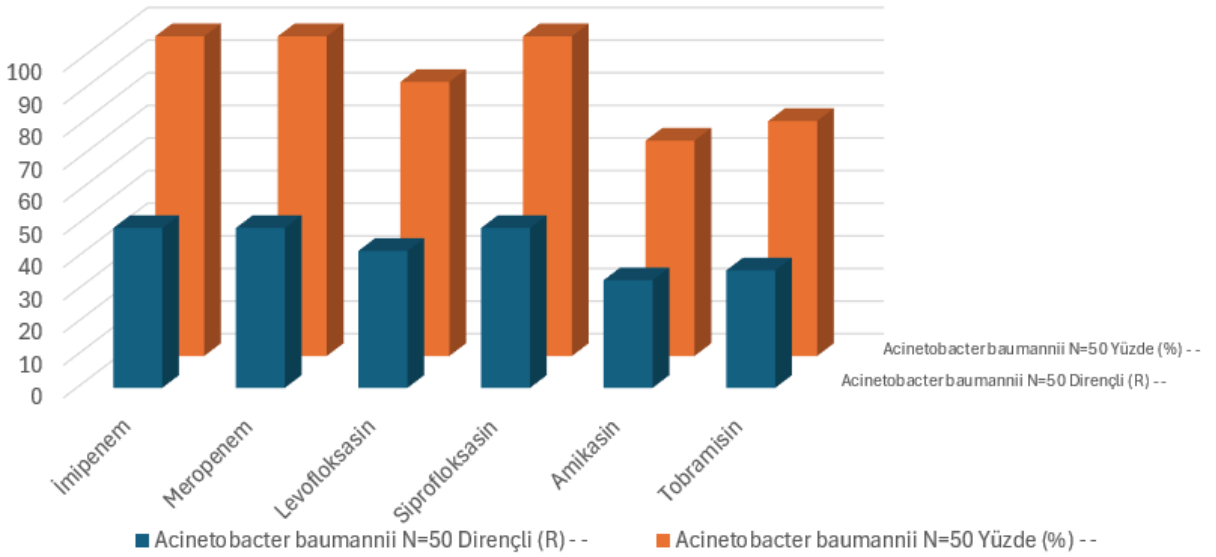
Antibiyotik Grubu	Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		N=50		N=28	
		Dirençli (R)	Yüzde (%)	Dirençli (R)	Yüzde (%)
Penisilinler	Piperasilin-Tazobaktam	-	-	9	32,14
Sefalosporinler	Seftazidim	-	-	5	17,9
Karbapenemler	İmipenem	49	98	7	25
	Meropenem	49	98	4	14,3
Florokinolonlar	Levofloksasin	42	84	8	28,6
	Siprofloksasin	49	98	7	25
Aminoglikozidler	Amikasin	33	66	2	7,14
	Tobramisin	36	72	2	7,14

(2024-EUCAST)

2024-EUCAST kriterlerine göre test edilen kan kültürlerinden izole edilen toplam 78 non fermentatif gram negatif bakterinin 50'si *Acinetobacter baumannii*, 28'i *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanımlandı. *Acinetobacter baumannii* suşlarının Vitek 2 otomatize sistem ile belirlen direnç profilleri incelendiğinde imipenem, meropenem ve siprofloksasin %98 oranında dirençli olduğu tespit edildi. Bunu levofloksasinin %84 olarak takip ettiği görüldü. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profillerine bakıldığında ise piperasilin tazobaktama %32,14 oranında dirençli olduğu görüldü. Bunu %28,6 ile levofloksasinin takip etmektedir.



Şekil 4.6. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri. (2024-EUCAST)



Şekil 4.7. *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Profilleri. (2024-EUCAST)

4.2. VİTEK-2 OTOMOTİZE SİSTEM VE SIVI MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ KOLİSTİN SONUÇLARI

2021-EUCAST kriterlerine göre *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatları için kolistin MİK değeri MİK>2 ise dirençli kabul edilmiştir. 2024-EUCAST kriterlerine göre kolistin için MİK değeri *Acinetobacter baumannii* için MİK>2, *Pseudomonas aeruginosa* için MİK>4 ise dirençli kabul edilmiştir. 2024-EUCAST kriterlerine göre test edilen 50 *Acinetobacter baumannii* izolatlarının Vitek 2 otomotize sistem sonuçlarına göre kolistin duyarlık durumları incelendiğinde %96 oranında duyarlı olduğu tespit edildi. Yirmi sekiz *Pseudomonas aeruginosa* izolatında ise kolistin duyarlılığı %96,4 olarak bulunmuştur. 2021-EUCAST kriterlerine göre Vitek 2 otomotize sistem sonuçlarında 50 *Acinetobacter baumannii* izolatında kolistine %96 oranında, 28 *Pseudomonas aeruginosa* izolatında ise %92,9 oranında duyarlılık tespit edildi. 2024-EUCAST kriterlerine göre test edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen kolistin duyarlılığına bakıldığında ise 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının hepsinde kolistine %100 duyarlılık tespit edildi. 2021-EUCAST kriterlerine göre test edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi sonuçlarında da tüm izolatlar kolistine %100 duyarlı bulundu.

Tablo 4.6. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Vitek Otomotize Sistem Kolistin Direnç Profilleri.

Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i> N=50		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N=28	
	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)
Kolistin	48(96)	2(4)	26(92,9)	2(7,1)

(2021-EUCAST)

Tablo 4.7. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Vitek Otomotize Sistem Kolistin Direnç Profilleri.

Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	N=50		N=28	
	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)
Kolistin	48(96)	2(4)	27(96,4)	1(3,6)

(2024-EUCAST)

Tablo 4.8. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Sıvı Mikrodilüsyon İle Kolistin Direnç Profilleri.

Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	(N=50)		(N=28)	
	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)
Kolistin	50(100)	-	28(100)	-

(2021-EUCAST)

Tablo 4.9. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Sıvı Mikrodilüsyon İle Kolistin Direnç Profilleri.

Antibiyotik	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	(N=50)		(N=28)	
	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)	Duyarlı N(%)	Dirençli N(%)
Kolistin	50(100)	-	28(100)	-

(2024-EUCAST)

5. TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları, yüksek mortalite ve morbidite oranları ile seyrettiği için, erken teşhis ve uygun tedavi, mortalite oranlarının düşürülmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Erken tedavi, en kısa sürede olabilecek uygun ampirik tedavinin başlatılmasıyla mümkün kılınabilir. Bu nedenle, bakteriyemiye yol açan mikroorganizmalar ile bunların antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi, bu klinik tablonun tedavisinde kritik bir rolü vardır. Antibiyotik direncinin giderek artması dünya genelinde endişe verici bir durum haline gelmiştir (Wilke ve ark.;2008, s.575-604).

Nonfermentatif Gram-negatif bakteriler, kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir bölümünün sorumlusudur (Chmielarczyk ve ark.; 2017, s.191-6, Rattanaumpawan ve ark.,2013, s.167). Bakteriyemi vakalarında sıklıkla izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* olduğu bildirilmektedir (Chmielarczyk ve ark. 2017, s.191-6). Öte yandan diğer nonfermentatif gram negatif bakteriler; *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Ralstonia spp.*, *Sphingobacterium spp.* bakteriyemi etkeni olarak izole edilmektedir (Steinberg ve Burd, 2009, s.3015-33). Literatürdeki araştırmalar genel anlamda *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalar ile bu bakterilerin dağılımları belirlenmiş ve birçok antimikrobiyale karşı direnç geliştirdikleri bildirilmiştir (Cisneros ve ark. 2002, s.687-93, Schechner ve ark. 2009, s.580-6). Bu bakterilerle bağlantılı enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur ve bu durum kayda değer hastalık ve ölüm oranlarıyla sonuçlanmaktadır. Gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı, Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, çoklu antibiyotik direncine sahip bakterilerin artışında en önemli faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır (Pereira ve ark. 2013, s. 108-113).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) Şubat 2017'de yayınladığı, acil olarak yeni antibiyotik kullanımına ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler listesinde *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı kritik öncelikli (Grup 1) olarak sınıflandırmıştır (Tacconelli ve Magrini,2015). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2016 yılında yayınladığı sağlık raporunda, yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan kan dolaşımı enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilmiş nonfermentatif gram negatif patojenin Çek Cumhuriyeti, Fransa, Almanya, Macaristan, Malta, İspanya, Portekiz ve Slovakya'da *P. aeruginosa* iken, İtalya, Romanya ve Litvanya'da ise bu patojenin *A. baumannii* olduğunu bildirmiştir (EDCD; 2016).

