



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN
EKSTRAKTLARIN HASTANE İZOLATLARI
METİSİLİN DİRENÇLİ *Staphylococcus aureus* ve
Acinetobacter baumannii ÜZERİNE ANTİBAKTERİYAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ESRA ARSLAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2018

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN
EKSTRAKTLARIN HASTANE İZOLATLARI
METİSİLİN DİRENÇLİ *Staphylococcus aureus* ve
Acinetobacter baumannii ÜZERİNE
ANTİBAKTERİYAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Esra ARSLAN

**Bu tez,
Biyoloji Ana Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.**

KAHRAMANMARAŞ 2018

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Esra ARSLAN tarafından hazırlanan “Bazı Bitkilerden Elde Edilen Ekstraktların Hastane İzolatları Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* Üzerine Antibakteriyal Etkilerinin Araştırılması” adlı bu tez,02/04/2018 oy birliği ile Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ashabil AYGAN (Danışman)

.....

Biyoloji Bölümü, KSÜ

Prof. Dr. Mutlu Nisa ÜNALDI CORAL

.....

Matematik ve Fen Bilimleri Bölümü, MÜ

Dr.Öğr.Üy. Yusuf Ziya KOCABAŞ

.....

Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bölümü, KSÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç.Dr. Mustafa ŞEKKELİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

.....

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Esra ARSLAN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2014/1-46 YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bazı Bitkilerden Elde Edilen Ekstraktların Hastane İzolatları Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* Üzerine Antibakteriyal Etkilerinin Araştırılması
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

ESRA ARSLAN

ÖZET

Bu çalışmada, hastane ve kliniklerin bakteri yoğunluğunun fazla olacağı düşünülen çeşitli kullanım alanlarından *Acinetobacter baumannii* ve MRSA bakterilerinin izolasyonları yapılmıştır. Belirlenen yerlerden sürüntü örnekler alınmıştır. Karışık bakteri kültüründeki organizmalar morfolojik görünümüne göre değerlendirilmiştir. Spesifik *Staphylococcus* görünümüne sahip olan bakteriler Mannitol Salt Agar'a ekilmiştir. *A.baumannii* olduğu düşünülen organizmalar ise Eosin methylene blue agar'a ekilmiştir. Seçici bir besiyer olan Mannitol Salt Agar, içindeki yüksek tuz konsantrasyonu ile stafilokok dışındaki diğer bakterilerin üremesini inhibe eder. *S.aureus* bu besiyerde sarı renk verir. *A.baumannii* Eosin methylene blue agar'da 1-2mm büyüklüğünde koloni oluştururlar. Bu yüzden kolay ayırt edilirler. Üretilen bakterilerin saf kültürleri elde edilmiş ve VITEK-2 cihazı ile tanımlanmaları doğrulanmıştır. Elde edilen bakteriler güncel olarak kullanımda olan 22 antibiyotik ile direnç profilleri saptanmıştır. Bakterilerin çeşitli virulans faktörleri (MRSA suşları için; metisilin direnci, hemoliz, DNase aktivitesi, slime faktörü, biyofilm oluşumu. *A.baumannii* suşları için; jelatinaz aktivitesi ve hareket testi) araştırılmıştır. *Plantago major* bitkisinin farklı çözücülerle elde edilen ekstraktları izole edilen bakteriler üzerinde test edilmiştir. Ayrıca *Alchemilla vulgaris*, *Achillea millefolium* ve *Olea europaea seed* ekstraktları da test edilmiştir. *P.major* bitkisinin mikroorganizmalara en iyi etki eden ekstraktı metanol ekstraktıdır. *P.major* bitkisinin de antibiyotiklerle sinerjik etkiye sahip olduğu görülmüştür. MRSA ve *A.baumannii* suşları üzerinde en fazla etkiye sahip olan diğer ekstrakt, *Alchemilla vulgaris* ekstraktıdır.

Anahtar Kelimeler: *Plantago major*, Antimikrobiyal aktivite, MRSA, *Acinetobacter*

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Nisan/2018

Danışman: Doç.Dr. Ashabil AYGAN

Sayfa sayısı: 95

Investigation Of The Antibacterial Effect Of Extracts From Some Plants On Hospital Isolates Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Acinetobacter baumannii (M.Sc. THESIS)

ESRA ARSLAN

SUMMARY

In this study, *A.baumannii* and MRSA bacteria were isolated from various usage areas where hospitals and clinics are thought to have a high bacterial contamination. Swab samples were taken from the designated places. The isolated organisms/pure cultures were evaluated according to their morphological appearance. The colonies presenting specific staphylococcus appearance were subcultured to Mannitol Salt agar medium. The organisms thought to be *A.baumannii* were transferred to Eosin methylene blue agar. Mannitol salt agar, a selective medium, inhibits the replication of bacteria apart from staphylococci with high salt concentration. *S.aureus* gives a yellow color in this medium. *A.baumannii* produce tiny colonies 1-2mm in size in Eosin methylene blue agar. Pure cultures of the bacteria were approved with VITEK-2 instrument. Antibiotic resistance profiles were detected with 22 antibiotics currently in use. Various virulence factors of bacteria (For MRSA strains; methicillin resistance, hemolysis, DNase activity, slime factor, biofilm formation. For *A.baumannii* strains; gelatinase activity and motility test) were investigated. Extracts of *Plantago major* plant with different solvents were tested on isolated microorganisms. Extracts of *Alchemilla vulgaris*, *Achillea millefolium* and *Olea europaea seed* were also tested. The most effective extract was the methanol extract of *P.major* microorganisms.

The synergistic effect of *P.major* plant with antibiotics has been tested. *P.major* was found to have a synergistic effect with antibiotics.

Keywords: Plantago major, antimicrobial activity, MRSA, Acinetobacter

University of Kahramanmaraş Sütçü İmam

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Biology Department

Supervisor: Doç Dr. Ashabil AYGAN

Page Numbers: 95

TEŞEKKÜR

Engin bilgileri ile tez alışmamı yneten, alışma srecim boyunca ilgisini, güler yüzünü esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile, hayattaki duruşu ile örnek aldığım ve yanında çalışmaktan onur duyduğum kıymetli danışman hocam sayın; Doç. Dr. Ashabil AYGAN'a verdiği tüm emek için çok teşekkür ederim.

Manevi desteğiyle beni her zaman motive eden değerli çalışma arkadaşım, doktora ğrencisi Murat Kireci'ye, hastanedeki çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına ve manevi desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimi ekonomik açıdan destekleyen, Kahramanmaraş Sütü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Hem annem hem babam olan, yaşantımı anlamlandıran, biricik annem Nuriye ARSLAN'a, her zaman arkamda gücünü hissettiğim, varlığı ile bana kuvvet veren, abim Ahmet ARSLAN'a ve tüm aileme tez sürecimdeki manevi destekleri için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> 'un Tarihçesi.....	4
1.1.2. <i>Staphylococcus Aureus</i> 'un Sınıflandırılması ve özellikleri.....	5
1.1.3. Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i> 'ta virulans ve patojenite.....	6
1.1.3.1. Hücre duvarı.....	6
Protein A.....	6
Teikoik asit.....	6
1.1.3.2. Kapsül.....	7
Slime faktörü.....	7
1.1.3.3. Enzimleri.....	7
DNase.....	7
Katalaz.....	8
Koagülaz.....	8
Lipaz.....	8
Hyalüronidaz.....	8
Stafilokinaz.....	8
1.1.3.4. Toksinleri.....	8
Alfa toksin.....	9
Beta toksin.....	9
Enterotoksinler.....	9
Epidermolitik toksin.....	9
Panton valentina lökositidin(PVL).....	9
1.1.4. Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i> 'un sebep olduğu enfeksiyonlar.....	10
1.1.4.1. Toksik şok sendromu (Toxic Shock Syndrome).....	10
1.1.4.2. Stafilokoklara bağlı haşlanmış deri sendromu (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome).....	11
1.1.4.3. Stafilokokal besin zehirlenmesi (Staphylococcal Food Poisoning).....	11
1.1.4.4. Sepsis ve endokarditler (Sepsis And Endocarditis).....	12
1.1.4.5. Deri ve mukoza enfeksiyonları (Skin and Mucosal Infections).....	12
1.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Tarihçesi.....	13
1.2.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Sınıflandırılması ve özellikleri.....	13

1.2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'de Virulans ve patojenite.....	14
1.2.2.1. Siderofor üretimi.....	14
1.2.2.2. Jelatinaz aktivitesi.....	15
1.2.2.3. Quorum sensing.....	15
1.2.2.4. Polisakkarit kapsül.....	16
1.2.2.5. Lipopolisakkarit ve lipit A.....	16
1.2.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Sebep olduğu enfeksiyonlar.....	17
1.2.3.1. Solunum yolu enfeksiyonları.....	17
1.2.3.2. Yumuşak doku enfeksiyonları.....	17
1.2.3.3. İdrar yolu enfeksiyonları.....	17
1.3. Antibiyotikler.....	18
1.3.1. Penisilinler.....	19
1.3.2. Sefalosporinler.....	20
1.3.3. Aminoglikozidler.....	21
1.3.4. Kinolonlar.....	21
1.3.5. Karbapenemler.....	21
1.3.6. Glikopeptidler.....	22
1.3.7. Tetrasiklinler.....	22
1.3.8. Oksazolinidon.....	23
1.3.9. Daptomisin.....	23
1.4. Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> 'ta antibiyotik direnci.....	24
1.4.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'de antibiyotik direnci.....	25
1.5. Bitkilerin Kontrol ajanı olarak kullanılması.....	26
1.5.1. <i>Plantago major</i> (Sinirli ot).....	27
1.5.2. <i>Achillea millefolium</i> (Civan perçemi).....	28
1.5.3. <i>Olea europaea seed</i> (Zeytin tohumu).....	29
1.5.4. <i>Alchemilla vulgaris</i> (Aslan pençesi).....	30
1.6. Araştırmanın Amacı.....	31
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Materyal.....	40
3.1.1. Bakteri izolasyonu ve teşhisinde kullanılan besiyerleri.....	40
3.1.1.1. Mannitol salt agar.....	40
3.1.1.2. Eosin methylene blue agar.....	40
3.1.1.3. Nutrient broth.....	41
3.1.1.4. Mueller hinton agar.....	41
3.1.2. Virulans faktörleri'nin belirlenmesinde kullanılan besiyerleri.....	41
3.1.2.1. Kongo red agar.....	41
3.1.2.2. Trimetiltetrazolyum klorid içeren mueller hinton agar.....	42
3.1.2.3. Kanlı agar.....	42
3.1.2.4. DNase besiyeri.....	42
3.1.2.5. Jelatin içeren nutrient broth besiyeri.....	43
3.1.3. Kullanılan solüsyonlar.....	43
3.1.3.1. Metanol.....	43
3.1.3.2. Etanol.....	43
3.1.3.3. Aseton.....	43
3.1.3.5. Distile su.....	43
3.1.3.6. Fosfat ile tamponlanmış tuzlu su(PBS).....	43
3.1.4. Antibiyogram testi için kullanılan antibiyotikler.....	44

