

TC.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr. Muhammet GÜLHAN

Çalışmanın Başlığı: Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen örneklerden izole edilen non-fermentatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/11/2013

İmza

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Dilek KILIÇ

İmza

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji A.D

Üye

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

İmza

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji A.D

Üye

Yrd. Doç. Dr. Serdar GÜL

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda emek, anlayış, bilgi ve desteğini esirgemeyen, sabırla hep yanımda olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek KILIÇ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve deneyimlerini paylaştan değerli hocalarım; Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ'a, Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU'na, Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Serdar Gül'e,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanları Eftal BÖKE, Selma BÖKE, Sadiye ZORLU, Yasin BOZER'e

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum Kırıkkale Üniversitesindeki bütün asistan arkadaşlarıma

Eşim Pınar YILDIZ GÜLHAN'a, ve tüm aileme teşekkür ederim.

Dr. Muhammet GÜLHAN

Kasım 2013

ÖZET

GÜLHAN M. Hastanemiz yatan hastalarından laboratuvarımıza gönderilen kültürlerden üreyen nonfermenter bakterilerin antibiogramlarının belirlenmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2013

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar her yaştaki hastada görülebilir. Özellikle (üriner katater, damar katateri, ventilatör gibi) prosedürlere maruz kalan diğer yönlerden sağlıklı insanlarda da görülebilir. Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar hastanın mortalitesini artırır ve yüksek maliyetlere neden olur. Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar nonfermenter bakterilerde dahil birçok mikroorganizmaya bağlı olarak gelişebilir. Nonfermenter bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir problem haline gelmişlerdir.

Gelişmekte olan ülkelerde son 20 yılda çoklu ilaca dirençli nonfermentatif bakterilerin (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*) neden olduğu enfeksiyonlar önemli bir problem haline gelmiştir. Bu mikroorganizmalar hastaneye başvuran hastalar arasında kolonizasyon ve enfeksiyonun önemli nedenleri haline gelmişlerdir. Bu mikroorganizmalar bakteremi, idrar yolu enfeksiyonumeningit gibi birçok nozokomiyal enfeksiyonda rol alırlar fakat en önemli rolleri ventilatör ilişkili pnömonidir. Bu gibi enfeksiyonların tedavisi bu grup bakterilerde birçok antibiyotik grubuna direnç bulunması nedeniyle oldukça zordur. Literatürde nonfermenterlere

bağlı nadir toplum kökenli enfeksiyonlar bildirilmesine karşın bu bakterilerin asıl rolleri nozokomial enfeksiyonlardır.

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarından korunma halen öncelikli bir konudur. Antibiyotik direncinin belirlenmesi bu öncelikler arasında yer alır ve modern mikrobiyolojinin önemli bir parçasını oluşturur. Etkif bir antibiyotik direnci surveyans çalışması ampirik antibiyotik seçimini yönlendirmede çok gerekli bir parçadır. Bu surveyans çalışmaları özellikle yoğun bakım ünitelerinde klinisyene böyle çoklu ilaca dirençli bakterilerin tedavisinde yol gösterir. Biz hastanemizde 2010-2012 yılları arasında hastanemizden elde edilen örneklerden üreyen nonfermentatif bakterilerin direnç oranlarını sunduk.

Anahtar Kelimeler: Nonfermentatif bakteriler, antibiyotik duyarlılığı.

ABSTRACT

GÜLHAN M. The antibiotic susceptibility rates of nonfermentative bacteria which isolated from hospitalized patients from our hospital. . *Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Thesis of Speciality, Kırıkkale, 2013.*

Healthcare associated infections can affect patients of all ages. Healthcare associated infections can occur in otherwise healthy individuals, especially if invasive procedures (urinary catheters, vascular catheters, ventilation systems) are used. Healthcare associated infections associated with increased costs, increase in patient mortality. Healthcare associated infections caused by a wide range of microorganisms including nonfermentative gram negative rods. Nonfermentative bacteria has become a major problem in intensive care units.

In developing countries healthcare associated infections caused by multidrug resistance nonfermentative gram negative rods (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*) has proved to be a particular problem over the last 20 years. These pathogens play a significant role in the colonization and infection of patients admitted to hospitals. These pathogens can cause a wide spectrum nosocomial infections including bacteremia, urinary tract infections, meningitis, but their predominant role is as agents of ventilator associated pneumonia. Such infections are often difficult to treat because of widespread resistance of these bacteria to the major groups of antibiotics. Although some rare cases of community acquired infections caused by nonfermentative bacteria have been reported, the primary pathogenic role of these bacteria is nosocomial infections.

Preventing healthcare associated infections remains a priority. Antimicrobial resistance surveillance is one of the important parts of "modern microbiology" and as a part of these priority. An effective surveillance is essential for empirical antibiotic choice. Antimicrobial resistance surveillance leads to the clinician how to treat these multidrug resistance bacteria especially intensive care unit patients. We presented the antimicrobial resistance rates of our hospital between 2010-2012 of nonfermentative bacteria

Keywords: Nonfermentative bacteria, antibiotic susceptibility.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Pseudomonas</i> Türleri ve <i>P. aeruginosa</i>	4
2.1.1. <i>P. aeruginosa</i> 'nın virulans faktörleri.....	6
2.1.2. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Epidemiyolojisi.....	9
2.1.3. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Neden Olduğu Hastalıklar.....	9
2.1.3. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Tedavisi.....	13
2.2. <i>Acinetobacter</i> Türleri ve <i>A. baumannii</i>	16
2.2.1. <i>A. baumannii</i> 'nin virulans faktörleri.....	18
2.2.2. <i>A. baumannii</i> 'nin Epidemiyolojisi.....	19
2.2.3. <i>A. baumannii</i> 'nin Neden Olduğu Hastalıklar.....	20
2.2.3. <i>A. baumannii</i> 'nin Tedavisi.....	22
2.3. <i>S.maltophilia</i> ve <i>B.cepacia complex</i>	23
2.3.1. <i>S.maltophilia</i> ve <i>B.cepacia complex</i> virulans faktörleri.....	24
2.3.2. <i>S.maltophilia</i> ve <i>B.cepacia complex</i> Klinik Prezantasyon.....	30
2.3.2.1. <i>S.maltophilia</i>	30
2.3.2.2. <i>B.cepacia complex</i>	31
2.3.3. <i>S.maltophilia</i> ve <i>B.cepacia complex</i> Enfeksiyonlarında Tedavi.....	32
2.3.3.1. <i>S.maltophilia</i>	32
2.3.3.2. <i>B.cepacia complex</i>	32
2.4. Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları.....	34
2.4.1. Betalaktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	39
2.4.2. Aminoglikozitlere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	45

2.4.3. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	46
2.4.4. Makrolid, Linkozamid, Streptograminlere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	46
2.4.5. Kloramfenikole Karşı Direnç Mekanizmaları.....	47
2.4.6. Sülfonamidlere ve Trimetoprime Karşı Direnç Mekanizmaları.....	47
2.4.7. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları.....	48
2.4.8. Glikopeptitlere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	48
2.4.9. Rifampine Karşı Direnç Mekanizmaları.....	48
2.4.10. Tigesikline Karşı Direnç Mekanizmaları.....	49
2.4.11. Kolistine Karşı Direnç Mekanizmaları.....	49
GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1 Etik Kurul Onayı.....	52
BULGULAR.....	52
TARTIŞMA.....	66
SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR.....	76

KISALTMALAR

AB	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
PA	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PL	: <i>Pseudomonas luteola</i>
AL	: <i>Acinetobacter lwoffii</i>
AX	: <i>Achromobacter xylosoxidans</i>
AU	: <i>Acinetobacter ursingii</i>
AH	: <i>Aeromonas hydrophila</i>
AD	: <i>Achromobacter denitrificans</i>
PO	: <i>Pseudomonas oryzihabitans</i>
PP	: <i>Pseudomonas putida</i>
Bcc	: <i>Burkholderia cepacia complex</i>
SP	: <i>Sphingomonas paucimobilis</i>
TZP	: Piperazilin tazobaktam
KOL	: Kolistin
MER	: Meropenem
IPM	: İmipenem
ERT	: Ertapenem
SXT	: Trimetoprim sülfametaksazol
AK	: Amikasin
GEN	: Gentamisin
SEF	: Seftriakson

CİP :Siprofloksasin
TEI :Teikoplanin
VAN :Vankomisin
TGC :Tigesiklin
LEV :Levofloksasin
SZD :Seftazidim
LIN :Linezolid
RIF :Rifampin
CES :Sefaperazon sülbaktam
MET :Metranidazol
MOK :Moksifloksasin
SEFUROK:Sefuroksim aksetil
FLU :Flukonazol
KLAR :Klaritromisin
SED :Sedimantasyon
CRP :C-reaktif protein

ŞEKİLLER

Şekil 1: Örneklerin bölümlere göre dağılımı.....	54
Şekil 2: Örneklerden üreyen bakterilerin sayılarının dağılımı.....	55
Şekil 3: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> için direnç oranları.....	60
Şekil 4: <i>A. baumannii</i> için direnç oranları.....	60
Şekil 5: <i>P. aeruginosa</i> ve <i>A. baumannii</i> bakterilerinin izole edildiği yerlerin dağılımı.....	65

TABLULAR

Tablo 1: Bazı Gram negatif bakterilerin doğal dirençli olduğu antibiyotikler	35
Tablo 2: Örneklerin bölümlere göre dağılımı.....	53
Tablo 3: Örneklerden üreyen bakterilerin sayıları.....	54
Tablo 4: Enfeksiyon tanısı alan 76 hastanın enfeksiyon tanı sayıları.....	56
Tablo 5: Elde edilen bakterilerin direnç oranlarına göre dağılımı.....	58
Tablo 6: Elde edilen bakterilerin direnç oranlarının yüzde olarak dağılımı.....	59
Tablo 7: Bakterilere göre hastaların antibiyotik kullanımı.....	61
Tablo 8: Bakterilere göre hastaların antibiyotik kullanımı.....	62
Tablo 9: Bakterilere göre hastaların başlangıç ve bitiş WBC, Sedimantasyon, CRP değerleri.....	63
Tablo 10: Bakterilere göre hastaların başlangıç ve bitiş WBC, sedimantasyon, CRP değerleri.....	64
Tablo 11: <i>P. aeruginosa</i> ve <i>A. baumannii</i> bakterilerinin izole edildiği yerler.....	65

1. GİRİŞ

Günümüzde hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının önemi giderek artmaktadır. Tıp teknolojisindeki gelişmeler ve buna bağlı olarak yoğun bakımların gelişmesi ile hospitalize edilen hasta sayısında artış görülmektedir. Gelişmelerle birlikte altta yatan hastalıkları olan bağışıklık sistemi baskılanmış mortalitesi yüksek hastaların takipleri daha fazla yapılmaktadır. Komplike hastaların takiplerinin artması, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan ve önemli bir ekonomik sorun haline gelen hastane enfeksiyonlarının artışını ve dikkatlerin bu nokta üzerine toplanmasını da beraberinde getirmiştir.

CDC verilerine göre Amerika'da yılda yaklaşık 1,7 milyon insanda hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyon geliştiğini ve bunların 90000'inin öldüğünü öngörmektedir. Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonların Amerika'ya yıllık maliyetinin 25 milyar dolardan fazla olduğu düşünülmektedir (1). Hastane enfeksiyonu yatan hastaların % 5-15'inde görülmektedir (2).

Neidell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada duyarlı ve dirençli suşları maliyet açısından karşılaştırmışlar ve dirençli suşların anlamlı olarak daha fazla maliyete neden olduğunu bildirmişler (3).

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının önlenmesi artık bir politika haline gelmiştir. Her hastanenin kendi iç hastane enfeksiyonu önleme önlemlerini oluşturması gerektiğini bildirilmektedir. Bu önlemler el hijyeni gibi kişisel önlemlerden tüm hastaneyi ilgilendiren eğitim programlarına, kadar geniş bir yelpazede birçok önlemi kapsamaktadır (4). Bu önlemlerden biri de hastanede gelişmiş enfeksiyonların neden olduğu mikroorganizmaların belirlenmesidir. Mikroorganizmaların belirlenmesi, hastane florasının bilinmesi, oluşabilecek

enfeksiyonlara karşı ampirik antibiyotik seçimi, salgınların belirlenmesi, koruma önlemlerinin denetimi gibi konularda sağlık personeline yardımcı olur.

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında nonfermentatif gram negatif bakteriler önemli yer tutmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu grupta yer alan, ciddi hastane enfeksiyonlarına yol açabilen ve ciddi antibiyotik direnç problemi oluşturan bakterilerden ikisi *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu çalışmada, belirlenen zaman zarfında üretebildiğimiz diğer bakteriler *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Achromobacter denitrificans*, *Pseudomonas putida*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter lwoffii*, *Pseudomonas luteola*, *Acinetobacter ursingii*, *Pseudomonas oryzae*, *Aeromonas hydrophila* idi. Fakat bu bakterilerden sınırlı sayıda üretebildiği için bu çalışmada özellikle ilk iki bakteri üzerinde duruldu.

Acinetobacter cinsi bakteriler hastane enfeksiyonlarında önemli bir yer tutmaktadır (5). *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sıklığı yoğun bakım hastalarında giderek artmaktadır (6). Ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri, ciddi antibiyotik direnci nedeniyle hastane enfeksiyonlarında sık olarak saptanmaktadır (5,7). *Acinetobacter* türleri hastane ortamında uzun süre canlılığını korur ve toprak, su, yiyecek gibi maddelerden izole edilebilir. Sağlıklı kişilerin florasında bulunabildiği gibi hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda kolonizasyon da yapabilirler (8, 9).

A. baumannii hastane kaynaklı enfeksiyonlardan en sık izole edilen *Acinetobacter* türü'dür (10-12). *A. johnsonii*, *A. lwoffii* ve *A. radioresistens* gibi diğer

türler normal deride orofarinks ve vajina florasında bulunabilir (13). *A. baumannii* enfeksiyonları direnç sorunu nedeniyle tedavisi en güç olanlardan birisi haline gelmiştir (14, 15).

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarına neden olan diğer önemli bakteri grubu ise *Pseudomonas*'lardır. Bu grupta *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. maltophilia*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Comamonas testosteroni*, *Aeromonas hydrophila* gibi bakteriler bulunmaktadır. Bu grubun en önemlisi üyesi *P. aeruginosa*'dır. Bu bakteriler hastane florasında endemik olarak bulunabilirler, tedavide kullanılan aletler ve sıvılardan izole edilebilirler (16). *P. aeruginosa* üreyebilmesi için minimal şartların yeterli olması, birçok virulans faktörü ve doğal direnç mekanizması içermesi nedeniyle oldukça önemli bir bakteridir (17). *Pseudomonas* türleri yoğun bakımlarda, yanık ünitelerinde, mekanik ventilatörlerde, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde, hatta dezenfeksiyon sıvılarında oluşturduğu biyofilmler içerisinde üreyerek kolonize olabilir ve bu durum invaziv enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur (18, 19, 21). *Pseudomonas* türleri hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının %10-25'inden sorumlu tutulmaktadır (20).

Bu çalışmada empirik tedavi başlanmasında yardımcı olmak amacıyla laboratuvarımızda üreyen nonfermenter bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, ait oldukları servisleri ve ait olduğu hastaların durumları incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Nonfermenter bakteriler iki guruba ayrılır. Havasız ortamlarda her iki grupta glikozu parçalayamaz. Havalı ortamda ise bir kısmı glukozu çok az bir miktar parçalayabilir (oksidatif), bir kısmı ise hiç parçalayamaz (nonoksidatif).

2.1. *Pseudomonas* Türleri ve *P. aeruginosa*

İnsanlarda hastalık yapıcı özellikte birçok *Pseudomonas* cinsi bakteri türü bulunmaktadır. Bunlar içinde en önemlisi *P. aeruginosa*'dır *P. aeruginosa* çevrede, toprakta ve suda yaygın olarak bulunur. Birçok ortamda kolayca yaşayabilir çünkü yaşamını sürdürebilmesi için oldukça kısıtlı besin maddesi yeterlidir. Fırsatçı bir patojendir. İlk kez 1850'de cerrahi yaralarda mavi yeşil renk değişikliği yaptığında Sedillot tarafından farkedilmiştir. Sedillot fark ettiği bu bakteriyi *Bacillus pyocyaneus* ve daha sonra *Pseudomonas pyocyanea* olarak adlandırılmıştır. 1862'de Lucke tarafından piyosiyenin izolasyonu yapılmıştır (22). İlk kez 1882'de izole edilmiştir. Fransız eczacı Carle Gessard, Pasteur'ün kullandığı kültür yöntemlerini yara örneklerindeki mavi ve yeşil pigment bulunan ortama uygulamış ve saf kültür halinde *P. aeruginosa*'yı izole etmiştir. 1886 yılında Finkelstein, 1889 yılında da Brill ve Libman *P. aeruginosa*'yı enfeksiyon etkeni olarak üretmişlerdir. *P. aeruginosa* Hitschman ve Kreibich tarafından 1897'de, Frenkel tarafından 1917'de Osler tarafından 1925'de patojen olarak tanımlanmışlardır (22, 23). *P. aeruginosa* 19. yüzyılda hemen hemen tüm anatomik bölgelerden enfeksiyon etkeni olarak üretilmiştir. Palleroni ve arkadaşları 1973 yılında rRNA-DNA dizilim benzerliklerine göre pseudomonaslar beş gruba ayrılmıştır (25, 26). 1980'lerden sonra hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir yer tutmaya başlamıştır (24).

P. aeruginosa Gram negatif, oksidaz pozitif, sporsuz, düz veya hafif kıvrık, 1,5-3 µm boyunda, 0,5-0,8 µm genişliğinde kenarları düzensiz ve *Pseudomonadaceae* ailesi içinde yer alan patojen türdür. Kirpikli ve polar flagella ile hareketli, oksidaz pozitif, zorunlu aéropturlar. Çoğu izolatlar rutinde kullanılan bütün besiyerlerinde, ürer kanlı agarda beta hemolitiktir ve tipik yeşil parlaklık oluşturur. Optimal 30-37°C'de ve hafif alkali ortamda kolayca ürerler. Kùltürlerde piyosiyenin adı verilen pigmenti üretmesi ve florasana oluşturması en önemli özelliklerinden biridir. Piyosiyenin dışında bakteri piyorubin (kırmızı pigment yapan), piyomelanin (siyah pigment yapan), veya piyoverdin (sarı-yeşil ya da yeşil-kahverengi pigment yapan) gibi pigmentleri içerebilir. *P. aeruginosa*'nın piyosiyenin ve piyoverdin pigmentlerini içeren bakteri suşları kùltürde yeşil-mavi koloniler oluşturur. Alginate içeren koloniler mukoid görünürler. *P. aeruginosa*'nın iki protein adezini vardır ve sahip olduğu bu piluslar ve tutunucu hücre yüzeyi yapıları epitel hücrelerine tutunmayı sağlar. Isıya duyarlı ve dirençli iki hemolizini vardır; ısıya duyarlı olan, fosfolipaz C olarak adlandırılan bir proteindir, diğeri ısıya dayanıklı bir glikolipittir. Lipit A endotoksini *P. aeruginosa*'nın biyolojik etkisini düzenler. Ekzotoksin A ise hücre dışı bir enzimdir ve elongasyon faktör 2'yi (EF2) inaktive eder ve protein sentezini durdurur (27). *P. aeruginosa*'nın kùltürde aromatik bir meyve kokusu oluşturur ve bu bakteri için karakteristiktir. Bunun nedeni 2-aminosetofenon'dur. Karbonhidratları fermente etmez. Oksidasyon yoluyla glikoz ve ksilozu parçalar fakat maltoza etkisizdir. Tanıda kullanılan biyokimyasal testler L-arjinin dihidrolaz üretiminin pozitif olması, jelatini hidrolize etmesi, L-lizin dekarboksilaz ve L-ornitin dekarboksilaz negatif olması, indol negatif, H₂S oluşturmaması, nitrattan gaz oluşturması, metil kırmızısı ve Voges Proskauer testlerinin negatif olması üre testinin

negatif olması, sitrat testinin pozitif olması, tri sugar iron-(TSI) besiyerinde üremesinin negatif olması gibi özellikleri kullanılabilir (28-30).

P. aeruginosa fırsatçı bir mikroorganizmadır, sağlıklı insanlarda nadiren hastalığa neden olur. Konak savunmasının bozulduğu, nötropeni, hipogammaglobulinemi, kompleman eksikliği gibi bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar, yanık, kemoterapi kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, üriner veya damar içi kateter gibi yabancı madde mevcudiyeti, endotrakeal entübasyon, gibi durumlarda enfeksiyona neden olabilir (28). Enfeksiyon üç aşamada oluşur; kolonizasyon, invazyon ve sistemik yayılım. Virülans faktörleri, konağın immun direnci ve fiziksel savunma mekanizmaları, kolonize olan bakterilerin yayılımında önemli yer tutar. Kolonizasyon aşamasında kalıp, enfeksiyona ilerlemeyebilir, ya da sistemik enfeksiyona kadar ilerleyebilir (23, 31).

2.1.1. *P. aeruginosa*'nın Virülans Faktörleri

Polisakkarid kapsül: *P. aeruginosa* kökenleri, bazı şartlarda polisakkarit yapıda kapsül benzeri yapılar oluşturur. Bu yapılar glikokaliks, ekzopolisakkarit ya da aljinat olarak da adlandırılır. Kapsül benzeri bu yapı tekrar eden yapılar şeklinde, aljinatla sonlanan, mannuronik asit ve glukuronik asitten meydana gelen yapılardır. Bu karbonhidrat yapı bakterinin etrafını sarar ve bir matriks olarak şekillenir. Bakterinin mukosilyer aktiviteden, fagositik hücrelerden, antikorlar ve kompleman gibi konak savunmasından kaçmasında yardımcı olur. Kistik fibrozlu hastalardan elde edilen örneklerde genelde mukoid kökenler izole edilir. Ayrıca aljinat, *P. aeruginosa* tedavisinde kullanılan ve önemli bir yer tutan aminoglikozidlerin bakterisid etkisini engeller (27, 32, 33). Ekzopolisakkaritler, biyofilm özelliği gösterir ve bakteriyi deterjanlara ve antibiyotiklere karşı dirençli hale getirirler.

Ayrıca biyofilm bakteriyi yalnızca dış ortamdan korumakla kalmaz, aynı zamanda genetik özelliklerinin korunmasında ve genetik bilgi değişiminde de görev alır (34).

Endotoksin: Lipopolisakkarit yapısındadır. Araşidonik asid metabolitlerinin üretimini artırır. Ateş, şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve metabolik değişikliklerden sorumludur. Bu değişikliklerle karakterize septik şok sendromuna neden olur (27, 32).

Pili ve Fimbrialar: Piluslar ve hücreye tutunucu yapıları (pilus dışı adezinler) olmak üzere iki adet protein yapıda adezini vardır. *P. aeruginosa* bu yapılar sayesinde epitel hücrelerine tutunur. Pilusların çeşitli yöntemlerle saflaştırılması ve ya bu yapılara karşı gelişen antikorlar epitele adezyonunun engellenmesine yol açar. Piluslar siyalik asit içermeyen gangliozid reseptörlere (asialo GM-1) tutunur. *P. aeruginosa* ürettiği nöraminidaz ile gangliozidlerdeki siyalik asit kalıntılarını kaldırır. Bu da pilusların tutunması için daha uygun bölgeler oluşturur. *P. aeruginosa*, pilusları ile musine tutunamaz fakat pilusları sayesinde epitel hücrelerine tutunur. Pilus dışı adezinlerin bir bölümü ise hem epitele hem musine tutunmayı sağlayabilir. (27, 32, 33).

Nörominidaz: Pseudomonaslar öncelikli olarak siyalik asidin olmadığı gangliosid reseptörlerine bağlanırlar. Nöraminidaz da siyalik asidin uzaklaştırılmasından sorumludur. Böylece pilinin GM-1 reseptörlerine bağlanmasını kolaylaştırmış olur (32).

Ekzotoksin A (Lipid A): *P. aeruginosa*'nın en önemli virulans faktörüdür. Hücre dışında ve 613 aminoasitten oluşan enzim yapıda bir moleküldür. Adenozin difosfat (ADP) riboziltransferaz içerir. Klinik izolatlar tarafından üretilen difteri toksini benzeri bir toksindir. ADP-ribozil transferaz özelliği ile elongasyon faktör 2 (EF 2)'yi inhibe eder. Bu da protein sentezi inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olur (35).

Ekzotoksin A salgılamayan suşlar, daha hafif şiddette hasara neden olmaktadır (32, 38).

Lokal doku hasarı ve invazyondan sorumludur (39). Konak savunmasını süprese ettiğinde belirtilmiştir (38).

Enterotoksin: Diyareye yol açar (32).

Piyosiyenin: Solunum yollarında bulunan siliyer hücrelerin fonksiyonlarını bozar. Toksik serbest radikalleri ortaya çıkararak doku hasarında artışa neden olur. Akciğerde oksidatif ve nötrofil bağlantılı hasara yol açar (31, 38).

Ekzoenzim S-T (ExoS): Ekzotoksin A'ya benzer şekilde sitotoksik etkisi mevcuttur. İki aktif bölge içerir. Patolojik aktiviteden asıl sorumlu olan ADP riboziltransferaz zincirdir. (40). Guanozin trifosfat bağlayan proteinleri ribolize eder. Ekzoenzim S, *P. aeruginosa*'nın bakteriyel sitozolden konakçı hücre sitoplazmasının içine doğrudan hücre teması yolu ile sunulur (39). Bakterilerin yayılmasını ve invazyonunu kolaylaştırır, enflamasyon yanıtını düzenler ve bazı suşlarda güçlü nekrotik etkisi vardır. Yanık yaralarında ve pnömonilerde enfeksiyon oluşmasına neden olur (32).