Pseudomonas aeruginosa ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında uygulanan tedavi, olağan duyarlılık modelinde de sorun olarak karşımıza çıkar. Tedavinin başında duyarlı görünen bakteri tedavi bitmeden dirençli olabilir. Karşılaşılabilecek bu sorun nedeniyle kombinasyon tedavi seçenekleri uygulanır. Çoklu ilaç direnci olan suşların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi daha büyük sorunlara neden olur ve hekim, en fazla tercih edilen antibiyotikler veya *in-vitro* kısmen etkisi gösterilebilmiş ajanlar ya da toksik seçenekler arasında tercih yapmak zorunda kalır. Bu koşullarda çoğunlukla etkili olan seçenek polimiksin B ve kolistindir. Ancak bu antimikrobiyal ajanlarla klinik çalışmalar sınırlı sayıda olup, sonuçlar çoğunlukla kontrolsüz, retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir (Sobieszczyk ve ark. 2004, s.566-9).

Pseudomonas aeruginosa 'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, bakterinin antibiyotiğe gösterdiği direnç mekanizmasına bağlı olarak oldukça güç hale gelmektedir. *Acinetobacter baumannii* son zamanlarda özellikle kritik hastalarda neden olduğu enfeksiyonlar sebebiyle “klinik olarak tehlikeli” olarak tanımlanan bakteri grubu içinde

yer almaktadır. Bu bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisi, antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri giderek artan direnç yüzünden güçleşmektedir (Alışkan ve ark.,2008, s. 321-329). ABD’de 1993-2004 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde tespit edilen gram negatif izolatlar incelenmiştir. Çalışmanın sonuçları, on yıllık bir süre zarfında *Acinetobacter baumannii* türünün çoklu ilaç direncinin dört kat artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (Lockhort ve ark., 2007)

Yoğun bakım ünitelerinde sıkça ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, hastane ortamında çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının oluşmasına neden olmakta ve bu durum, nozokomiyal enfeksiyonların görülme sıklığında artışa yol açmaktadır. Nefrotoksik yan etkileri bilinen kolistin dışında kalan tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında, son yıllarda kolistin tedavisinin yeniden uygulamaya alındığı gözlemlenmektedir (Falagas ve ark; 2005, s.504)

Çalışmamızda 2019-2024 yılları arasında hastanemizin çeşitli yoğun bakım üniteleri ile servislerden gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun antimikrobiyal duyarlılık durumlarını belirledik ve kolistin duyarlılıklarının saptanmasında Vitek 2 Otomatize Sistem ile standart sıvı mikrodilüsyon yöntemini karşılaştırdık.

Bizim çalışmamızda hastanemizin çeşitli klinik birimlerinden tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* izolatının 24’ü (%48) kadın 26’sı (%52) erkek hastadan, 28 *Pseudomonas aeruginosa* izolatının 13’ü (%46,4) kadın, 15’i (53,6) erkek hastadan izole edildi. Benzer şekilde Karadağ 2022 yılında yapmış olduğu çalışmada, laboratuvara gönderilen 53 kan kültürü

örneğinden izole edilmiş *Acinetobacter baumannii* suşlarının %62,26'sını (33) erkek, %37,73'ünü (20) kadın hastadan alındığını tespit etmiştir. Şahin ve ark.'nın (2018) yapmış olduğu çalışmada 482 hastadan alınan kan, trakeal aspirat, idrar, katater, yara yeri kültürleri ve vücut sıvısı örneklerinden izole edilen *Acinetobacter spp.* 'nin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında %39,3'ünü (189) kadın, %60,7'sini (293) erkek olarak belirlenmiştir. Işık 2022 yılında yapmış olduğu bir çalışmada yoğun bakım üniteleri ve göğüs cerrahisi kliniğinden gönderilen kan ve diğer örneklerden izole edilen 10 *A. baumannii* suşunun tamamının (%100) erkek hastalardan elde edildiğini bildirmiştir. Çekin ve ark.'nın (2022) yapmış olduğu çalışmada, yatan ve ayaktan tedavi gören hastalardan alınan kan kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif suşların 242'si (%49) kadın, 253'ü (%51) erkek hasta olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastanemizin çeşitli klinik birimlerinde yatmakta olan hastalardan tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* suşu en fazla yoğun bakım ünitelerinden (%72), 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşu ise en fazla servislerden (%60,7) izole edildi. Uzunur ve ark.'nın (2020) yapmış olduğu çalışmada *Acinetobacter baumannii* izolatlarının %78'i yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Yaylı ve ark.'nın (2003) benzer bir çalışmasında da *Acinetobacter baumannii* izolatlarının en fazla yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* suşu en fazla dâhiliye yoğun bakım ünitesinden (14 suş %28), ikinci olarak da nöroşirürji ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinden (6'sar suş %12) elde edildi. Yirmiz sekiz *Pseudomonas aeruginosa* suşu ise en fazla olarak nöroşirürji yoğun bakım ünitesinden (6

suş, %21,43) ikinci olarak da dahiliye yoğun bakım, onkoloji servisi, enfeksiyon hastalıkları servisi ve genel cerrahi servisinden (3'er suş, %10,71) izole edildi.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çetin ve ark.'nın (2006) çalışmasında izole edilen *Acinetobacter spp.* suşlarının önemli bir kısmı yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiş olup, bu suşların en fazla kan ve trakeal aspirat örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir.

Soylamış'ın 2016 yılında yaptığı bir çalışmada 100 *P.aeruginosa* suşunun 30'u idrardan, 16'sı yaradan, 15'i balgamdan, , 8'i drenajdan, 8'i kandan, 3'ü abse, aspirat, boğaz ve cilt sürüntüsü örneklerinden izole edilmiştir. Bu suşlar en çok göğüs hastalıkları kliniğinden (%23), ikinci sırada ise çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinden (%15) elde edilmiştir.

Uzuner ve ark.'nın (2020) çalışmasında değerlendirmeye alınan 388 örnekten %26,8'i kan kültürlerinden izole edilmiştir. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının; yoğun bakım ünitelerinden %78, servislerden %15 (%9,4'ü dâhiliye servisinden, %5,6'sı cerrahi servisinden) ve yanık ünitesinden %7 oranında izole edildiği rapor edilmiştir.

Yaylı ve ark.'nın 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada 122 *Acinetobacter baumannii* suşunun %20,4'ü kan kültürlerinden elde edilmiştir. Örneklerin kliniklere göre dağılımına bakıldığında; cerrahi yoğun bakım ünitesi %25,4 ortopedi servisi %14,8 genel cerrahi servisi %14,8 nöroşirürji servisi %10,7 ve dâhiliye servisi %9,8 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamızla benzer olarak *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının en fazla kan kültürlerinden izole edildiği ve sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden gönderildiği belirlenmiştir.