3.2. Metod.....	45
3.2.1. Bakteri izolasyonu ve tanımlanması.....	45
3.2.1.1. Hastane ortamından MRSA ve <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarının izolasyonu.....	45
3.2.1.2. Bakteri teşhisi.....	45
3.2.2. Virulans faktörlerinin araştırılması.....	46
3.2.2.1. Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> 'un bazı virulans faktörleri.....	46
3.2.2.1.1. Metisilin direncinin belirlenmesi.....	46
3.2.2.1.2. DNase aktivitesinin belirlenmesi.....	46
3.2.2.1.3. Slime faktörü.....	46
3.2.2.1.4. Hemoliz testi.....	47
3.2.2.1.5. Biyofilm oluşumu.....	47
3.2.2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin bazı virulans faktörlerinin araştırılması.....	47
3.2.2.2.1. Jelatinaz aktivitesinin belirlenmesi.....	47
3.2.2.2.2. Hareket testinin belirlenmesi.....	48
3.2.3. Antibiyotik duyarlılık testleri.....	48
3.2.3.1. MRSA suşlarının antibiyotik direnç profili.....	48
3.2.3.2. <i>A.baumannii</i> suşlarının antibiyotik direnç profili.....	49
3.2.4. Bitki ekstraktları'nın elde edilmesi.....	49
3.2.5. Bitki ekstraktları'nın antimikrobiyal aktivitesi.....	50
3.2.6. Bitki ekstraktı ile antibiyotiklerin sinerjik etkisi.....	50
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	52
4.1. Hastane Ortamından MRSA ve <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarının izolasyonu ve tanımlanması.....	52
4.2. Bakterilerin Virulans faktörleri.....	53
4.2.1. MRSA Suşlarının bazı virulans faktörleri.....	53
4.2.1.1. Metisilin direnç profilleri.....	53
4.2.1.2. DNase aktivitesi sonuçları.....	54
4.2.1.3. Slime faktörü sonuçları.....	55
4.2.1.4. Hemoliz testi sonuçları.....	57
4.2.1.5. Biyofilm testi sonuçları.....	59
4.2.2. <i>Acinetobacter Baumannii</i> 'nin bazı virulans faktörleri.....	60
4.2.2.1. Jelatinaz aktivitesine ait sonuçlar.....	60
4.2.2.2. Hareket testine ait sonuçlar.....	62
4.3. Antibiyotik Direnç profilleri.....	63
4.3.1. MRSA suşlarının antibiyotik direnç profili sonuçları.....	63
4.3.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarının antibiyotik direnç profili sonuçları.....	65
4.4. Bitkisel Ekstraktların bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi.....	68
4.5. Bitkisel ekstrakt ile antibiyotiklerin sinerjik etkisi.....	75
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ.....	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. <i>Plantago major</i>	27
Şekil 1.2. <i>Achillea millefolium</i>	29
Şekil 1.3. <i>Olea europaea seed</i>	30
Şekil 1.4. <i>Alchemilla vulgaris</i>	30
Şekil 3.1. 0,5 McFarland Skalası.....	48
Şekil 4.1. MRSA 7. Suş'ta Metisilin Direnci.....	53
Şekil 4.2. MRSA 5. Suş DNase Aktivitesi.....	55
Şekil 4.3. Slime Pozitif Olan MRSA 7. İzolatı.....	56
Şekil 4.4. MRSA İzolatlarında Slime Faktörü Sonuçları.....	57
Şekil 4.5. MRSA 1. Suş'ta Hemoliz Aktivitesi.....	58
Şekil 4.6. MRSA 2. Suş'ta Hemoliz Aktivitesi.....	58
Şekil 4.7. MRSA İzolatlarında Biyofilm Oluşumu.....	59
Şekil 4.8. MRSA İzolatlarında Biyofilm Sonuçları.....	60
Şekil 4.9. Jelatinaz Pozitif Olan <i>A.baumannii</i> Suşu.....	61
Şekil 4.10. Jelatinaz Pozitif Olan <i>A.baumannii</i> 7. Suşu.....	62
Şekil 4.11. <i>A.baumannii</i> 3.Suşta Twitching Hareketi.....	63
Şekil 4.12. MRSA 2. Suşuna Ait Antibiyogram Sonucu.....	65
Şekil 4.13. <i>A.baumannii</i> 1. Suş Antibiyogram Sonuçları.....	66
Şekil 4.14. <i>A.baumannii</i> 5. Suş Antibiyogram Sonuçları.....	67
Şekil 4.15. <i>A.baumannii</i> 3. Suşuna Ait Antibiyogram Sonuçları.....	67
Şekil 4.16. <i>Plantago major</i> Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 3. Suşu Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	69
Şekil 4.17. <i>Plantago major</i> Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 4. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	69
Şekil 4.18. <i>Plantago major</i> Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 6. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	70
Şekil 4.19. <i>Plantago major</i> Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının <i>Acinetobacter baumannii</i> 1. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	71
Şekil 4.20. %80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 2. MRSA Suşu Üzerindeki Aktivitesi.....	73

Şekil 4.21.	%80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 4. MRSA Suşu Üzerindeki Aktivitesi.....	74
Şekil 4.22.	%80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 6. <i>A.baumannii</i> Suşu Üzerindeki Aktivitesi.....	75
Şekil 4.23.	AMC (amoksisilin/klavulanik asit) antibiyotiği ile metanol çözücülü <i>P.major</i> ekstresinin <i>A.baumannii</i> 3.suş üzerindeki sinerjik etkisi.....	75
Şekil 4.24.	SAM (ampisilin/sulbaktam) antibiyotiği ile su çözücülü <i>P.major</i> ekstresinin <i>A.baumannii</i> 4. suşundaki sinerjik etki.....	76
Şekil 4.25.	AMC(amoksisilin/klavulanik asit) antibiyotiği ile su çözücülü <i>P.major</i> ekstresinin <i>A.baumannii</i> 1 izolatu üzerindeki sinerjik etkisi.....	76
Şekil 4.26.	CRO (seftriakson) antibiyotiği ile su çözücülü <i>P.major</i> ekstresinin 5. <i>A.baumannii</i> izolatu üzerindeki sinerjik etkisi.....	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 1.1. Antibiyotiklerin Etki Şekilleri.....	18
Çizelge 1.2. Bazı Antibiyotik Grupları.....	19
Çizelge 3.1. Antibiyogram Testi İçin Kullanılan Antibiyotikle.....	44
Çizelge 4.1. MRSA Suşlarına Ait Metisilin Direnci Sonuçları.....	53
Çizelge 4.2. MRSA Suşlarına Ait DNase Aktivitesi Sonuçları.....	55
Çizelge 4.3. MRSA İzolatlarına Ait Slime Üretimi Testi Sonuçları.....	56
Çizelge 4.4. MRSA İzolatlarına Ait Hemoliz Testi Sonuçları.....	58
Çizelge 4.5. MRSA İzolatlarına Ait Biyofilm Sonuçları.....	59
Çizelge 4.6. <i>A.baumannii</i> İzolatlarına Ait Jelatinaz Aktivitesi Sonucu.....	61
Çizelge 4.7. <i>A.baumannii</i> İzolatlarına Ait Hareket Testi Sonuçları.....	62
Çizelge 4.8. MRSA Suşlarına Ait Antibiyogram Sonuçları.....	64
Çizelge 4.9. Hastane İzolatlarının Bazı Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu..	65
Çizelge 4.10. <i>A.baumannii</i> Suşlarına Ait Antibiyogram Sonuçları.....	66
Çizelge 4.11. <i>P.major</i> Bitkisinin Farklı Çözücülerdeki Ekstresinin MRSA İzolatları Üzerindeki Antimikrobiyal Etkisi.....	68
Çizelge 4.12. <i>P.major</i> Bitkisinin Farklı Çözücülerdeki Ekstresinin <i>A.baumannii</i> İzolatları Üzerindeki Antimikrobiyal Etkisi.....	70
Çizelge 4.13. <i>Achillea millefolium</i> , <i>Alchemilla vulgaris</i> ve <i>Olea europaea seed</i> Ekstraktlarının (%80 Metanol) MRSA Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	73
Çizelge 4.14. <i>Achillea millefolium</i> , <i>Alchemilla vulgaris</i> ve <i>Olea europaea seed</i> Ekstraktlarının(%80 Metanol) <i>A.baumannii</i> Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
Mg ⁺²	: Magnezyum
PVL	: Panton Valentine Lökosidi
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
SEB	: Stafilokokal Enterotoksin B
Ybü	: Yoğun Bakım Ünitesi
mm	: Milimetre
TTC	: Trifeniltetrazolyum Klorit
NB	: Nutrient Broth
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus Aureus</i>
TSS	: Toksik Şok Sendromu
µm	: Mikrometre
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksini 1
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
<i>P.major</i>	: <i>Plantago major</i>
mL	: Mililitre
PBP	: Tamponlanmış Fosfat Tuzu
RNA	: Ribonükleik Asit
tRNA	: Taşıyıcı RNA
HCl	: Hidroklorik Asit
MSA	: Mannitol Salt Agar
M	: Molar
SDD	: Sefoksitin Disk Difüzyon
Co ⁺¹	: Kobalt
IgG	: İmmüoglobülin G
SEB	: Stafilokokal Enterotoksin B

1. GİRİŞ

Yaşadığımız dünyayı, gözümüzün gördüğü varlıkların dışında, ancak mikroskoplar aracılığıyla keşfedebildiğimiz organizmalarla paylaştığımız bir gerçektir. Bu canlılar mikroskobik yapıda olmalarına rağmen, yüzyıllar boyunca insanoğlunun yaşamını etkilemiş, kavimlerin, toplulukların kaderlerini değiştirmeyi başarabilmiş varlıklardır. Bu mikro canlılar aleminin önemli üyelerinden biri, yerkürenin neredeyse her bölgesinde yaşamayı başaran bakterilerdir. Bu bölgeler arasında volkanik alanlar, asitli ortamlar, buzullar, kimyasal atıkların üzeri gibi oldukça ekstrem koşullar da dahildir.