Ekstrasellüler proteazlar (Elastaz-alkalin proteaz): Elastaz enzimi elastin içerir ve doku hasarına neden olur. Komplemanın parçalanmasına, interferon gamma ve tümör nekrotizan faktör (TNF)'nin inhibisyonuna ve immunglobulin yıkımına neden olur. Akciğer parankim hasarına ve pseudomonas sepsisinde görülen ektima gangrenozuma yol açar. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Yayılıma yardımcı olur. Alkalin proteaz proteinleri sindirme özelliği olan, doku nekrozuna neden olan bir enzimdir. Alkalin proteazın antikoagülan etkisi vardır, çok sayıda sitokini inaktive eder. Her ikisinde deri, akciğer ve kornea'da nekrozlara neden olabilir (32, 41, 42).

Hemoliziner: *P. aeruginosa*'nın iki hemolizininin biri ısıya duyarlı fosfolipaz C biri de ısıya dayanıklı bir glikopeptid olan rhamnolipiddir. Fosfolipaz C fosfatidilkolini parçalar, atelektaziye neden olur. Rhamnolipid mukosilyer aktiviteyi baskılar. Silyer aktivitenin azalması sonucu alt solunum yollarında enfeksiyon oluşması kolaylaşır. (32, 42). Lipidleri ve lestini parçalayıp doku invazyonunu kolaylaştırırlar. Hemolizininin de nekroz yapabildikleri gösterilmiştir (38).

Sitotoksin (lökosidin): Lökosit fonksiyonlarını bozar, deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda pulmoner mikrovasküler hasara neden oldukları gösterilmiştir. (32, 42).

2.1.2. *P. aeruginosa*'nın Epidemiyolojisi

P. aeruginosa distile suda bile yaşayabilecek kadar minimal besin maddesi olan ortamda bile çoğalabilir. Sıcaklık da dâhil farklı fiziksel şartlara uyum sağlayabilir. Nemli ortamlarda da üreyebilir, insanda perine, aksilla gibi nemli ortamlarda yaşayabilir. Pişmemiş sebzeler, hastane atıkları hatta hasta odalarındaki çiçekler bile *P. aeruginosa* endemileri için kaynak olabilir (43). Hastanede birçok ortamda kolonize olup enfeksiyonlara neden olabilir. Mekanik ventilatörler, endoskopi cihazları, infüzyon cihazları, kataterler, lavabolar, duşlar, temizlik solüsyonları kolonize olabileceği kaynaklardan bazılarıdır (38). Fırsatçı patojendir ve genelde hastane enfeksiyonlarına neden olur. Deride, burunda, boğazda, dışkıda bulunabilir. Özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere yanık ünitelerinde, mekanik ventilatörlere bağlı hastalarda, kemoterapi alan uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan birimlerde daha fazla kolonize olur (19, 44).

2.1.3. *P. aeruginosa*'nın Neden Olduğu Hastalıklar

P. aeruginosa, sık rastlanan bir insan saprofitidir ve immün sistem yetersizliği olan insanlarda nadiren hastalığa neden olur. *P. aeruginosa* enfeksiyonu üç aşamada gerçekleşir: kolonizasyon, invazyon ve sistemik yayılım. Birçok virülans faktörünün bulunması, konağın immün durumu ve fiziksel savunma mekanizmaları arasındaki dengeye göre enfeksiyon ilerlemeyip, kolonizasyon aşamasında kalabilir ya da sistemik enfeksiyona kadar ilerleyebilir (23, 32). *P. aeruginosa*'nın neden olduğu hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

1. Endokardit
2. Solunum sistemi enfeksiyonları
3. Bakteremi
4. Santral sinir sistemi enfeksiyonları
5. Kulak enfeksiyonları
6. Göz enfeksiyonları
7. Kemik eklem enfeksiyonları
8. Üriner sistem enfeksiyonları
9. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
10. Deri yumuşak doku enfeksiyonları
11. AIDS ile ilişkili enfeksiyonlar

Endokardit: Doğal kapağı olan ve intravenöz ilaç kullananlarda, ve protez kapağı olanlarda infektif endokardite neden olur (45-48). Amerika'da (ABD' de) yapılan bir çalışmada *P. aeruginosa*'nın neden olduğu endokardit vakalarının %90'ından fazlasının ilaç bağımlısı hastalar olduğunu ortaya koymuştur (49).

Tedaviye yüksek doz aminoglikozit + antipseudomonal penisilin ile başlanabilir. Sol kapak tutulumunda cerrahi düşünülmelidir (50,51).

Solunum sistemi infeksiyonları: Kistik fibrozis gibi solunum yolu bozuklukları veya sistemik bağışıklık sistemi bozuklukları olan kişilerde akut ve hayati tehdit eden pnömoniye neden olabilir. *P. aeruginosa*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan, mekanik ventilatöre bağlanan ve daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda ciddi pnömoni yapabilir. *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoninin mortalitesi yüksektir. Toplum kökenli pnömonilere neden olduyorsa, hastaların kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis gibi altta yatan ciddi bir hastalığı vardır. Kistik fibroziste solunum yolunda anormal sekresyonların olması ve opsonizasyon, fagositoz bozukluğu ve bakterisidal mekanizmaların bozukluğu nedeniyle pseudomonasa bağlı pnömoni riski artmıştır (48, 52). *P. aeruginosa* iki şekilde enfeksiyona neden olur. Primer (nonbakteremik) pnömoniler genelde altta yatan hastalığı olanlarda, bakteremik pnömoniler ise genelde kemoterapi almış nütropenik hastalarda görülür. Posteroanterior akciğer filminde diffüz bronkopnömoni, bilateral nodüler infiltrasyonlar görülür. Mikroabselere, alveolar septal nekroza, fokal hemorajilere neden olabilir (53,54).

Bakteremi: *P. aeruginosa* hastane kaynaklı bakteremilerde karşımıza çıkan en sık bakterilerden biridir. Bakteremiler ağır ve özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda yüksek mortalite ile seyrederek (18, 38, 55). *P. aeruginosa* bakteremisi için predispozan bazı faktörler vardır. Bunlardan bazıları hastalarda hematolojik malignite varlığı, çeşitli immünglobulin eksiklikleri, nütropeni, diabet, organ transplantasyonu ve sonrasındaki immun supresyon, hipokomplementemi, ağır yanıklar, yaygın dermatitler ve ARDS (erişkin solunum stres sendromu) dir. Ektima gangrenozum *P. aeruginosa* bakteriyemisi için ayırt edicidir (48).

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları: Genellikle immun sistemi baskılı hastalarda ve lokal savunma mekanizmalarının çeşitli nedenlerle bozulduğu durumlarda gelişir. *P. aeruginosa*, santral sinir sistemine üç yoldan girer. Birincisi; malign eksternal otit veya sinuzit gibi lokal bir odaktan direk yayılımla, ikincisi; kafa travmaları ve cerrahi sırasında direkt inokulasyon yoluyla, üçüncüsü; endokardit gibi bir odaktan hematojen yayılım ile. menenjit ya da beyin absesine neden olabilir (48).

Kulak Enfeksiyonları: *P. aeruginosa*, nadir olarak sağlıklı insanların kulağında da bulunabilir. Yaralanma, maserasyon, inflamasyon ve nem gibi durumlar varsa dış kulak yoluna yerleşebilir. Akut otit gibi enfeksiyonlara ya da malign eksternal otit gibi kronik enfeksiyonlara da neden olabilir. Malign eksternal otit ağırlıklı olarak diyabetik ileri yaştaki kişilerde, bazen de uzun süreli küçük damar hastalığı gibi hastalığı olanlarda görülür. *P. aeruginosa*, kronik süpüratif otiti olan çocuk ve yetişkinlerin orta ve dış kulak yolundan sıklıkla izole edilebilir (30).

Göz Enfeksiyonları: *P. aeruginosa*, bakteriyel keratit hastalarından en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir. Endoftalmit, oftalmia neonatarum, skleral apse ve orbital sellülit, blefarokonjonktivit, gibi diğer göz hastalıklarına neden olabilir. Kontakt lens kullanan, önceden göze radyasyon alan, yoğun bakımda yatan ve ARDS hastalarında keratite neden olabilir. (48).

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları: Enfeksiyon doğrudan yumuşak dokudan yayılımla kemik ve eklemlerde başlayabilir ya da hematojen yolla yayılım olur. Hematojen yayılım ilaç bağımlılarında daha sık görülür. İlaç bağımlılarında gelişen enfeksiyonlar genellikle üriner ve pelvik kaynaklıdır. Delici travma, cerrahi girişimler ve yumuşak doku enfeksiyonları ile birlikte *P. aeruginosa* kemik ve eklem enfeksiyonlarına neden olabilir (41-44).

Üriner Sistem Enfeksiyonları: *P. aeruginosa*'nın neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları genelde kateterizasyon veya cerrahi girişime bağlı olarak gelişir. Genellikle hastane kökenli ve iyatrojeniktir. Bunun dışında başka bir odaktan bakteriyemi sonucu da gelişebilir (47).

Gastrointestinal Enfeksiyonlar: *P. aeruginosa* gastrointestinal yolun herhangi bir yerinde enfeksiyon yapabilir. En sık yenidoğanlarda, hematolojik malignitesi olanlarda ve kemoterapiye sekonder nötropeni gelişen hastalarda ortaya çıkar. Çocuklarda orta şiddette diyare yapabilirken, bebeklerde daha ağır tablolara, öldürücü nekrozlu enterokolite neden olabilir (44).

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları: *P. aeruginosa* özellikle yanık, travma ve dermatit gibi hastalıkların varlığında enfeksiyonlara neden olabilir. Lokal veya yaygın enfeksiyona neden olabilir. Mavi-yeşil akıntı ve ekşi meyve kokusu öncelikli olarak pseudomonas enfeksiyonunu akla getirir (45-48). Deride ektima gangrenozum, subkütan nodüller, abse, sellülit, veziküler ve nekrotizan fasiit gibi geniş bir enfeksiyon yelpazesi mevcuttur (48).

2.1.4. *P. aeruginosa*'nın Tedavisi

P. aeruginosa'nın tedavisi için tekli ya da kombinasyon şeklinde kullanılacak birçok empirik tedavi seçeneği bulunmaktadır. Etken üretildikten sonra antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tedavi modifiye edilmelidir. Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarda genelde kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir.

Bakteremide antipseudomonal β -laktam tek ya da aminoglikozitle kombinasyonu kullanılabilir (56).

Birçok enfeksiyon uzmanı *P. aeruginosa* tedavisinin sorgusuz kombinasyon olduğunu söylese de IDSA kılavuzlarında empirik monoterapi tedavisinin kombinasyon kadar etkili olduğunu belirtmiştir (57). Sefepim, seftazidim, meropenem, imipenem, piperasilin tazobaktam, aztroneam kullanılabilir. Bunlara amikasin eklenmesi düşünülebilir. Bakteremi için belirtilen bir süre yoktur. Nötropenik hastalar için nötropeniden çıkana kadar devam edilmelidir. Nötropenik olmayan basit bakteremilerde tedavi kısa tutulmalıdır. Kompleks bakteremilerde tedavi süresi uzun tutulmalıdır.

Pnömoni tedavisi bakteremiye benzer. İn hale aminoglikozit düşünülebilir. Tobramisin inhale aminoglikozit tercihi olabilir (58,59). Osteomyelitte tedavide tek başına bir β -laktam ya da siprofloksasin kullanılabilir (60,61,62). Vertebra hastalıklarında aminoglikozitler kombinasyonda kullanılabilir (63).

Kemik enfeksiyonlarında henüz kombine tedavinin gerekliliğini ortaya koymuş bir klinik çalışma yoktur. Fakat altta endokardit gibi bir hastalık varsa monoterapi bile verilse tedavi süresi uzayabilir. Hasta eğer monoterapiye cevap vermezse aminoglikozit gibi bir antibiyotik tedaviye eklenebilir. Akut osteomyelitte tedavi genelde 4-6 haftadır fakat ayak enfekte ise tedavi uzayabilir. Birçok yayında 6 aydan uzun tedavi önerilmektedir (64). Kronik osteomyelitin asıl tedavisi cerrahidir. Kinolonlar tek ya da kombine olarak kullanılabilir. Kinolon direnci varsa tedaviye β -laktam ve aminoglikozit ile başlandıktan 2 hafta sonra tek β -laktam ile devam edilebilir. Tedavi süresi 4-6 aya kadar uzar (64).

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında Sefepim, seftazidim, meropenem, aztroneam, siprofloksasin kullanılabilir. Tedavi en az 2 hafta olmalıdır. Tedavide intrakranial ya da intratekal aminoglikozitler düşünülebilir. (65-68).

Göz enfeksiyonlarında en çok kullanılan antibiyotik seftazidimdir (69).

Kulak enfeksiyonlarında seftazidim ve siprofloksasin kullanılmıştır. ikisinin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Tedavi süresi için net bir veri yoktur. Tedaviden 1 yıl sonra bile relaps görülen vakalar bildirilmiştir (70-72).

İdrar yolu enfeksiyonlarında antipseudomonal β -laktam, siprofloksasin, levofloksasin, aminoglikozitler ve doksisisiklin kullanılabilir. Tedavi 7-10 gün, eğer piyelonefrit varsa 14 gün olmalıdır. (73)

Endokarditte kombine tedavi kullanılmalıdır. β -laktam, aminoglikozitler, rifampin kombinasyonu başarısız bazı tedavilerde kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır. Meropenem ve tobramisın kombinasyonunu kullanıp başarılı olan çalışmalar bildirilmiştir (74). Siprofloksasin uzun dönem baskılama tedavisi olarak kullanılmış ve başarılı olmuştur (75). Endokardit tedavisinde mutlaka kombinasyon tedavileri tercih edilmelidir. Sefepim kullanımı hakkında henüz yeterli veri yoktur.

Nötropenik hastalar için IDSA'nın önerileri daha önce verilen tedavilere benzer şekildedir. Antipseudomonal penisilinler tek ya da aminoglikozitle birlikte başlanabilir (76).

Karbenisilinin girişinden sonra antipseudomonal ilaç gelişiminde yaşanan gelişmeler, 4. kuşak sefalosporinlerden sefepim, meropenimin piyasaya girmesiyle durdurulmuştu. Doripenem eski karbapenemlere karşı oluşan dirence daha az duyarlıdır ve genelde imipenem dirençli suşlarda etkindir (77). Her ne kadar karbapenemlerle birlikte birçok değişik ve etkili antibiyotiklerin varlığı tedavi yönetiminde belirli bir güven oluştursada tüm dünyada görülen çoklu dirençli *P. aeruginosa* suşlarının ortaya çıkmasıyla bu durum değişmiştir (78-81).

P. aeruginosa artık multiple genetik kökenli, diğerlerinden bağımsız ya da uyumlu hareket edebilen direnç mekanizmalarını birarada taşımaktadır (82).

Bu grupta en geniş yer tutan grup 1 β -laktamaz ve OXA, PER, IMP, GES ve VIM gibi genlerin dahil olduğu geniş spektrumlu beta laktamazlardır (GSBL) ve bunların bir kısmında karbapenem direncine de rastlanabilir. Bu enzimlerle, mutasyon sonucu oluşan ve β -laktamları dışarı atan eflüks pompalarının kombinasyonu, minimal etkileseler bile β -laktam antibiyotiklerde yüksek MIC değerlerinin oluşması ile sonuçlanabilir (83).

Şu anda artık tıp dekatlar önce kullanımdan kalkan kolistin ve polimiksin grubuna dönmüştür (84). Bu antibiyotiklerin kullanımı ve kombinasyonları hakkında daha ileride bilgi verilecektir.

Kolistinin de nörotoksitesisi ve nefrotoksitesisi sorun oluşturmaktadır. Ancak kolistin diğer antibiyotiklerle sinerjistik etki ortaya çıkarmaktadır. Diğer bir tedavi seçeneği de dirençli olduğu halde kombinasyonda antibiyotik kullanmaktır. Örneğin aminoglikozit ve aztroneam kombinasyonu (87,88). Farklı antibiyotikler ile (tigesiklin, aminoglikozitler, karbapenemler hatta glikopeptitler) kombinasyon yapıldığında kolistin dozunun azaltılması ve yolla bu toksisitesinin azaltılması mümkündür (85,86).

2.2. Acinetobacter Türleri ve *A. baumannii*

Acinetobacter türleri, İlk kez 1939 yılında Debord tarafından tanımlanmıştır. Debord üretral örnekten gram negatif kokobasil şeklideki mikroorganizmaları izole etmiştir (89). Acinetobacter türleri logaritmik üreme fazında kısa, iri, gram negatif, 1.0–2.0 μm uzunluğunda basil, duraklama fazında ise kok veya kokobasil şeklinde

görülmektedir. Besiyerinde genellikle düzgün, bazen mukoid, koloniler oluşturur. Zorunlu aeroptur. DNAaz ve oksidaz negatif, katalaz pozitifdir. Fimbriaları vardır ve hareketsizdirler. Diğer nonfermantatif bakterilerin hepsi oksidaz pozitif iken Acinetobacter oksidaz negatif özelliği ile onlardan ayrılır (90). Acinetobacter türleri arasında enfeksiyona neden olan en sık etken *A. baumannii*'dir (90). *A. baumannii* 44 °C'de üremesi hemoliz oluşturmaması, glikozu oksitlemesiyle diğer Acinetobacter türlerinden ayrılır. (91).

Acinetobacter türleri rutinde kullanılan besiyerlerinde 35-37°C' de kolayca ürerler. Kanlı agardaki kolonileri 2-3 mm çapına ulaşırlar ve bazı türler hemoliz yapabilirler, MacConkey agarda ve EMB agar'da laktoz negatif koloniler yaparlar. Opak, pigmentsiz, S tipi koloniler oluştururlar. Koloniler enterobakterilerin kolonilerine göre daha küçüktür. Nadiren de olsa bazı türler pigment oluşturabilir (92). Klinik örneklerden izole etmek için seçici ayırt edici besiyerleri geliştirilmiştir. Safra tuzları, şeker ve bromkrezol moru ile zenginleştirilmiş Herelea agar, Holton's agar, Leeds Acinetobacter Medium gibi özel besiyerleri, kullanılabilir. Acinetobacter türlerini, dışkı gibi kontamine örneklerde diğer bakterilerden ayırmak için tek bir karbon ve enerji kaynağı, amonyum veya nitrat tuzları içeren ve pH 5,5- 6,0 olan sıvı mineral besiyerine ekilerek izole etmek mümkündür (5, 93).

Acinetobacter kökenleri nonfermentatif gram negatif bakteriler arasında ikinci en sık enfeksiyonlara neden olan etkidir (94). Sağlıklı insanlarda genellikle enfeksiyona yol açmaz, ancak altta yatan bağışıklık sistemi herhangi bir nedenle bozulmuş hastalarda enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bakterilerdir (95). Enfeksiyonlarda en sık izole edilen türü *A. baumannii*'dir (96).

2.2.1. A. baumannii Virülans Faktörleri

Acinetobacter cinsi bakteriler birçok virülans faktörü içermesine rağmen genelde virülansı düşük patojenlerdir. İmmun sistemi normal olan insanlarda nadiren hastalık oluştururlar. Meydana gelen enfeksiyonların çoğu hastane kaynaklıdır ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır (90, 97). Altta yatan malignite, yanık gibi konağın immün sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı enfeksiyon gelişimini için bazı predispozan faktörlerdir. Ağır cerrahi maruziyeti, yoğun bakım ünitesinde uzun yatış, mekanik ventilatöre bağlanma, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, damar içi veya üriner kateter kullanımı, enteral beslenme, endotrakeal tüp ve trakeostomi, Acinetobacter enfeksiyonu gelişiminde başlıca risk faktörleridir. Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, hastane enfeksiyonlarına artışa neden olduğu gibi birçok antibiyotiğe karşı direnç sorununa neden olmuştur. Antibiyotik direnci; hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında antibiyotik kullanımı ve çevresel faktörlere göre farklılıklar göstermektedir (90, 97).

Acinetobacter cinsi bakteriler genelde virülansı düşük bakteriler olarak kabul edilmelerine rağmen virulanstan sorumlu birçok faktör içerir;

Polisakkarit kapsül: Yapısında L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asit bulunur. Yüzeyin hidrofilik olmasına neden olur ve bakteriyi fagositozdan korur. Ayrıca intravenöz kateter, trakeal kanül gibi yabancı cisimlere tutunmayı kolaylaştırır.

Fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine bağlanmadan sorumludur.

Lipopolisakkarit ve lipid A: Lipid A hücre duvarında bulunur ve toksik etki gösterir. Böylece patojeniteyi artırır.

Enzimler: Doku lipidlerini yıkan enzimleri mevcuttur.

Aerobaktin ve siderofor: Demir tutucu özellikteki dış membran reseptör proteinlerinin üretiminden sorumludurlar, böylece bakteri çoğalmasında gerekli olan demir temin edilmektedir.

PER-1 beta laktamaz üreten suşların virülansını artırdığını gösteren çalışmalar vardır. PER-1 enzimi taşıyan suşlar gelişen enfeksiyonların daha mortal seyrettiği gösterilmiştir (90, 98, 99).

2.2.2. A. baumannii'nin Epidemiyoloji

Acinetobacter türleri farklı ısı ve pH derecelerinde kolayca yaşayabilmelerinden dolayı cansız yüzeylerde bile günlerce canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Kuru ortamlarda dahi günlerce yaşayabilirler. Toprak, gıda, su, hava ve eşyalarda serbest yaşayabilmektedirler (5, 100).

Acinetobacter türlerininin sağlıklı insanların %25' inin normal cilt florasında kolonize olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı insanların %7'inde faringeal kolonizasyon görülmektedir. Ayrıca sağlıklı insanların üst solunum yolları, genitoüriner sistem ve alt gastrointestinal sistem gibi değişik birçok vücut bölgesinden izole edilmiştir. (5, 100, 101). Salgın varlığında hastanede yatan hastaların %7-18'inde boğaz taşıyıcılığı gösterilmiştir. Trakeostomi tüplerinden alınan sürüntülerde bu oran %45'lere çıkmaktadır (5). Acinetobacter türleri yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların dışkılarında da izole edilmiştir (92).

Acinetobacter türleri tansiyon aletleri, buhar makineleri, yataklar, anjiyografi kateterleri, ventilasyon cihazlarından izole edilmiştir (5, 9). Acinetobacter türleri Hastane personelinin cildinden alınan örneklerden en sık izole edilen gram negatif bakteriler arasındadır. Hastalar arasında geçişte, sağlık personeli taşıyıcı insanlar ve

cansız materyaller önemli bir yer tutmaktadır. (5). *A. baumannii*'nin özellikle yoğun bakım hastalarının %71'inde birinci haftanın sonunda kolonize olduğu gösterilmiştir (102). Uzun süre hastanede yatmak, ciddi cerrahi işlemler ve sonrasında entübasyon, değişik kateter uygulamaları, yabancı cisim varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve mekanik ventilasyon gibi işlemler *Acinetobacter* için diğer risk faktörleridir (100).

2.2.3. *A. baumannii*'nin Neden Olduğu Hastalıklar

Acinetobacter türleri virülansının düşük olması nedeniyle genellikle hastane enfeksiyonlarına neden olurlar. Toplum kökenli enfeksiyonlar nadirdir. *Acinetobacter* türleri tüm organlarda süperatif enfeksiyon yapabilirler. *Acinetobacter* türleri arasında enfeksiyonlara en sık neden olan etken *A. baumannii*'dir. Bakteremi, sepsis, Solunum yolu enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonu, genitoüriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilir (100).

Solunum Yolu Enfeksiyonları: Pnömoni, *Acinetobacter* türlerinin en sık neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyondur (96,103,104). Yoğun bakım ünitelerinde oluşan pnömonilerin %10'unun *Acinetobacter*'lere bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir (64). Pnömoni genellikle mekanik ventilasyona bağlı hastalarda gelişmektedir (96,105,106). Ventilatörle ilişkili pnömoni önceden kolonize olan bakterilerin, mikroaspirasyonlarla alt solunum yollarına inip invazyon yapmaları sonucu oluşmaktadır ve bu tip pnömonilerin %13-49'unun *A. baumannii*'lere bağlı geliştiği bildirilmiştir (107-109). Kolonizasyon ve enfeksiyon riskini, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatış, kronik akciğer hastalığı mevcudiyeti, immünsupresif tedavi,

cerrahi maruziyeti, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp, üriner katater gibi yabancı cisim varlığı, kolonize ekipman kullanımı gibi faktörler arttırmaktadır (106, 110). Hastane kaynaklı olarak gelişen pnömonilerde %70'in üzerinde mortalite bildirilmiştir (96).

Bakteremi: En sık izole edilen tür *A. baumannii* 'dir (106). Bakteriyemilerde en önemli kaynak solunum yoluna bağlı gelişen enfeksiyonlar ve intravenöz kateter uygulamalarıdır (111). Daha az sıklıkta da olsa cerrahi alan enfeksiyonuna bağlı, yanık ve idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı olarak bakteremi görülebilir (96). Risk gurubu içinde İmmün yetmezlikli hastalar en büyük grubu oluşturmaktadır (112-115). Diğer önemli risk grubu ise yenidoğanlardır. Yenidoğanlarda en önemli risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, daha önceki antibiyotik tedavisi, entübasyon ve yenidoğan konvülsiyonlarının varlığıdır (111). Yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranı %17-46'dır (96, 113).