Fırsatçı, yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilen nonfermentatif gram-negatif bakteriler, saprofit özellikler taşımaktadır ve immün yetmezliği bulunan hastalarda özellikle önemli bir risk oluşturmaktadır (Agarwal ve ark., 2017, s.4-7). Bu mikroorganizmalarla ilişkili enfeksiyonlarda kısıtlı tedavi yöntemleri bulunmakta ve direnç paterni son yirmi yılda giderek artış göstermektedir (Tripathi PC ve ark., 2014) İlaveten gen aktarımı yoluyla direnç, duyarlı organizmaya da geçiş yapabilmektedir (Wendel, 2013, s.5162-5165). Non-fermenter gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç profili, coğrafi bölgeye ve hatta aynı coğrafik bölgedeki hastaneler arasında bile farklılık gösterebilmektedir (Agarwal ve ark., 2017, s.4-7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde *Acinetobacter spp.* enfeksiyon vaka sayılarının yıllık yaklaşık olarak 45000, dünya genelinde ise yaklaşık bir milyon civarında olduğu ön görülmektedir. Asya ve bazı Latin Amerika ülkelerinde *Acinetobacter baumannii*, nozokomiyal pnömoni ve bakteriyemiye yol açan üç nedenden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Wong ve ark. 2017).

Bizim çalışmamızda çeşitli kliniklerden izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* suşunun 2024-EUCAST kriterlerine göre Vitek 2 Otomotize Sistem ile belirlenen direnç profili incelendiğinde imipeneme, meropeneme ve siprofloksasine %98 (49) dirençli olduğu görüldü. Bunu levofloksasinin %84 (42) takip etti. Yirmiz sekiz *Pseudomonas aeruginosa* suşunun direnç profiline bakıldığında ise sırasıyla piperasilin tazobaktam %32,14 (9) levofloksasin %28,6 (8) imipenem ve siprofloksasin %25 (7) olarak tespit edildi.

Bizim çalışmamızda en yüksek direnç *Acinetobacter baumannii* izolatları için imipenem, meropenem ve siprofloksasin %98(49), *Pseudomonas aeruginosa* izolatları için ise Piperasilin-tazobaktam %32,14(9) olarak belirlendi.

Iraz ve ark.'nın (2012) yaptıkları çalışmada balgam, kan, yara sürüntüsü, trakeal aspirat, kateter, steril vücut sıvısı ve idrar gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *Acinetobacter* suşlarında penisilin, sefalosporinler, kinolonlar ve betalaktamaz inhibitör kombinasyonlu antibiyotik direncinin %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Ardıç ve ark. (2004) yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden elde ettikleri 150 *Pseudomonas aeruginosa* ve 34 *Acinetobacter spp.* suşunu çalışmaya almıştır. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* izolatlarına, karbapenemler en etkin (% 71-77) antibiyotik grubunu oluştururken, sefoperazon-sulbaktamın da etkili (% 71) olduğunu rapor etmişlerdir.

Atasoy ve ark.'nın (2014) çalışmasında Ocak 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli klinik birimlerden gönderilen kan kültürlerinden izole ettikleri *Acinetobacter spp.* suşlarında meropenem ve imipenem (%90,6) bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek düzeyde direnç gözlenmiştir.

2011 yılında Türk Dağı ve ark. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirdikleri çalışmada kan kültürlerinden izole edilmiş 224 *Acinetobacter baumannii* suşunda amikasine %59 oranında direnç tespit etmişlerdir. İmipenem, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasine %75, gentamisine %79, seftazidime %80, piperasilin-tazobaktama %81, sefepime %86 ve sefotaksime %96 düzeyinde direnç saptamışlardır. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Türk Dağı ve ark. (2011) *Acinetobacter baumannii* izolatlarının en dirençli olduğu antibiyotiği sefotaksim olarak bildirmişlerdir.

Karadağ (2022) yapmış olduğu bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 53 *Acinetobacter baumannii* suşunun antibiyotik direnç yüzdelerini bizim sonuçlarımıza

benzer şekilde; siprofloksasin için %98,11 imipenem için %94,33 gentamisin için %60,37 amikasin için %54,71 bulmuştur.

Oruç ve ark.'nın (2022) çalışmasında kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter spp.* suşlarında %96 ile sefalosporin grubu antibiyotiklerden sefepim ve seftazidime yüksek düzeyde direnç tespit edilmiştir. Aynı zamanda karbapenem grubundan meropeneme (%96) de yüksek düzeyde direnç rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da Oruç ve ark.'nın (2022) yapmış olduğu çalışma ile benzer şekilde meropeneme (%98) direnç gözlemlendi.

Gültekin ve ark. (2014) tarafından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada klinik örneklerden izole edilen 82 *A.baumannii* ile 70 *P.aeruginosa* suşu antibiyotik duyarlılıkları bakımından değerlendirildiğinde *Acinetobacter baumannii* suşlarının %73,2'si imipeneme dirençli tespit edilirken bizim çalışmamızda imipenem direnci %98 olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçlarında *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında en yüksek direnç piperasilin tazobaktam (%32,14) gözlenirken Gültekin ve ark.'nın çalışmasında imipeneme (%24,3) rapor edilmiştir.

Erdil ve ark. (2014) kan, yara yeri ve solunum yolu örneklerinden izole ettikleri 111 *Acinetobacter baumannii* izolatında bizim çalışmamızla benzer şekilde siprofloksasine (%98,9) yüksek düzeyde direnç tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada levofloksasine %92,5 amikasine %87,2 direnç saptamışlardır. Erdil ve ark. (2014) 140 *Pseudomonas aeruginosa* izolatında bizim sonuçlarımızdan daha yüksek düzeyde, levofloksasin direnci (%68,7) siprofloksasin direnci (%66,7) piperasilin tazobaktam direnci (%64,6) ve amikasin direnci (%58,3) gözlemlemişlerdir.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 388 *Acinetobacter baumannii* izolatının 2006 ve 2018 yıllarındaki antibiyotik duyarlılık durumları

karşılaştırılmıştır. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin direncinin %59'dan %83'e; karbapenem grubu antibiyotiklerden imipenem direncinin %24'ten %95'e, meropenem direncinin %25'ten %93'e; kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin direncinin ise %82'den %84'e çıktığı saptanmıştır. İki farklı zamanda yapılan bu iki çalışmada ortak antibiyotikler karşılaştırılırken suşların duyarlı dirençli olduğu antibiyotiklerin uluslararası standartları çalışıldıkları yıllara göre referans alınarak yorumlanmıştır (Uzuner ve ark., 2020).

Ateş ve ark.'nın (2018) çalışmasında kan kültürlerinden izole edilen toplam 222 Gram-negatif bakterinin 134'ü *Acinetobacter baumannii*, 77'si *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer bakteriler olarak tespit edilmiştir. *Acinetobacter* suşlarında en yüksek direnç çalışmamızla benzer olarak sırasıyla siprofloksasin, meropenem ve imipenem olarak gözlenmiştir. Aynı çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında çalışmamızla uyumlu şekilde en dirençli antimikrobiyal ajan piperasilin tazobaktam olarak rapor edilmiştir.

Ergül ve ark. (2017) kan kültürlerinden izole ettikleri *Acinetobacter baumannii* suşlarında karbapenem direncini %100, aminoglikozid direncini %90 olarak belirlemişlerdir. Bizim sonuçlarımızda *Acinetobacter baumannii* suşlarında karbapenem direnci %98 aminoglikozid direnci %66 olarak bulundu. Ergül ve ark. (2017) *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem (%62,5) ve meropenem direncini (%43,8) bizim çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksek düzeyde tespit etmişlerdir.

Bayraktar 2024 yılında yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürlerinden izole ettiği suşlarda %10,19 oranında *Acinetobacter baumannii* izolatları tespit etmiştir. Antibiyotik direnç tablosuna bakıldığında bizim çalışmamızla uyumlu olarak piperasilin tazobaktama, seftazidime, siprofloksasine ve

meropeneme (%96,15) dirençli olduğu bunu amikasinin (%88,46) takip ettiğini gözlemlemiştir.