Doğadaki geri dönüşüm için önemli bir yere sahip olan bakteriler, atmosferden azot fiksasyonu gibi hayati döngüleri gerçekleştirirler. Ayrıca endüstriyel alanda da atık suların arıtılması, peynir, yoğurt, turşu gibi gıdaların üretimi, biyoteknoloji, antibiyotik ve diğer kimyasalların üretiminde ciddi katkı sağlarlar. Ancak bakterilerin büyük bir kısmı bağışıklık sisteminin etkisiyle baskılanmış halde, bir kısmı bilimsel çalışmalarda oldukça fayda sağlar halde bulunurken bir kısmı da patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Patojenite ya da virulans faktörü, mikroorganizmanın yerleştiği konakta hastalık oluşturabilme potansiyelidir. Patojen bakteriler insan, hayvan ve bitkilerde hastalıklar başlatarak ölümlere sebep olan tek hücrelilerdir.

Farklı ortam ve koşullarda yaşama yeteneğine sahip olan bakteriler, yaklaşık dört milyar yıldır yeryüzünde bulunmaktadır (Martingo ve Madigan, 2010). Bu canlıların uyum sağladığı ortamlar arasında belkide en önemlisi insan bedenidir. Eğer insanın görme duyusu mikroskoplar gibi tek bir hücreyi bile görebilecek kadar mükemmel bir donanımda olsaydı, aslında insan vücudunun yaşayan tek bir organizma olmadığını, sanki çok sayıda organizmadan oluşan adeta büyük bir ekosistem gibi yaşıyor olduğu gerçeğini görürdük. İnsan vücudunda doğal olarak yaşayabilmelerine ve sayı olarak olağanüstü rakamlara ulaşabilmelerine rağmen, son derece karmaşık bir yapıya sahip olan bakterilerin korkunç enfeksiyonlara sebep olması oldukça ürkütücüdür.

Bakterilerin insan vücudunda rekabet başlatarak savunma sistemine dolaylı olarak yardımcı olmalarına rağmen, uzun yıllar boyunca baş belası olacak korkunç hastalıkların sebebi de olmuşlardır. İnsan vücudunun normal florasında doğal olarak bulunan *Staphylococcus aureus* bunun en güzel örneğidir. Stafilokoklar canlı veya cansız yüzeylere yapışabilir ve buralarda kötü fiziksel şartlara rağmen yaşamlarını sürdürebilirler. Bu

özellikleriyle hem doğal çevreden hem de canlıların floralarından en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında kendilerinden söz ettirmektedirler.

Stafilokokların bilinen en iyi yeteneklerinden birisi; klinik olarak yeni kullanıma giren bir kontrol ajanına bile çok kısa bir zamanda, farklı bir direnç mekanizması ile direnç kazanması ve ciddi enfeksiyonlar oluşturabilmesidir (Tekin ve ark., 2016). Toplum ve hastane kökenli stafilokok enfeksiyonlarında en büyük sorun ise metisiline dirençli olan suşlardır. Bakterilerdeki metisilin direnci, stafilokokal casette kromozomu (SCCmec)'nin varlığı ile oluşmaktadır. SCCmec kromozomu ise *mecA* geni taşımaktadır ve bu gen penisilin bağlayıcı proteinin (PBP) kodunu içermektedir (Hiramatsu ve ark., 2001; Sancak, 2007). Metisiline dirençli stafilokoklar tanımlandığı günden bu yana hızla artan oranlarda rapor edilmektedirler. *S.aureus*'ta görülen metisilin direnci; stafilokokal enfeksiyonların tedavisini oldukça zor bir problem haline getirmektedir. Metisiline dirençli olan stafilokokların insana bulaşma ihtimali oldukça yüksektir. Hastane ve klinik gibi stafilokoklara açık alan oluşturan zeminler ise bu ihtimali daha da arttırmaktadır. Dolayısıyla hastane ve klinik gibi ortamlarda bulunan insanların aslında büyük bir risk altında olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Bildirilen bir çalışmada sağlık çalışanları (%26,2) ile genel popülasyon (%26) arasında burun taşıyıcılığı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ve sağlık çalışanlarının da *S.aureus*'un taşınma riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Olsen ve ark., 2013).

Salgado ve ark. (2003), MRSA'nın bulaşma açısından; hastane personelini, kronik hastalıkları, enjeksiyon ilaç kullanımını, antibiyotik kullanımını, hasta ziyaretçileri ve hastaneye yatırılma gibi durumları risk etkenleri olarak belirlemişlerdir. Burun, koltukaltı, cerrahi veya yanık üniteleri, ülserler, trakeostomi bölgeleri MRSA organizmasının en çok kolonize olduğu bölgeler arasında sayılmaktadır. Oldukça tehlikeli olan bu bakteri, hastane personelinin ellerinde kısa veya uzun vadede kalabilmeyi başarmaktadır. MRSA, sağlık çalışanlarının ellerine enfekte yaraların pansumanı sırasında kontamine olabilir ve ellerinde üç saatten fazla süre ile canlı kalmayı başarabilir (Sancak, 2007). Klakus ve ark. (2008), stafilokokal izolatların hastane içinde taşınmasında, personelin bakterilerle kontamine olmuş elleri, giysileri ve hastalara müdahale esnasında elleriyle kontamine ettiği ekipmanın etkin rol oynadığını bildirmişlerdir (Garipçin ve Şeker, 2013). MRSA bakterisi; toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu, deri ve mukoza enfeksiyonları, sepsis ve endokarditler, stafilokokal besin zehirlenmeleri başta olmak üzere birçok ciddi enfeksiyonun sebebi olarak bilinirler.

Bilim dünyasının bir diğerk büyük sorunu olan bakteri ise *Acinetobacter* cinsi üyeleri içinde kliniklerden en çok izole edilen *Acinetobacter baumannii*'dir. *A.baumannii* birçok antibiyotiğek karşı yüksek oranda direnç kazanması ve son zamanlarda hastane patojenleri arasından sıkça izole edilmesiyle şöhet kazanmıştır.

A.baumannii son dönemlerde önemi giderek artan, hastane ve klinik gibi ortamlardan kolaylıkla izole edilen, non fermentatif, gram negatif ve tedavisi oldukça zor olan bir patojendir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen bu bakteri buralarda; pnömoni, bakteriyemi, sekonder menenjit, üriner sistem enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlarının sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (Karageorgopoulos ve Falagas, 2008; Evren ve ark., 2013). *A.baumannii* bakterisinin antibiyotiklere oldukça dirençli olması, kötü fiziksel koşullarda bile uzun süre canlı kalıp kolonize olabilmesi, hastane personeli ve cihazlar vasıtası ile yayılarak epidemilere neden olabilmesi tehlikeli bir mikroorganizma olduğunun kanıtıdır (Arman, 2009; Gözütok, 2013). *A.baumannii*'ye bağılı olarak gelişen enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlar kullanılmaktayken bugün bu antibiyotiklere karşı artan direnç profilleri görölmektedir. Bu durum tüm dünyada olduğuk gibi ölkemizde de büyük bir endişeye sebebiyet vermektedir (Ferrara, 2006; Özseven, 2012). Vücudumuzun doğal olarak etkileşimde olduğuk bakterilerin, kolonize olarak patojen hale gelmeleri, virulansı arttıran mekanizmalar geliştirmeleri, insan vücudunda oldukça ciddi hasarlar oluşturabilmeleri ve daha da önemlisi kullanımda olan birçok kontrol ajanına karşı da direnç kazanarak başlattıkları enfeksiyonları sürdürebiliyor olmaları oldukça endişe vericidir.

Bakterilerdeki korkutan antibiyotik direncine karşı, bilim dünyasının aradığı kuvvetli kontrol ajanlarının geliştirilmesi bitkilerin varlığı sayesinde belkide sanıldığı kadar uzun bir zaman gerektirmeyecektir. Modern tıptan önce insanlığın, yüzyıllar boyunca hastalıkları tedavi etmede bitkileri kullanmış olmaları ve daha da önemlisi birçok hastalığı sadece bitkilerle iyileştirebilmiş olmaları alternatif tıbbın önemini, modern dünyaya tekrar hatırlatmaktadır. Bu özellikleriyle insanoğlunun geleneksel kültürdeki şifalı bitkilere olan sarsılmaz güveni, çağımızda halen yerini korumaktadır. Günümüz dünyasında modern tıbbın ve sanayinin gelişmesi, bitkilere olan ilginin artışını da beraberinde getirmiştir. Mikroorganizmaların sentetik yada yarı sentetik yollarla üretilen antimikrobiyal maddelere karşı, olağanüstü bir hızda ve çok kuvvetli direnç mekanizmalarıyla direnç kazanmış olmaları, geleneksel yöntemlerle yapılan tedaviye olan

ilgiyi daha da üst seviyelere ulaştırmıştır. Bu ilgiden dolayıdır ki Melikoğlu ve ark., (2015), sentetik yollar aracılığıyla elde edilen antibiyotiklerin çeşitli yan etkilerinin yanında maliyetlerinin fazla olduğunu savunmuşlardır. Bütün dünyanın gözbebeği haline gelmeye başlayan tıbbi ve aromatik bitkilerin gelecekte hastalıkların tedavisine yeni bir soluk olacağı düşünülmektedir. Ülkemiz, bulunduğu konumu itibari ile birçok tıbbi bitkinin doğal olarak yetişebileceği zengin topraklardır. Gerekli çalışmalar yapılırsa, bu bitkilerin gelecekte yapılacak araştırmalar ve ülke ekonomisi için umut vaat ettiği de anlaşılacaktır.