Menenjit: Primer menenjit hastaları nadirde olsa literatürde bildirilmesine rağmen *Acinetobacter* menenjitinin asıl görüldüğü form sekonder menenjittir. Genellikle kafa travması sonrası veya invaziv cerrahi işlemleri takiben ortaya çıkmaktadır (106, 116). Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistüllerinin varlığı, beş günden uzun süreyle ventriküler kateterin varlığını sürdürmesi en önemli risk faktörleridir (96). *Acinetobacter* menenjitlerde mortalite %20–27 kadardır (117, 118).

Üriner Sistem Enfeksiyonları: *Acinetobacter* türleri idrar yollarında enfeksiyon oluşturmaksızın kolonizasyona neden olabilirler. Nadiren invazyon yaparak enfeksiyona neden olurlar (96). Çoğunlukla çok yaşlı hastalarda, sürekli

yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ve üriner kateterli hastalarda enfeksiyona neden olabilmektedirler (110, 119).

Yumuşak Doku Enfeksiyonları: Acinetobacter'ler venöz kateter bölgelerinde sellülite neden olabilirler (96). Travmatik yara, yanık ve cerrahi alan yerinde kolonizasyon veya enfeksiyona neden olabilirler (96, 106, 120).

Diğer Enfeksiyonlar: Protez kapakta endokardit, endoftalmit, peritonit, herhangi bir girişim sonrası kolanjit, pankreas ve karaciğer apseleri, kemik iliği transplantasyonu sonrası osteomyelit, septik artrit diğer nadir olarak bildirilen olgulardır. Başlıca risk faktörleri travmaya bağlı gelişen yaralar, cerrahi alan bölgeleri, yanık, kateter uygulaması, bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır (90, 100).

2.2.4. A. baumannii'nin Tedavisi

Yıllardır 3. kuşak sefalosporinler, geniş spektrumlu antibiyotikler, penisilin- β -laktam inhibitörü kombinasyonu ve karbapenemler tek ya da aminoglikozit ile kombinasyonu Acinetobacter tedavisinde en çok kullanılan tedaviydi. Fakat nazokomiyal kökenli suşlarda birçoğu dirençli çıkmaktadır. Fakat kinolonlar, tigesiklin, seftazidim, SXT, doksisisiklin, imipenem, meropenem, doripenem, polimiksin B ve kolistin hala bazı nazokomiyal suşlarda aktivitesini korumaktadır (121). Polimiksinlere karşı heteroresistans bildirilmiştir fakat bunun klinik önemi hale belirsizdir (122).

Sülbaktamın bazı MDR Acinetobacter suşlarında intrinsek aktivitesi mevcuttur. Bu etki penisilin bağlayıcı protein 2 üzerinden β laktamazları inhibe ederek meydana gelir (123). MDR Acinetobacter suşlarında imipenemin, meropenemin ve β laktam- β laktamaz inhibitörünün aminoglikozitlerle

kombinasyonunun invitro sinerjistik etkili olduğu bulunmuştur (124). MDR suşlarda polimiksin B ile imipenem, rifampin ve aztroneam gibi kombinasyonlar, tedavide çok sık kullanılır. Polimiksinler pnömonide inhaler, menenjitte intratekal olarak kullanılabilir (125-127). Tigesiklin ile deneyimler sınırlıdır ve kullanımı sırasında kademeli olarak direnç gelişimi görülmüştür.

2.3. *S.maltophilia* ve *B.cepacia* complex

S.maltophilia daha önceden *Pseudomonas* ve *Xanthomonas maltophilia* olarak adlandırılmıştır ve bu türün tek üyesidir. *S. maltophilia* hareketli, birkaç polar flajelli, serbest yaşayan, aerop, glikoz-nonfermentatif gram negatif basildir. Birçok besiyerinde kolayca ürer. Kanlı agarda soluk sarı, gri, lavanta yeşili şeklinde ürer. İlk etapta ürediğinde ortaya çıkan amonyak benzeri bir koku yayar. Çoğu klinik izolat oksidaz negatiftir ve genellikle dekstroz ve ksiloz başta olmak üzere maltozu da kullanabilir (128). *S. maltophilia* seçilmiş besiyerlerinde deoksiribonükleaz oluşturabilir, eskulini ve ortonitrorofenil β -D galaktofirenosidi hidrolize eder, maltozlu besiyerlerinde oksidasyon-fermantasyon ile güçlü bir asit reaksiyonu oluşturup oksidaz ortaya çıkarır. Birçok suş üremek için metionine ihtiyaç duyar (129). İnvitro antibiyotik duyarlılıkları kurumlar arası farklılıklar gösterir ve klinik tedavi cevabını tam olarak yansıtmayabilir.

B. cepacia daha önceden *Pseudomonas cepacia* olarak bilinirdi, şimdi ise Burkholderia cepacia complex'in (Bcc) 1. genom gurubu olarak sunulmuştur. *B. cepacia* hareketli, birkaç polar flajelli, serbest yaşayan, aerop, glikoz-nonfermentatif gram negatif basildir. Üreyen kolonilerin görünümü kullanılan besiyeri ve suşun

özelliğine göre farklılıklar gösterir. Tedaviye daha dirençli olan küçük koloni varyantlarını üretmek klinik açıdan önemli olabilir (130).

Genotipik ve fenotipik incelemelerle Bcc 10 guruba ayrılır. *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia* ve *B. ubonensis*. Son yıllarda bu guruba polifazik yaklaşımlarla 5 yeni üye daha eklenmiştir. *B. latens*, *B. diffusa*, *B. aboris*, *B. seminalis*, ve *B. metallica* (131).

Bcc izole etmek için laktozlu ya da laktozsuz, sükroz içeren polimiksin, gentamisin ve vankomisin gibi antibiyotikleri içeren özel besiyerleri geliştirilmiştir. Şu an 3 besiyeri mevcuttur. *Pseudomonas cepacia* agar, oksidasyon-fermantasyon polimiksin bazitrasin laktoz agar, *B. cepacia* selektif agar. Sonuncusu Bcc için en selektifdir. Bu agarda koloniler yumuşak ve hafif yüksek görülür ve 72 saat sonunda %100 Bcc üremesi verir (132). API 20NE, Phoenix, MicroScan, veya Vitek gibi sistemlerle Bcc üyeleri identifiye edilebilir fakat yanlış sonuçlardan çıkabileceğinden *Achromobacter*, *Ralstonia* ve diğer nonfermenterlerden ayırt edilirken dikkatli olunmalıdır. MicroScan WalkAway 96 ile Phoenix'in karşılaştırıldığı bir araştırmada; tür düzeyinde 5 izolatin doğru identifikasyonunda sorun yaşanmıştır (*B. cenocepacia*, *B. multivorans*, ve *B. gladioli*. suşlarında) (133). Vitek sistemi ise çoğu Bcc üyesinin identifikasyonunda oldukça doğru sonuçlar vermektedir (134).

2.3.1. *S. maltophilia* ve *B. cepacia* complex Virülans Faktörleri

S. maltophilia ve *B. cepacia*'nın her ikisi de çok nadiren daha önceden sağlıklı insanlarda toplum kökenli enfeksiyona neden olurlar. Nazokomial patojendirler. İzole edilen bakterilerden enfeksiyon etkeni olanlardan daha çoğu kolonizasyon veya

kontaminasyon olarak bulunur. Sınırlı patojenitesi ve virülans faktörlerinin eksikliği nedeniyle *S. maltophilia*'nın etken olduğunu kanıtlamak birçok durumda güçtür (135). İnsan serumunu ve doku proteinlerini (İmmuglobulin ağır zinciri gibi) indirgeyen alkalın serin proteaz ve Ptm Pr1 en önemli virülans faktörleridir (136). Bir klinik izolatta *V. cholerae* zonula okludens Zot toksinine benzeyen bir genom tespit edilmiştir (137).

En kayda değer özelliği ise pan-protez inhibitör direncini sağlayan α 1 antitripsin, α 2 makroglobülinleridir. Diffüz sinyal faktör ve metil dodesenoik asit birtakım virülans özelliklerini, antibiyotik direnç sentezini, mikrokoloni formasyonunu ve antibiyotik toleransını düzenler. Diffüz sinyal faktörü *P. aeruginosa* ile *S. maltophilia*'nın karışık bulunduğu biofilmlerde *P. aeruginosa*'yı etkileyerek bakteri stres toleransında artışa ve polimiksin toleransında artışa neden olur (138).

Bir fare pnömonisi modeli çalışmasında *S. maltophilia*'nın IL8 ve TNF α ölçümleri ile belirlenmiş, güçlü bir inflamatuvar cevap ortaya çıkardığı TNF reseptör 1 negatiflerle (%20) vahşi tip (%100) karşılaştırıldığında, TNF reseptör 1 negatiflerde belirgin olarak daha az pnömoni ve sepsise neden olduğu gösterilmiştir. Bu da TNF α sinyalinin önemli olduğunu göstermiştir (139). *S. maltophilia*'nın genomik incelemesinde bu bakterinin birçok antibiyotik ve ağır metale dirençli olmasına neden olan genom tespit edilmiştir (140). Bugüne kadar 9 çeşit eflüks pompası geni tespit edilmiştir.

Kistik fibrozis ve kronik granümatöz hastalıklar ve *B. cepacia* enfeksiyonu için predispozandırlar. Özellikle akciğer transplantsyonu sonrası solunum sisteminin

B. multivorans ya da *B. cenocepacia* ile kolonizasyonu, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (141).

Bcc'deki ilaç direnci immundominant bir ilaç efluks pompası olan (*bcrA*) ile gerçekleşir. Bcc türlerinin, Bcc enfeksiyonlarına neden olan birçok ve farklı tipte virulans faktörü vardır. Geniş bir derlemede bugün bilinen ve Bcc'nin kolonizasyon, invazyon ve intraselüler yaşamını sürdürmesini sağlayan virulans faktörleri özetlenmiştir (142).

B. cepacia ET12 iki giriş sekansının olduğu bir melez yapıdadır ve geçirgen *B. cenocepacia* suşlarında gösterilmiş 1,4 kilobazlık açık okuma yapısı içerir. Geçirgenlik genetik olarak *esmR* ve *cblA* genleri ile ilişkiidir ve *esmR* geni sadece *B. cenocepacia* suşlarında tespit edilmiştir. BCESM virulans ve metabolizma ile ilişkili bir genom adasının bir üyesidir (143).

Dikkat çeken N-açıl homoserin lakton sentaz geni ile regülatör gene uyan genlerin varlığıdır. Kolonizasyonun erken aşamalarında ki faktörlerden biri demirin temizlenmesidir. Bcc en az dört adet demir bağlayıcı siderofora sahiptir: salisilik asit, ornibactin, pyochelin, ve cepabactin (142).

B. cenocepacia suşlarının epidemik adherensinden kablo morfolojisindeki uzun fleksibil tip 2 pilisi sorumludur. Bu pili solunum sistemi epiteline tutunmayı sağlar (144). Bu kablonun sentezinde *cbl* tarafından kodlanan en az 8 gen rol alır (145). *cbl* pilisi eksik Bcc suşları genede sitokeratin 13'bağlanır. Bu protein kistik fibrozis hastalarında özellikle bronş ve solunum epitelinden sunulur ve diğer bakterilerdeki proteinlerin bağlanmasını sağlar. *cblA* ve *cblS* mutant suşlar pili sunmaz ve düşük bağlanma kabiliyetine sahiptir. *adhA* mutantlarda adezin sınırlıdır ve CK13 adezyonu neredeyse hiç yoktur. (%0-%8). Optimal bağlanma için hem pili

hemde adezin proteini gereklidir. Diğer Msh, Fil, Spn ve Spk gibi fimbriyal yapılar tanımlanmıştır fakat patojenitesi henüz açıklanamamıştır (142,146).

Diğer bazı tanımlanan membran proteinleri de tanımlanmıştır fakat görevleri belirlenememiştir (147). Pili olmayan suşlar tutunmak için lipit reseptörleri kullanırlar (148).

Bcc suşlarının invazyon yetenekleri vardır. Epitel bariyerinden akciğer parankimi ve kapillerlerine geçebilirler (149,150). İnvazyon yapamaması belkide insan β savunmsı gibi solunum sistemi gibi savunma mekanizmalarına bağlı olabilir (151).

İnvazif Bcc suşlarının makrofajlar ve pulmoner epitel hücrelerinde yaşama yeteneği gösterilmiştir fakat doğada bulunan suşlarda bu yetenek yoktur. Martin ve Mohr *B. cenocepacia* ile çevresel bir *B. multivorans* suşunu karşılaştırmış makrofajlarda benzer invazyon frekansı bulmuşlar fakat epitel hücre invazyonu ve yaşam süresi *B. cenocepacia*'da daha fazla bulunmuş (152).

B. cenocepacia hem pili hem de adezin içerir ve epitel bariyerden geçerek IL-8 salınımı ve epitel hasarına neden olur. Bakteri filopod ile sarılır, 24 saat sonra hücre içinde membran bağlı veziküller içinde bulunur (153). Pili epitel hücre sitotoksitesini indükleyerek *B. cenocepacia* enfeksiyonu patogenezinde önemli bir yer oluşturur. Pili kaspaz sistemini ve sistein proteinlerini aktive ederek apoptozise neden olur (154). Bcc suşları defosforilasyonla okludini tight-junction'lardan ayırarak tight-junction'ları harap edip solunum epitelinden geçebilir (155).

Bcc'ler tarafından salgılanan lipazlarda invazyonda önemli rol oynar çünkü lipaz inhibitörü orlistat ile invazyon belirgin olarak azalır (156). fliG ve flil genleri yokluğunda invazyon gerçekleşmez (157). İnvazyon eksikliği aynı zamanda konak

defansında kemik hücresi tarafından salgılanan sitokalsinin invazyonu engellemesi gibi mekanizmalarla da gerçekleşir. *B. cenocepacia*'nın invazyonu demir bağlama aktivitesinden bağımsız olarak barsak laktoferrini tarafından engellenebilir. Bunun klinik önemi vardır çünkü rekombinan insan laktoferrininin birçok Bcc türünde büyümeyi ve biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Rekombinan insan laktoferrininin varlığında rifampisin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (158).

B. cenocepacia ve birkaç Bcc türünün iki metalloproteinaz sunduğu görülmüş. ZmpA ve ZmpB bakteinin fibronektin ve kollojeni yıkarak yayılmasına olanak sağlayabilir. bunlar α 2-makroglobulin gibi konak proteaz inhibitörlerini inaktive ederek sistemik yayılım ve septisemiye neden olabilir (159). Ayrıca *B. cenocepacia*'nın sahip olduğu ZmpB immungobülinleri, transferrin ve laktoferrini ayırıp konak savunmasından kaçmasına neden olurlar.

İntraselüler yaşamı sürdürmede birçok mekanizma rol alır. Reaktif oksijen radikalleri ve nitrojen ara formları Bcc'ye karşı konak defansında kritik bir önemi vardır. Bcc enfekte hücreler enfekte olmayanlara göre daha az nitrik oksit oluşturur (160).

B. cenocepacia'da makrofajlar tarafından salgılanan hidrojen peroksidaz'dan kaçabilmede avantaj sağlayan katalaz peroksidazlar tanımlanmıştır (161). Periplazmik süperoksit dismutaz ise bakteriyi serbest oksijen radikallerinden korur ve makrofaj içi surveyi sağlar (162).

Piyomelanin gibi pigmentlerde oksidatif patlamayı inhibe edip serbest radikallerin salınımını engellerler (163). Hareketli Flagiller ise Bcc'lerin epitel penetrasyonuna yardımcı olur (164). İnvaziv *B. cenocepacia* suşlarındaki biyofilm oluşumu da major virulans faktörlerinden biridir (165). Bir fare modelinde bol

ekzopolisakkarit salgılayan suşların persiste ettiği saptanmış (166,167). %80-90 *B. cenocepacia* suşunun ekzopolisakkarit ürettiği gösterilmiş. ekzopolisakkarit kalın biyofilm oluşumu için gereklidir. Ekzopolisakkarit ile virulans arasında bir kolerasyon bugüne kadar saptanmamıştır (168).

B. cenocepacia suşundan elde edilen bir ekzopolisakkaritin kemotaktik migrasyonu ve ROS temizlenmesi ile nötrofil fonksiyonunu engellediği gösterilmiş. Bununla birlikte yüksek antibiyotik direnci kistik fibrozis hastalarında bakterilerin akciğerden temizlenememesini açıklamaktadır (169). Non-mukoid izolatların artmış hastalık şiddeti ve persistans ile ilişkili olduğu ve öngörülmüş (170).

Bcc lipopolisakkaritleri proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur bu da kistik fibrozislilerde hastalık şiddetine katkıda bulunur (171,172). Ayrıca lipopolisakkaritler solunum yolunda aktiviteye yol açan nötrofillerdeki CR3 ekspresyonunun artışına neden olur.

Birçok *B. cenocepacia* suşunda bulunan lipopolisakkaritler ve flajil yapıları ile toll-like-reseptör arasındaki etkileşime girerler. Klinik Bcc suşlarından elde edilen lipopolisakkaritler TLR4/CD14 aracılıklı mitojenin aktive ettiği protein kinaz yolunu ve NFκB'yi aktive eder (173).

B. cenocepacia suşundan elde edilen lipopolisakkaritler ayrıca MyD88 bağımlı yol üzerinden hücre aktivasyonu yaparlar. *B. multivorans* suşundan elde edilen lipopolisakkaritler ise MyD88 bağımsız yol üzerinden aktivasyon yapar. Bu fark belki asetilasyon farklarından kaynaklanır ve farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir (174,175).

B. cenocepacia flajili güçlü bir toll like receptor (TLR) aracılıklı NFκB aktivasyonuna ve IL-8 sekresyonuna neden olur (176).

TLR4 ve TLR5 ile lipopolisakkarille, flajil etkileşimi patogeneze önemli katkı sunar. Yeni bir çalışmada BC7'nin TNFR1' bağlanması TNFR1'in aktive olmasına ve TNF- α 'ya benzer şekilde güçlü bir IL-8 salınımına neden olmaktadır (177).

Diğer önemli bir yolda *B. cenocepacia*'da tanımlanmış fakat *B. multivorans*'ta gösterilmemiştir, dentritik hücre maturasyonunu bozup nekroza yol açar. *B. cenocepacia*'da virulans faktörlerinin ekspresyonu ve çevre şartlarına uyumu sağlayan iki yeterli algılama geni tarafından kodlanır. *cepIR* ve *ccilR*. ilki bütün *B. cenocepacia* suşlarında ikincisi sadece epidemik bazı suşlarda bulunur. *cepIR* birçok virulans faktörünün salınımından sorumludur (178).

Yakın zamanda yeni bir sensör-kinaz cevap regülatörü *AtsR* tanımlanmıştır. *AtsR* inaktivasyonu hemolizin-koregüle proteinin aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu da biyofilm yapımının artmasına, akciğer parankimine güçlü yapışmaya ve enfekte makrofajlarda aktin düzenlenmesine neden olur (179).

Ayrıca fagozom olgunlaşması ve fagolizozom birleşmesini engelleyen iki sigma faktörü bulunur. *RpoE*, *RpoN* (180,181).

2.3.2. *S. maltophilia* ve *B. cepacia complex* Klinik Prezantasyon

2.3.2.1. *S. maltophilia*

S. maltophilia genellikle pnömoni ve bakteremiye neden olur (182,183). Bakteremisi özellikle hızlı ve uygun antibiyotik tedavisi verilmezse yüksek mortalite oranlarına sahiptir (184). Kolonizasyonu enfeksiyondan fazladır (185). Genellikle yoğun bakım ve kanser hastalarında pnömoni yapar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yüksek yaş, mekanik ventilasyon, yüksek APACHE 2 skoru ile ilişkilidir

(186). Pnömoni enfeksiyonunun mortalitesi sepsis veya obstrüksiyon varlığında yüksektir.

Bakteremi genellikle santral venöz kataterle ilişkilidir ve polimikrobiyaldır (187,188). Kanser hastalarında kinolon, trimetoprim sülfametaksazol, karbapenem ya da sefalosporin gurubundakiler başta olmak üzere önceki-daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı predispozan olabilir (189,190).

S. maltophilia'ya bağlı endokardit, endoftalmit, sinüzit, selülit, menenjit, karaciğer absesi, miyozit bildirilmiştir. Ektima gangrenozum *S. maltophilia* ve Bcc'nin nadir komplikasyonu olarak görülebilir. *S. maltophilia* idrar yolunda genelde kolonize olur, ancak sepsis gibi durumlarda odaklanmak gerekir.

2.3.2.2. *B. cepacia* complex

Kistik fibrozis ve kronik granülomatöz hastalıklar ve Bcc pnömonisi için predispozandırlar (191). Asemptomatik taşıyıcılıktan, hızlı fatl ilerleyen nekrotizan granülomatöz pnömoniye (cepacia sendrom olarak adlandırılır) kadar geniş bir enfeksiyon yelpazesi vardır (192).

Bcc kolonizasyonu ile kistik fibrozis hastalarında artmış mortalite izlenmiştir (193,194). Kanser ve hemodiyaliz hastalarında Bcc bakteremisinin genellikle santral venöz kataterle ilişkili olduğu ve polimikrobiyal olduğu gösterilmiştir (195,196).

Bcc pnömonisi genelde yoğun bakım hastalarında, daha önceden kinolon ya da seftazidim gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda ve mekanik ventilasyona bağlı olanlarda görülür (197,198).

Yumuşak doku enfeksiyonları yanık, cerrahi yara, su içinde çok kalan askerlerde görülebilir. Genitoüriner enfeksiyonlar üretral enstürimantasyon,

transrektal biyopsi sonrası ya da direk kontamine solüsyon maruziyeti sonrası gözlenmiştir.

2.3.3. *S. maltophilia* ve *B.cepacia complex* Enfeksiyonlarında Tedavi

Her iki bakteri için de ideal bir tedavi belirtilmemiştir.

2.3.3.1. *S. maltophilia*

Bakteremisi olan kistik fibrozis hastalarında enfeksiyon genelde katater kaynaklıdır ve enfekte kataterin çıkarılması ile kür sağlanır (199). Trimetoprim sülfametaksazol yada tikarsilin klavulanik asit tek başına yada kombine şekilde kullanılan uygun antibiyotiklerdir (200,201).

Seftazidim, aztroneam, moksifloksasin ve siprofloksasin uygun seçenekler olabilir (202-204). Minosiklinin in vitro aktivitesi iyidir fakat deneyim sınırlıdır. Tigesiklinin potansiyel aktivitesi olduğu yeni yayınlarda bildirilmiştir fakat deneyim sınırlıdır (205,206).

Yüksek doz trimetoprim sülfametaksazol (15-20 mg/kg/gün trimetoprim) ile tikarsilin klavulonik asit (her 4 saatte 3.1 gr) kombinasyon tedavisi başlangıç için uygun olabilir. Mekanik ventilatöre bağlı pnömonili hastalarda sistemik antibiyotikle beraber aminoglikozid nebul tedavisi düşünülebilir (207).

2.3.3.2. *B.cepacia complex*

Bcc'ye karşı efektif antibiyotikler meropenem, trimetoprim/sülfametaksazol, kloramfenikol ve minosiklidir. Diğer potansiyel etkisi olan antibiyotikler ise üroidopenisilinler, kinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlerdir (208-211).

Trimetoprim/sulfametaksazol ile β -laktam kombinasyonu antagonizmaya neden olabilir.

Daha önce değişik kombinasyonlar denenmiştir. Meropenem ile siprofloksasin, meropenem ile tobramisin, seftazidim ile tobramisin kombinasyonları denenmiş ve başarılı bulunmuştur (212). Meropenem ve tobramisin, nebulizatör tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiş (213). Doripenemin de potansiyel etkisi görülmüştür (214).

Kistik fibrozis hastalarında hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında kısa dönem metilprednizolon adjuvan tedavisinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (215).

2.4. ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Direnç bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ajanın öldürücü (bakterisid) veya üremeyi durdurucu (bakteriyostatik) etkisine karşı koyabilme kapasitesidir. Eskiden antibiyotik direncinin genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı geliştiği düşünölmekteydi ancak, 1940'lı yıllarda antibiyotik kullanılmayan bazı adalarda, dirençli bakteriler (tetrasiklin ve streptomisine) bulunduğu anlaşılnca antibiyotik direncin sadece antibiyotik kullanımı sonucunda değil, bakterilerin olumsuz çevre koşullarına adaptasyonuyla da ortaya çıkabildiği görölmüşür. Antibiyotiklerin yoğun kullanımı ile birlikte birçok antibiyotiğe dirençli bakteriler ortaya çıkmıştır. Tarihteki ilk direnç mekanizması, 1940 yılında *E. coli*'de penisilini parçalayan bir enzimin varlığını gösteren Abraham ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Kirby 1944 yılında *S. aureus* suşlarından dirence neden olan bir enzim elde ettiğini bildirmiştir. (216,217).

Antibiyotik direnci intrinsik (doğal), çevre ve şartlara bağılı direnç ve kazanılmış direnç (ekstrinsik) olarak üç kısımda tanımlanabilir (218).