Çetin ve ark.'nın (2006) çalışmasında kan, yara, trakeal aspirat, balgam, idrar ve plevral sıvı olmak üzere toplam 129 örnekten izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşunun antibiyotik direnç profiline bakıldığında amikasin direnci bizim çalışmamızla benzer bulunmuştur. Diğer yandan bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak tobramisine (%94,6) yüksek düzeyde dirençli olduğu, bunu %86,8 ile netilmisinin takip ettiği bildirilmiştir.

Şahin ve ark. (2019) gerçekleştirdikleri çalışmada kan, trakeal aspirat, idrar, katater, yara yeri ve vücut sıvısı örneklerinden izole edilmiş 717 *Acinetobacter baumannii* suşunun karbapenem grubu antibiyotiklere direnci bizim sonuçlarımızla benzer düzeyde imipenem %97,1 (692) meropenem %97,7 (691) olarak saptamışlardır. Sefalosporinlerden seftazidim direncini %98,9 (657) sefepim direncini %99 (677) tespit etmişlerdir. Aminoglikozid grubunda amikasin direnci bizim çalışmamızdan yüksek %89 (633) bildirilmiştir. Şahin ve ark. (2019) *Acinetobacter baumannii* suşlarında sonuçlarımızla uyumlu siprofloksasin direnci %98,8 (586) ve bizim sonuçlarımızdan daha yüksek levofloksasin direnci %97,5 (311) belirlemişlerdir.

Hindistan Tıp Fakültesi Hastanesinde Venkatasubramanyam ve ark. Nisan 2022-Mart 2023 tarihleri arasında yaptıkları bir çalışmada kan, idrar, balgam, yara sürüntülerinin bulunduğu örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında en yüksek direnci bizim çalışmamızla uyumlu olarak piperasilin tazobaktama (%32) bulmuşlardır. Venkatasubramanyam ve ark. (2024) *Acinetobacter baumannii* suşlarında siprofloksasin (%68) meropenem (%47) ve imipenem (%46) direncini bizim sonuçlarımıza göre daha düşük düzeyde tespit etmişlerdir.

Son zamanlarda kolistin haricindeki bütün antimikrobiyallere dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin yeniden önem kazanmış ve bu bağlamda tedavi seçenekleri arasında yer almıştır. Kolistin bugüne kadar tedavide tercih edilmemesinin başlıca nedenleri arasında, toksik etkileri ve akciğer enfeksiyonlarındaki etkisinin düşük olması yer almaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanımı, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının görülmesine ve bu nedenlerden ötürü nozokomiyal enfeksiyonların artmasına yol açmaktadır. Bu anlamda son yıllarda nefrotoksik yan etkilerinin olduğu bilinen kolistin dışında kalan tüm antibiyotiklere dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde, kolistin kullanımı yeniden gündeme alınmış ve uygulanmaya başlanmıştır (Villers ve ark.,1998).

Kolistin, polimiksin grubuna ait bir antibiyotik olup, geçmiş yıllarda nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi etkileri nedeniyle tercih edilmemekteydi. Ancak direnç oranlarının artmasıyla özellikle karbapenem dirençli gram negatif patojenlerin tedavisinde tigesiklin ile birlikte daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (Kaye ve ark., 2016, s.391-414). Kolistin ile yapılan tedavilerde, santral sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis gibi ağır klinik tablosu bulunan hastalarda %57-77 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir (Almasaudi SB, 2018, s.586-96). Gram-negatif bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisi zorlu, maliyetli ve zaman alan bir süreçtir. Bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına bakılarak uygulanacak tedavinin planlaması öne çıkmaktadır. Ayrıca hızlı direnç gelişmesi sebebiyle tedavi sürecinde kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yeniden yapılması tavsiye edilmektedir (Ateş ve ark., 2017).

Kolistin duyarlılığının tespit edilmesinde en güvenilir yöntem Mueller-Hinton buyyonda mikrodilüsyon olup EUCAST tarafından da önerilmektedir. Minimal inhibitör konsantrasyonunun tayin edilmesinde altın standart, sıvı mikrodilüsyon (SMD) metodudur. Ancak zaman alıcı, karmaşık, laboratuvarla kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem olmamasından dolayı birçok merkezde rutin olarak kullanılamamaktadır. Agar dilüsyon ve gradient-test yöntemi, sıvı mikrodilüsyon yönteminin uygulanamadığı durumlarda alternatif olarak kullanılmaktadır. Otomatik olarak çalışan antimikrobiyal duyarlılık test yöntemleri de göreceli şekilde düşük doğruluk oranları ve sınırlı bilgi vermesine rağmen alternatif olarak kullanılmaktadır (Sümer ve ark., 2024).

Çalışmamızda 2021 EUCAST kriterlerine göre Vitek-2 otomatize sistem sonuçlarına bakıldığında 50 *Acinetobacter baumannii* suşunun 48'i(%96) 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun 26'sı (%92,9) kolistine duyarlı tespit edildi. 2024 EUCAST kriterlerine göre bakıldığında ise 50 *Acinetobacter baumannii* suşunun 48'i (%96) 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun 27'si (%92,9) kolistine duyarlı bulundu. 2024 EUCAST kriterlerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının hepsinde kolistine %100 duyarlılık tespit edildi. 2021 EUCAST kriterlerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle tüm izolatlar kolistine %100 duyarlı olarak belirlendi.

Bizim çalışmamızda VİTEK 2 otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde ettiğimiz MİK değerlerini karşılaştırdığımızda, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ($p<0.05$). *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri için; Vitek 2 Compact otomatize sistemde kolistin MİK değerlerinin yüksek hatta dirençli bulunabileceği, kritik hastalarda mutlaka sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulama yapılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Karadağ (2022) çeşitli kliniklerden izole edilen 224 *Acinetobacter baumannii* izolatını dahil ettiği çalışmasında bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak tüm isolatları kolistine duyarlı olarak tespit etmiştir.

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Yalaki ve ark.'nın (2018) gerçekleştirdiği çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *Acinetobacter* isolatlarında, beta laktam/betalaktamaz inhibitörlerine, aminoglikozid, karbapenem ve sefalosporinlere direnç saptanırken tüm suşların sadece kolistine duyarlı olduğu rapor edilmiştir.

Kahraman Lağap (2022) kan, yara, trakeal aspirat, balgam ve idrar kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* isolatlarının tamamını, bizim çalışmamızla benzer şekilde kolistine duyarlı olarak bulmuştur.

Benzer şekilde, Dizbay ve ark. da (2008) çoklu ilaç direnci bulunan *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin duyarlılığını %100 olarak tespit etmişlerdir.

Ülkemizde 2015 yılında yapılan bir çalışmada kan kültürü, yara, balgam ve diğer klinik örneklerden izole edilmiş 47 *Acinetobacter baumannii* izolatının birinde kolistine direnç tespit edilmiştir. Ancak güncel kullanımda kolistin duyarlılığının tespitinde önerilmeyen bir yöntem olan gradient test ile çalışmışlardır (Gazel ve ark., 2019).

Kanada'da Walkty ve ark.'nın (2017) çalışmasında kan, solunum yolu, idrar ve yara kültürlerinden izole edilmiş *Pseudomonas aeruginosa* isolatlarının kolistin duyarlılığı %97,8 olarak bildirilmiştir.

Yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda, *A. baumannii* suşlarında kolistin direnci ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarından farklı olarak, İspanya'da %40,7 Kore'de %30,6 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %2,1 olarak rapor edilmiştir (Kallel ve ark., 2006).

Karadağ 2022 yılında kan kültürlerinden izole ettiği 53 *Acinetobacter baumannii* suşunun antimikrobiyal duyarlılığını Vitek 2 otomatize sistem aracılığıyla belirlediği çalışmasında kolistin direncini %3,77 olarak bildirmiştir.

Şafak ve ark. (2019) çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 104 Gram-negatif bakterinin kolistin duyarlılığını Vitek 2 Compact otomatize sistem ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında sıvı mikrodilüsyon ile duyarlı tespit edilen 96 suşdan 92'sini Vitek 2 otomatize sistem ile duyarlı, dirençli tespit edilen 8 suşdan 1'ini Vitek 2 ile dirençli belirlemişlerdir.