1.1. *Staphylococcus aureus*'un Tarihçesi

Bilim dünyası stafilokoklar ile ilk kez 1878'de *Robert Koch*'un onları keşfetmesiyle tanıştı. 1880 yılına gelindiğinde ise, stafilokokları sıvı besiyerinde üretmeyi başaran bilim insanı *Pasteur* olmuş ve bu bakterileri abseden izole ettiğini bildirmiştir (Peacock, 2005). Daha sonra İskoçyalı bir cerrah olan *Alexander Ogston* tarafından 1881 yılında bugün bilimsel adı olarak kabul edilen “staphyle” terimi ilk kez kullanılıp, stafilokokların tanımlanması sağlanmıştır. Stafilokoklar onlarca yıldır ciddi enfeksiyonların sebebi olarak dikkatleri üzerinde toplamış bakterilerdir (Ogston, 1881). Bakteri kökenli tüm enfeksiyonlar araştırıldığında, gram pozitif olan koklar klinik ortamlarda en çok görülüp izole edilen bakterilerden olup; *Staphylococcus aureus*'lar bu grubun en sık rastlanılan etken mikroorganizmalarıdır (Cengiz, 1999; Boz, 2009).

1928 yılında *Penicillium* küfü ile kontamine olmuş agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğunu gören *Alexander Fleming* sayesinde bilim dünyası ilk antibiyotiği olan penisilin ile tanışmış oldu. Bunu takiben 1940'lı dönemlerde *Forey* ve *Chain*'in penisilin'i yüksek oranda elde etmeyi başarımlarıyla birlikte stafilokok kökenli enfeksiyonların tedavisinde o dönemlerde önemli bir aşamaya gelinmiştir (Şardan, 2016).

Bilim tarihine kaydedilen bu gelişme insanoğlunun bakterilere karşı kazandığı ilk zafer olmuştur. Tedavilerde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak penisilinin yaygın olarak tedavi amaçlı kullanıma girmesiyle birlikte penisilini yok eden stafilokok suşları da gelişmiş ve bakterilerde penisilinaz enziminin varlığı görülmüştür. Penisilinaz üretimi ilk olarak 1940'ta *Abraham Chain* tarafından *Escherichia coli*'de bildirilirken, ilk penisilinaz üreten stafilokok ise 1944'te *Kirby* tarafından rapor edilmiştir. Bu tarihlerden itibaren stafilokoklarda penisilin direnci giderek artmış, 1950'li yıllarda ise penisilinin yanısıra eritromisin, tetrasiklin, streptomisin gibi kullanımda olan diğer antibiyotiklere de direnç

geliştiği görülmüştür (Şardan, 2016). Penisilnaz enzimi ile ortaya çıkan antibiyotik direncine çözüm olarak, 1959 yılında beta laktamaz enzimine dayanıklı ve semisentetik bir penisilin olan metisilin geliştirilmiştir. Ne yazık ki bu çözüm yolu da uzun soluklu olmayı başaramamış ve 1961 yılında Jevons tarafından İngiltere’de COL izolatu olarak isimlendirilen ilk metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) izolatu bildirilmiştir (Stefani, 2010; Sancak, 2011).

Seksenli yıllardan sonra ise *S.aureus* suşlarında metisilin direnci hızla artmaya başlamıştır. Metisilin direnci, varolan tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnç olduğunu göstermektedir (Bannerman ve Peacock, 2007; Özen ve ark., 2011). MRSA enfeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere giderek artan oranlarda rapor edilmektedir (Culos ve ark., 2011; Sancak, 2011). Beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli olan MRSA suşlarının artması, MRSA kökenli bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonların artmasına da sebep olmuştur. Bu enfeksiyonlarla başedilebilmesi için ise akıllara gelen ilk çözüm yolu glikopeptidlerin, glikopeptidler içinde’de özellikle vankomisin kullanımı olmuştur. Dolayısıyla bu durum son zamanlarda vankomisine orta derecede duyarlı ve vankomisine dirençli suşların gelişimine zemin hazırlamıştır (Cesur, 2012; Zencir ve ark., 2016). Dirençli suşların izole edilmesi yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması fikrini de beraberinde getirmiş ve tedavilerde yeni geliştirilen antibiyotikler hayatımıza girmiştir.

Bilim dünyasının bütün çabalarına rağmen bakteriler, geliştirilen birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmaya devam etmektedirler. Bu yüzdendir ki bakteriler ile insanoğlu arasındaki bu zor mücadele halen sürmektedir.

1.1.2. *Staphylococcus aureus*’un Sınıflandırılması ve Özellikleri

Stafilokoklar, Micrococaceae familyası içinde mikrokoklar, stomatokoklar ve planokoklarla beraber ayrı bir cins olarak sistematik sınıflandırmada yerlerini alırlar. Stafilocok türleri arasından canlıda en sık enfeksiyon oluşturan türler en başta *Staphylococcus aureus* olmak üzere; *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus* organizmalarıdır. Birden fazla düzlemde bölünüp çoğalan ve böylelikle üzüm salkımı şeklinde bir görünüm ile üreyen stafilocoklar 0,5-1,5 µm çapındaki bakterilerdir. Kok tipinde olan ve düzensiz kümeler oluşturan bakteriler aerop ve fakültatif anaerop (*Staphylococcus saccharolyticus* ve *S.aureus* subsp.anaerobius hariç) ortamlarda 6,5°C – 65°C gibi esnek bir ısı aralığında üreyebilirler. Ancak üremeleri için en iyi ısı

değeri 30-37°C ve pH 7-7,5 aralığıdır (Boz, 2009). Ayrıca *Staphylococcus aureus* bakterisi pigmentli, koagülaz ve hemoliz pozitif, sporsuz ve hareketsiz bir mikroorganizmadır (Yücel ve Anıl, 2011).

1.1.3. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'ta Virulans ve Patojenite

Tanımlandığı günden bugüne kadar stafilokoklar için birçok antibiyotik geliştirilmiş, ancak stafilokok suşlarının direnç kazanmasının ve hastalık yapma potansiyeli olan virulans faktörlerinin gelişiminin önüne bir türlü geçilememiştir. Bu durum hastalıkların tedavisi için geliştirilen yolları yetersiz kılmaktadır. *S.aureus*, konakta hastalıklar başlatırken yapısında bulunan enzimleri, toksin ve elemanları yoğun olarak kullanır. Bakteride bulunan virulans faktörlerinden dolayı mikroorganizmalar antibiyotik ajanların etkisinden kaçabilir ve konakta yaşamını sürdürüp yayılabilir. Hatta bazı patojen özellikleriyle ölümcül hastalıklara dahi sebep olabilir. *S.aureus*'un sahip olduğu bazı virulans özellikleri aşağıdaki gibidir.

1.1.3.1. Hücre Duvarı: *S.aureus*'ta hücre duvarı %50 oranında peptidoglikan yapıdan oluşur. Bir polisakkarit olan peptidoglikan tabaka N-asetilmuramik asit ve N-asetilglukozamin'den meydana gelmektedir. Aslında bu basit yapı birçok mikroorganizmada görülmektedir. Ancak çapraz bağlanmış olan pentaglisin yapısının varlığı sadece *S.aureus*' a özeldir (Boz, 2009). Varolan peptidoglikan yapı bakteriyi lizozimim etkisinden korumakla görevlidir (Çavuşoğlu, 2012)

Protein A: *S.aureus*'a özgü olan bir başka yapı da protein A dır. İdentifikasyonları 1940 yılında *Wervey* tarafından gerçekleştirilmiştir (Cengiz, 1999). Protein A genel olarak peptidoglikan tabakaya kovalent olarak bağlı bir halde görülse de hücre dışına çıkabilmektedir. İmmün sistemde insan IgG'lerinin (IgG3 hariç) Fc kısmına bağlanır. Ekstrasellüler olarak salındığında antikorlara bağlanarak immün kompleks bir form haline dönüşen protein A, komplemanı (bağışıklık sistemi içinde yapısal ve düzenleyici olan bir takım proteinler) yıkıcı bir etki oluşturur (Waldvogel, 2000).

Teikoik Asit: *S.aureus*'un hücre duvarına bağlı bir şekilde bulunabilen bir diğer yapı teikoik asittir. Teikoik asit ribitol fosfat içeren bir polimerdir. Özgül olan reseptörleriyle birleşerek organizmanın konağa tutunmasını sağlarlar (Boz, 2009). Sadece gram pozitif olan bakterilerin hücre duvarında görülen bu yapı, hücre yüzeyine negatif yük vermektedir.

Oluşan bu negatif yükün etkisiyle değişik metal iyonlarının, katyonların lokalizasyonu ve otolitik enzimlerin aktivasyonu işlemlerinde karşımıza çıkmaktadır (Çavuşoğlu, 2012).

1.1.3.2. Kapsül:

Özellikle mukoid türlerde görülen bu yapı bakteriyi fagositozdan korumakla görevlidir.

Slime Faktörü: Slime faktörü ilk kez *Christenses* tarafından 1982'de *Staphylococcus epidermidis* için tanımlanmıştır. İçeriğinde başta protein olmak üzere, hekzoaminler, nötral şekerler ve fosforlu bileşikler gibi birçok maddeyi bulduran oldukça karışık bir yapıdır.

Virulansta önemli olan bu faktör; %40 oranında karbonhidrat, %27 oranında protein içeren ve glikokaliks yapısında olan ekstrasellüler bir maddedir. Slime faktörü; mikroorganizmaların konak hücrelerine yada yapay hücrelere tutunup burada adhezyon oluşturmaktan sorumludur. Bakteriler slime faktörünün yanında fibrin ve fibronektin ile birlikte bu alanlarda bir biyofilm tabakası'nda oluşturabilir. Bu biyofilmden meydana gelen mikroorganizmalar ise çoğu kez ölümcül boyutlara ulaşan sepsise yol açmaktadır (Orhon ve ark., 1998; Karaca ve ark., 2001).