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle antibiyotiklere dirençli olmasına yapısal direnç denir. Yapısal direnç türün tüm üyelerinde mevcuttur. Bakterinin yapısal ya da düzenleyici genlerinde mutasyon, yeni DNA kazanımı gibi mekanizmalarla sonradan kazanılan dirence ise edinsel direnç denir. Aynı türün tüm üyelerinde bulunmayabilir. (219,220)

1. İntrinsik (Doğal Direnç): Doğal direnç kalıtsal değildir ve ilaç kullanımıyla ilgisi yoktur. Doğal direnç, mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefinin olamaması veya ilacın yapısı nedeniyle hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Bu bakteriler ya ilacın hedefi olan yapıyı içermez ya da kendine özgü hücre

özelliklerinden dolayı ilaç etki göstermez. Örneğin ilacın dış membrandan geçememesinden dolayı gram negatif bakteriler doğal olarak vankomisine dirençlidir (223,224).

Tablo 1: Bazı Gram negatif bakterilerin doğal dirençli olduğu antibiyotikler belirtilmiştir (221,222).

Mikroorganizma	Doğal Dirençli Antibiyotikler
<i>A. baumannii</i>	ampisilin, amoksisilin, birinci kusak sefalosporinler
Tüm <i>Enterobacteriaceae</i> üyeleri	Penisilin G, glikopeptitler, fusidik asit, makrolidler, klindamisin, linezolid, streptograminler, mupirosin
<i>P. aeruginosa</i>	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci ve ikinci kusak sefalosporinler, sefotaksim, tigesiklin seftriakson, nalidiksik asit, trimetoprim
<i>B. cepacia</i>	Ampisilin, amoksisilin, birinci kusak sefalosporinler, kolistin, aminoglikozitler
<i>S. maltophilia</i>	Tikarsilin/klavulanat hariç tüm beta-laktamlar, aminoglikozitler
<i>Flavobacterium (Chryseobacterium, Myroides)</i>	Ampisilin, amoksisilin, birinci kusak sefalosporinler
<i>Salmonella</i> spp	Sefuroksim
<i>Klebsiella</i> spp <i>Citrobacter diversus</i>	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin
<i>Enterobacter</i> spp., <i>C.freundii</i>	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin klavulanat, birinci kusak sefalosporinler, sefoksitin
<i>M.morganii</i>	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kusak sefalosporinler, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin
<i>Providencia</i> spp.	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kusak sefalosporinler, sefuroksim, gentamisin, netilmisin, tobramsin, kolistin, nitrofurantoin
<i>P.mirabilis</i>	Kolistin, nitrofurantoin, tigesiklin
<i>P.vulgaris</i>	Ampisilin, amoksisilin, sefuroksim, kolistin, nitrofurantoin, tigesiklin
<i>Serratia</i> spp.	Ampisilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, birinci kusak sefalosporinler, sefuroksim, kolistin
<i>Y.enterocolitica</i>	Ampisilin, amoksisilin, karbenisilin, tikarsilin, birinci kusak sefalosporinler
<i>C. jejuni/coli</i>	Trimetoprim
<i>H.influenzae</i>	Penisilin G, eritromisin, klindamisin
<i>M.catarrhalis</i>	Trimetoprim

2. Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç: Çevre ve şartlara bağlı direnç antibiyotiğin in vitro ve in vivo etkinliği arasındaki farkı gösterir. Laboratuvarlarda

mikroorganizmaya etkili olarak bulunan antibiyotik çeşitli çevre şartları nedeniyle insan vücudunda etkisini gösteremeyebilir. Bu şartlardan bazıları dokudaki oksijen basıncı ve pH değişiklikleri veya ilacın enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi şartlardır. Örnek olarak, birinci kuşak sefolosporinler menenjit tedavisinde kullanılamaz çünkü kan-beyin bariyerini geçemezler, bu nedenle menenjit tedavisinde kullanılamaz. Aminoglikozidler benzer şekilde, düşük pH veya anaerobik koşullarda in vivo etkinliğini kaybeder (225).

3. Kazanılmış Direnç: Sonradan kazanılan direnci temsil eder. Bu tip dirençte antibiyotik ilk verilmeye başlandığında antibiyotik mikroorganizma üzerine etkilidir, ancak temas süresinde veya tekrarlanan tedaviler sırasında bakteri popülasyonunda antibiyotik maddeye karşı direnç gelişir. Bu direnç deoksiribonükleik asitteki (DNA) mutasyonlarla veya bakterinin yeni bir DNA elde etmesiyle ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar genellikle kromozomal DNA'da oluşur. Plazmid veya transpozonlar üzerinde bulunan genlerde üzerinde de mutasyon olabileceği bilinmektedir (223).

a) Kromozomal Direnç: Bakteri kromozomunda oluşan mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Bu dirençte ilaç permeabilitesinde azalma veya ilacın hedefinde değişiklikler olabilir. Bu tip dirence streptomisin, eritromisin, linkomisin ve rifampisin karşı gelişen direnç örnek verilebilir. Kromozomal direnç nadir görülür ve nadiren sorun oluşturur (226). Klinik öneme sahip kromozomal mutasyon örnekleri şunlardır: Stafilokoklarda metisilin direnci, rifampin, izoniazid, kinolon dirençleri (226).

b) Plazmidlere Bağlı Direnç: Plazmidler, kromozom dışı genetik yapılardır. Kromozomlardan bağımsız olarak çoğalabilirler. Çift iplikçikli, çember şeklinde

genetik yapılarıdır. Klinikte en çok karşılaşılan direnç, plazmidlere bağlı olarak gelişen dirençtir. Bir hücre 40 kadar plazmid içerebilir. Direnç plazmidlerine R-plazmidi denir ve birçok farklı antibiyotik için direnç genleri taşıyabilirler. Plazmidlere bağlı direnç bakteriden bakteriye geçebilir ve genellikle antibiyotiğin inaktivasyonuna neden olan veya bakterinin permabilitesini değiştiren enzimler ile oluşmaktadır. (223,227). Direnç genleri bir bakteriden diğerine transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon şeklinde aktarılabilir (228). Transdüksiyon, direnç genlerinin bakteriyofaj aracılıklı geçişi olup, genelde laboratuvar şartlarında oluşturulmaktadır. Transformasyon, bakterilerin ölümü ile ortama dökülen plazmid veya DNA kırıntıları gibi genetik materyallerin duyarlı bakteriler tarafından alınmasıdır. Konjugasyon, iki bakteri hücrelerinin birbiri ile özel bir yöntemle teması sonucunda genetik materyal aktarımıdır ve türler arası plazmid geçişine de olanak sağlar.

c) Transpozonlara Bağlı Direnç: Transpozisyon ile transpozon denilen kısa DNA sekansları aktarılabilir. Özellikle gram-olumlu bakterilerde bulunan transpozonlar, plazmid olmaksızın gen aktarımına neden olabilirler (226,228,229). Transpozonlar, bir DNA içinde ya da DNA-plazmid, plazmid-plazmid arasında geçebilen DNA parçalarıdır. Transpozonlarda bağımsız replikasyon mümkün değildir. Plazmidler ise bağımsız replikasyona olanak sağladığından transpozonlardan ayrılır. Transpozonlar kromozom veya plazmid içinde bulunmakta ve bu ikisi arasında yer değiştirebilmektedir. Transpozonlar ampisilin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklinler ve trimetoprime karşı gelişen direkten sorumludurlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı transpozon veya plazmidlerde "integron" adı verilen yapılar tespit edilmiştir. İntegronlar yeni genlerin kazanılmasına olanak sağlarlar.

Hastane enfeksiyonlarında sorun olan bakterilerin birçok antibiyotik grubuna birden dirençli olup "çoğul dirençli" haline gelmesinde transpozonların büyük rolü olduğu anlaşılmıştır (223,227). Transpozonlara bağlı olarak gelişen direnç mekanizmaları şunlardır:

1. Antibiyotiği parçalayan enzim oluşturulması. Örnek olarak β -laktam antibiyotikler için oluşan beta-laktamazlar, kloramfenikol direncine neden olan kloramfenikol asetil transferaz, aminoglikozit direncine neden olan ve aminoglikozitlerde asetilasyona, nukleotidilasyona ve fosforilasyona neden olan enzimler verilebilir.

2. Hücre çeperi geçirgenliğinin bozulmasına neden olan direnç mekanizması. Gram-negatif bakterilerde daha sık görülür. Dirençli kökenlerde por yapımından sorumlu olan porin proteinlerin sentezi bozulmuştur.

3. İlacın hücreden dışarı pompalanmasına (effluks) neden olan direnç mekanizması. Örnek olarak tetrasiklinlere karşı gelişen direnç verilebilir.

4. İlacın dış ortamdan alınmasını (uptake) azaltan mekanizma.

5. İlacın hücre içindeki hedefine bağlanmasını azaltan mekanizma (223,227).

4. Çapraz Direnç: Bir antibiyotiğe karşı dirençli olan mikroorganizmaların aynı mekanizma veya bu mekanizmaya benzer bir mekanizma ile başka antibiyotiklere karşı da dirençli olmasıdır. Bu direnç yapıları aynı grupta ilaçlara karşı olabileceği gibi başka gruptan antibiyotikler arasında da olabilir. Örnek olarak eritromisin, neomisin, kanamisin gibi yapıları benzeyen ilaçlara karşı oluşan direnç ile eritromisin ve linkomisin arasındaki yapıları benzer olmayan iki ilaç arasındaki çapraz direnç verilebilir (230).

Antibiyotik direnç oluşumunda başlıca dört mekanizma belirlenmiştir.

1. Hücredeki antibiyotik miktarının azaltılması:

- a. Dış membran geçirgenliğinin azaltılması
- b. İç membran geçişinin engellenmesi
- c. Aktif pompalama sistemi

2. İlaç hedefinde değişiklik

- a. Mutasyon
- b. Enzimatik değişiklik

İlaçların bağlandığı ribozomlar ve çeşitli enzimlerdeki, tek bir mutasyona bağlı olarak, ilaca bağlanma özelliği eskisinden daha düşük yeni bir hedef oluşur. Bu değişim tek basamakta gerçekleşir. Bu şekilde gelişen direnç hem çabuk yayılır hem de hızlıdır. RNA polimeraz yapısındaki değişiklikler sonucu stafilokok ve streptokoklarda görülen rifampin direncinin gelişmesi verilebilir buna bir örnektir (231). Diğer hedef değişimleri ise, bir dizi mutasyon sonucu yada başka türden gelen DNA' nın kromozoma girmesi ile oluşur(232).

3. İlacın etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerin üretimi:

Birçok antibiyotikte görülür. Beta-laktamazalar buna örnek verilebilir. aminoglikozid direncinde rol alan, asetilasyon, adenilasyon ve fosforilasyon yapan enzimlerde bu guruptadır. Makrolid ve kloramfenikol direncinde de rol alırlar (223).

4. Antimikrobik ilaçtan etkilenmeyen yeni bir metabolik yol oluşturulması

Örnek olarak Sulfonamid ve trimetoprim direncinde rol alan mekanizma verilebilir.

Mikroorganizma folat sentezi yerine ortamdaki folatı kullanan yeni bir metabolik yol oluşturur. (223)

2.4.1. Betalaktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Betalaktam antibiyotikler etkilerini Penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak gösterir ve etki gösterebilmeleri için PBP'lere yeterli miktarda ulaşması ve bağlanması gerekir. Hedefe ulaşabilmesi için dış zardan ve periplazmik aralıktan geçmelidirler. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan aksaklığa bağlı olarak bakteride direnç oluşur.

Bakterilerde betalaktam antibiyotiklere karşı 3 şekilde direnç gelişebilmektedir.

1. İlacın hedef bölgesinde gelişen değişiklikler: Hedef bölgesindeki değişim sonucunda antibiyotiğin hedefine bağlanamaması beta laktam antibiyotiklere dirençte önemli bir mekanizmadır. Betalaktam antibiyotiklerin hedef bölgeleri membran yapısına bağlı olarak bulunan protein yapıdaki PBP' lerdir. Bu bölgedeki değişiklikler birkaç mekanizma ile oluşabilir. Diğer bazı direnç mekanizmalarında kromozomal mutasyonlar sonucu gelişen PBP' nin betalaktamlara afinitesinin azalması veya düşük afiniteli yeni PBP' lerin sentezlenmesi ya da PBP sayısının azalmasına bağlı olarak oluşabilir (233,234). Bu mekanizmalara bağlı direnç daha çok gram pozitif bakterilerde görülmektedir. Örneğin *N. meningitidis*, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae*' da gözlenen penisilin direnci ve *S. aureus*' da gözlenen metisilin direnci PBP' lerdeki değişiklikler sonucu oluşmaktadır (235).

2. Dış membran geçirgenliğinin bozulması: Bu tür dirençten permeabilite azalması porin kaybı veya aktif effluks pompası ile ilacın dışarı atılması sorumludur. β -laktam antibiyotikler gram negatif bakterilerde bulunan dış membranındaki 'outer mebrane protein' (OMP) denilen porları kullanarak hücreye girmektedir. Betalaktam antibiyotikler başlıca 2 kanalı kullanarak hücreye geçerler; bunlar porin F ve porin C porlarıdır. İmipenem D2 proteini adı verilen başka bir dış membrandan porinini

kullanarak da geçebilir. Porin kaybına bağlı olarak gelişen direnç genellikle *P. aeruginosa* kökenlerinde bildirilmiştir. Bu direnç özellikle enzimatik dirençle birlikte görülürse yüksek düzeyde bir dirence yol açmaktadır. Buna örnek olarak *P. aeruginosa*'da görülen imipenem direncinin beta-laktamaz aktivitesi ve D2 porin (Opr D kanalı) kaybı verilebilir. Bir antibiyotiğin gücünü belirleyen en önemli özelliklerden biri bakterinin periplazmik boşluğunda kısa sürede etkin konsantrasyonlara ulaşabilme yeteneğidir (236). Bunu etkileyen faktörler ise porinlerin özellikleri ve sayıları ile antibiyotiğin yük, çözünürlük, büyüklük özellikleridir (235). İmipenem, diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında daha düşük moleküler ağırlıkta olması nedeniyle porinlerden daha hızlı bir geçiş göstermektedir. Çoğu sefalosporin ve geniş spektrumlu penisilinler yapılarındaki uzun yan zincirler nedeniyle porinlerden daha yavaş geçerler (236).

3. Betalaktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: Beta laktamaz enzimleri, başta penisilinler ve sefalosporinler olmak üzere beta laktam antibiyotikleri hidrolize ederek bu antibiyotiklere direnç gelişimine neden olan enzimlerdir. Kromozomal ya da plazmid kaynaklı olabilirler. β -laktamazlar beta laktam halkasındaki siklik amid bağını parçalayarak etki gösterirler (237,238). Penisilinaz 1940'lı yıllarda bulunmuştur. İlerleyen zamanlarda bu enzimlerin sayısı artmıştır. Günümüzde yaklaşık 400 civarında β -laktamaz enzimi tanımlanmıştır. β -laktamazların sayı ve çeşitlerindeki artış bunların gruplandırılmasını gündeme getirmiştir. β -laktamazlar 1973 yılında Richmand ve Sykes tarafından sınıflandırılmıştır. 1976 yılında bu sınıflandırma genişletilmiştir (238,239). Günümüzde β -laktamaz sınıflandırılmasında en sık kullanılan sınıflamalar Bush-Jacoby-Medeiros ve Ambler tarafından oluşturulanlardır. Ambler, β -laktamaz'ları A, B, C ve D olmak üzere 4 grupta

toplamıştır. Bu sınıflama enzimlerdeki aminoasit ve nükleotid dizilerindeki benzerliklere göre düzenlemiştir (240).

Sınıf A: Bu grup betalaktamazlar aktif bölgelerinde serin aminoasiti taşırlar ve penisilinleri hidroliz ederler. Gram negatif bakterilerde bulunan TEM-1 enzimi bu gruba örnektir olarak verilebilir.

Sınıf B: Metallobetalaktamaz olarak da isimlendirilirler. Enzimler aktivite gösterebilmek için çinkoya bağlı tiyol gruplarına ihtiyaç duyarlar.

Sınıf C: Amp C gurubu enzimler olarak da isimlendirilirler. Böyle isimlendirilmelerinin nedeni enzimin kodlandığı gen bölgesinin Amp C geni olmasıdır. Bu gruptaki enzimler genellikle sefalosporinazlardan meydana gelir.

Sınıf D: Oksasilini hidroliz eden enzimler bu guruptadır. Aktif bölgelerinde serin aminoasiti taşırlar.

Bush, Jacoby ve Mederios tarafından 1995 yılında yapılan en yeni sınıflandırmaya göre, β -laktamazlar 4 gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama biyokimyasal özellikler ve substrat profilleri baz alınarak sınıflandırılmışlardır.

Grup 1: Bu grup klavulanik asit ile inhibe edilemeyen sefalosporinazları içerir. Genellikle kromozomal enzimlerdir ancak bazı plazmid konturollü betalaktamazlarda bu grup içinde yer alırlar. Bu gurup enzimler Amp'ler sınıflamasında sınıf C'de yer alırlar. Kromozomal AmpC enzimleri ve plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1, CMY enzimleri bu grupta yer almaktadır. Bu gruptaki β -laktamaz'lar klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler (241). Salmonella dışında neredeyse tüm Gram negatif bakterilerde kromozomal grup 1 betalaktamazlar bulunur. Grup 1 enzimlerini kodlayan genler Enterobacteriaceae arasında transmisyon yoluyla aktarılabilmektedir (242).

Grup 2: Bu gruptaki enzimlerin hepsi Amp'ler sınıflamasına göre grup A ve D' de yer almaktadır. Bu gruptaki enzimler substrat profilindeki farklılıklara göre altı alt gruba ayrılmaktadır. Plazmidlerce aktarılmaları ve sık karşılaşılan bakterilerde fazla olmaları ve nedeniyle 2b ve alt gruplarında bulunan TEM ve SHV enzimleri, klinik açıdan önem arz etmektedir (242-244).

2a: Bu grupta klavulanik asitten etkilenen penisilini hidrolize eden, enzimler bulunmaktadır. Özellikle *S.aureus*'un enzimleri başta olmak üzere Gram pozitif bakterilerde bulunan penisilinazlardan birçoğu bu gruptadır (242,245,246).

2b: Bu grupta bulunan enzimler sulbaktam, tazobaktam ve klavulanik asit gibi betalaktamaz inhibitörlerine duyarlıdır ve hem penisilin hem sefalosporinleri hidrolize ederler (102). Çok yaygın olarak görülen ve plazmid kontrollü "geniş spektrumlu" TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 betalaktamazları Enterobacteriaceae ailesinde oldukça yaygın olarak bulunur (244, 247).

2be: GSBL (extended-spectrum beta-lactamase = genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar) bu grupta yer almaktadır. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden birkaç aminoasit değişikliği ile oluşmuş olan yeni TEM ve SHV enzimleri bu grupta bulunur ve genişlemiş spektrumlu betalaktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki ederler (244).

2br: Bu gruptaki enzimler klavulanik asitten etkilenmeyen, ESBL'lerdir. İnhibitörlere rezistans TEM (IRT) olarak adlandırılır (245).

2c: Bu gruptaki enzimler klavulanik asit gibi betalaktamaza duyarlı ve karbenisilini hidrolize eden enzimlerdir. *Aeromonas hydrophilia*'nın AER-1 enzimi,

PSE-1, PSE-3, PSE-4 enzimleri, *M. catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 β -laktamazlar ve *V. cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu gruptadır (245).

2d: Bu guruptaki enzimler kloksasilini penisilinden daha hızlı hidrolize eder. OXA enzimleri bu gruptadır. Klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler (248).

2e: Bu guruptaki β -laktamazlar sefalosporinaz olmalarına rağmen, klavulanik asitle inhibe olmaları nedeniyle grup 1'dekilerden ayrılırlar. *B. fragilis*'in CepA enzimi, *E.coli*'deki FEC-1 ile *S. maltophilia*'daki L2 ve *Y. enterocolitica*'daki Bla-1 enzimleri bu grupta yer alır (104).

2f: Bu grup içindeserin betalaktamazlar yer alır ve karbapenem antibiyotiklerine etkili enzimlerdir. Klavulanik asitten etkilenirler. Aztreonama direnç sağlarlar ancak üçüncü kuşak sefolosporinlere direnç oluşturamazlar (245, 249).

Grup 3: Bu grup, sınıf B'de yer alan metallobetalaktamaz (MBL) enzimlerini içerir. Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile inhibe olurlar. Aktiviteleri için çinko'ya gerek duyarlar.

3a: Bu enzimler maksimum aktivite için çinko gerektirirler (250). Bu grupta *B.cepacia*'nın PCM-1, *S. maltophilia*'nın L₁, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, gibi değişik bakterilerde saptanan IMP-1-18 ve VIM-1-13 enzimleri bulunur (251).

3b: Aeromonas türlerinin metallo enzimleri bu grupta yer alır ve bunlara "gerçek karbapenemazlar" da denir. Bu gurup enzimlerinden en az 3 tanesi düşük çinko seviyelerinde inhibe olurlar. Diğer MBL' ların ise aktif bölgelerinde çinko bulunur ve enzimlerinin aktivitesi için çinkonun mutlaka ortamda bulunması gerektiği düşünülmektedir (251). Bu guruptaki enzimler EDTA ile inhibe olur.

EDTA eklenmesinden sonra aktivitesi kaybolan enzimlerin ortama çinko eklenmesinin ardından çoğunun aktivitesini geri kazandırdığı gösterilmiştir (250).

3c: Bu gruptaki enzimler karbapenemler üzerine zayıf etki göstermeleridir. Bu grupta *Legionella gormanii*' nin ürettiği MBL'ler bulunmaktadır (251). Bu enzim, sefamisinler de dahil sefalosporinleri çok yüksek oranda hidrolize eder.

Grup 4: Bu grupta yapıları saptanamamış ve molekül sınıfı henüz belirlenmemiş penisilinazlar toplanmıştır. *A. faecalis*, *B. fragilis*, *C. jejuni*'den *Clostridium butyricum*'dan izole edilen enzimler ve *E. coli*'nin plazmid bağımlı SAR-2 enzimi bu gruba sokulmuştur.

Grup1'deki kromozomal indüklenabilir enzimler, Grup 2'deki ESBL enzimleri ve Grup 3'deki metalloβ-laktamazlar sık görülürler ve özellikle hastane enfeksiyonlarında önemli bir sağlık sorunu oluştururlar (252.253).

2.4.2. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler: Plazmid veya transpozon kökenli enzimler aminoglikozidlere karşı kazanılmış dirençte en sık görülen mekanizmadır. Bu enzimler Asetil transferazlar (AAC), Adenil transferazlar (ANT) ve Fosfotransferazlardır. Aminoglikozidlerin yapısını değiştiren bu enzimler aminoglikozidlerin hücre içine taşınmasını ve protein sentezini engellemesini inhibe etmektedir (223, 254).

Ribozomlardaki hedef değişiklikleri: Aminoglikozidlerin bakteri hücreindeki hedefi ribozomlardır. Ribozomlardaki mutasyonlar sonucu oluşurlar. Streptomisin direnci bu mutasyonlar sonucu meydana gelir. (254).

Antibiyotiğin hücre içine alınımının bozulması: Hücre içine taşınmasının engellenmesi ile bu gruptaki tüm antibiyotiklere çapraz direnç gelişir. Aminoglikozidler pozitif yüklü bileşiklerdir. Bu yük bakterilerin dış zarındaki lipopolisakkarit (LPS) tabakasındaki katyonlarla (örn: Mg^{+2}) yer değiştirip, membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur ve hücre içine girişe neden olur. Zardaki LPS, dış membran proteinleri, porinler veya fosfolipitlerin yapısında mutasyonlara bağlı değişiklikler olabilir ve bu yapısal değişiklikler aminoglikozidlerin hücre içine girişini inhibe eder. Anaerob bakteriler bu elektron transport sistemine sahip olmadıklarından aminoglikozidlere doğal olarak dirençlidirler (223,228,255).

2.4.3. Tetrasiklin'e Karşı Direnç Mekanizmaları

Doğada en sık rastlanan antibiyotik direncidir. Genellikle iki mekanizma ile meydana gelir.

Aktif pompa sistemi: Bakterilerde Tet A'dan Tet F'e kadar, Tet K ve Tet L olarak tanımlanmış pompa sistemleri vardır ve bu sistemler hem gram pozitif hem gram negatif bakterilerde görülür (223, 254).

Ribozomal korunma: Sitoplazmik bir protein görev almaktadır. Bu protein tetrasiklinin ribozoma bağlanmasına engellemez. Aminoasit t-RNA'nın da işlevini sürdürebilecek şekilde bağlanmasını sağladığı düşünülmektedir.

2.4.4. Makrolid, linkozamid ve streptogramin B'ye Karşı Direnç Mekanizmaları

Bu grup antibiyotikler kimyasal olarak birbirinden farklı olmalarına rağmen etki mekanizmaları aynıdır. Gram negatif bakteri hidrofobik bileşikleri geçirmediğinden bu antibiyotiklere doğal dirençlidirler. Diğer mekanizmalar:

Ribozomal hedefin değiştirilmesi: En önemli mekanizmadır. Metilaz enzimleri Eritromisin rezistans metilazı olarak bilinir ve 23S RNA'yı değişikliğe uğratırlar. Bu değişiklik nedeniyle bu grup antibiyotikler ribozoma bağlanamaz. Metilasyon, ribozomal bağlanma bölgesinin özelliklerini değiştirir. Bu mekanizma ile antibiyotiklere karşı çapraz direnç oluşur. *S. aureus* ve *B. fragilis* gibi birçok mikroorganizmada görülebilir (223,228,254).

Enzimatik inaktivasyon: Gram negatif bakterilerde Eritromisin esterazlar görülürken, stafilokoklarda da linkozamidleri ve streptograminleri inaktive eden enzimler görülmektedir (223,228,254).