Çaycı ve ark.'nın (2020) yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 126 gram negatif izolat incelenmiştir. Bu izolatların kolistin duyarlılığı hem Vitek 2 Compact otomatize sistemle hem de Mueller-Hinton Buyyonda sıvı mikrodilüsyonla çalışılmıştır. Çalışmaya alınan izolatların otomatize sistem ile 126 suşun %12,7'si (16) kolistine dirençli tespit edilmiştir. Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle 126 izolattan %27'si (34) kolistine dirençli gözlenmiştir. Otomatize sistem ve sıvı mikrodilüsyon ile belirlenen kolistin direnci karşılaştırıldığında kategorik uyum %84,12 oranında bulunmuş olup büyük hata oranı %1,09 çok büyük hata oranı da %55,88 olarak rapor edilmiştir.

Aytaç ve ark. (2022) çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş çoklu antibiyotik direnci bulunan 100 *A. baumannii* suşunun kolistin duyarlılığını Sensititre™ mikrodilüsyon yöntemi, BD Phoenix™ 100 ve MicroScan WalkAway™ otomatize sistemlerini kullanarak karşılaştırmışlar. Sonuç olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi altın standart kabul edildiğinde; MicroScan WalkAway™ sisteminin kategorik uyum oranı %97, çok büyük hata oranı %2 ve büyük hata oranı %1 olarak tespit etmişlerdir. Sensititre™ yönteminin kategorik uyum oranı %68, çok büyük hata oranı %5 ve büyük hata oranı %27 olarak bildirmişlerdir.

Alper (2019) yaptığı bir çalışmada çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 44 *Acinetobacter baumannii* suşunun her üç yöntemle de (Sensititre™, Phoenix™, sıvı mikrodilüsyon) kolistine duyarlı bulmuştur.

Tüzemen ve ark. (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 9 *A. baumannii* ve 5 *P. aeruginosa* izolatının kolistin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi, gradyan difüzyon yöntemi (GDY) ve altın standart olarak kabul edilen sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kolistine %100 duyarlı olarak belirlemişlerdir.

Hekimoğlu 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada karbapenem dirençli izolatların kolistin duyarlılıklarını sıvı mikrodilüsyon Resazurin mikrotitre plak yöntemi, otomatize sistem MicroScan ve Vitek 2 kullanarak test etmiştir. Hekimoğlu (2019) 25 *A. baumannii* izolatının, MicroScan ile 4'ünü (%16), Vitek 2 ile 5'ini (%20), Referans yöntem sıvı mikrodilüsyon ile 13'ünü (%52) kolistine dirençli bulmuştur. Aynı çalışmada Hekimoğlu (2019) 25 *P. aeruginosa* izolatının, MicroScan ve Vitek 2 ile 4'ünü (%16), referans yöntem sıvı mikrodilüsyon ile 6'sını (%24) kolistine dirençli tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda her iki patojen için kolistin duyarlılığı Hekimoğlu'nun (2019) aksine %100 bulundu.

Tan ve ark. (2007) antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesinde Vitek 2 Kompakt otomatize sistem ile agar dilüsyon yöntemini karşılaştırmışlardır. Tan ve ark. (2007) Vitek 2 Kompakt otomatize sistemin kolistin duyarlılığının tespitinde agar dilüsyona göre güvenilir olmayan sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Rojas ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada gradient test ile yapılan kolistin duyarlılık sonuçlarının sıvı mikrodilüsyon yöntemine göre %35 hata oranı verdiğini ve güvenilir olmadığını belirtmişlerdir.

Dafopoulou ve ark. (2015) kolistin duyarlılığının tespitinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve Vitek 2 Compact otomatize sistemi karşılaştırmışlardır; sonuç olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi altın standart kabul edildiğinde, Vitek 2 Otomatize sistemin kategorik uyum oranını %96,7 çok büyük hata oranını %0 ve büyük hata oranını %3,3 olarak belirlemişlerdir.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında Vitek2 Compact otomatize sistemin kolistin sonuçlarının hatalı olabileceği göz önünde tutularak özellikle kritik durumda olan hastalarda sıvı mikrodilüsyon yönteminin kullanılması ve sıvı mikrodilüsyon yönteminin sonucuna göre uygun tedavi seçeneğinin oluşturulması önerilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda *Acinetobacter baumannii* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajanlar imipenem, meropenem ve siprofloksasindi (%98). Diğer yandan *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının en dirençli olduğu antimikrobiyal ajan %32,14 ile piperasilin tazobaktamdı. Çalışmamıza dâhil ettiğimiz nonfermentatif bakterilerin en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajan ise kolistindi.

Çalışmamızda izole edilen 50 *Acinetobacter baumannii* ve 28 *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının büyük bir kısmı yoğun bakım ünitelerinden gelen klinik örneklerden izole edildi. Yoğun bakım üniteleri antibiyotiklerin en yaygın kullanıldığı birimler olduğu için antibiyotik direncinin ortaya çıkmasında büyük öneme sahiptir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde doğru antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi ve uygulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda VİTEK 2 Compact otomatize sistem kolistin MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde ettiğimiz MİK değerlerini karşılaştırdığımızda, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türleri için; Vitek 2 Compact otomatize sistemde kolistin MİK değerlerinin yüksek hatta dirençli bulunabileceği, kritik hastalarda mutlaka sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulama yapılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Kakati, B., Khanduri, S., & Gupta, S. (2017). Emergence of carbapenem resistant non-fermenting gram-negative bacilli isolated in an ICU of a tertiary care hospital. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(1), DC04.
- Ahmed SS, Alp E, Hopman J, Voss A. (2016). Global epidemiology on colistin resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis Ther*. 2016;4(4):287.
- Akalın H. (2007) Kolistin, ANKEM Dergisi 2007;21(Ek 2): 26-8.
- Alışkan, H., Çolakoğlu, Ş., Turunç, T., Demiroğlu, Y. Z., Erdoğan, F., Akın, Ş., & Arslan, H. (2008). Yoğun bakım ve servis hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının dört yıllık izlemi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42(2), 321-329.
- Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species, “Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed.” kitabında s.2339-44, Churcill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
- Almasaudi S. B. (2018). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi journal of biological sciences*, 25(3), 586–596.
- Almuhtaseb, M.,2008. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Alper, Y. (2019). Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin duyarlılığının değerlendirilmesinde standart mikrodilüsyon yönteminin iki farklı ticari mik yöntemi ile karşılaştırılması (Uzmanlık tezi, Atatürk üniversitesi,2019).

- Altınok, Ö., Gürpınar, Ö., ve Eser, Ö. (2018). Bakteriyel biyofilmler. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(2), 45-51.
- Antunes, L. C., Visca, P., & Towner, K. J. (2014). *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*, 71(3), 292-301.
- Ardıç, N., Özyurt, M., İlga, U., Erdemoğlu, A., ve Haznedaroğlu, T. (2004). Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, 18(3), 145-148.
- Aşık, G., (2011). *Acinetobacter baumannii* virülansının açıklanmasında güncel yaklaşımlar. *Mikrobiyol Bül*, 45(2), 371-380.
- Atasoy, A. R., Karakeçe, E., Terzi, H. A., & Çiftçi, İ. H. (2014). Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical samples. *Journal of Surgical Arts*, 7(1), 8-10.
- Ateş, F., Çiftçi, N., Tuncer, İ., & Türk Dağı, H. (2018). Kan kültürlerinden soyutlanan non fermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi. *Türk Mikrobiyol.Cem. Derg* 2018;48(1):66-71
- Aytaç, Ö., Öner, P., Şenol, F. F., & Aşçı-Toraman, Z. (2022). Klinik örneklerden izole edilen çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının kolistin direncinin sıvı mikrodilüsyon, sensititre ve iki farklı otomatize sistem ile karşılaştırılması. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 35(3).
- Bakar, Y. Ö., Gönüllü, N., Akkuş, S., Güler, M. S., ve Aygün, G. (2017). Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Dergisi*, 31(3), 92-96.