Bakteride slime oluşması koagülaz negatif olan stafilokokların, kullanılan biyomedikallere yapışmasını kolaylaştırmaktadır (Cengiz, 2004; Kotilainen, 1990). Slime faktörü bakteriyi fagositozdan koruduğu gibi, nötrofillerin etkisini önleyip, lenfositlerin aktivitesini azaltıcı bir etki de oluşturur (Çelik ve ark., 2005b). Slime tabakası oluşumu tek bir hücreyi kapsamakla kalmayıp birçok hücreyi de çevreleyip kolonizasyonların artışına sebep olmaktadır. Bazı çalışmalarda slime faktörünün kullanılan antimikrobiyallerin etkisini engelleyici bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (Fidan ve ark., 2005; Atlı, 2007).

1.1.3.3. Enzimler

DNase: DNase, enzim niteliği taşır ve DNA'yı hidrolize edebilir. Koagülaz pozitif olan stafilokoklar DNase enzimine sahiptirler. DNase deneyi koagülaz testi yerine enfeksiyon etkeni *Staphylococcus aureus*'ların tanımlanmasında kullanılmaz. DNase deneyi bileşiminde %0,2 DNA içeren spesifik besiyerinde, stafilokokların üredikleri bölgede ve çevrelerindeki DNA'yı eritip eritmediklerini araştırmak için yapılır (Bilgehan, 1994). *S. aureus*'ların DNase pozitif olmaları, patojen olduklarına kanıt niteliğindedir (Bilgehan, 2000).

Katalaz: Oksijene maruz kalan hemen hemen bütün canlılarda bulunan katalaz, hidrojen peroksidi suya ve oksijene çeviren yaygın bir enzimdir. Hidrojen peroksit, bir konak savunması olarak nötrofillerden salgılandığı gibi oksijenli ortamda oluşan toksik oksijen radikallerinden biri olarak'ta bilinir. Ayrıca katalaz enziminin varlığı organizmaların virulansı ile ilişkili bulunmuştur (Boz, 2009).

Koagülaz: Genellikle patojen stafilokoklar tarafından sentezlenen ve kanın pıhtılaşmasına sebep olan bir tür enzimdir. Serbest ve bağlı koagülaz olarak iki başlık altında incelenebilir. Serbest koagülaz; ekstrasellüler olarak salgılanabilen bir proenzimdir. Plazmadaki CRF (coagulase-reacting factor) ile birleşerek fibrinojenin fibrine dönüşümünü uyarır ve plazmayı pıhtılaştırır. Filtrelerden geçebilen ve ısıya dayanıklı olan bir enzimdir. Bağlı koagülaz ise isminden'de anlaşılacağı üzere hücre duvarına bağlı olarak bulunur. Burada fibrinojeni fibrine çevirerek hücrenin yüzeyinde fibrin presipitasyonu oluşturur. Bakterinin üzerini fibrin tabakasının kaplaması sonucu fagositoz önlenerek virulans arttırılmış olur (Waldvogel, 2000; Boz, 2009). Hücre dışına salınan veya hücre yüzeyine bağlı bir şekilde bulunan koagülaz trombinle birleşerek aktifleştirir ve fibrinojenden fibrinin polimerizasyonunu meydana getirir.

Lipaz: Lipitleri hidrolize ederek stafilokokların yağlı deriye yerleşmesini sağlayan enzimdir. Deri yüzeyi ve plazmada biriken yağlı maddelere karşı etkilidir. Mikroorganizmanın deri ve deri altı bölgelerde yerleşiminde yağ dokusuna etkileri nedeniyle önemli rolleri bulunmaktadır (Bilgehan, 2000).

Hiyalüronidaz: *S.aureus*'ların %90'ında bulunur. Bağ dokusundaki hiyalüronik asidi depolimerize ederek Stafilokokların dokuda yayılması ile görevlidir (Aköğretmen, 2016).

Stafilokinaz: Streptokoklarda olduğu gibi Stafilokoklardan salınan kinazlar, plazmadaki plazminogen (profibrinolizin) maddesini aktifleştirerek plazmin (fibrinolizin) meydana getirirler (Aköğretmen, 2016; Bilgehan, 2000).

1.1.3.4. Toksinler

Konağın hücre yapılarını ve fonksiyonlarını etkiledikleri için toksin ismi ile tanınmışlardır. Bazı toksinlerin etkileri enzimatik aktivitelerinden sonra meydana gelirken, bazı toksinler (enterotoksin ve toksik şok sendromu gibi) ise güçlü sitokin indüktörüdürler (Boz, 2009).

Alfa toksin: Lökosit, trombosit, fibroblast gibi birçok hücre membranına etki etse de en çok etkilerini eritrositler üzerinde göstermektedir. Ancak monositler bu toksine karşı dirençlidirler. Bu toksin antijenik özellik taşımakta ve damarda bulunan düz kas hücrelerini tahrip etmektedir. *S.aureus* izolatlarının kanlı agarda oluşturdukları beta hemolizden sorumludur (Boz, 2009).

Beta toksin: Başka bir adı stafilotoksin olan beta toksin antijenik ve ısıya karşı dirençlidir. İnsanda bulunan eritrositleri, lökositleri, ve fibroblastları etkilemektedir. Etkin hale gelebilmeleri için Mg^{+2} ve Co^{+1} iyonlarına ihtiyaçları vardır. Alfa toksin ile beraber stafilokok kökenli enfeksiyonlarda doku hasarı ve apseye neden olmaktadır (Boz, 2009).

Enterotoksinler: Isıya ve mide asidine karşı dayanıklı olan enterotoksinler polipeptid yapıdadırlar. Besin zehirlenmelerinin en sık nedenlerinden olan enterotoksinler A'dan F'ye kadar beş serolojik tipe ayrılmıştır. A ve D tipleri besin zehirlenmelerinde, B tipi de hastane enfeksiyonlarında en çok rastlanan tiplerdir. Enterotoksin F, TSST-1(Toksik Şok Sendromu) olarak isimlendirilir (Waldvogel, 2000; Cengiz, 1999).

Epidermolitik toksin: Ekzotoksin özelliğinde olan bir tür proteindir. Epidermiste varolan stratum granulosum tabakasındaki hücrelerin desmoglein reseptörlerine bağlanarak, desmozom bağlarını kopartır ve haşlanmış deri sendromu enfeksiyonunu başlatır. Epidermolitik toksin A kromozomal kaynaklıdır ve 20 dakika da $100^{\circ}C$ sıcaklığa dayanıklıdır. Epidermolitik toksin B 30 dakika $60^{\circ}C$ 'lik ısıya dayanıklıdır (Waldvogel, 2000; Cengiz, 1999).

Panton Valentine Lökosidin (Non Hemolitik Lökosidin)(PVL): Panton Valentine Lökosidin ilk kez *Van de Velde* ile 1894 yılında 'substance leukocidine' yani 'lökositleri öldüren madde' ismiyle bilim dünyasına tanıtılmıştır. 1932 yılına gelindiğinde ise *Panton* ve *Valentine* adlı iki araştırmacı, bu toksin maddenin deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile bir ilişkisinin olduğunu keşfetmişlerdir (Boyle vavra ve Daum, 2007). Bu toksinin şifresini taşıyan gen bakteriye bir bakteriyofaj vasıtasıyla taşınmaktadır (Boz, 2009). PVL (Panton Valentine Lökosidin) yeni tanımlanmış olan sinergohimenotropik toksinler ailesine dahil edilmiştir. S (slow eluted) ve F (fast eluted) olarak bilinen ve aslında birbiriyle ilişkisi bulunmayan iki grup salgısal proteinin sinerjik etkisi sonucu toksinler, konağın savunma hücreleri olan lökositleri, makrofajları ve eritrositer hücreleri yok ederler. Ancak PVL eritrositler üzerinde toksik bir etkiye sahip değildir. Savunma sisteminin temel hücreleri

olan nötrofiller, monositler ve makrofajlar üzerinde por oluşturmak suretiyle bu hücrelerin parçalanıp yok olmasına neden olur (Voyich, 2006; Karlıbaş, 2012).

1.1.4. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un Sebep Olduğu Enfeksiyonlar

S.aureus'lar insanlarda çok ciddi olmayan deri enfeksiyonlarından, ölümcül boyutlara ulaşan çok ağır enfeksiyonlara kadar oldukça değişik tipte hastalıklara neden olabilir. *S.aureus*'larda görülen bu çeşitli enfeksiyonlar toksinlere bağlı, stafilokokların yayılımına bağlı ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarına bağlı olmak üzere üç bölümde incelemek mümkündür.

Toksinlere bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlar

- Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu
- Toksik şok sendromu
- Besin zehirlenmesi

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

- İmpetigo
- Folikülit
- Furonkül
- Karbonkül
- Hidradenitis süpurativa
- Mastit
- Cerrahi yara enfeksiyonları

Stafilokokların yayılımı ile oluşan enfeksiyonlar

- Bakteremi-sepsis
- Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları
- Solunum sistemi enfeksiyonları
- Kas, iskelet sistemi enfeksiyonları
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları

1.1.4.1. Toksik Şok Sendromu (Toxic Shock Syndrome) (TSS)

Stafilokoklara bağlı gelişen toksik şok sendromu'nun identifikasyonu ilk kez 1978'de Todd ve ark. tarafından yapılmıştır (Mert ve ark., 1997). *Staphylococcus aureus* bakterisinin salgıladığı toksinler nedeni ile kendini gösteren, hayati tehdit oluşturabilecek potansiyelde olan, ciddi bir bakteriyel enfeksiyondur.

Staphylococcus aureus ürettiği toksinler ile enfeksiyona sebep olmaktadır. TSS olgularının %75'inden sorumlu olan etken toksik şok sendromu toksini-1(TSST-1) iken %25 olguda stafilokokal enterotoksin B (SEB) etken olan toksindir. Vücudun birden fazla sistemini etkileyebilen ancak bulaşma riski olmayan bir enfeksiyondur. TSS riski'nin genç bireylerde görülme olasılığı yaşlı bireylere oranla daha yüksektir. Hastalığın seyri çok hızlı bir şekilde gerçekleşip, aniden kendini gösterir ve büyük bir hızla ilerler (Mumcu, 2015).