Aktif pompa sistemi: *S.epidermidis*'te direnç oluşturan pompa mekanizması vardır. Geçirgenliğin azalmasına bağlı olarak *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter*' e karşı direnç gelişir.

2.4.5. Kloramfenikole Karşı Direnç Mekanizmaları

Ana mekanizma kloramfenikol asetil transferaz enzimidir. Bu enzim ilacın etkinliğini yitirmesine neden olur. Bu enzim antibiyotiğin yapısını değiştirir ve antibiyotik 50S ribozomal alt üniteye bağlanamaz. Plazmid veya transpozonlar aracılığıyla aktarılabilen bu enzimlerden 112' den fazla, tanımlanmıştır. *P. aeruginosa*'da bulunan aktif pompa ile kloramfenikole karşı direnç geliştiği gösterilmiştir (223,228,254).

2.4.6. Sulfonamidler ve trimetoprim Karşı Direnç Mekanizmaları

Dış membran geçirgenliğinin düşük olması nedeniyle doğal direnç mevcuttur. Trimetoprim karşı gelişmiş olan kazanılmış direnç ise en sık dihidrofolat redüktaz

enzimlerinin sentezi sonucunda oluşur ve plazmid kökenlidir. *S. aureus* ve *Neisseria spp.* gibi bakterilerde ise yüksek düzeyde PABA üretimi ile sulfonamid direnci oluşur ve kromozomal mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Dihidropteroat sentaz (DHPS) enzimindeki mutasyonlar plazmid veya kromozomal kaynaklı olabilir ve bu değişiklikler sulfonamide direnç oluşturur (256).

2.4.7. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları

Genellikle *gyr A* mutasyonlarına bağlı olarak DNA giraz enziminin A alt ünitesinde değişimle ortaya çıkan dirence bağlı gelişir. Bunun dışında dış zar değişiklikleri ile kinolonların hücre içine girişinin engellenmesine bağlı olarak direnç gelişebilir. (223).

2.4.8. Glikopeptidlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Gram negatif bakteriler dış membranlarından glikopeptitleri geçirmemesi nedeniyle bu grup antibiyotiklere doğal dirençlidirler. *Lactobacillus* ve *Enterococcus gallinarum*'da glikopeptidlere doğal dirençli olan diğer bakterilerdir. Glikopeptidlere karşı oluşan kazanılmış direnç, daha çok enterokoklarda gösterilmiştir. Bu bakterilerde 4 tip glikopeptid direnci tanımlanmıştır. Bunlar VanA, VanB, VanC ve VanD'dir. Van A tipi dirençte hem vankomisin hem de teikoplanine karşı direnç varken, Van B, Van C ve Van D tipinde ise sadece vankomisine direnç vardır. Stafilokoklarda, çok nadir de olsa glikopeptid direnci görülmektedir (223,254).

2.4.9. Rifampin'e Karşı Direnç Mekanizmaları

Kromozomal mutasyonlar RNA polimerazın B alt ünitesindeki aminoasit değişikliklerine yol açar bu da direnç gelişimine neden olur. Rifampin hidrofobik bir bileşik olduğu için Gram negatif bakteri duvarından geçemez ve bu bakteriler rifampine doğal dirençlidirler (223).

2.4.10. Tigesiklin'E Karşı Direnç Mekanizmaları

AcrAB mutasyonu eflüks pompasının aşırı üretimine neden olarak tigesiklin duyarlılığındaki azalmaya yol açan en önemli faktördür. Fakat direnç gelişim mekanizması halen tanımlanmamıştır (257).

2.4.11. Kolistin'e Karşı Direnç Mekanizmaları

Değişik mekanizmalar kolistin direncine neden olabilir. Direnç gelişimi, kolistinin hücreye bağlanma alanlarında lipopolisakkaritlerdeki değişim ve dış membran polaritesinde azalmayla ilişkilidir. Direnç gelişiminde PmrA-PmrB ve PhoQ-PhoP sistemleri rol oynar. Ayrıca, polimiksinler arasında da çapraz direnç oluşabilir (258,259).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarına 01.07.2010-01.07.2012 tarihleri arasında 2 yıl boyunca gelen kültürlerden üreyen nonfermenter bakteriler dâhil edilmiştir. Örnekler eküvyon çubuk ile %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue Agar (EMB) besiyerine ekildi. Plaklar 37 °C'de 24 saat bekletildi. Kan örnekleri ise Bact/Alert 3D 60 (bBiomerieux) cihazında kendi şişelerine 5 ml kan alınan örnekler, bir hafta bekletildi. İçinde üreme olan şişelerden standart öze ile %5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerine ekildi ve plaklar 37 °C'de 24 saat bekletildi. Toplam 156 bakteri değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bakterilerin ait olduğu hastalar ayrıca incelenmiştir. Her hastadan gönderilen ve üreme olan bakterilerden yalnızca bir

tanisi çalışmamıza dahil edilmiştir. Bununla birlikte 4 hastadan ikişer örnek farklı yatışlarında gönderildiğinde kabul edilmiştir. Aynı zamanda aynı hastadan alınan örneklerden üreyen bakterilerden yalnızca bir tanesi kabul edilmiş, diğerleri antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde yanlışlıklar olmaması için çalışma dışı bırakılmıştır. Üç örnek hastane içi çevresel materyallerden alınmıştır.

Üreyen bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK-2 (bioMerieux, Fransa) sistemi kullanılarak yapıldı.

Vitek Sistemi Antibioqram Çalışma Prensipleri

VITEK sistemi antibioqram sonucunu raporlarken birçok olanak sağlamaktadır:

MIC değerinin NCCLS-CLSI göre ve kullanıcı tarafından belirlenmiş kritere göre yorumlanabilmektedir. VITEK okuyucusunun topladığı veri programı tüm duyarlılık kartları için aynıdır. Analiz kuralları ilaç bazlıdır ve ilaca göre sistem yorumlar. Her bir kart için değişen bir kurallar yumağı bulunmamaktadır.

En güncel yazılım program ile bu okuma programı karşılıklı antimikrobiyal bilgilerine sahip bir şekilde bu bilgileri harmanlamaktadır. Programın okumayı yaparken tek ihtiyacı olan husus, hangi kuyucukta hangi antibiyotik bulunduğunun sisteme tanıtılacağıdır. Bu bilgi cihazın okuma yapması için yeterlidir. Bu bilgiler ışığında VITEK okuyucusu okumalarını tamamlamaktadır.

VITEK sistemi bilgisayar programı kartları barkod numaraları aracılığı ile de tanır ve anlar. Program kartın kodunu tanır ve ona göre önceden tanımlanmış panele ait ayarları yakalar ve gözönünde bulundurur.

VITEK okuyucusu, 0-15 saat arasında çeyrek dönemlik zamanlarda her bir kuyudan geçen ışık miktarını ölçer. Kuyulardaki üreme ışığının daha az geçmesine sebep olur, her bir değişiklik hafızaya alınarak en sonunda final okuma yapılır.

Pozitif kontrol kuyusunda eşik değeri geçen üremeden sonra (PC) identifikasyondaki en minimum değerdeki tiplendirme bilgisi antibiogram ile buluşur ve her bir kuyucuk için ilgili hesaplama başlar.

Organizmanın VITEK GN ve GP kartında belirlenmesi ile birlikte her bir mikroorganizma olasılığına antibiogram MIC' i hesaplanır. Pozitif kontrol kuyusunda oluşan üreme beklenen üremenin %30'una ulaştıktan sonra o ana kadar depolanan tüm bilgiler artık kesin ve doğru sonuç verebilecek seviyeye ulaşabilmektedir.

Her bir analiz bilgisi döngüsü pozitif kontrol kuyusu baz alınarak bir eğri çizerek normalize edilmiştir. Bu pozitif kontrol kuyusundaki bilgi ile antibiyotik bulunan kuyulardaki bilgiler direkt olarak karşılaştırma yapabilmelerini sağlar (VITEK). Normalize edilen değerler 0 ila 1 arasında değişen değerlerdir.

Her bir antibiyotik için en mükemmel hesaplanmış eğriler elde edilir.

En son olarak da tek doz antibiyotiklerin standartize değerleri hesaplanır. Bu hesap ise bulunan mikroorganizmanın spesifik bir antibiyotiğe karşı duyarlılığını gösterir.

En mükemmel ve uygun çizgi-değer her olası her bir farklı mikroorganizma için hesaplanır ve hafızada tutulur. Antibiyotik duyarlılık kartı final identifikasyon sonucu kendisine ulaştıktan sonra, daha spesifik değerleri hesaplanarak MIC'leri değerlendirir ve raporlar.

Vitek Sistemi İdentifikasyon prensibi:

Vitek identifikasyon kartları, her kuyu için her saat optik okuma gerçekleştirir. Bu hamdeğerler (test kuyularının ışık yansımalarına orantısı) cihazın ilk kartı okumasını sağlar ve (temel okuma) oranlama yaparak yüzde değişimini bulur. Her kuyu için bu değişim oranı, o kuyuya ait eşik değerle karşılaştırılarak testin pozitif olup olmadığı ortaya koyulur. Yüzde değişim oranı eşik değere eşit veya daha büyük ise test pozitiftir.

Pozitif ve negatif sonuçlar biyolojik sayıya çevrilir. Test edilen bakterilerin özel biyolojik sayısı “taxon” elde edilir. Organizma identifikasyonu, test edilen kimyasalların cihazın veritabanında yer alan biyolojik sayıya yaklaşıma olasılığına çevirmesi ile gerçekleştirilir. Veritabanındaki reaksiyonlar, her organizma ve biyokimyasal testler için pozitif testlerin olasılık dizisidir.

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.05.2010 tarih ve 2010/019 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

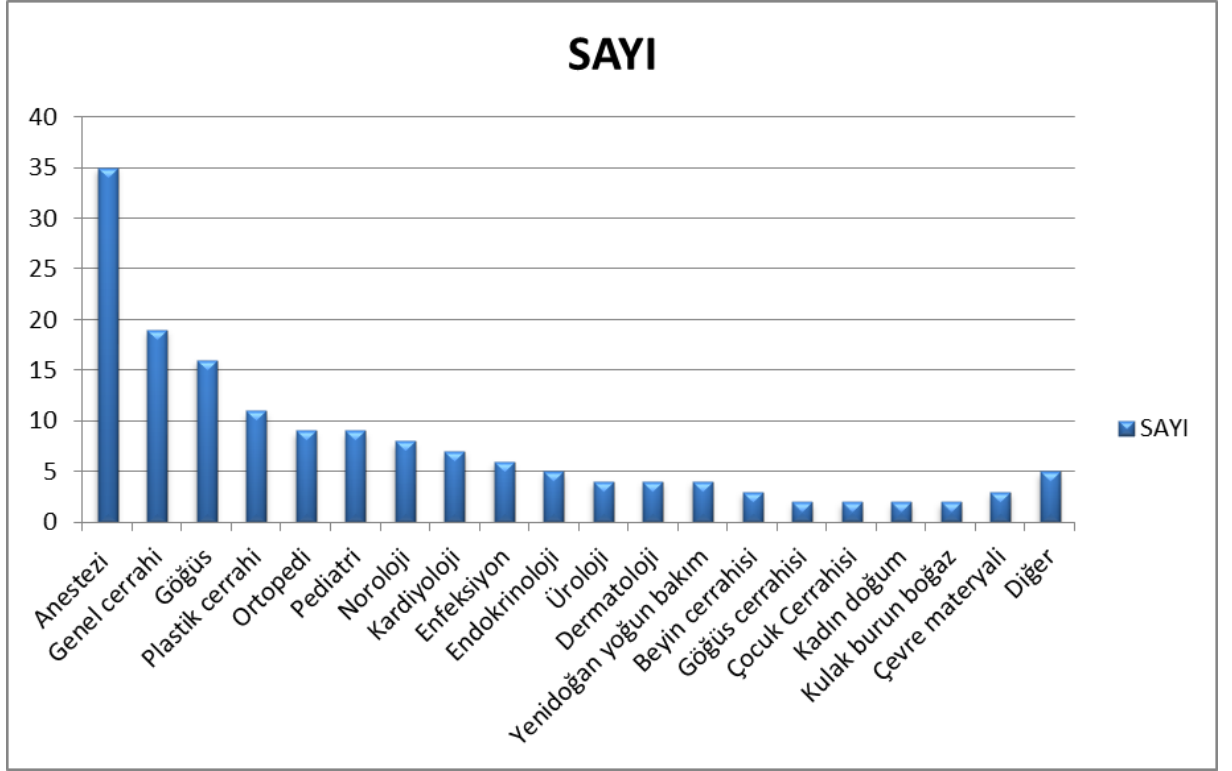
Gelen örnekler sırasıyla Anaestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım ünitesi 35, Genel cerrahi 19, Göğüs hastalıkları 16, Plastik cerrahi ve rekonstrüksiyon 11, Ortopedi ve travmatoloji dokuz, Pediatri dokuz, Noroloji sekiz, Kardiyoloji yedi, Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji altı, Endokrinoloji beş, Üroloji dört, Dermatoloji dört, Yenidoğan yoğun bakım ünitesi dört, Beyin cerrahisi üç, Göğüs

cerrahisi iki, Çocuk Cerrahisi iki, Kadın hastalıkları ve doğum iki, Kulak burun boğaz iki, Kalp damar cerrahisi bir, Nefroloji bir, Fizik tedavi ve rehabilitasyon bir, Acil tıp bir, Gastroenteroloji bir, ve çevre materyali üç olmak üzere toplam 156 tane idi. Örneklerin 82 tanesi yoğun bakımdan gönderildi. Bölümlere göre gelen örnek sayısı Tablo 2 ve Grafik 1'de belirtilmiştir.

Tablo 2: Örneklerin bölümlere göre dağılımı

Bölüm	Sayı
Anestezi ve Reanimasyon	35
Genel Cerrahi	19
Göğüs Hastalıkları	16
Plastik Cerrahi ve Rekonstrüksiyon	11
Ortopedi ve Travmatoloji	9
Pediyatri	9
Noroloji	8
Kardiyoloji	7
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	6
Endokrinoloji	5
Üroloji	4
Dermatoloji	4
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	4
Beyin Cerrahisi	3
Göğüs Cerrahisi	2
Çocuk Cerrahisi	2
Kadın Hastalıkları ve Doğum	2
Kulak Burun Boğaz	2
Çevre Materyali	3
Diğer	5

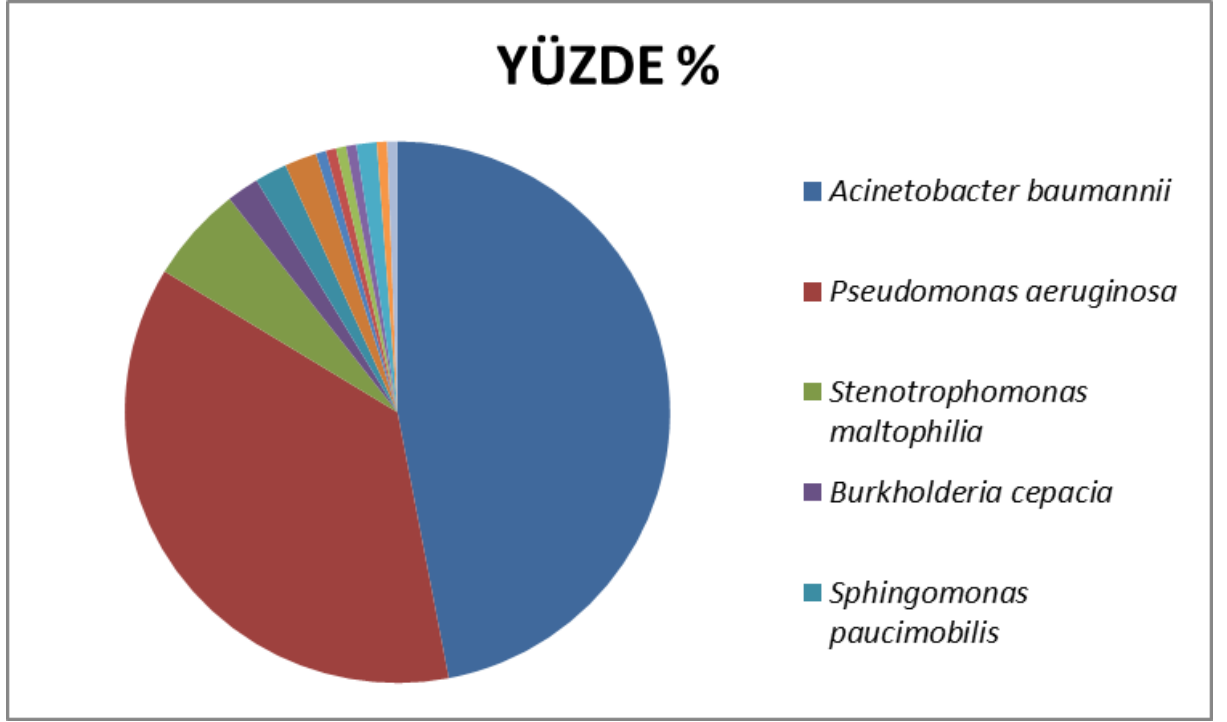
Toplam 153'ü 149 hastadan ve 3'ü çevresel materyallerden 156 bakteri çalışmamıza dâhil edildi. 149 hastanın 60'ı bayan 89'u erkekti. İzole edilen bakteriler Tablo 3'de gösterildi.



Şekil 1: Örneklerin bölümlere göre dağılımı

Tablo 3: Örneklerden üreyen bakterilerin sayıları.

Bakteri	Sayı	Yüzde %
<i>A. baumannii</i>	73	46.70
<i>P. aeruginosa</i>	57	36.50
<i>S. maltophilia</i>	9	5.70
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	1.90
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3	1.90
<i>Achromobacter denitrificans</i>	3	1.90
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0.60
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0.60
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1	0.60
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.60
<i>Pseudomonas putida</i>	2	1.20
<i>Pseudomonas luteola</i>	1	0.60
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	1	0.60



Şekil 2: Örneklerden üreyen bakterilerin sayılarının dağılımı

Alınan örneklerin ait olduğu hastaların durumları enfeksiyon varlığı ve ya kolonizasyon açısından değerlendirildi. Enfeksiyon tespit edilen hastaların bakteri üremesi öncesi ve sonrası aldığı antibiyotikler kaydedildi. Ayrıca hastalardan gönderilen hemogram, sedimentasyon, CRP değerleride kaydedildi. Üreyen bakterilerin 76 tanesinin hastalarda enfeksiyona neden olduğu görüldü.

Hastaların hastaneye başvuru tanıları incelendiğinde en sık neden serebrovasküler olay (SVO) 22 olduğu görüldü. Bunun dışında yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle başvuran 22 hastanın 18'inin diyabetik ayak hastası olduğu görüldü. Sık görülen diğer başvuru nedenleri: Herhangi bir kalp hastalığı nedeniyle başvuran 18, herhangi bir akciğer hastalığı ile başvuran 19, malignitesi olan 10, trafik kazası sekiz, pnömoni beş, idrar yolu enfeksiyonu altı, prematürite altı. Enfeksiyon tespit edilen 76 hastanın enfeksiyon tanıları sırasıyla; pnömoni 28, yumuşak doku

enfeksiyonu 20, idrar yolu enfeksiyonu dokuz, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu altı, peritonit altı, sepsis beş, osteomyelit iki idi. Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Enfeksiyon tanısı alan 76 hastanın enfeksiyon tanı sayıları

Tanı	Sayı
Pnömoni	28
Yumuşak doku enfeksiyonu	20
İdrar yolu enfeksiyonu	9
Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu	6
Peritonit	6
Sepsis	5
Osteomyelit	2

Hastanede tedavi alan hastalar nonfermenter bakteri üremesinden önce çeşitli nedenlerle kişi başı 9,6 gün antibiyotik kullanmışlar. Nonfermenter bakteri üremesi sonrası ise kişi başı 13,2 gün antibiyotik kullanmışlar. Bakterilere göre hastaların antibiyotik kullanımı Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir.

Bakterilerin 57'si alt solunum yolu, 49'u yara, 26'sı kan, 14'ü idrar, üçü periton sıvısı, üçü çevre, ikisi boğaz, biri burun, biri de burundan alınıp gönderilmiş örneklerden ürediler.

Direnç oranları *A. baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* için değerlendirildi. *A. baumannii* için en yüksek direnç oranları, piperasilin tazobaktam için %89, seftazidim için %83,5; *P. aeruginosa* için en yüksek direnç oranı %98,2 ile trimetoprim sülfametaksazole karşı bulunmuştur (Tablo 6).

İzole edilen dokuz *S. maltophilia* suşlarının hepsi levofloksasin ve trimetoprim sülfametaksazol duyarlı bulunmuştur.

Yalnızca beş hastanın başlangıç ve tedavi sonu WBC, sedimantasyon ve CRP değerleri tamdı. Diğer hastalarda bu değerlerin tam olarak olmayışı, hastaların

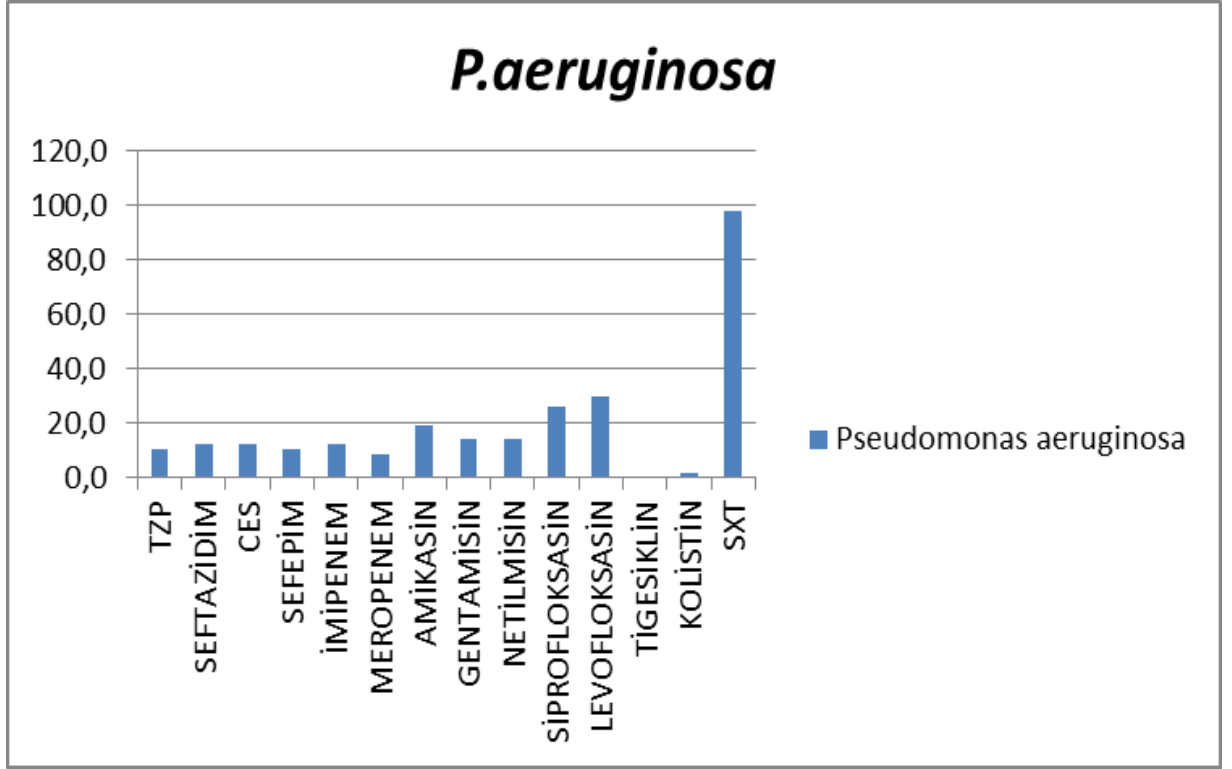
bazılarının tedavi bitmeden ex olması, tedavi reddi, hastaların sevk edilmesi ve takip edildiği kliniğin tercihi gibi nedenlere bağlıydı.

Tablo 5: Elde edilen bakterilerin direnç oranlarına göre dağılımı.