- Basseti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, 7
- Başlaması, A. Ç. (2003). Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *Flora*, 8(2), 89-110.
- Baştürk, S. (2005). *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında çeşitli kinolon grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırılması (Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2005).
- Bayraktar, H. S. (2024). Yoğun bakım kan kültürlerinden izole edilen enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Acta Medica Nicomedia*, 7(2), 161-168.
- Behera, B., Mathur, P., Das, A., & Kapil, A. (2009). Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* at a tertiary care centre in India. *Singapore Med J*, 50(6), 628.
- Berktaş, M., Gündüçöğlu, H., Çıkman, A., Parlak, M., & Yaman, G. (2011). Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenbilir beta-laktamaz aktivitesi. *Fırat Tıp Dergisi*, 16(3), 125-128.
- Bilgin, Y. (2006). *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Staphylococcus aureus* suşlarında çeşitli aminoglikozidlerin duyarlılıklarının araştırılması. Uzmanlık Tezi, 13-23.
- Bhargava, D., Kar, S., & Saha, M. (2015). Prevalence of non-fermentative gram negative bacilli infection in tertiary care hospital in Birgunj, Nepal. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, 4(70), 301-7.

- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., ve Mietzner, T. A. (2007). *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*. Çev. Ed. Yenen, O.Ş., Nobel: İstanbul.
- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., ve Mietzner, T. A. (2015). *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*. Çev. Ed. Yenen, O.Ş., Nobel: İstanbul.
- Budak, S., Aktaş, Z., ve Erdem, H. (2012). Enterik Gram-negatif bakterilerde laboratuvarıdan kliniğe karbapenemazlar. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 1, 1.
- Chmielarczyk, A., Pobiega, M., Romaniszyn, D., & Wójkowska-Mach, J. (2018). Multi-locus sequence typing (MLST) of non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections in southern Poland. *Folia microbiologica*, 63(2), 191–196.
- Cisneros, J. M., & Rodríguez-Baño, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8(11), 687–693.
- Çakır, S. T., Enç, N., ve Ergönül, Ö. (2023). Yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu gelişimine yol açan risk faktörleri ile bulaşma yolları. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 27(2), 67-76.
- Çaycı, Y. T., Karacan, G., Vural, D. G., Bilgin, K., ve Birinci, A., 2021. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 5(1), 44-49.

- Çekin, Z. K., Behçet, M., Avcıoğlu, F., Afşar, Y., Şentürk, E., & Kurtoğlu, M.(2023). Kan kültürü örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 13(1), 80-86.
- Çetin, E. S., Kaya, S., Tetik, T., & Arıdoğan, B. C. (2006). Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*, 20(4), 202-205.
- Çetin, S., Celik, I., Artan, C. (2021). Evaluation of microorganisms and antibiotic resistance profile isolated in intensive care unit patients. *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 19(1), 9-17.
- Çıragil, P. (1998). Kistik fibroziste ve diğer alt solunum yolu infeksiyonlarında *Pseudomonas aeruginosa*'nın virulans faktörleri (Master's thesis, Marmara Üniversitesi (Turkey).
- Dafopoulou, K., Zarkotou, O., Dimitroulia, E., Hadjichristodoulou, C., Gennimata, V., Pournaras, S., ve Tsakris, A. (2015). Comparative evaluation of colistin susceptibility testing methods among carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(8), 4625-4630.
- Dağı, H. T., Arslan, U., ve Tuncer, İ. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem Derg*, 25(1), 22-26.
- Demir-Çuha, M., ve Hazırolan, G. (2021). Comparison of MIC COL, Sensititre™ and colistin agar screening plate methods with broth microdilution reference method for detection of colistin susceptibility in carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Klinik Derg*, 34(3), 186-91.

- Dizbay, M., Altuncekcic, A., Sezer, B. E., Ozdemir, K., ve Arman, D. (2008). Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*, 32(1), 29-32.
- Doi, Y., Murray, G. L., & Peleg, A. Y. (2015, February). *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance—treatment options. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 36, No. 01, pp. 085-098). Thieme Medical Publishers.
- Driscoll, J. A., Brody, S. L., ve Kollef, M. H. (2007). The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*, 67(3), 351-368.
- Duman, Y., Kuzucu, Ç., Kaysadu, H., ve Tekerekoğlu, M. S. (2012). Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: Kesitsel bir çalışma. *Annals of Health Sciences Research*, 1(1), 41-45.
- Durmaz, S., & Özer, T. T. (2015). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Abant Tıp Dergisi*, 4(3), 239-242.
- Düzgün, D. (2009). Değişik kaynaklardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının virulans faktörleri, biyofilm formasyonu ve quorum sensing yönünden değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- Erdil, Z., Uyanık, M. H., Yazgı, H., ve Ayyıldız, A. (2014). Non-fermentatif gram negatif basillerde metallo- β -laktamaz varlığının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(1), 10-17.

- Ergül, AB, Işık, H., Altıntop, YA, & Torun, YA (2017). Pediatrik yoğun bakım ünitesinde kan kültürlerinin retrospektif değerlendirilmesi: Üç yıllık değerlendirme. *Türk Pediatri Arşivi*, 52 (3), 154.
- Eroğlu, E., Tarakçı, A., Çölkesen, F., Kacar, F., Özdemir Armağan, Ş., ve Can, S. (2022). Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon etkeni olan *Acinetobacter baumannii* suşlarının değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi*, 27(1).
- Falagas, M. E., Bliziotis, I. A., Kasiakou, S. K., Samonis, G., Athanassopoulou, P., ve Michalopoulos, A. (2005). Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC infectious diseases*, 5, 1-7.
- Ferrara, A. M. (2006). Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *International journal of antimicrobial agents*, 27(3), 183-195.
- Gazel, D., Ekşi, F., Al-Azzawi, S., Güneş, İ., ve Turan, E. (2019). *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin heterodirencinin araştırılması. *ANKEM Derg*, 33(3), 114-20.
- Gautam, V., Singhal, L., & Ray, P. (2011). *Burkholderia cepacia* complex: Beyond pseudomonas and *Acinetobacter*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 29(1), 4-12.
- Genç, N. (2011). Hastane kökenli İmipenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında risk faktörleri, antibiyotik duyarlılığı ve mortalitenin değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi, 2011).
- Gerner-Smidt, P., Tjernberg, I., & Ursing, J. (1991). Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *Journal of clinical microbiology*, 29(2), 277-282.

- Gülmez, D. (2013). Bakterilerde saptanan yeni direnç mekanizmalarinin yansimalari. *Ankem Derg*, 27(3), 158-166.
- Gültekin, E., Uyanık, M. H., Hancı, H., Erdil, Z., Gelen, F. N., & Çelebi, S. (2014). Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM derg*, 28(3), 79-85.
- Gün, İ., ve Ekinçi, F.Y. (2009). Biyofilmler: Yüzeylerdeki mikrobiyal yaşam. *Gıda*, 34(3), 165-173.
- Gürpınar, Ö., & Köseoğlu-Eser, Ö. (2022). *Pseudomonas aeruginosa* rezistomu ve epidemik yüksek riskli klonları. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 35(2).
- Hart, C. A. (1998). Antibiotic resistance: an increasing problem?: It always has been, but there are things we can do. *Bmj*, 316(7140), 1255-1256.
- Hasdemir, U., & Söyletir, G. (2021). Kolistin duyarlılık testi için diagnostics colistin mic-strip testinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*, 35(1), 9-13.
- Hawley, J. S., Murray, C. K., & Jorgensen, J. H. (2008). Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(1), 351–352.
- Hazırolan, G., & Gür, H. (2019). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif ID Gram Negatif Bakterilerin Dağılımının ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi. *ANKEM Dergisi*, 33(2).
- Hekimoğlu, C. (2019). Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerde kolistin duyarlılığının saptanmasında sıvı mikrodilüsyon ve ticari yöntemlerin karşılaştırılması (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019).
- Herrera, M. E., Mobilia, L. N., & Posse, G. R. (2011). Sensibilidad de *Acinetobacter* a la colistina evaluada mediante los métodos de predifusión y de concentración