1.1.4.2. Stafilokoklara Bağlı Haşlanmış Deri Sendromu (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome)

Genellikle bebeklerde ve 4 yaşına gelene kadar çocuklarda görülen stafilokokal haşlanmış deri sendromu, bazende büyüklerde görülebilmektedir. Epidermolitik toksin oluşturma potansiyeline sahip olan stafilokoklar, nazofarinkse veya deriye yerleşir. Bu toksin, epidermisin *Stratum granulosum* tabakasında varolan ve hücreler arası bağ olarak tanımlanan dezmozom bağlarını kırarak derinin soyulmasına yol açar.

Aniden ağız çevresinde kızarıklık oluşumu ile baş gösterir ve ardından 2-3 gün içinde döküntü tüm vücuda yayılmış olur. Hastalık başlangıç aşamasında sarı bir kabukla örtülü halde görülür. Deriye yapılan hafif bir baskı ile deri buruşarak yerinden kalkar. Sonrasında buldukları bölge sıvı ile dolu bir hale gelir ve parçalanarak yerlerini kırmızı renkli çıplak bölgelere bırakır. Üç-beş gün içerisinde de soyulan yerler kurur. Zaman zaman tırnaklarda ve saçlarda dökülmelere de neden olabilir (Bilgehan, 2000).

1.1.4.3. Stafilokokal Besin Zehirlenmesi (Staphylococcal Food Poisoning)

Bakteri kaynaklı olan besin zehirlenmelerinde dünya çapında en sık rastlanan bakteri türü stafilokoklardır. Isıya dirençli olan stafilokokal enterotoksinlerin içinde bulunduğu besinlerin tüketilmesiyle enfeksiyon başlar (Bremer ve ark., 2004). Bu besinler pişirilmiş olsa dahi bakterinin enterotoksinleri ısıya dayanıklı olduğu için etkilerini koruyabilirler. Bu tür durumlar genel olarak salgınlara sebep olabilir. Bu salgınlarda genellikle sütlü tatlılardan, konservelelerden, etli yiyeceklerden ve dondurma gibi besinlerden kaynaklanmaktadır. Bakterinin inkübasyon süresi 2-6 saattir. Ani olarak başlayan bulantı, kusma, tükürük miktarında artış, karın krampları ve ishalle kendini gösterir (Cengiz, 1999; Waldvogel, 2000; Boz, 2009). Stafilokokal enterotoksinler vücuda girdikten sonra bağırsaklardan sıvı kaybını başlatırlar ve sıvı kaybına bağlı olarak hipotansiyon oluşumu görülür. İlginç olan ise bakterinin bulaştığı besin maddesinin

tadında ve kokusunda herhangi bir farklılık olmamasıdır. Bu yüzden besinin zararlı olduğunu anlamak oldukça zordur. Enfeksiyon 8-12 saat içinde kendiliğinden bitmektedir (Bremer ve ark., 2004; Atlı, 2007).

1.1.4.4. Sepsis ve Endokarditler (Sepsis And Endocarditis)

Vücutun solunum sistemi, genito-üriner sistem ve deri gibi bölgelerine yerleşmiş olan stafilokokların kana karışıp yayılmasıyla meydana gelen ağır bir hastalıktır. Üşüme, titreme ve yüksek ateşle kendini gösterir. Genellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkları olan insanlarda görülme sıklığı artmaktadır. Önemli olan nokta, bu enfeksiyona sebep olan stafilokokların genel olarak hastane ortamlarından bulaşıyor olmasıdır. Bu enfeksiyonlarda kalp kapakçıkları yıkıma uğrar. Ölüm oranı %40-80 gibi büyük bir orana ulaşan ölümcül bir hastalık olarak bilinir (Bilgehan, 2000).

1.1.4.5. Deri ve Mukoza Enfeksiyonları (Skin and Mucosal Infections)

Daha öncede vurgulandığı üzere Stafilokoklar, deri ve mukozanın normal florasında zaten bulunan mikroorganizmalardır. Normal florada bulunan veya dış kaynaklı olan stafilokokların derinin içine girişi iki yolla gerçekleşir. Bunlardan ilk yol doğrudan ter bezi ağızları, kıl kökleri olup, ikinci yol ise yaşanan travmalar sonucu açılan yaralardan yapılan giriştir. Bu yollardan biri ile derinin içine giren bakteriler, çoğunlukla kıl kökü yangısıyla başlayıp devamında bir furunkül veya apseye sebep olur. Bu tip enfeksiyonlarda stafilokoklar, toksinleri yardımıyla lokalize olup hücrelerin erimesine yol açarak irin meydana getirirler.

Stafilokoklar, hem koagülaz enzimleriyle hem de kendi etraflarında oluşturdukları fibrin örtüsü ile fagositozdan etkilenmeyen suşlar haline dönüşürler. Ayrıca içinde buldukları boşluğun etraflarını da fibrinle sararak konakçısı oldukları organizmadan gelecek olan savunma maddeleri başta olmak üzere çeşitli antimikrobiallerin etkisinden de kurtulmuş olurlar. Stafilokoklar bu mekanizma ile konakta apse, furunkül (sivilce), hidro-adenit (ter bezi yangısı), sikozis (sakal, kıl kökü yangısı), dolama, kan çıbanı, arpacık gibi enfeksiyonlar başlatırlar. Ayrıca mukozalardan içeriye giren Stafilokoklar, lokalize olmuş apselere de sebep olabilirler. Bademciklerin iltihaplanması bu şekilde olan enfeksiyonlara bir örnektir (Bilgehan, 2000; Aköğretmen, 2016).

1.2. *Acinetobacter baumannii*' nin Tarihçesi

Acinetobacter cinsi üyeleri ilk kez 1911 yılında *Beijerinck* tarafından topraktan izole edilip *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiş olsalar da günümüze gelene kadar en az 15 farklı isim ile özdeşleştirilmiştir. Bunlardan en çok tanınanları; *B. anitratum*, *Herellea Vaginicola/Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii*' dir. *A.baumannii* son zamanlarda, hastane kökenli enfeksiyonların sorumlusu olarak adını sıkça duyuran bir bakteridir. Hastane ve kliniklerin çeşitli birimlerinde (ameliyathaneler, doğumhaneler, yoğun bakımlar vb.) ciddi enfeksiyonlara sebep olan fırsatçı patojenlerdendir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

A.baumannii doğada nemli olan bölgelerde kolaylıkla sağ kalacağı gibi hastane ortamlarında da kullanılan ekipmanların üzerinde canlılığını sürdürebilir. Menenjit, yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, bakteriyemi gibi çeşitli ciddi enfeksiyonlara sebep olurlar (Karageorgopoulos ve Falagas, 2008; Evren ve ark., 2013). *A.baumannii* olumsuz çevre koşullarına ve antibiyotiklere yüksek oranda dirençlidirler ve hastalar arasında kolaylıkla yayılabilir. Kısıtlı şartlarda bile günlerce canlı kalabildiklerinden salgınlara yol açabilecek potansiyele sahip bakterilerdir. Hastane ve yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli kalma durumu, yaşlılık, immun baskılanma, cerrahi yaralar ve antimikrobiyal kullanımı *A.baumannii* hastalıkları için risk faktörleri arasındadır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Aral ve ark., 2010).

1.2.1. *Acinetobacter baumannii*' nin Sınıflandırılması ve Özellikleri

Debord'un 1939 yılında üretral örnekten gram negatif kokobasilleri izole etmesi ile başlayan araştırmalar, *Acinetobacter* türlerinin keşfedilmesini sağlamıştır (Schreckenberger, 2000). Sağlıklı insanların yaklaşık olarak % 25'i bu bakteriyi normal olarak floralarında taşımaktadırlar. Bu duruma rağmen sağlıklı insanlardaki taşıyıcılık oranı hastaneye yatan insanlara kıyasla oldukça azdır. Vücudun nemli olan yerlerinde daha çok bulunmalarından dolayı, koltuk altları kasıklar, parmak araları gibi bölgeler normal olarak bulunduğu floralarıdır (Başustaoğlu, 1998; Kütük, 2011).

Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi üyeleri günümüzde, *Moraxellacea* familyası içinde yer almaktadır. DNA benzerlikleri baz alınarak yapılan taksonomik çalışmalarda, en son 32 genomik tür tanımlanmış durumdadır. Yedi genomik

türe ise özel isimler verilmiştir. Adlandırılan türler; *A.baumannii*, *A.calcoaceticus*, *A.haemolyticus*, *A.junii*, *A.johnsonii*, *A.lwoffii*, *A.radioresistens* (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Gördebil, 2011). Gram-negatif, aerop, katalaz pozitif, oksidaz negatif olan *Acinetobacter* türleri kokobasil tipinde olan ve doğada yaygın olarak bulunan bakterilerdir. Toprak ve sularda bolca bulunan bu organizmalar, en iyi 35-37°C’ de çoğalabilen, indol negatif, nonfermantatif ve genellikle nitrat negatif olan basillerdir. Hareket etmek için flajellaları yoktur bunun yerine fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli besiyeri ve oksitatif fermentatif besiyerlerinde asit oluşturmazlar (Palabıyıkoglu ve Bengisun, 1999; Kütük 2011).

A.baumannii glikozu oksitleyerek, hemoliz yapmayarak ve 44°C’de üreyerek diğer türlerden ayırt edilebilir (Bonomo ve Szabo, 2006). *A.baumannii*, *A.haemolyticus*, *A.calcoaceticus*, *A.johnsonii* en çok bilinen ve en çok çalışılan *Acinetobacter* türleridir. Bu türler arasında en sık ve en önemli klinik problemlere sebep olan patojen *A.baumannii*’dir (Speller ve Humphreys, 1998). *A.baumannii* kökenli enfeksiyonların hastane ve YBÜ(yoğun bakım ünitesi)’lerinde artış göstermesi, antibiyotik direnç durumlarının zamanla değişmesi, çoklu ilaç direncine sahip izolatların görülmesindedir. Aslına bakılırsa, *A. baumannii* kökenli enfeksiyonların önemli bir bölümü zayıf patojen olmasına rağmen, cansız yüzeylerde uzun zaman yaşayabilmesi ile bağışıklık sistemi baskılanmış ve invaziv girişimlere maruz kalmış hastalarda ortaya çıkarak enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir. Bu durum göz önüne alındığında YBÜ hastalarının risk altında olduğunu söylemek mümkündür (Kütük, 2011).