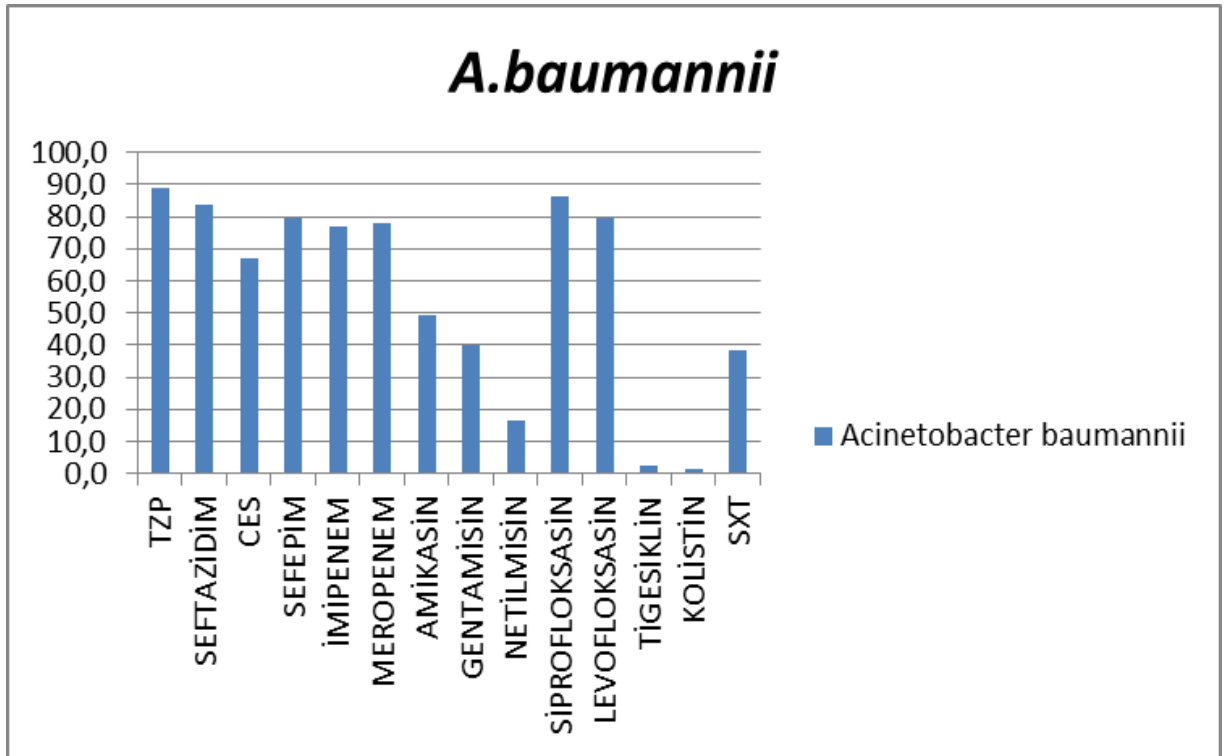
SAYI	AB	PA	SM	BS	SP	AD	AX	AL	AU	AH	PP	PL	PO	
	73	57	9	3	3	3	1	1	1	1	2	1	1	
Piperasilin Tazobaktam	S	4	23		3	3	3	1	1	0	1	1	0	1
	I	4	28		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	R	65	28		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
Seftazidim	S	6	44		3	2	2	1	1	0	1	2	1	1
	I	6	6		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	R	61	7		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Sefaperazon Sulbaktam	S	14	41		0	3	3	1	1	0	1	1	1	1
	I	10	9		1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	R	49	7		2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Sefepim	S	12	44		3	3	1	0	1	0	1	2	1	1
	I	3	7		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	58	6		0	0	2	1	0	1	0	0	0	0
İmipenem	S	16	48		0	3	3	0	1	0	1	2	1	1
	I	1	2		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	R	56	7		3	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Meropenem	S	16	50		3	3	3	1	1	0	1	2	1	1
	I	0	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	57	5		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Amikasin	S	31	46		0	3	1	0	1	1	1	2	1	1
	I	6	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	36	11		3	0	2	1	0	0	0	0	0	0
Gentamisin	S	34	48		0	3	0	0	1	1	1	2	1	1
	I	10	1		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	R	29	8		3	0	2	1	0	0	0	0	0	0
Netilmisin	S	45	49		0	3	1	0	1	1	1	2	1	1
	I	16	0		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	R	12	8		3	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Siprofloksasin	S	9	40		1	2	1	0	1	0	1	1	0	1
	I	1	2		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	R	63	15		2	1	1	0	0	1	0	1	1	0
Levofloksasin	S	9	40	9	3	2	1	0	1	0	1	1	0	1
	I	6	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	R	58	17	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0
Tigesiklin	S	60			3	3	2	1	1	1	1			
	I	11			0	0	1	0	0	0	0			
	R	2			0	0	0	0	0	0	0			
Kolistin	S	72	56			2	3	1	1	1	1	2	1	1
	I	0	0			0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	1	1			1	0	0	0	0	0	0	0	0
Trimetoprim Sulfametaksazol	S	45	1	9	3	3	3	0	0	0	1	0	1	1
	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R	28	56	0	0	0	0	1	1	1	0	2	0	0

Tablo 6: Elde edilen bakterilerin direnç oranlarının yüzde olarak dağılımı

YÜZDE		AB	PA	SM	BS	SP	AD	AX	AL	AU	AH	PP	PL	PO
Piperasilin Tazobaktam	S	5,4	40,3		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	50,0	0,0	100,0
	I	5,4	49,1		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0
	R	89,0	10,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Seftazidim	S	8,2	77,1		100,0	66,6	66,6	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	8,2	10,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	83,5	12,2		0,0	33,0	33,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sefaperazon Sulbaktam	S	19,1	71,9		0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	50,0	100,0	100,0
	I	13,6	15,7		33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0
	R	67,1	12,2		66,6	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sefepim	S	16,4	77,1		100,0	100,0	33,3	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	4,1	12,2		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	79,4	10,5		0,0	0,0	66,6	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
İmipenem	S	21,9	84,2		0,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	1,3	3,5		0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	76,7	12,2		100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Meropenem	S	21,9	87,7		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	0,0	3,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	78,0	8,7		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amikasin	S	42,4	80,7		100,0	100,0	33,3	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	8,2	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	49,3	19,2		0,0	0,0	66,6	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Gentamisin	S	46,5	84,2		100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	13,6	1,7		0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	39,7	14,0		0,0	0,0	66,6	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Netilmisin	S	61,6	85,9		100,0	100,0	33,3	0,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	21,9	0,0		0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	16,4	14,0		0,0	0,0	33,3	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Siprofloksasin	S	12,3	70,1		66,6	66,6	33,3	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	0,0	100,0
	I	1,3	3,5		0,0	0,0	33,3	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	86,3	26,3		33,0	33,0	33,3	0,0	0,0	100,0	0,0	50,0	100,0	0,0
Levofloksasin	S	12,3	70,1	100,0	66,6	66,6	33,3	0,0	100,0	0,0	100,0	50,0	0,0	100,0
	I	8,2	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	79,4	29,8	0,0	33,0	33,0	33,3	0,0	0,0	100,0	0,0	50,0	100,0	0,0
Tigesiklin	S	82,1			100,0	100,0	66,6	100,0	100,0	100,0	100,0			
	I	15,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0			
	R	2,7			0,0	0,0	33,0	0,0	0,0	0,0	0,0			
Kolistin	S	98,6	98,2			66,6	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	I	0,0	0,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	1,3	1,7			33,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Trimetoprim Sulfametaksazol	S	61,6	1,7	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	100,0
	I	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	R	38,3	98,2	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0



Şekil 3: *Pseudomonas aeruginosa* için direnç oranları.



Şekil 4: *A. baumannii* için direnç oranları.

Tablo 7: Bakterilere göre hastaların antibiyotik kullanımı

Bakteri	Öncesinde	Öncesinde	Öncesinde	Sonrasında	Sonrasında	Sonrasında	Sonrasında
AB	SEF+ TEİ/7	MER/1		TGC/14	CİP/14		
PA	CES/10			İMP/10			
PA	CİP /4	TZP/7	MER/3	MER+AK/10			
SM				LEV/10			
PA	SAM+ AK/15	VAN+SZD/21		MER+AK/21			
AD	SEF+ MET/3	İMP/2		TZP/7			
AB	SEF+VAN/10	AK/2	İMP/5	TGC/6			
PA				MER+AK/10			
AB	CİP/6	MER/1	TEİ+MER/3	TGC/3	TGC+SZD/6	SZD/17	
AB	MER+ TEİ/8			TGC+TEİ/7	TGC+AK/9		
AB	MOK/7	MER/1	SEF/1	TGC/7			
PA				SZD+MET/7	SZD/7	SZD+AK/18	
AB	MOK/14			TGC/7			
AB	MOK/5	MER/4		TGC+KOL/9	MER+KOL/6		
PA							
AB	LEV/21	SZD+AK/2		KOL/1 ALLERJİ	TGC/6	TGC+GEN/2	
AB	SEF/3			TGC+KO/10			
AB	SEF+MOK/2	TZP+LİN/16		KOL+GEN/7	TGC+RİF/5		
PA	SEFUROK/2			MER/12	MER/9		
PA	MOK/4			MOK/9			
PA				MER+AK/7			
PA	MOK/6	CES/6		SZD+AK/14	SZD/6		
BC	SEFUROK/6	TGC/7		MER/41	LEV TAB.		
AB	MER/3			MER/5			
AB	SEF+MOK/12	SZD/4		TGC+KOL/14			
AB	ERT/2			TGC/1			
AB							
AB	TEİ/10			SZD+AK/7			
SM	MER+LEV/5	TEİ/3		TZP+LEV/2	KOL+TGC/3		
AB							
AB	MER/9			TGC/11	SZD/2	İPM/21	
PA							
PA	SAM/5			SZD+AK/7			
AB				TGC/5			
PA	MOK/3	MER/2	MER+TEİ/14	SZD/1	MER/14		

Tablo 8: Bakterilere göre hastaların antibiyotik kullanımı

Bakteri	Öncesinde	Öncesinde	Öncesinde	Sonrasında	Sonrasında	Sonrasında	Sonrasında
PA	MOK+FLU/2			MER+FLU/4	LİN/2 AYNI ANDA	TZP/10	
AB				TGC/14			
PA				CİP/30	CİP		
PA				CİP/12	CİP		
AB	SEF/1	STK/1		STK+KOL/6	KOL/4		
AB				CİP/14			
PA	SAM/12			CİP/7			
AL				MOK/1			
AB	MER/10			KOL+MER/10			
PA	MER/10			CES+LEV/12			
PA	SEF+KLAR/8			SZD+LEV/14	TZP/7		
AB	TZP/3	TZP+TEİ/1	MER+TEİ/1	MER+KOL/7			
AB	TZP/3			MER+KOL/2			
AB	SEF/2	SEF+MET/3		MER+KOL/5	KO+TEİ/2	KOL+TEİ +GEN/1	KO+TEİ+ GEN+FLU/1
AB	CİP+MET/11			MER/1			
PA	CİP/1			SZD+AK/3	TGC/16		
PL	ERT/2			MER/2	SZD/3		
PA	SEF+MET/4			MER/4	MOK/1	MER/12	
AB	MOK/10			KOL/15			
AB	SAM/1	SEF/7		TGC/5	SEF+TGC/10	MER/4	
AB	SZD/5			TGC/12			
AB	VANKO/3			SZD/21			
AB	SEF+KLAR/14			MER/4	MER+KOL/6		
PA	LEV/11			TZP/14	SZD/10		
AB	MOK/5	TZP/10		İMP/17			
PO	MOK/19			TZP/18			
AB	MER/5			KO/5	MER+KOL/1	MER+KOL+TGC/7	
PA				İMP/4			
AB							
AB	SEF/1	TZP/1		KOL/1	KOL+TGC/1	KOL+TGC+GEN/3	
AB	SEF/2			KOL/9	KOL+TGC/9		
PA				İMP/18	CİP/2	CES/8	
AB	MOK/20	TZP/11		TGC/3	TGC+AK/4		
PA				CİP/14			
AB	MOK/20			CES/4	CES+KOL/1		
AB	SAM/14	TZP/4					
AB	SEF+MET/6	MER/1		MER+KOL/7			
AB				KOL/20			
AB	SEF/1			KOL/4	KOL+TGC/1 6		
PA	AMP+GEN/4	VAN+GEN/2		MER+VAN+G EN/8			

Tablo 9: Bakterilere göre hastaların başlangıç ve bitiş WBC, Sedimentasyon, CRP değerleri.

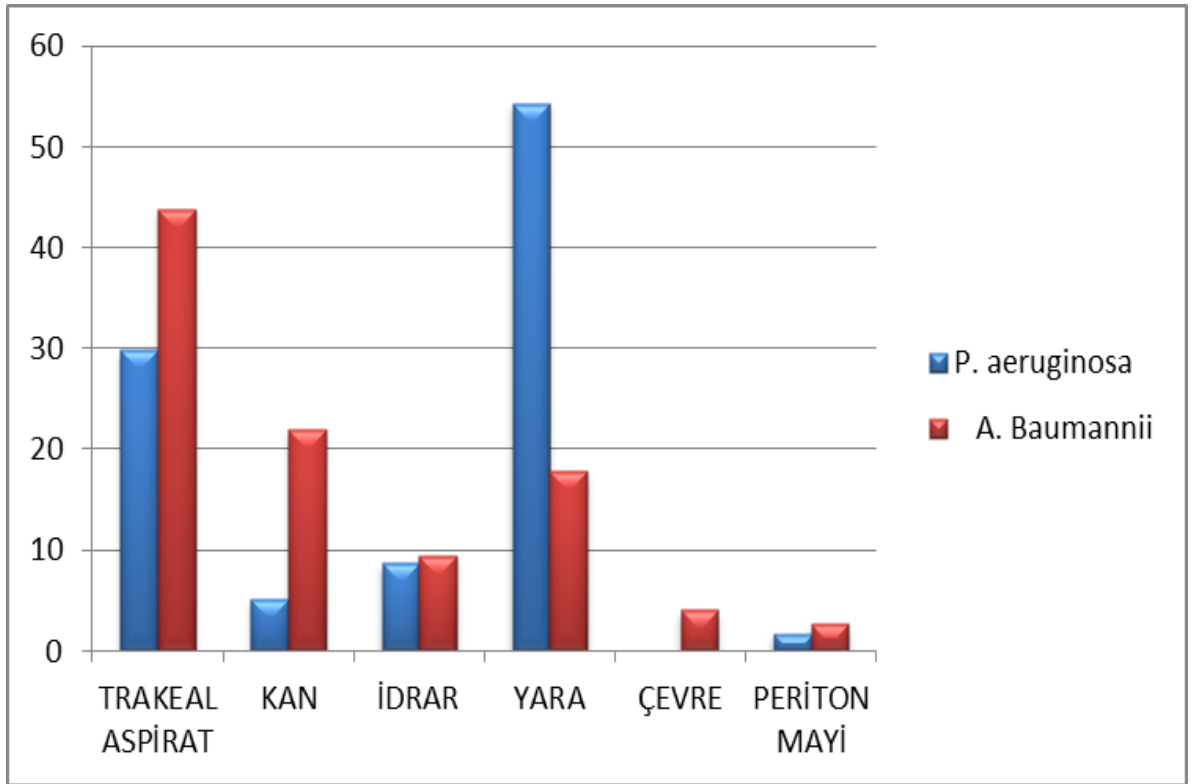
	İLK WBC	SON WBC	İLK SED	SON SED	İLK CRP	SON CRP
AB	20700	20000				
PA	8700	9400			154	
PA	15700	11200				
SM						
PA	11100	14900			10	
AD	15200			53	177	
AB	11800	12000				
PA	17200	10600				
AB	10500	9800				
AB	8900	11000				
AB	19400	9600				
PA	10000	6900				
AB	10500	10100	4	6	2	70
AB	5100	3500				
PA						
AB	15200	2500				
AB	9300	3900			56	
AB	8200	7600				
PA	4100	5300			39	
PA	10400	12300	65		163	
PA	8600					
PA	10400	13600				
BC	10200	8000	29	23	6	5
AB	6400	5000			181	
AB	11400	22100	43			
AB	13700	10700				
AB						
AB	14200	6200				
SM	15700	7400				
AB						
AB	14500	9700				
PA						
PA	6600					
AB	10300					
PA	11500	19100	58	61	90	28

Tablo 10: Bakterilere göre hastaların başlangıç ve bitiş WBC, sedimentasyon, CRP değerleri.

	İLK WBC	SON WBC	İLK SED	SON SED	İLK CRP	SON CRP
PA	17800	12200	73			
AB	9900	6000				
PA	6900	5100				2
PA	17900					
AB	5400	7400				
AB	9100		20		3	
PA	7300				29	
AL	7900		7		6	
AB	6900		92		12	
PA	24400	2900		35		30
PA	13200	13300		103	53	37
AB	22300	9300				
AB	3200					
AB	14400	17300				
AB	6000				193	
PA	7200		31		35	
PL	10400	9700				
PA	9300					
AB	11200	6500	4	61	1	42
AB						
AB	8900	18500				
AB	11100		49		201	
AB	6100	4600	20	31	42	27
PA	15500	9500	13	50		20
AB	11500	6000	34	29		1
PO						
AB	16400	6300		55	231	69
PA						
AB						
AB	42100	36000			136	144
AB	7700	29600			290	210
PA	13000		88		99	
AB	2000	5000			307	
PA	7900	3200	33		37	74
AB						
AB						
AB	27100	10300			165	
AB	5200	3600	63		7	
AB	17300	11700			43	
PA	14700	9400			14	19

Tablo 11: *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bakterilerinin izole edildiği yerler.

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A.baumannii</i>
Trakeal Aspirat	17 (%29,8)	32 (%43,8)
Kan	3 (%5,2)	16 (%21,9)
İdrar	5 (%8,7)	7 (%9,5)
Yara	31 (%54,3)	13 (%17,8)
Çevre		3 (%4,1)
Periton Mayi	1(%1,7)	2 (%2,7)



Şekil 5: *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bakterilerinin izole edildiği yerlerin dağılımı.

5. TARTIŞMA

Hastane bakımı ile ilişkili enfeksiyonların tedavisi izole edilen bakterilerdeki yüksek direnç oranları nedeniyle her geçen gün zorlaşmaktadır. Hastanelere yüksek antibiyotik kullanımı nedeniyle kolonize olan bakteriler, toplumda kolonize olmuşlardan çok daha dirençli suşları içerir. Bu durum başta yoğun bakım hastaları olmak üzere hastanede yatan hastalarda olmak üzere ciddi morbidite ve mortaliteye, hastanede yatış süresinin uzamasına, hastane masraflarının artmasına neden olmaktadır. Dirençli mikroorganizmalar nedeniyle kullanılacak antibiyotik gurubu da oldukça kısıtlıdır. Bu durum tıbbi yeni ilaçlar aramaya ve kısıtlı olan maddi imkanların bu yöne kaymasına neden olmaktadır. Bu tip bakterilerin çok düşük seviyedeki koşullarda yaşayabilmeleri hatta dezenfektanları bile enfekte edebilmeleri ve hastanelerde kolaylıkla kolonize olmaları nedeniyle hastane içi bulaş riski de yüksektir. Hastane içi floranın ve direnç oranlarının bilinmesi erken ampirik tedavi seçiminde klinisyeni yönlendirme açısından önem arz etmektedir.

Özellikle yoğun bakımlar başta olmak üzere hastanelerde, nütropenik hastalar gibi kritik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda gram negatif bakterilerin önemi giderek artmaktadır. Yadegarynia ve arkadaşlarının yeni yapmış olduğu bir araştırmada nütropenik ateşli hastalardan izole edilen bakteriler incelenmiş, gram negatif bakteri oranı %67 bulunmuştur. En sık izole edilen bakteri *E. coli* sonrası ikinci ve üçüncü sırada *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bulunmuş (260).

P. aeruginosa, tedavisinde kullanılacak oldukça sınırlı antibiyotik mevcudiyeti ve birçok direnç mekanizması içmesi nedeniyle hastane enfeksiyonlarında önemli bir sorun haline gelmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara yol açan bir mikroorganizmadır (261).

P. aeruginosa Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; en sık idrardan (%33,8) izole edilmiştir. (262). Turgut ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *P. aeruginosa*'yı en sık idrardan (%39,5), ikinci sıklıkta trakeal aspirattan (%37,2) ve üçüncü sıklıkta ise yaradan (%20,6) izole ettiklerini bildirilmişlerdir (263). Akçay ve arkadaşları ise çalışmalarında, *P. aeruginosa*'yı en sık trakeal aspirattan (%45), ikinci sıklıkta idrardan (%23), üçüncü sıklıkta ise yaradan (%21) elde etmişlerdir (264). Bizim çalışmamızda ise *P. aeruginosa* suşları, en sık yara örneklerinden (%54,3) izole edilmiştir. İkinci sıklıkta trakeal aspirattan (%29,8) ve üçüncü sıklıkta ise idrardan (%8,7) elde edilmiştir.

Bayramoğlu yaptığı çalışmada *P. aeruginosa* suşlarının geldiği servisleri incelemiştir; En sık pediatri servisinden (%32,4), ikinci sıklıkta YBÜ'den (%9,9), üçüncü sıklıkta ise genel cerrahi servisinden (%7) örneklerin gönderildiğini bildirmiştir. (265). Gündüz ve ark.'ları yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa* suşlarının en sık YBÜ'den (%43,3), ikinci sıklıkta kulak burun boğaz servisinden (%18), üçüncü sıklıkta cerrahi servisinden (%8,6) gönderildiğini bildirmişler (266). Bizim çalışmamızda da 2 yıl süreyle laboratuvarımıza gelen suşları inceledik, *P. aeruginosa* suşlarının en sık YBÜ'lerinden % 28, ikinci sıklıkta plastik cerrahi ve rekonstrüksiyon bölümünden % 14, üçüncü sıklıkta genel cerrahi bölümünden %10.5 geldiğini tespit ettik.

1996 yılında ülkemizde yapılan eski bir çalışmada Palabıyıkoglu ve arkadaşları; 110 *P. aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları incelenmiş (gentamisin, amikasin, ofloksasin, siprofloksasin, sefotaksim, seftazidim, sefoperazon, piperasilin, imipenem). En etkisiz antibiyotik sefotaksim bulunmuştur (hastane kaynaklı suşlarda %5,5, hastane kaynaklı olmayan suşlarda %29,1

duyarlılık). En etkili antibiyotik olarak imipenem, sırasıyla %89,1 ve %98 duyarlılık oranları ile bulunmuştur (267).

Özgenç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranlarına bakılmış; Sefotaksim %81, gentamisin %64, tobramisin %57, ofloksasin %55, aztreonam %44, netilmisin %42, siprofloksasin %40, norfloksasin %30, amikasin %27, seftazidim %23, imipenem %18, meropenem %17 ve olarak saptanmıştır (268). Çalışmamızda ise *P. aeruginosa* için direnç oranları seftazidim %12,2, imipenem %12,2, meropenem %8,7, trimetoprim sülfametaksazol %98,2 olarak bulunmuştur.

Akçay ve ark. 100 tane *P. aeruginosa* suşunu incelemiş; %67'sinin imipeneme, %60'ının meropeneme duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (269). Köroğlu ve arkadaşları *P. aeruginosa* yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa*'da aminoglikozit direnç oranlarını; gentamisin için %39, netilmisin için %26 ve amikasin için %15 olarak belirtmişlerdir. (270). Şahin ve arkadaşları *P. aeruginosa* ile yaptıkları çalışmada; netilmisine %40, gentamisine %29, aztreonama %21, amikasine %17, seftazidime %17, piperasiline %14, siprofloksasine %13, ve imipeneme %12 direnç bulduklarını belirtmişlerdir (271).

Stratevo ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir çalışmada beş yıl boyunca üreyen bakteriler incelenmiş *P. aeruginosa*'nın antibiyotik direnç oranları; karbenisilin %93,1, azlosilin %91,6, tobramisin %89,6, piperasilin %86,2, siprofloksasin %80,3, gentamisin %79,7, netilmisin %69,6, amikasin %59,1, piperasilin/tazobaktam %56,8, aztreonam %49,8, seftazidim %45,8 ve imipenem %42,3 olarak bulunmuştur (272). Brink ve arkadaşları *P. aeruginosa* suşlarının karbepeneme %42-%45 arasında dirençli olduğu göstermiştir (273).

Çalışmamızda *P. aeruginosa* için direnç oranları; piperasilin tazobaktam %10,5, seftazidim %12,2, sefaperazon sülbaktam %12,2, sefepim %10,5, imipenem %12,2, meropenem %8,7, amikasin %19,2, gentamisin %14, netilmisin %14, siprofloksasin %26,3, levofloksasin %79,4, kolistin %1,7, trimetoprim sülfametaksazol %98,2 bulunmuştur. Kinolon ve SXT oranları yüksek bulunmuştur. Diğer antibiyotiklere karşı *P. aeruginosa* için direnç oranları düşük bulduk.

Acinetobacter türleri, toprak ve sularda yaygın olarak bulunabilen fırsatçı patojenlerdir (274,275). Yüksek direnç oranları, kuru yüzeylerde uzun süre canlılığını sürdürebilmeleri, farklı ısı ve pH değerlerinde ortama kolaylıkla adapte olup yaşayabilmeleri nedeniyle hastane enfeksiyonu etkenleri arasında Özellikle yoğun bakım ünitelerinde ilk sıralarda rastlanan bakteriler haline gelmişlerdir (276-278). Son 30 yılda gittikçe artan sıklıkta hastane enfeksiyonlarında karşımıza çıkmaktadırlar Ventilatörle ilişkili pnömoni ile kateterle enfeksiyonlarının en sık etkenlerden biri haline geldikleri gösterilmiştir (279-281).

Mekanik ventilasyon alan hastalarda hastane kaynaklı pnömoni enfeksiyonlarının en sık etkenlerden biri Acinetobacter'dir (55, 62-65). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) oranları %18,9 olarak bildirilmiştir ve bunların %29,2'sinden Acinetobacter'ler sorumludur (279). Çalışmamızda da *A. baumannii*'in neden olduğu 42 enfeksiyonun 22'sinin pnömoni tanısı olduğu bunların 21 tanesinin YBÜ'lerinde VIP olduğu gördük.

Leblebicioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Türkiye'de kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık nedeni olarak Acinetobacter'leri (%23,2)

bulmuşlardır (279). Bakteremilerde en sık Acinetobacter türü olarak *A. baumannii* izole edilmiştir. (70, 282). Daha az sıklıkta da olsa Acinetobacter türleri cerrahi alan enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, yanık ve idrar yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen bakteremilerde karşımıza çıkabilirler (55). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz 73 örnekten 16'sinin (%21.9) kan kültürlerinden ürediğini, bunların içinde enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilen 42 örneğin 12'sinin (%28.5) bakteremiye neden olduğunu tespit ettik.