- inhibitoria mínima: Detección de aislamientos heterorresistentes [Comparative evaluation of the sensitivity of *Acinetobacter* to colistin, using the prediffusion and minimum inhibitory concentration methods: detection of heteroresistant isolates]. *Revista Argentina de microbiologia*, 43(2), 115–119.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243-250.
- Iraz, M., Ceylan, A., & Akkoyunlu, Y. (2012). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *Ankem Derg*, 26(2), 80-85.
- Işık, Ö. (2022). Kolistin ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında akım sitometri yöntemi ile kolistin ve meropenem kombinasyonunun in vitro etkinliğinin test edilmesi ve dama tahtası yöntemi ile karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).
- İbrahim, B., ve Heydarlou, M. M. (2020). Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç mekanizmaları ve tedavi seçenekleri. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 7(11), 28-43.
- İnce, N., Geyik, M. F., Özdemir, D., Öksüz, Ş., & Danış, A. (2014). Hastane infeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Ankem Derg*, 28(3), 94-99.
- Jayol A, Nordmann P, Andre C, Poirel L, Dubois V. Evaluation of three broth microdilution systems to determine colistin susceptibility of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1272-8

- Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S., (2021) *Pseudomonas aeruginosa*: Uyarlanabilir virölans faktörleri cephaneliğine sahip cesur bir patojen. *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi*. 2021; 22(6):3128
- Kalkan, E. (2008). Hastane infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları (Master's thesis, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Kallel, H., Bahloul, M., Hergafi, L., Akrou, M., Ketata, W., Chelly, H., ... ve Bouaziz, M. (2006). Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *International journal of antimicrobial agents*, 28(4), 366-369.
- Karadağ, E. (2022). *Acinetobacter baumannii* izolatlarında efflux pompası ve quorum sensing genlerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi, 2022).
- Karatuna, O., ve Yağcı, A. (2008). *Pseudomonas aeruginosa*'da virölans faktörleri ve quorum sensing. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 38(1), 42-51.
- Kartal, M. O., Ekinci, M. B., & Poyraz, B. (2021). Biyofilm yapısı ve önlenmesi. *Akademik gıda*, 19(3), 353-363.
- Kaye, K. S., Pogue, J. M., Tran, T. B., Nation, R. L., & Li, J. (2016). Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infectious disease clinics of North America*, 30(2), 391–414
- Kayış, U. (2019). Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. *Aydın Sağlık Dergisi*, 5(1), 1-12.
- Korten, V. (2000). Karbapenemler ve monobaktamlar. Febril nötropeni 2. mezuniyet sonrası eğitim kursu
- Kızıllarslanoğlu, M. C., Ergönül, Ö., Çetinkaya-Şardan, Y., & Akova, M. (2018). Yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter baumannii* kolonizasyonu ve infeksiyonu: risk

- faktörleri, bulaşma yolları ve bulaşma dinamikleri. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*, 31(1).
- Köksal, İ., 2014. Biyofilm oluşturan bakteri infeksiyonları. *11. Antimikrobik kemoterapi günleri*.
- Köksal, İ., Öncül, O., Korten, V., Ulusoy, S., & Ünal, S. (2012). Güncel bilgiler ışığında kolistin. *Flora Dergisi*, 17(4), 156-60.
- Küme, G., & Demirci, M. (2012). Yoğun Bakım Ünitelerindeki Hastaların Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Non-Fermantatif Gram-Negatif Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılıkları ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu İle İlişkili Risk Faktörleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(1), 37-44.
- Landman, D., Bratu, S., Kochar, S., Panwar, M., Trehan, M., Doymaz, M., & Quale, J. (2007). Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60(1), 78-82.
- Li Q, Zhou X, Yang R, Shen X, Li G, Zhang C, Li P, Li S, Xie J, Yang Y. Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) in ICUs: resistance genes, therapeutics, and prevention - a comprehensive review. *Front Public Health*. 2024 Mar 27;12:1376513. doi: 10.3389/fpubh.2024.1376513. PMID: 38601497; PMCID: PMC11004409.
- Li, J., Rayner, C. R., Nation, R. L., Deans, R., Boots, R., Widdecombe, N., ... & Lipman, J. (2005). Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(11), 4814-4815.

- Li, J., Rayner, C. R., Nation, R. L., Owen, R. J., Spelman, D., Tan, K. E., & Liolios, L. (2006). Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(9), 2946-2950.
- Lockhart, S. R., Abramson, M. A., Beekmann, S. E., Gallagher, G., Riedel, S., Diekema, D. J., ... & Doern, G. V. (2007). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *Journal of clinical microbiology*, 45(10), 3352-3359.
- Maçın, Salih et al. “Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının virulans faktörlerinin incelenmesi”. *Cukurova Medical Journal*, vol. 42, no. 2, 2017, pp. 308-13, doi:10.17826/cutf.322935.
- Matuschek, E., Åhman, J., Webster, C., & Kahlmeter, G. (2018). Antimicrobial susceptibility testing of colistin—evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(8), 865-870.
- Müderris, T., Özdemir, R., Kaya, S., Gül, S., Gökmen, A. A., & Peker, B. (2020). Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz. *Pamukkale Medical Journal*, 13(3), 695-704.
- Nazir, A., Peerzada, B. Y., & Sana, I. (2019). Spectrum of non-fermenting gram negative bacilli isolated from patients with blood stream infections in a tertiary care hospital in North India. *Int J Res Med Sci*, 7(5), 1762-1766.

- Oruç, O., Aygan, A., Çömlekcioglu, N., & Çelik, İ. S. (2022). Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profilleri. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*, 3(2), 11-19.
- Öncül, O. (2012) Kolistin: Endikasyon ve klinik kullanımı. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):12-18
- Özçelik, H. B. (2019). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarında direnç genlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması (Master's thesis, Amasya Üniversitesi, 2019).
- Özhak, B., Ögünç, D., Yıldız, E., Çolak, D., Günseren, F., & Öngüt, G. (2019). Evaluation of the BD phoenix100 system and colistin broth disk elution method for antimicrobial susceptibility testing of colistin against Gram-negative bacteria. *Mikrobiyoloji bulteni*, 53(3), 254-261.
- Özyaman, F., & Yılmaz, Ö. (2023). Effect of Different Culture Media on *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation. *Turkish Journal of Health Science and Life*, 6(3), 133-140.
- Quinn, J. P. (1998). Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clinical infectious diseases*, 27(Supplement_1), S117-S124.
- PC, S. (2004). *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other Nonfermentative Gram-negative Rods. *Manual of clinical microbiology*, 1, 749-751
- Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538-582.

- Rattanaumpawan, P., Ussavasodhi, P., Kiratisin, P., & Aswapokee, N. (2013). Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative gram-negative bacteria. *BMC infectious diseases*, 13, 167.
- Rodriguez, C. H., De Ambrosio, A., Bajuk, M., Spinozzi, M., Nastro, M., Bombicino, K., Radice, M., Gutkind, G., Vay, C., & Famiglietti, A. (2010). In vitro antimicrobials activity against endemic *Acinetobacter baumannii* multiresistant clones. *Journal of infection in developing countries*, 4(3), 164–167.
- Rojas LJ, Salim M, Cober E, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(6): 711-8.
- Saran, B., & Karahan, Z. C. (2010). Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Türk Urol Sem*, 1, 216-20.
- Schechner, V., Nobre, V., Kaye, K. S., Leshno, M., Giladi, M., Rohner, P., Harbarth, S., Anderson, D. J., Karchmer, A. W., Schwaber, M. J., & Carmeli, Y. (2009). Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected?. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(5), 580–586
- Sırıken, B., & Öz, V. (2017). *Pseudomonas aeruginosa*: Özellikleri ve quorum sensing mekanizması. *Gıda Ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*(18), 42-52.
- Srinivas, P., Hunt, L. N., Pouch, S. M., Thomas, K., Goff, D. A., Pancholi, P., Balada-Llasat, J. M., & Bauer, K. A. (2018). Detection of colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* from blood and respiratory isolates. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 91(2), 194–198.

- Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM et al: Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant gram-negative respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 2004;54(2):566-9.
- Soylamış, T. (2016). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında beta-laktamaz üretimi ve biyofilm varlığının araştırılması (Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi, 2016).
- Steinberg JP, Burd EM. (2009). Other Gram-negative and Gram-variable bacilli, “Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2. 7.baskı” kitabında s.3015-33, Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia
- Şafak, B., Tombak, Ö., & Topkaya, A. E. (2020). Kolistin antimikrobiyal duyarlılık testinin Vitek-2 ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(1), 73-78.
- Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, Aktemur A, Öksüz H, Aral M, Ateş S.(2019). Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *OTJHS*. Haziran 2019;4(2):156-169.
- Şen, P., Yula, E., Demirdal, T., Kaya, S., Nemli, S. A., & Demirci, M. (2017). Solunum yollarından izole edilen genişlemiş spektrumlu ve indüklenabilir beta-laktamaz üreten bakterilerin direnç oranları. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(4), 170-176.
- Şengül, A., Şengül, E., Barış, S. A., & Hayırlıoğlu, N. (2013). Ventilatörle ilişkili çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* pnömonisinde mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2(1), 1-6.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the

- WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 18(3), 318-327.
- Tan TY, Ng SY. Comparison of E test, Vitek and agar dilution for susceptibility testing of colistin. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13(5): 541-4.
- Tanrıverdi, Y., Çınar, C., Bilgin, K., Vural, D. G., & Birinci, A. (2020). Kolistin direncinin saptanmasında sıvı mikrodilüsyon ve otomatize sistem sonuçlarının karşılaştırılması. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(3), 297-301.
- Taşova, Y. "Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi." *Ankem Derg* 25.2 (2011): 33-44.
- Temel, A., & Eraç, B. (2019). Küresel bir tehdit: *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(3), 367-378.
- Terzi, H. A. (2016). *Pseudomonas aeruginosa* direnç mekanizmaları: aktif pompa sistemleri. *ANKEM Derg*, 30(3), 123-132.
- Tripathi, P. C., Gajbhiye, S. R., & Agrawal, G. N. (2014). Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter* spp.: An emerging nosocomial superbug. *Advanced biomedical research*, 3, 13.
- Tomaras, A. P., Dorsey, C. W., McQueary, C., & Actis, L. A. (2008). Molecular basis of *Acinetobacter* virulence and pathogenicity. *Acinetobacter molecular biology*. Norfolk, UK: Caistr Academic Pres, 265-97.
- Tuncer, S., & Akova, M. (1997). *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları. *Flora*, 1, 61-65.

- Tuzemen, N. U., Efe, K., Akalin, H., & Ozakin, C. (2019). Retrospective evaluation of colistin-resistant isolates in automated system by gradient diffusion method and broth microdilution method/otomatize sistemde kolistin direnci saptanan izolatların gradyan difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle retrospektif olarak değerlendirilmesi. *KLİMİK Journal*, 32(1), 57-62.
- Tümer, S., Kirişçi, Ö., Özkaya, E., & Çalışkan, A. (2015). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 29(3), 99-104.
- Tüzemen, N. Ü., Işık, Ö., Akça, B., & Özakin, C. (2022). Gram negatif bakterilerde modifiye sıvı disk elüsyon yöntemi ile kolistin direncinin belirlenmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 184.
- Tüzemen, N. Ü., Efe, K., Akalin, H., & Özakin, C. (2019). Otomatize sistemde kolistin direnci saptanan izolatların gradyan difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 32(1).
- Uzun, B., Güngör, S., Yurtsever, SG, Afşar, İ. ve Demirci, M. (2012). Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem Derg*, 26 (2), 55-60.
- Uzunbayır-Akel, N., Tekintaş, Y., Yılmaz, FF, Öztürk, İ., vd. (2019). Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının virülans özellikleri ve epidemiyolojik ilişkisi. *Türk Hijyen Ve Deneyisel Biyoloji Dergisi*, 76(4), 395-404.

- Uzuner N, Atmaca S, Çelik M, Kangül H, 2020. Resistance rates of *Acinetobacter baumannii* against some antibiotics: comparison of 2018 and 2006 results. *ANKEM Derg* 2020;34(3):99-104
- Vahaboğlu, H., & Akhan, S. Ç. (2002). *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2, 1608-8.
- Varışlı, A. N., Aksoy, A., Baran, I., Aksu, N. (2017). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnci. *Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 74(3), 229-236.
- Venkatasubramanyam, N. R., Easwaran, S., & Prabhakaran, N. (2024). Retrospective analysis of antimicrobial resistance trends in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Cureus*, 16(9).
- Villers, D., Espaze, E., Coste-Burel, M., Giauffret, F., Ninin, E., Nicolas, F., & Richet, H. (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Annals of internal medicine*, 129(3), 182-189.
- Walkty, A., Lagace-Wiens, P., Adam, H., Baxter, M., Karlowsky, J., Mulvey, M. R., ... & Zhanel, G. G. (2017). Antimicrobial susceptibility of 2906 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals over a period of 8 years: results of the Canadian Ward surveillance study (CANWARD), 2008–2015. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 87(1), 60-63.
- Wendel AF, Brodner AH, Wydra S, et al (2013). Genetic charecterization and the emergence of metallo -betalactamase GIM 1 in *Pseudomonas* species and *Enterobacteriaceae* during a long- term outbreak. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:5162-5165.

- Wiener-Kronish, J. P., Sakuma, T., Kudoh, I., Pittet, J. F., Frank, D., Dobbs, L., Vasil, M. L., & Matthay, M. A. (1993). Alveolar epithelial injury and pleural empyema in acute *P. aeruginosa pneumonia* in anesthetized rabbits. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 75(4), 1661–1669.
- Wilson, B. A., Salyers, A. A., Whitt, D. D., & Winkler, M. E. (2011). *Bacterial pathogenesis: a molecular approach* (No. Ed. 3, pp. xiv+-526).
- Wong, D., Nielsen, T. B., Bonomo, R. A., Pantapalangkoor, P., Luna, B., & Spellberg, B. (2017). Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical microbiology reviews*, 30(1), 409-447.
- Yalaki, Z., Meral, R., Yılmaz, A., & Gökçeoğlu, A. U. (2018). Çocuk yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter* enfeksiyonları. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 51(2), 98-103.
- Yaman, Görkem, et al. "Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo-beta-laktamaz sıklığı." *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 44.4 (2014): 139-43.
- Yau, W., Owen, R. J., Poudyal, A., Bell, J. M., Turnidge, J. D., Yu, H. H., Nation, R. L., & Li, J. (2009). Colistin hetero-resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *The Journal of infection*, 58(2), 138–144.
- Yaylı, G., & Aksoy, S. (2003). Hastane enfeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 33(1), 61-3.
- Yorgancigil, B. (1999). Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 6(2).
- Yurtsever, G. S., Altın, N. N., El, S., Çetin, F. L., Pişmişoğlu, E., & Uzun, S. (2008). Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen

Acinetobacter baumannii izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 22(3), 148-152.

Yüce, A. (2001). Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, 14(2), 41-46.

Zhao WH, Hu ZQ. Beta-lactamases identified in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Rev Microbiol*. 2010 Aug;36(3):245-58.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı
Kişisel Bilgiler
İletişim Bilgileri
Öğrenim Bilgileri
İş Deneyimi