1.2.2. *Acinetobacter baumannii*’de Virulans ve Patojenite

1.2.2.1. Siderofor Üretimi

Bakteriler, üremeleri esnasında demir elementine ihtiyaç duyarlar. Demir bakterilerin büyümesi, çoğalması ve konakta kalıcı enfeksiyonlar oluşturabilmesinde önemli bir unsurdur. Bundan dolayı patojen nitelikte olan bakterilerin, konaktaki proteinlere bağlı halde bulunan demiri alabilmek için çeşitli yollar geliştirdikleri bilinmektedir. Bu yollar içinde en çok bilinen sistem sideroforlardır. Yüksek oranda demir bağlama yeteneğine sahip olan siderofor mekanizmaları, molekül ağırlıkları düşük bileşiklerdir (Neilands, 1995).

Bakterilerin üremeleri esnasında ihtiyaç duydukları demiri konak ile yarışarak elde edebilmeleri, sebep oldukları hastalığın devam edip etmeyeceği açısından önemlidir (Tomaras ve ark., 2008). Bakteriler ihtiyaçları olan demiri, konağının hemoglobin, transferrin ve laktoferrininden siderofor mekanizmaları vasıtası ile karşılarlar (Kaleli, 2006). Laktoferrin ve transferrin gibi demir bağlayan bileşiklerde demir elementi bulunmaktadır. Hem bu bileşiklerden sağlanan hem kendiliğinden ortamda bulunabilen demir aslında bakterinin üremesi esnasında ortamda bulunmaz. Bu sebepten dolayı demire ihtiyacı olan bakteriler konaktaki varlığını devam ettirebilmek adına, öncü demir moleküllerini kullanabilme yeteneklerini ortaya koyarlar. Bunu yüksek bağlanma gücüne sahip demir kazanım mekanizmalarını kullanarak gerçekleştirirler (Tomaras ve ark., 2008). *A.baumannii* suşları varolan değişik demir kaynaklarına ulaşabilme potansiyeline ve konağa yerleşmeyi sağlayan demir kazanım sistemine sahiptirler (Dorsey ve ark., 2003). Sideroforlar üretildikten sonra; antibiyotik direncinde görülen atım pompalarına benzer bir sistemle hücre dışına atılmaktadır (Aşık, 2011). Klinik izolatların analizinin sayesinde farklı türlerin farklı demir kazanım mekanizması geliştirdikleri ve farklı biyofilm yapıları oluşturma potansiyelinde oldukları ortaya çıkmıştır (Zimble ve ark., 2009).

1.2.2.2. Jelatinaz Üretimi

Jelatin protein özelliğinde bir madde olup, kollagenin hidrolizasyonundan meydana gelir. Jelatin maddesi büyük moleküllü bir yapı olduğundan bakteri hücre duvarından geçemez. Bundan dolayı daha küçük moleküllere yıkılması gerekir ki bunu da ekstrasellüler bir enzim olan jelatinase yapar. Jelatin hidrolize edildiği zaman ise aminoasitler oluşur. Bakterinin ürettiği proteolitik jelatinaz enzimi ile jelatin hidrolize olarak eski katı özelliğini kaybeder ve sıvı hale dönüşür. Jelatinaz üretimi testi mikroorganizmaların jelatini hidrolize eden jelatinase enzimi sentezleyebilme yeteneğini ölçmede kullanılan bir yöntemdir.

1.2.2.3. Quorum Sensing

Uzun zaman boyunca, bakterilerin sadece büyümek ve bölünerek çoğalmaktan ibaret olan basit bir yaşam tarzına sahip oldukları sanılıyordu. Ancak günümüzde yapılan birçok çalışma ile mikroorganizmaların hem kendi popülasyonlarıyla hemde başka popülasyonlarla iletişim kurabilen canlılar oldukları ortaya çıkmıştır. Ortamları değiştikçe yeni koşullarına uyum sağlamayı daha kolay bir hale getirmek için, hücreler arası karmaşık iletişim sistemleri kuran topluluklar olduğu anlaşılmıştır. Bakterilerin sosyal hayatlarının

olduğu ilk kez 1970'lerin başında gram(-) bir deniz bakterisi olan *Vibrio fischeri* ile yapılan bir çalışmada anlaşılmıştır. Bu bakterilerde çeşitli yararlar sağlayan biyoluminesans(biyoyışıma) oluşmaktadır. Ancak *Vibrio fischeri* bakterilerinin belli bir yoğunluğa ulaşmadan ışık üretmediği görülmüştür. Bu yoğunluğa ulaşıp ulaşılmadığı da quorum sensing adı verilen iletişim mekanizmasıyla sağlandığı anlaşılmıştır. İlerleyen zamanlarda ise bu iletişim sisteminin birçok gram(-) ve gram(+) bakterilerde de olduğu anlaşılmıştır. Bakteriler bu iletişimi küçük sinyal molekülleriyle sağlamaktadırlar.

Bu sinyal molekülleri vasıtasıyla organizmalar enfeksiyon için yeterli çokluğa ulaşıp ulaşmadıklarını anlayabilirler. Patojen bakteriler vücuda girdikten sonra yeterli yoğunluğa ulaşmadan enfeksiyon etkeni olan virulans özelliklerini salgılamaya başlarsa; immün sistem aracılığıyla hemen yok edilirler. Bunu engellemek için bakteriler kendi aralarında kullandıkları bir iletişim ağı geliştirmişlerdir. Böylelikle yeterli yoğunluğa ulaşılan kadar bakterilerin immün sistem tarafından fark edilmemesi sağlanır ve başarılı bir enfeksiyon süreci başlamış olur.

Bir bakterinin patogenezi açısından oldukça önemli ve gerekli olan kriterlerden biridir yeni girdiği bir çevreye uyum sağlayabilmek ve aynı zamanda da o çevrede oluşan uyarıları algılayarak cevap oluşturabilmek. Organizma içinde bulunduğu ortamın pH, ozmolarite, besin kaynağı ve populasyon yoğunluğu gibi çevresel değişkenlerini birçok farklı mekanizma aracılığıyla algılayabildiğinde, metabolizmasında bazı değişiklikler yaparak yeni çevre şartlarına kendini adapte etmeye çalışır. Organizmanın etrafındaki populasyonun yoğunluğunu algılamasını sağlayan, “Minimum populasyon birimini algılama” olarak ifade edilen “Quorum Sensing (QS)” mekanizması ile bakterinin, birçok genin regülasyonunu kontrol edebilmesi sağlanır. Bu önemli sistem sayesinde organizma davranışlarını kolaylıkla koordine edebilir ve besin kaynaklarına adaptasyon geliştirebilir. Ortamda varolan ve aynı besin kaynağı için yarışan diğer organizmalarla mücadele edebilir ve en önemlisi de konakçının immün cevabından kaçabilir (Donabedian, 2003).

1.2.2.4. Polisakkarit Kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşan tabaka; bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliklerini sağlar. Bu özellik sayesinde bakteriyi fagositozdan korur (Gördebil, 2011).

1.2.2.5. Lipopolisakkarit ve Lipit A: Dokularda varolan lipitleri yıkacak enzimler üretirler. Hücre duvarında bulunan lipid A ise potansiyel toksik unsurdur ve patojeniteyi arttırır (Gördebil, 2011).

1.2.3. *Acinetobacter baumannii*'nin Sebep Olduğu Enfeksiyonlar

1.2.3.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları (Respiratory Tract Infections)

A.baumannii bakterisi genellikle hastanede yatan hastaların solunum yollarından izole edilmektedir (Kütük, 2011). Hastaların hastaneye yatış yaptıklarından en az 48 saat sonra görülen pnömoniler hastane kaynaklı pnömoni olarak tanımlanmıştır (Ferrara, 2006). Pnömoni enfeksiyonu, *Acinetobacter* kökenli bakterilerin en sık sebep olduğu hastane kaynaklı hastalıktır (Prashanth ve Badrinath, 2006; Keskin, 2012). Amerikada yapılan geniş çaplı bir sürveyans analizi sonucuna göre yoğun bakımda kazanılmış pnömonilerin % 5-10' una sebep olan patojenin *A.baumannii* olduğu bildirilmiştir. Ancak YBÜ' de *A.baumannii*'ye bağlı olarak görülen pnömoni enfeksiyonlarının çok daha yüksek oranlarda olduğu düşünülmektedir (Garnacho-Montero ve ark., 2005; Kütük, 2011).

1.2.3.2. Yumuşak Doku Enfeksiyonları (Soft Tissue Infections)

Yumuşak doku enfeksiyonlarına genel olarak bakteriler sebep olmaktadır. Kendini cilt iltihabı şeklinde gösteren enfeksiyonun tedavisi antibiyotiklerle mümkün olmakla birlikte ölümlerle sonuçlanan vakalarda mevcuttur. Sürekli dış çevre ile temasta olan deri, yumuşak doku enfeksiyonlarının başlaması ve yayılması için oldukça uygun bir zemindir.

A.baumannii hastanelerin yanık ünitelerinde sıklıkla görülebilen patojenlerden olmasına rağmen, bu tür hastalardan izole edilmesi zordur (Trottier ve ark., 2007). Irak ve Afganistan'da görev yapan askerlerin ateşli silahla yaralanma vakalarında *A.baumannii* patojenine sıklıkla rastlandığı görülmüştür (Johnson ve ark., 2007; Keskin, 2012).

1.2.3.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları (Urinary Tract Infections)

Normalde immün sistemin aktivitesi sonucu vücuttan hemen atılabilen bakteriler, bazı durumlarda immün sistemin mekanizmasını bozarak enfeksiyon oluşumuna neden olabilir. İdrar yolu dendiğinde, böbrekler, mesane, idrar kanalları, üretra aynı anda değerlendirilmektedir. Bu kanallara bakterilerin gelip yerleşmeleri sonucunda enfeksiyon kaçınılmaz bir hale gelmektedir.

A.baumannii çok sık olmasa da idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olabilen patojenlerdendir. Yoğun bakım ünitelerinde görülen idrar yolu enfeksiyonlarının %1.6'sı *A.baumannii* kökenlidir (Gaynes ve Edwards, 2005). *Acinetobacter* türlerinin, hastanedeki personelin %15-30'unun ellerinde kolonize oldukları ve buna bağlı olarak bu bakterilerin hem direkt olarak hastalara hemde cihazlara, taşındığı rapor edilmiştir (Gündeş ve Vahaboğlu, 2003; Kütük, 2011).