A. baumannii'nin duyarlılık oranları bölgelere ve ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada antibiyotik duyarlılıkları incelenmiş; amikasin duyarlılığı yoğun bakım hastası olmayanlarda %92, yoğun bakım hastalarında %93.1, seftazidim duyarlılığı yoğun bakım hastası olmayanlarda %86.6, yoğun bakım hastalarında %83.1, imipenem duyarlılığı yoğun bakım hastası olmayanlarda %86.6, yoğun bakım hastalarında %80.3 olarak saptanmıştır (283). Amerikada yapılan bir diğer çalışmada ise duyarlılık oranları imipenem %24, seftazidim %8, amikasin %13, siprofloksasin %7, tobramisin %15, gentamisin %32, sulbaktam ampisilin %28 bulunmuştur (284).

Çaylan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Acinetobacter türlerinde ilaç dirençlerinin her geçen yıl arttığını tespit etmişlerdir. 1995- 2002 yılları arasında yapılan değerlendirmede imipenem ve siprofloksasin duyarlılığının sırasıyla %92'den %62'ye, %45'ten %25'e düştüğü söylemişlerdir (285).

Thabet ve arkadaşları Tunus'ta yaptıkları bir çalışmada 2005-2008 ve 2008-2011 yılları arasında duyarlılıkları incelemiş; *A. baumannii*'de ilk periyotta %63.9 olan imipenem direncinin ikinci periyotta %89.3'e çıktığını tespit etmişlerdir (286).

Gazi ve arkadaşları 2000-2004 yılları arasında yaptıkları çalışmada; yoğun bakım ünitesilerinden izole edilen 402 *A. baumannii* suşunda karbapenemlerden meropeneme %36,3, imipeneme %40,5 direnç bulmuşlardır (278). Yavuz ve arkadaşları 114 *A. baumannii* suşunu değerlendirdikleri çalışmada imipeneme %17 direnç bulmuşlardır (287). Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda ise direnç oranları karbapenemler için %73-%92 arasında bildirilmiştir (287,288,289). Bizim çalışmamızda benzer şekilde direnç oranlarını imipeneme %76,7, meropeneme %78, olarak bulduk.

Yurt dışında yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* için meropenem direnç oranları Arjantin’de %53,8, Brezilya’da %46,7, Şili’de %33,3, Meksika’da %28,8 olarak belirtilmiş. *A. baumannii* suşlarında imipenem direncinin Arjantin’de %6,4’ten %84,9’a, Brezilya’da%12,6’dan, %71,4’e, Şili’de %0’dan %50’ye çıktığı belirtilmiştir (290).

Fernández ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *A. baumannii*’de tigesiklin duyarlılığı %95,8 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tigesiklin duyarlılığını %97,3 olarak tespit ettik (291).

Aksaray ve arkadaşları 2000 yılında bir çalışma yapmış ve en duyarlı antibiyotik olarak imipenem’i %55,5 duyarlılık oranı ile tespit etmişlerdir. (292). Hacettepe Üniversitesi’nde yapılan çalışmada; en duyarlı antibiyotik olarak meropenem (%53) tespit edilmiş, imipenem (%48) ve tobramisin (%44) duyarlılık oranları ile ikinci ve üçüncü sırada yer almıştır (293).

Ülkemizde *Acinetobacter*’lerde, piperasilin/tazobaktam için %78-98 ve sefoperazon sulbaktam için %64,7-88 oranlarında direnç bildirilmiştir. Bizim

çalışmamızda da benzer şekilde piperasilin/tazobaktam %89, sefaperazon/sülbaktam %67,1 oranında direnç bulunmuştur

Otkun ve arkadaşları 1995 yılında *A. baumannii* suşlarında aminoglikozitlerden amikasin %28, gentamisin %73 direnç saptamışlardır (294). Tatman ve arkadaşlarının 1994–2000 yılları arasında yaptığı çalışmada amikasin %43, tobramisin %23 direnç bulunmuştur (295). Alp ve ark'ları çalışmalarına aminoglikozitlerden amikasin %67,3, tobramisin %14,9 oranlarında direnç sonuçları bildirmişlerdir (296). Bizim çalışmamızda da amikasin %49,3, gentamisin %39,7, netilmisin %16 oranında dirençli bulundu. Hastanemizde netilmisin fazla kullanılmadığından direnç oranı en düşük aminoglikozit olarak tedavide diğerlerine tercih edilebilir.

Ertek ve arkadaşları gram negatif bakterilerde aminoglikozit direncini araştırmış; en yüksek duyarlılık izepamisinde %95 çıkmış. En düşük aminoglikozit duyarlılığı gentamisinde %70 çıkmış, hastanede gentamisin kullanımının kısıtlanması gerektiği belirtilmiş (297).

Young ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastanede aminoglikozid kullanımı ile direnç arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Gentamisin sık kullanıldığı dönemde direnç oranı %14 olarak bulunmuş. Hastanede 15 ay boyunca gentamisin kullanımı kısıtlanmış., sonrasında bakılan direnç oranı %9.2 olarak ölçülmüştür. 21 ay sonunda gentamisin kullanımı tekrar yaygınlaşmış. Direnç oranları % 15,3'e çıkmış. Bu çalışmada *P. aeruginosa* direnç oranlarında kısıtlama ile düşüş, antibiyotığın tekrar kullanıma girmesi ile direnç oranlarında artış olduğu belirtilmiştir (298).

Çalışmamızda *A. baumannii* için direnç oranlarını: piperasilin/tazobaktam %89, seftazidim %83,5, Sefaperazon/sülbaktam %67,1,

sefepim %79,4, imipenem %76,7, meropenem %78, amikasin %49,3, gentamisin %39,7, netilmisin %16,4, siprofloksasin %86,3, levofloksasin %79,4, tigesiklin %2,7, kolistin %1,3, trimetoprim sülfametaksazol %38,3 olarak bulduk.

Direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle tedavide kolistin ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin tercihi gündeme gelmiştir. Ni ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tigesiklin, kolistin ve sülbaktam antibiyotiklerinin kombinasyonunu araştırılmış; sonuçta tigesiklin/kolistin kombinasyonunun %24,3 suşta, tigesiklin/sülbaktam kombinasyonunun %64,3 suşta sinerjistik etkili olduğunu bulmuşlardır (299).

Aydemir ve arkadaşları 43 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ventilatör ilişkili pnömonili hastaları için karbapenem dirnçli *A. baumannii* suşlarında kolistin ile kolistin, rifampin kombinasyonunu karşılaştırmış. Kombinasyon tedavisinin sonuçları klinik, mikrobiyolojik, radyolojik ve laboratuvar sonuçları açısından daha iyi çıksa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Mortalite oranları kolistin için %63,6, kombinasyon için %38,1 olarak bulunmuş. Çalışmada kombinasyon tedavisinin daha iyi sonuçlar verebileceğini belirtilmiştir (300).

Breathnach ve arkadaşları hastane kaynaklı iki *P. aeruginosa* salgınının kaynağını araştırmış. Birinci salgında 85 hasta, ikinci salgında bir özel medikal ünite içinde 4 hastada *P. aeruginosa* tespit edilmiş. Kaynak olarak atık su sistemi tespit edilmiş. Atık su sistemlerinin bu tip mikroorganizmalar için rezervuar olabileceği belirtilmiş (301).

Fujiwara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 334 *P. aeruginosa* suşunda duyarlılık oranlarını incelemiş ve amikasin, tobramisin ve kolistinde yüksek duyarlılık oranları saptanmışlardır. Kolistin duyarlılığını %96,4 olarak tespit

etmişlerdir. Çalışmada surveyans çalışmalarının devamlılığının tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli bir yeri olduğu belirtilmiş (302).

Samonis ve arkadaşları gram negatiflerde eski bir aminoglikozid olan izepamisin duyarlılığını araştırmış. *P. aeruginosa* suşlarında duyarlılık %79.9, *A. baumannii* suşlarında duyarlılık %37.2 olarak bulunmuş. Ayrıca karbapenem dirençli suşların %41.7'si kolistin dirençli suşların %53.2'si izepamisine duyarlı çıkmış. Bu çalışmada izepamisin duyarlı *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatları için tedavide alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini söylemişler (303).

Yüksek direnç nedeniyle gündeme değişik tedavi seçenekleri gelmektedir. Bunlardan biri efluks pompa inhibitörleridir. Askoura ve arkadaşları bir peptidomimetik molekül olan fenilalanin arjinil β naftilamid için bir çalışma yapmış. Bunun efluks pompa inhibitörü olduğu belirtilmiş. Fenilalanin arjinil β naftilamid kullanımının diğer antibiyotiklerin atımını azaltarak hücre içi konsantrasyonunun artmasına neden olduğunu, bununda eski antibiyotiklerin özellikle kinolonların direnç paternlerinde düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu gibi moleküller için direnç sorunu olmadığını tek problemin toksisite olduğunun altını çizmişlerdir. Bu sorunda yeni çalışmalarla fenilalanin arjinil β naftilamid'in daha az toksik derivelere bulunması ile aşılabileceğini belirtmişlerdir (304).

Son yıllarda glikopeptitlerin kolistin ile kombinasyonunun sinerjistik etkili olabileceği konusunda yapılmış çalışmalar mevcuttur. O'hara ve arkadaşları kolistin dirençli *A. baumannii* suşlarında kolistin, vankomisin, doripenemin değişik kombinasyonlarının iv vitro etkinliğini araştırmış. Sonuçta vankomisin ve kolistin kombinasyonunun kolistin dirençli suşlarda etkinliği olduğu söylenmiş (305).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak hastanemizde 57 *P. aeruginosa* ve 73 *A. baumannii* suşunun iki yıllık süreçteki direnç oranlarını göstermiş olduk. Direnç oranlarının yüksek bulunması özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi tehlike oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin gerekli olsa bile çok kullanımı direnç sorununu da beraberinde getirmektedir. Bu yüzden antibiyotik kullanımında tedbirler alınmalı, antibiyotik tercihi mutlaka Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı gözetiminde uygulanmalıdır.

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları antibiyotik ampirik antibiyotik seçerken hastanede sürekli yapılması gereken ve artık uygulanması gereken bir uygulama haline getirilmesi gereken antibiyotik surveyans programlarından yararlanmalıdır. Burada akılda tutulması gerekli bir konu da direnç oranı yüksek görülen antibiyotiklerde belli aralıklarla dinlendirme politikasının uygulanmasıdır. Aminoglikozitler bu konuda iyi bir örnektir. Biz hastanemizde diğerlerine göre daha az kullanılması nedeniyle aminoglikozidlerden, daha duyarlı sonuçlara sahip netilmisinin şu an için kullanımının ön planda tutulması uygun olabilir.

Yüksek duyarlılık paterni nedeniyle kolistin hem *P. aeruginosa* hemde *A. baumannii* suşları için, tigesiklin de yine yüksek duyarlılık oranı nedeniyle *A. baumannii* tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin başında gelmektedir. Hastanemizdeki enfeksiyonlarda tercih edilebilirler.

Nonfermenter bakteriler özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Ayrıca hijyen kurallarına uyulmadığı takdirde salgınlara neden olmaktadır. Bu yüzden özellikle yoğun

bakım üniteleri başta olmak üzere yeterli personel ve ekipman sağlanmalı, eğitim programları yapılmalı, bu konuda surveyans çalışmalarına hız verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Patricia W. Stone, PhD, RN, FAAN, Monika Pogorzelska, PhD, MPH, Denise Graham, Haomiao Jia, PhD, Mayuko Uchida, MSN, GNP-BC, ve Elaine L. Larson, PhD, RN, FAAN, CIC. Response to State and Federal Policies Related to Health Care–Associated Infections. Policy Polit Nurs Pract. 2011 May; 12(2): (73–81)
2. Yüce A. : Hastane İnfeksiyonlarının önemi “ A. Yüce, N. Çakır (eds) : Hastane İnfeksiyonları “ kitabı, Güven Kitapevi, İzmir, 2003: 3.
3. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, Larson EL. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. Clin Infect Dis. 2012 Sep; 55(6): 807-15.
4. National Action Plan to Prevent Healthcare-Associated Infections: Roadmap to Elimination April 2012 Part 3: Acute Care Hospitals
5. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter spp* as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
6. Peterson DL. Serious infections in the intensive care unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 2006;43 (suppl 2): 41–2.

7. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem derg* 2004; 18: 145–8.
8. Javad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *A. baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol* 1998:1938–41.
9. D'Agata EMC, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *A. baumannii*: The importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 588- 591.
10. Villegas MV, Hartstein Al. *Acinetobacter* outbreaks,1977–2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 284–295.
11. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Brook JH, et al. Epidemic bacteremia due to *A. baumannii* in five intensive care unit. *Am J Epidemiol* 1990;132:723–733.
12. Lortholary O, Fagon J-Y, Hoi AB, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *A. baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 790–796.
13. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A et al. Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedues: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 843–849.
14. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1449–59.
15. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 11–25.

16. Pollack M. P. aeruginosa: Mandell GL, Douglas RL, Bennett JE, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995; p:1980-2003.
17. Yalçın N. Nozokomiyal Gram-negatif çomak infeksiyonları. Klimik Derg 2000 özel sayı: 23-25.
18. Stephen H, Gillespie and Peter M. Hawkey. Principles and Practice of clinical bacteriology second edition, John Wiley-Sons, ltd; 2006. 427-435
19. Bonten M, Weinstein R. Transmission pathways of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units don't go near the water. Critical Care Medicine 2002; 30: 10-12.
20. Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(2): 98-102.
21. Aparajita, Richard V. Goering, Shabbir S, Steven L. Foley,5, Marcus J. Zervos. Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. *Clin Microbiol* 2006; 19: 512- 530.
22. Aydın F. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarının değişik yöntemlerle çeşitli antimikrobiyallere duyarlılıklarının araştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2001.
23. Bilgehan H. Non-fermentatif Gram olumsuz basiller. Klinik Mikrobiyoloji. İzmir: Barış Kitabevi; 1995; 161-178.
24. Kayse F. H., Bienz K. A., Eckert J. Tıbbi Mikrobiyoloji. Çev: Küçüker M. A., Tümbay E., Anğ Ö. : Pseudomonadaceae., Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1997; 8: 230.

25. Konemann EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn W J, editors. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997; 253-309.
26. Isenberg HD, editor. Clinical Microbiology Procedures Handbook. American Society for Microbiology; 2004; 3.3.2-3.3.2:13.
27. Erdem B.: Pseudomonaslar, " Ustaçelebi Ş. (ed):Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabı, Gündeş Kitapevi, Ankara, 1999: 551-557.
28. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni çoklu dirençli Gram negatif mikroorganizmalar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2003;7 (3): 111-117.
29. Koneman E, Stephan DA, William MJ, Schreckenberger PC, Winn CW Jr. The nonfermentative Gram-negative bacilli. Koneman's Colour Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th Ed. Philadelphia, Lippincott 2006: 303-391.
30. Vahaboğlu H, Akhan SÇ: Pseudomonas aeruginosa ve Diğer Pseudomonas türleri. In: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Edited by Topçu A.W, Söyletir G, Doğanay M, vol. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1608-1616.
31. Bergagne E. Pseudomonas and miscellaneous gram negative bacilli. In: Colman J, Powerdyly GW eds. Infectious Diseases. Second ed., Toronto, 2004: 1733-48.
32. Baron E., Finegold S., Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 7th ed. Mosby Co, St Louis, 1986: 422-424.
33. Denton M., Wilcox M.H.: Antimicrobial treatment of pulmonary colonization and infection by Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients. J. Antimicrob. Chemother, 1997; 40: 468-74.

34. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 3-8.
35. Wick MJ, Hamood AN, Iglewski BH. Analysis of the structure-function relationship of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Mol Microbiol* 1990;4(4):527-535.
36. Woods DE, Iglewski BH. Toxins of *Pseudomonas aeruginosa*: new perspectives. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl 4):S715-722.
37. Vidal DR, Garrone P, Banchereau J. Immunosuppressive effects of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on human B lymphocytes. *Toxicon* 1993;31:27-34.
38. Wilson W, Sande M. Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel tıp kitabevi;2004:567-578.
39. Christopher A. Ohl, Matthew Pollack. Infections Due to *Pseudomonas* Species and Related Organisms. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed.
40. Galan JE, Collmer A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science* 1999; 284: 1322-28.
41. Wilson, S. G. and Miles, A. A. *Principles of Bacteriology and Immunity*. Edward Arnold (Publishers) Ltd. London.1964:636-643.
42. Pier GB, Ramphal R: *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Edited by Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, 6th ed. edn. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005; 46-45:2587-2617.

43. Palleroni NJ. Intraduction to the pseudomonads. In; Collier L, Balows A, Sussman M eds. Microbiyology and microbial infections 9th ed. Arnold: London 1999; 2: 46.
44. Aber CR, Mackel DC. Epidemiologic typing of nosocomial microorganisms. Am. J. Med. 1981;70:898-905.
45. Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji Tanı. Baris Yayınları, İzmir, 4. baskı, 2004; s:466-467.
46. Kılıçturgay K: Klinik Mikrobiyoloji. Onur Yayıncılık, Bursa, 1. baskı, 1993; s:76-79.
47. Unat E.K: Tıp Mikrobiyolojisi ve Virolojisi. Dergâh Tıp Yayınları, İstanbul, 1982;s:661-666.
48. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Mete Ö: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, vol. 1. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1999;s: 551-558.
49. Fang G, Keys TF, Gentry LO ve ark. Prosthetic valve endocarditis resulting from nasocomial bacteremia. Ann Intern Med. 1993; 119:560-7
50. Uzun Ö, Akalın HE, Ünal S ve ark. Long-term oral ciprofloxacin in treatment of prostetic valva endocarditis due to *P. aeruginosa*. Scand J Infec. Dis. 1992; 24: 797-800
51. Pefanis A, Giamarellou H, Karayiannakos P ve ark. Efficacy of ceftazidime and aztroneam alone or in combination with amikacin in experimental left-sided *P. aeruginosa* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 308-13

52. Macia MD, Borrell N, Perez JL, Oliver A: Detection and susceptibility testing of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* strains with the E test and disk diffusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(7): 2665-72.
53. Silver DR, Cohen IL, Weinberg PF. Recurrent *P. aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest* 1992; 101: 194-8.
54. Bressolle F, de la Coussaye J-E, Ayoub R ve ark. Endotracheal and aerosol administration of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia. Pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 1404-11
55. Akalın H. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı,2007.
56. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al: Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160:501-509.
57. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-751.
58. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, et al: Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998; 26:31-39.
59. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al: Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:481-485

60. Bach MC, Cocchetto DM: Ceftazidime as single-agent therapy for gram-negative aerobic bacillary osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1605-1608.
61. Hessen MT, Ingerman MJ, Kaufman DH, et al: Clinical efficacy of ciprofloxacin therapy for gram-negative bacillary osteomyelitis. *Am J Med* 1987; 82:262-265.
62. Norrby SR: Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1989; 60: 74-78.
63. Sapico FL, Montgomerie JZ: Vertebral osteomyelitis in intravenous drug abusers: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 196-206.
64. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *P. aeruginosa*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. USA, Pier-Ramphal, 2010; 2852-53.
65. Marone P, Concia E, Maserati R, et al: Ceftazidime in the therapy of pseudomonal meningitis. *Chemioterapia* 1985; 4: 289-292.
66. Fong IW, Tomkins KB: Review of Pseudomonas aeruginosa meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 604-2.
67. Rodriguez WJ, Khan WN, Cocchetto DM, et al: Treatment of Pseudomonas meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 83-7.
68. Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA: Successful treatment of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 936-937.

69. Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, et al: Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* 1995; 15: 154-159.
70. Somekh E, Cordova Z: Ceftazidime versus aztreonam in the treatment of pseudomonas chronic suppurative otitis media in children. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 197-199.
71. Johnson MP, Ramphal R: Malignant external otitis: report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 173-180.
72. Berenholz L, Katzenell U, Harell M: Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope* 2002; 112:1619-1622.
73. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *P. aeruginosa*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. USA, Pier-Ramphal, 2010; 2854
74. Gavin PJ, Suseno MT, Cook FV, et al: Left-sided endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa: successful treatment with meropenem and tobramycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 427-430.
75. Uzun O, Akalin HE, Unal S, et al: Long-term oral ciprofloxacin in the treatment of prosthetic valve endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa. *Scand J Infect Dis* 1992; 24:797-800.
76. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
77. Keam SJ: Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021-2057.

78. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ: Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 370-374.
79. Jones RN, Kirby JT, Beach ML, et al: Geographic variations in activity of broad-spectrum beta-lactams against *Pseudomonas aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 239-43.
80. Goossens H: Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 980-3.
81. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, et al: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 140-141.
82. Livermore DM: Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-640.
83. Livermore DM: Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 247-250.
84. Stein A, Raoult D: Colistin: an antimicrobial for the 21st century? *Clin Infect Dis* 2002; 35:901-902.
85. Rynn C, Wootton M, Bowker KE, et al: In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 32-36.

- clinically important *Acinetobacter* spp. and comparison with *Herellea* agar and Holton's agar. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 2353- 58.
94. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative Gram negative rods, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 8. baskı kitabında, ASM Press, Washington, DC.2003;s:750-1.
95. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Popolo A.D, Triassi M, Villari P. Molecular Epidemiology of Sequential Outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, Mar. 2004; s: 946-953.
96. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr. WC. *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*, 5. Baskı kitabında. Philadelphia: Lippincott; 1997;s:253-320.
97. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora* 1999; 4: 170–6.
98. Goel KV, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiology* 2001;1:16–23.
99. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksali I et al. Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type) producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *J Med Microbiol* 2001;50:642–5.

100. Allen DM., Hartman BJ: Acinetobacter species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Edited by Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, 6th ed. edn. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 2339-2344.
101. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical, and epidemiological characteristics of hospital acquired Acinetobacter baumannii infection in a teaching hospital. J Hosp Infect 2003; 54: 39–45.
102. Dy ME, Nord JA, LaBombardi VJ, Kislak JW. The emergence of resistant strains of Acinetobacter baumannii: clinical and infection control implications. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 565- 67.
103. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 510-515.
104. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: clinical findings, risk and prognostic factors. Indian Journal of Medical Microbiology, 2006; 24(1): 39-44.
105. Gales A. C, R. Jones N, Forward K. R, Linares J, Sader H. S, Verhoef J. Emerging Importance of Multidrug-Resistant Acinetobacter Species and Stenotrophomonas maltophilia as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). Acinetobacter and S. maltophilia in SENTRY, CID 2001;32 (Suppl 2) s:104-13.

106. Bergogne-Berezin E, Towner K. J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996; 9: 148-165.
107. Park D.R. The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care* 2005; 50(6): 742-65.
108. Ferrara A.M. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2006;27: 183–195.
109. Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. The Role of the Intensive Care Unit Environment in the Pathogenesis and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia, *Respiratory Care* June 2005; vol: 50: No: 6.
110. Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou M.L. Hospital infection with *Acinetobacter* spp: an increasing problem. *J Hosp Infect* 1991; 18: 250-255.
111. Cisneros J. M, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002; 8: 687-693.
112. Wei-feng S, Jian-ping J, Tu-huang M. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expression in *Acinetobacter baumannii*. *Chinese Medical Journal* 2005; 118 (2): 141-145.
113. Alp E, Ese D, Yildiz O, Andreas Voss A, Melchers W, Doganay M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006; 38: 335-340.
114. Bou G, Cervero G, Dominguez M.A, Quereda C, Martinez-Beltra J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant

- Acinetobacter baumannii strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in A. baumannii is not due solely to the presence of β -lactamases. *Journal of Clinical Microbiology*, Sept. 2000; s: 3299-3305.
115. Bou G, Cervero G, Dominguez M.A, Quereda C, Martinez-Beltran J. PCR based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 635-643.
 116. Chen H.P, Lai C.H, Chan Y.J, Chen T.L, Liu C.Y, Fung C.P, Liu C.Y. Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2005; 37: 669-/675.
 117. Katragkou A, Roilides E. Successful Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Central Nervous System Infections with Colistin. *Journal Of Clinical Microbiology*, Sept. 2005; s: 4916–4917.
 118. Gleeson T, Petersen K, Mascola J. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with meropenem and rifampicin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* July 2005; s: 602-603.
 119. Ahmad S. Urinary tract infection at a specialist hospital in Saudi Arabia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1995; 21: 95-98.
 120. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M, Fish JS, Cartotto RC, Palmer R, Louie M. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: Risk factors for acquisition and management, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23: 261-267.

121. Seifert H, Baginski R, Schulze A, et al: Antimicrobial susceptibility of Acinetobacter species. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 750-753.
122. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al: Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2946-2950.
123. Urban C, Go E, Mariano N, et al: Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; 167:448-451.
124. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, et al: Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii and synergistic activities of nine antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 881-885.
125. Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: A systemic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10:R27.
126. Kwa AL, Loh C, Low JG, et al: Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-757.
127. Rahal JJ: Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):S95-S99.
128. Clark WA, Hollis DG, Weaver RE, et al: Identification of unusual pathogenic gram negative aerobic and facultative aerobic bacteria. Atlanta, GA, Centers for Disease Control, 1985.

129. Burdge DR, Noble MA, Campbell ME, et al: *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: A diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 445-48.
130. Haussler S, Lehmann C, Breselge C, et al: Fatal outcome of lung transplantation in cystic fibrosis patients due to small-colony variants of the *Burkholderia cepacia* complex. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 249-253.
131. Vanlaere E, Sergeant K, Dawyndt P, et al: Matrix-assisted laser desorption ionisation-time-of-flight mass spectrometry of intact cells allows rapid identification of *Burkholderia cepacia* complex. *J Microbiol Methods* 2008; 75: 279-286.
132. Henry D, Campbell M, McGimpsey C, et al: Comparison of isolation media for recovery of *Burkholderia cepacia* complex from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Microbiol* 1999; 37: 1004-1007.
133. Snyder JW, Munier GK, Johnson CL: Direct comparison of the BD Phoenix System with the MicroScan WalkAway System for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative Gram-negative organisms. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2327-2333.
134. Zbinden A, Böttger EC, Bosshard PP, et al: Evaluation of the colorimetric VITEK 2 card for identification of Gram-negative nonfermentative rods: comparison to 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2270-2273.

135. Denton M, Kerr KG: Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 57-80.
136. Windhorst S, Frank E, Georgieva DN, et al: The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Biol Chem* 2002; 277:11042-11049
137. Hagemann M, Hasse D, Berg G: Detection of a phage genome carrying a zonula occludens like toxin gene (zot) in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Arch Microbiol* 2006; 185:449-458.
138. Ryan RP, Fouhy Y, Garcia BF, et al: Interspecies signalling via the *Stenotrophomonas maltophilia* diffusible signal factor influences biofilm formation and polymyxin tolerance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2008; 68: 75-86.
139. Waters VJ, Gómez MI, Soong G, et al: Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun* 2007; 75: 1698-1703.
140. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al: The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol* 2008; 9:R74
141. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, et al: *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59: 948-951.
142. Mohr CD, Tomich M, Herfst CA: Cellular aspects of *Burkholderia cepacia* infection. *Microbes Infect* 2001; 3: 425-435.

143. Baldwin A, Sokol PA, Parkhill J, et al: The *Burkholderia cepacia* epidemic strain marker is part of a novel genomic island encoding both virulence and metabolism-associated genes in *Burkholderia cenocepacia*. *Infect Immun* 2004; 72: 1537-1547.
144. Sajjan US, Sylvester FA, Forstner JF: Cable-piliated *Burkholderia cepacia* binds to cytokeratin 13 of epithelial cells. *Infect Immun* 2000; 68: 1787-1795.
145. Sajjan US, Xie H, Lefebvre MD, et al: Identification and molecular analysis of cable pilus biosynthesis genes in *Burkholderia cepacia*. *Microbiology* 2003; 149:961-971.
146. Goldstein R, Sun L, Jiang RZ, et al: Structurally variant classes of pilus appendage fibers coexpressed from *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *J Bacteriol* 1995; 177:1039-1052.
147. Saiman L, Cacalano G, Prince A: *Pseudomonas cepacia* adherence to respiratory epithelial cells is enhanced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1990; 58: 2578-2584.
148. Sylvester FA, Sajjan US, Forstner JF: *Burkholderia* (basonym *Pseudomonas*) *cepacia* binding to lipid receptors. *Infect Immun* 1996; 64: 1420-1425.
149. Schwab U, Leigh M, Ribeiro C, et al: Patterns of epithelial cell invasion by different species of the *Burkholderia cepacia* complex in well-differentiated human airway epithelia. *Infect Immun* 2002; 70: 4547-4555.
150. Sajjan U, Corey M, Humar A, et al: Immunolocalisation of *Burkholderia cepacia* in the lungs of cystic fibrosis patients. *J Med Microbiol* 2001; 50: 535-546.

151. Baird RM, Brown H, Smith AW, et al: Burkholderia cepacia is resistant to the antimicrobial activity of airway epithelial cells. *Immunopharmacology* 1999; 44: 267-272.
152. Martin DW, Mohr CD: Invasion and intracellular survival of Burkholderia cepacia. *Infect Immun* 2000; 8: 24-29.
153. Sajjan U, Ackerley C, Forstner J: Interaction of cblA/adhesin-positive Burkholderia cepacia with squamous epithelium. *Cell Microbiol* 2002; 4: 73-86.
154. Cheung KJ, Li G, Urban TA, et al: Pilus-mediated epithelial cell death in response to infection with Burkholderia cenocepacia. *Microb Infect* 2007; 9: 829-837.
155. Kim JY, Sajjan US, Krasan GP, LiPuma JJ: Disruption of tight junctions during traversal of the respiratory epithelium by Burkholderia cenocepacia. *Infect Immun* 2005; 73: 7107-7112.
156. Mullen T, Markey K, Murphy P, et al: Role of lipase in Burkholderia cepacia complex (Bcc) invasion of lung epithelial cells. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 869-877.
157. Tomich M, Herfst CA, Golden JW, et al: Role of flagella in host cell invasion by Burkholderia cepacia. *Infect Immun* 2002; 70: 1799-1806.
158. Caraher EM, Gumulapurapu K, Taggart CC, et al: The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen Burkholderia cepacia complex when cultured planktonically or as biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 546-554.

159. Kooi C, Subsin B, Chen R, et al: Burkholderia cenocepacia ZmpB is a broad-specificity zinc metalloprotease involved in virulence. *Infect Immun* 2006; 74: 4083-4093
160. Saini LS, Galsworthy SB, John MA, et al: Intracellular survival of Burkholderia cepacia complex isolates in the presence of macrophage cell activation. *Microbiology* 1999; 145:3465-3475.
161. Charalabous P, Risk JM, Jenkins R, et al: Characterization of a bifunctional catalase-peroxidase of Burkholderia cenocepacia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 50: 37-44.
162. Keith KE, Valvano MA: Characterization of SodC, a periplasmic superoxide dismutase from Burkholderia cenocepacia. *Infect Immun* 2007; 75: 2451-2460.
163. Keith KE, Killip L, He P, et al: Burkholderia cenocepacia C5424 produces a pigment with antioxidant properties using a homogentisate intermediate. *J Bacteriol* 2007; 189:9057-9065.
164. Tomich M, Herfst CA, Golden JW, et al: Role of flagella in host cell invasion by Burkholderia cepacia. *Infect Immun* 2002; 70: 1799-1806.
165. Schwab U, Leigh M, Ribeiro C, et al: Patterns of epithelial cell invasion by different species of the Burkholderia cepacia complex in well-differentiated human airway epithelia. *Infect Immun* 2002; 70: 4547-4555.
166. Chung JW, Altman E, Beveridge TJ, et al: Colonial morphology of Burkholderia cepacia complex genomovar III: Implications in exopolysaccharide production, pilus expression, and persistence in the mouse. *Infect Immun* 2003; 71: 904-909.

167. Herasimenka Y, Cescutti P, Impallomeni G, et al: Exopolysaccharides produced by clinical strains belonging to the *Burkholderia cepacia* complex. *J Cystic Fibrosis* 2007; 6:145-152.
168. Cunha MV, Sousa SA, Leitão JH, et al: Studies on the involvement of the exopolysaccharide produced by cystic fibrosis-associated isolates of the *Burkholderia cepacia* complex in biofilm formation and in persistence of respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3052-3058.
169. Bylund J, Burgess LA, Cescutti P, et al: Exopolysaccharides from *Burkholderia cenocepacia* inhibit neutrophil chemotaxis and scavenge reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2006; 5:2526-2532.
170. Zlosnik JE, Hird TJ, Fraenkel MC, et al: Differential mucoid exopolysaccharide production by members of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1470-1473.
171. Shaw D, Poxton IR, Govan JR: Biological activity of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* lipopolysaccharide. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 11: 99-106.
172. Hutchison ML, Bonell EC, Poxton IR, et al: Endotoxic activity of lipopolysaccharides isolated from emergent potential cystic fibrosis pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27: 73-77.
173. Bamford S, Ryley H, Jackson SK: Highly purified lipopolysaccharides from *Burkholderia cepacia* complex clinical isolates induce inflammatory cytokine responses via TLR4-mediated MAPK signalling pathways and activation of NFkappaB. *Cell Microbiol* 2007; 9: 532-543.

174. De Soyza A, Silipo A, Lanzetta R, et al: Chemical and biological features of Burkholderia cepacia complex lipopolysaccharides. *Innate Immun* 2008; 14: 127-144
175. Ieranò T, Silipo A, Sturiale L, et al: The structure and pro-inflammatory activity of the lipopolysaccharide from Burkholderia multivorans and the differences between clonal strains colonizing pre- and post-transplanted lungs. *Glycobiology* 2008; 18: 871-881.
176. Urban TA, Griffith A, Torok AM, et al: Contribution of Burkholderia cenocepacia flagella to infectivity and inflammation. *Infect Immun* 2004; 72: 5126-5134.
177. Sajjan US, Hershenson MB, Forstner JF, et al: Burkholderia cenocepacia ET12 strain activates TNFR1 signalling in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Cell Microbiol* 2008; 10: 188-201.
178. Flannagan RS, Aubert D, Kooi C, et al: Burkholderia cenocepacia requires a periplasmic HtrA protease for growth under thermal and osmotic stress and for survival in vivo. *Infect Immun* 2007; 75: 1679-1689.
179. Aubert DF, Flannagan RS, Valvano MA: A novel sensor kinase-response regulator hybrid controls biofilm formation and type VI secretion system activity in Burkholderia cenocepacia. *Infect Immun* 2008; 76:1979-1991.
180. Flannagan RS, Valvano MA: Burkholderia cenocepacia requires RpoE for growth under stress conditions and delay of phagolysosomal fusion in macrophages. *Microbiology* 2008; 154:643-653.

181. Saldías MS, Lamothe J, Wu R, et al: Burkholderia cenocepacia requires the RpoN sigma factor for biofilm formation and intracellular trafficking within macrophages. *Infect Immun* 2008; 76: 1059-1067.
182. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, et al: Stenotrophomonas maltophilia infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart Lung* 1999; 28: 134-141.
183. Kaynak Gales AC, Jones RN, Forward KR, et al: Emerging importance of multidrug-resistant Acinetobacter species and Stenotrophomonas maltophilia as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2): S104-S113.
184. Metan G, Uzun O: Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by Stenotrophomonas maltophilia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3980-3981.
185. Pathmanathan A, Waterer GW: Significance of positive Stenotrophomonas maltophilia culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2005; 25: 911-914.
186. Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, et al: Stenotrophomonas maltophilia infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart Lung* 1999; 28: 134-141.
187. Boktour M, Hanna H, Ansari S, et al: Central venous catheter and Stenotrophomonas maltophilia bacteremia in cancer patients. *Cancer* 2006; 106:1967-1973.

188. Safdar A, Rolston KV: *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1602-1609.
189. Ansari SR, Hanna H, Hachem R, et al: Risk factors for infections with multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with cancer. *Cancer* 2007; 109:2615-2622.
190. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect* 2006; 64:238-243.
191. Taccetti G, Campana S, Marianelli L: Multiresistant non-fermentative gram-negative bacteria in cystic fibrosis patients: The results of an Italian multicenter study. Italian Group for Cystic Fibrosis Microbiology. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 85-88.
192. Belchis DA, Simpson E, Colby T: Histopathologic features of *Burkholderia cepacia* pneumonia in patients without cystic fibrosis. *Mod Pathol* 2000; 13: 369-372.
193. Beringer PM, Appleman MD: Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: Microbiologic and clinical features. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 545-550.
194. Soni R, Marks G, Henry DA, et al: Effect of *Burkholderia cepacia* infection in the clinical course of patients with cystic fibrosis: A pilot study in a Sydney clinic. *Respirology* 2002; 7: 241-245.

195. Martino R, Gomez L, Pericas R, et al: Bacteraemia caused by non-glucose-fermenting gram-negative bacilli and *Aeromonas* species in patients with haematological malignancies and solid tumours. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 320-323.
196. Kaitwatcharachai C, Silpapojakul K, Jitsurong S, et al: An outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia in hemodialysis patients: An epidemiologic and molecular study. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:199-204.
197. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-843.
198. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthalingam E, et al: An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 419-422.
199. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* and antibiotic use in German intensive care units: data from Project SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in German Intensive Care Units). *J Hosp Infect* 2006; 64:238-243.
200. Betriu C, Sanchez A, Palau ML, et al: Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993-1999. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:152-154.
201. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al: Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31:705-711.

202. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, et al: Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 889-894.
203. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC: Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9,682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12: 311-317.
204. Weiss K, Restieri C, De Carolis E, et al: Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 363-365.
205. Noskin GA: Tigecycline: A new glycycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S303-S314.
206. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, et al: Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:203-208.
207. Bektour M, Hanna H, Ansari S, et al: Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer* 2006; 106:1967-1973. ESKİ!!!!!!!
208. Bhakta DR, Leader I, Jacobson R, et al: Antibacterial properties of investigational, new, and commonly used antibiotics against isolates of *Pseudomonas cepacia* isolates in Michigan. *Chemotherapy* 1992; 33: 319-323.
209. Husain S, Singh N: *Burkholderia cepacia* infection and lung transplantation. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 284-290.

210. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, et al: The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:2336-2346.
211. Zhou J, Chen Y, Tabibi S, et al: Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Burkholderia cepacia* complex isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1085-1088.
212. Manno G, Ugolotti E, Belli ML, et al: Use of the E test to assess synergy of antibiotic combinations against isolates of *Burkholderia cepacia*-complex from patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:28-34.
213. Weidmann A, Webb AK, Dodd ME, et al: Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous antibiotic therapy. *J Cyst Fibros* 2008; 7:409-411.
214. Chen Y, Garber E, Zhao Q, et al: In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2510-2511.
215. Okano M, Yamada M, Ohtsu M, et al: Successful treatment with methylprednisolone pulse therapy for a life-threatening pulmonary insufficiency in a patient with chronic granulomatous disease following pulmonary invasive aspergillosis and *Burkholderia cepacia* infection. *Respiration* 1999; 66:551-554.
216. Tenover FC, Hugles JM. The challenges of emerging infectious diseases development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300-304.

217. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050-1055.
218. Gülay Z. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal İlaçlara Direnç. “İçinde” Ustaçelebi Ş (yazar). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 90-107.
219. Harbottle H, Thakur S, Zhao S, White DG. Genetics of antimicrobial resistance. *Animal Biotechnology* 2006; 17: 111-124.
220. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006; 34(5 Suppl 1): S3-10.
221. Livermore DM, Winstanley TG, Shanon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Suppl 1):87-102.
222. PE, Bradford PA: Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PA01, *Antimicrob Agents* 32
223. Gülay Z. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal İlaçlara Direnç. “İçinde” Ustaçelebi Ş (yazar). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 91-108.
224. Tanır G, Göl N. Antibiyotik Direnci. *Klinik Derg* 1999;12: 47-54.
225. Erdem B, Ustaçelebi Ş: *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. In. Ankara; 1999: 91.
226. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA (eds). *Medical Microbiology*. East Norwalk CT: Appleton & Lange, 1995:137-167.
227. Poole K: Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(9): 2233-2241.

228. Yüce A. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klimik Derg* , 2001;14: 41-46.
229. Eliopoulos GM. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow N (eds). *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 280-286.
230. Martinez JL, Baquero F: Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7): 1771-1777.
231. Barry MF. Rifamycins. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennet's. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2000: 349-361.
232. Erdem B, Ustaçelebi Ş: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. In. Ankara; 1999: 91.
233. Malouin F, Bryan LE: Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30(1):1-5.
234. Spratt BG: Resistance to beta-lactam antibiotics mediated by alterations of penicillin-binding proteins. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Edited by Bryan LE, Heffter A, Heubner W. Berlin: Springer; 1989: 77-100.
235. Livermore DM: Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 78:7-16.
236. Sanders CC, Sanders WE, Jr.: beta-Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992; 15(5):824-839.

237. Akalın H: Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. In: Hastane İnfeksiyonları. Edited by Doğanay M, Ünal S. Ankara: Ankara Bilim Tıp Yayınevi; 2003: 269–289.
238. Bradford PA: What's New in beta-lactamases? *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(1):13-19.
239. Gür D: Beta-laktamazların sınıflandırılması. *Flora Dergisi* 1996;(1):80-86.
240. Ambler RP: The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036):321-331.
241. Wiedemann B, Dietz H, Pfeifle D: Induction of beta-lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1: S42-47.
242. Livermore DM: beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4):557-584.
243. Gür D: Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1:38-45.
244. Yuluğ N: Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *ANKEM Derg* 1997; 11:205-207.
245. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA: A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6):1211-1233.
246. Medeiros AA: beta-Lactamases: quality and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 Suppl 4:s:2-9.
247. Livermore DM: Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D:25-41.

248. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE: OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(8):1637-1644.
249. Quiroga MI, Franceschini N, Rossolini GM, Gutkind G, Bonfiglio G, Franchino L, Amicosante G: Interaction of cefotetan and the metallo-beta-lactamases produced in *Aeromonas* spp. and in vitro activity. *Chemotherapy* 2000; 46(3):177-183.
250. Rasmussen BA, Bush K: Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(2): 223-232.
251. Bush K: Metallo-beta-lactamases: a class apart. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1: S48-53.
252. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS: Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78(6A):3-21.
253. Neu HC: Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med* 1985; 79(2A):2-13.
254. Gür D. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 31-41.
255. Töreci K. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 15-30.

256. Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. “İçinde” Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 381-392.
257. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: a critical analysis, Clin Infect Dis 2006;43(4):518-24.
258. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. Int J Antimicrob Agents 2010;36:50-4.
259. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006;6:589-601.
260. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. Caspian J Intern Med. 2013 Summer;4(3):698-701.
261. Guervil DJ, Chau T. Trends in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli and the Role of Prolonged β -Lactam Infusion in the Intensive Care Unit. Crit Care Nurs Q. 2013 Oct-Dec;36(4):345-55. doi: 10.1097/CNQ.0b013e3182a10d2f.
262. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R. Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı. Hastane İnfek Derg.2000; 4: 92-96.
263. Turgut H, Turhanoglu M, Çetin ÇB, Yalçın AN. Hastane infeksiyonu etkeni Pseudomonas aeruginosa suşlarının bazı antibiyotiklere direnci. İnfek Derg. 2002;16, 63-66.

264. Akçay SS, Topkaya A, Oğuzoğlu N. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. *İnfek Derg.* 2003;17: 465- 469.
265. Bayramoğlu G. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Meropenem Duyarlılıklarının Değişik Yöntemlerle Araştırılması. Samsun. Uzmanlık Tezi.2004.
266. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının isepamisin ve amikasine duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*,2003; 33: 232-235.
267. Palabıyıkoglu İ, Bengisun J.S: Hastanede Yatan ve Ayakta Başvuran Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıklarının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bült Antalya*,1997; 31:363-367.
268. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Çeşitli Antimikrobiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*,2002; 16(2):179-182.
269. Ünlü V.G, Ünlü M: Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinin Levofloksasin, Siplorofloksasin ve Ofloksasine Karşı İn Vitro Duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg*, 2001; 15(3):311-314.
270. Köroğlu M, Durmaz B, Tekeroğlu M.S: Turgut Özal Tıp Merkezi'nde İzole Edilen *Pseudomonas* Türlerinin Aminoglikozitlere ve Antipseudomonal Sefalosporinlere Karşı Direnç Durumu. *İnfeksiyon Derg*, 1999;13(3):371-374.

271. Şahin İ, Kaya D, Öztürk E, Öksüz S, Gülcan A: Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Bazı Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıkları. ANKEM Derg,2002; 16(4):474-476.
272. Stratevo T, Ouzounova-Raykova V, Markova B, Todorrova A, Mortava-Proevski Y, Mitov I: Problematic clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms. J Med Microbiol. 2007 Jul;56(Pt7):9:56-63.
273. Brink A, Moolman J, da Silva MC, Botha M; National Antibiotic Surveillance Forum: Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. S Afr Med J. 2007 Apr;97(4):273-9.
274. Biendo M, Laurans G, Lefebvre J. F, Daoudi F, Eb F. Epidemiological Study of an *Acinetobacter baumannii* Outbreak by Using a Combination of Antibiotyping and Ribotyping. Journal of Clinical Microbiology, July 1999; s: 2170-2175.
275. Sesli Çetin E, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Aridoğan B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Derg 2006;20(4):202-205.
276. Levin AS, Gobara S, Mendes C.M.F, Cursino R, Sinto S.Environmental Contamination by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit, Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22: 717-720.
277. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* Suşlarının

- Karbapenemlere ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004;18(3):145-148.
278. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında İn-vitro Antibiyotik Direnci. Ankem Derg 2005;19(3):115-118.
279. Leblebicioğlu H, Rosenthal V.D, Arıkan A, Özgültekin A, Yalçın A.N, Koksall I, Usluer G, Sardan Y.C, Ulusoy S. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Journal of Hospital Infection (2007); 65: 251-257
280. Shaw M.J, Ventilator-associated pneumonia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1070-5287
281. Gaynes R, Edwards J.R, Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:848–54
282. Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N, Gomez WV, Sussmann O, Agudelo JG, Rojas C, Osorio L, Linares C, Valderrama A, Mercado PG, Bernate PHA, Vergara GR, Pertuz AM, Mojica BE, Navarrete MPT, Romero ASA, Henriquez D. Device Associated Infection Rate and Mortality in Intensive Care Units of Colombian Hospitals: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium, Infect Control Hosp Epidemiol, 2006; 27: 349-356
283. Brito D.D., Oliveira E.J, Abdallah V.O.S., Darini A.L.C., Filho P.P.G. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* septicemia in a neonatal intensive care

- unit of a university hospital in Brazil. The Brazilian Journal of infectious Diseases 2005; 9(3):301-309
284. Bernardis A.T, Harinck H.I. Dijkshoorn L, van der Reijden T.J.K., van den Broek P.J. Persistent *Acinetobacter baumannii* Look inside your medical equipment. Infection Control and Hospital Epidemiology 2004; 25: 1002-1004
285. Çaylan R. Çok ilaca dirençli hastane kökenli Gram negatif nonfermentatif bakteriler: Ülkemizdeki durum, tedavi ve kontrol politikaları. Klimik Dergisi 2003; 16 (Özel sayı): 18-20
286. Thabet L, Zoghlami A, Boukadida J, Ghanem A, Messadi AA. [Comparative study of antibiotic resistance in bacteria isolated from burned patients during two periods (2005-2008, 2008-2011) and in two hospitals (Hospital Aziza Othmana, Trauma and Burn Center)]. Tunis Med. 2013 Feb;91(2):134-8.
287. Yavuz MT, Sahin D, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Dergisi 2006; 20(2): 107- 110.
288. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004–2006 yıllarında izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. Ankem derg 2007;21:32–6.
289. Aygün G, Dikmen Y, Mete B, Utku T, Murtezaoğlu A, Demirkıran O ve ark. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlenen *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiyotik duyarlılığı. Ankem derg 2002;16:85–8.
290. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from

- SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010).
Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Aug;73(4):354-60. doi:
10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007. Epub 2012 May 31.
291. Fernández-Canigia L, Dowzicky MJ. Susceptibility of important Gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012 Oct 22;11:29. doi: 10.1186/1476-0711-11-29.
292. Gulati S, Kapil A, Das B, Dwivedi S.N, Mahapatra A.K. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. *Neurol India* 2000; 49: 134-137
293. Zarakolu P, Haşçelik G, Ünal S. Antimicrobial susceptibility pattern of nosocomial gram negative pathogens: results from MYSTIC study in Hacettepe University Adult Hospital (2000-2004) *Mikrobiyoloji Bülteni* 2006; 40: 147-154
294. Otkun M, Akata F, Teker B, Aka F, Tatman-Otkun M, Tuğrul M ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfeks Derg* 1997; 11(1): 23–7.
295. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi. *Ankem derg* 2003; 17: 1–6.
296. Alp E, Muhammet G, Orhan Y ve ark. Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci. *Flora* 2004; 9(2): 125- 31.

297. Ertek M, Yazgı H, Özkurt Z, Uyanık M H, Aktaş O. Hastane izolatlarında aminoglikozid direnci. *Ankem dergi* 17 (No:4): 400-404 (2003).
298. Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Clarridge JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am J Med Sci.* 1985 Dec;290(6):223-7.
299. Ni W, Cui J, Liang B, Cai Y, Bai N, Cai X, Wang R. In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013 Aug 28. doi: 10.1038/ja.2013.84.
300. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, Kokturk F, Ornek T, Celebi G. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013 Jun;141(6):1214-22. doi: 10.1017/S095026881200194X. Epub 2012 Sep 7.
301. Breathnach AS, Cubbon MD, Karunaharan RN, Pope CF, Planche TD. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. *Hosp Infect.* 2012 Sep;82(1):19-24. doi: 10.1016/j.jhin.2012.06.007. Epub 2012 Jul 28.
302. Fujiwara M, Mizunaga S, Nomura N, Mitsuyama J, Hashido H, Yamaoka K, Matsukawa Y, Asano Y, Matsubara S, Sawamura H, Miyabe T, Suematsu H, Mikamo H, Teraji M, Watanabe K, Research Laboratories; Toyoma Chemical Co Ltd. Working group of Tokai Anti-biogram Study Group. Sensivity surveillance of *pseudomonas aeruginosa* isolates for several antibacterial agents in Gifu and Aichi prefecture. 2008 *Jpn J Antibiot.* 2012 Feb; 65 (1): 15-26

303. Samonis G, Maraki S, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Kofteridis DP, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of non-fermenting Gram-negative isolates to isepamicin in a region with high antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):3191-8.
304. Askoura M, Mottawea W, Abujamel T, Taher I. Efflux pump inhibitors (EPIs) as new antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Libyan J Med*. 2011 May 13;6. doi: 10.3402/ljm.v6i0.5870.
305. O'Hara JA, Ambe LA, Casella LG, Townsend BM, Pelletier MR, Ernst RK, Shanks RM, Doi Y. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May;57(5):2103-8. doi: 10.1128/AAC.02501-12. Epub 2013 Feb 19.