1.3. ANTİBİYOTİKLER

Bakterilerin neden olduğu hastalıkları tedavi etmek için birçok antimikrobiyal keşfedilmiştir. Ancak bakterilerin antibiyotiklere karşı olaganüstü hızlarla direnç kazanmaları yeni antimikrobiyal arayışlarını başlatmıştır. Dolayısıyla bu sorun antibiyotiklerde çeşitli eradikasyon mekanizmalarının doğmasını sağlamıştır. Günümüzde yeni antimikrobiyal ajan geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Bazı antimikrobiyal ajanların etki şekilleri çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Antibiyotiklerin Etki Şekilleri

Hücre Duvar Sentezini İnhibe Edenler		Protein Sentezini Engelleyenler	Nükleik Asit Sentezini Engelleyenler	Antimetabolik Etki Gösterenler
β-Laktam Antibiyotikler	β-Laktam Halkası İçermeyen Antibiyotikler	Aminoglikozidler	Kinolonlar	Sulfonamidler
Penisilinler	Basitrasin	Tetrasiklinler	Nitrofuraneler	Trimetoprim
Sefalosporinler	Vankomisin	Makrolidler	Rifamisinler	
β-Laktamaz inhibitörleri	Teikoplanin	Linkozamidler		
Karbapenemler	Sikloserin	Oksazolidinonlar		
Monobaktamlar	Fosfomisin			

İlk antibiyotiğin keşfinden günümüze kadar varolan kontrol ajanları yüksek oranda türevlendirilmiştir. Bunlardan bazıları çizelge 1.2’de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Bazı Antibiyotik Grupları

β-Laktam Antibiyotikler		Aminoglikozitler	Makrolidler	Tetrasiklinler	Sülfonamidler
Penisilinler	Sefalosporinler	Streptomisin	Eritromisin	Oksitetrasiklin	Sülfatiazol
Penisilin G	Sefoksitin	Dihidrostreptomisin	Oleandomisin	Klortetrasiklin	Sülfadiazin
Penisilin V	Sefuroksim	Neomisin	Spiramisin	Tetrasiklin	Sülfadimidin
Fenetisilin	Seftazidim	Kanamisin	Tilozin		Sülfometaksazol
Azidoslin	Seftriakson	Gentamisin	Josamisin		Sülfomerazin
Ampisilin	Sefaksazol	Tobramisin	Tilmikosin		Sülfasitin
Amoksisilin	Sefotaksim	Amikasin	Karbomisin		Sülfafenazol
Oksasilin	Sefradin	Netimisin			Sülfasomizol
Metisilin	Sefaleksim	Paromomisin	Polipeptidler	Florokinolon	Linkozamidler
Nafsilin	Sefaloglisin	Lividomisin			
Hetasilin	Sefadroksil	Spektinomisin	Polimiksin	Ofloksasin	Linkomisin
Rivampisilin	Sefaklor	Apramisin	Basitrasin	Norfloksasin	Klindamisin
Bakampisilin	Sefatrazin	Sisomisin	Tirotrisin	Siproflaksasin	
Talampisilin	Sefalotin	Viyomisin	Avoparsin	Pefloksasin	Rifamisinler
Episilin	Sefalozin	Framisetin		Amifloksasin	
Siklasilin	Sefapirin			Enroflaksasin	Rifampisin
Mezlosilin	Sefasetril			Sinoksasin	Rifamisin
Piperasilin	Sefamandol			Nalidiksik asit	Rifamid
Karbenisilin	Sefaloridin			Oksolinik asit	
Tikarşilin	Sefotetan			Enoksasin	
Kloksasilin	Sefoperazon			Danofloksasin	
Dikloksasilin	Sefalonium				
Karindasilin	Moksalaktam				

1.3.1. PENİSİLLİNLER

İngiliz bir bilim adamı olan *Alexander Fleming* tarafından keşfedilen penisilinler bir fungus türü olan *Penicillium chrysogenum*’dan izole edilmiş ve β-laktam antibiyotik penisillin G olarak tanımlanmıştır. Penisillin G klinik olarak etkili olan ve geliştirilen ilk antibiyotiktir. *Howard florey* ve meslektaşları II. Dünya savaşının başlaması sebebiyle 1939 yılında penisillin’in büyük ölçeklerde üretimini sağlamak için özel bir işlem uygulayıp yüksek oranda penisillin elde etmeyi başarmışlardır. Askeri personel arasında oldukça yaygın olan stafilokokal ve pneumokokal enfeksiyonların kontrolünde üretilen bu yeni antibiyotik oldukça etkili olmuş birçok enfeksiyonu sonlandırmıştır (Martingo ve

Madigan, 2010). Penisilinler 1940’larda kullanıma girmiş ancak 1944’lerde dirençli suşların saptanması sonucu yeni penisilinler geliştirme ihtiyacı doğmuştur. Bu ihtiyacın giderilmesi için ilk adımı *Batchelor* ve ark. atmış, *Penicillum chrysogenum*’dan penisilin çekirdeği olan 6-amino-penisilanik asidi izole etmiş ve sentetik penisilinler üretmişlerdir (Batchelor ve ark., 1959).

Penisillin G esasen gram pozitif bakterilerin kontrolünde etkilidir. Ancak geliştirilen pek çok yarı sentetik penisillinlerin gram negatif bakterilere karşı da oldukça etkili olduğu görülmüştür. Penisillin G yapısının modifiye edilmesiyle elde edilecek antibiyotiklerin özellikleri’de önemli ölçüde değişecektir (Martingo ve Madigan, 2010). Penisilinler mikroorganizmaların eradikasyonlarını hücre duvarına etki ederek; transpeptidasyon’un inhibe olmasını sağlar. Penisilin zincirine izoksazolil gen zinciri eklenerek elde edilen benzil penisilinler penisilnaz üreten mikroorganizmalara karşı kullanılan penisilinler olarak 1960’larda bilim dünyasındaki yerlerini almışlardır. Bunlar özellikle stafilokokal kökenli enfeksiyonların tedavisinde tercih edildikleri için antistafilokokal penisilinler olarakta bilinirler (Boz, 2009). β -laktam antibiyotikleri güçlü bir hücre duvarı sentezi inhibitörüdür. Hücre duvarı ve onun sentez mekanizması bakterilere spesifik olduğundan β -laktam grubu antibiyotikleri yüksek hassasiyet taşırlar ve konak hücrelerine toksin değillerdir (Martingo ve Madigan, 2010).

1.3.2. SEFALOSPORİNLER

İlk defa 1940’ta bir mantar türü olan *Cephalosporium acremonium*’dan izole edilerek bilim dünyasına kazandırılmıştır (Boz, 2009). β -laktam halkası içeren ve klinikte önemli olan bir antibiyotik grubudur. Sefalosporinler penisillinlerden yapısal olarak farklılık gösterirler (Martingo ve Madigan, 2010). Penisilinlerin yapısından farklı olarak beş üyeli tiazolidon halkası yerine altı üyeli dihidrotiazin halkası (sefem çekirdeği) bulundurulur. Bu farklılık sefalosporinler’e betalaktamazlara karşı daha sağlam, daha dirençli bir antimikrobiyal ajan olmasını sağlamıştır (Boz, 2009). Sefalosporinlerin’de etki mekanizması tıpkı penisilliler gibidir. Ancak Sefalosporinler penisillinlerden daha geniş bir antibiyotik aktivite prevelansına sahip yarı sentetik antibiyotiklerdir. Dirençli bakterilerde görülen β -laktamaz enzimine karşı genelde daha dayanıklıdırlar (Martingo ve Madigan, 2010).

1.3.3. AMİNOGLİKOZİDLER

Klinik olarak önemli olan aminoglikozidler arasında; *Streptomyces griseus* tarafından üretilen streptomisin, kanamisin, neomisin, gentamisin, topramisin, netilmisin, spektinomisin ve amikasin gibi türevleri olan antibiyotikler vardır. Bu gruba dahil olan antibiyotikler ribozomun 30S alt ünite birimine bağlanarak protein sentezine engel olurlar ve gram negatif bakterilere karşı oldukça etkilidirler. Yarı sentetik penisillinlerin ve tetrasiklinlerin keşfinden bu yana gram negatiflerin eradikasyonunda aminoglikozidlere olan talep azalmaktadır. Aminoglikozidlerin hepsi, üretilen ve tüketilen tüm antibiyotiklerin tamamının sadece %3'ünü oluşturmaktadır (Martingo ve Madigan, 2010).

Bakterisidal etkilerini, RNA'daki şifrelerin okunuşunu en aza indirerek ve tRNA kodonlarındaki şifrelerin ribozomlarda yanlış okunması sağlayarak gösterirler. Bu etkinin sonucunda proteinler yanlış kodlanmış olur. Bu işlemin doğal sonucu olarak bakteri protein sentezi durur. *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi mantarlardan izole edilen aminoglikozidler doğal yada yarı sentetik yollarla üretilen antibiyotik grubudur (Gördebil, 2011).

1.3.4. KİNOLONLAR

Mikroorganizmaların eradikasyonlarını, DNA giraz enzimini inhibe ederek sağlar. Sentetik olarak üretilen kinolonlar'ın 1960'lı yıllardan beri kullanımı devam etmiştir. Bu grup kemoterapötiklerin ilk üyesi nalidiksik asittir. Antimalaryal bir ajan olan klorokinin saflaştırılmasıyla elde edilmişlerdir (Boz, 2009).

1.3.5. KARBAPENEMLER

Bu grubun penisilinlerden farkı, C1 atomuna bir kükürt atomunun ve buna da bir tizolidin halkasının bağlanmış olmasıdır. Bu gruptaki kontrol ajanları başta PBP2 olmak üzere PBP1A, PBP1B, PBP3, PBP4, PBP5'e bağlanıp hücre duvarı sentezini engelleyerek etki ederler. Beta laktam grubu antibiyotiklerden olan karbapenemler bu grubun en geniş spektrumlu antibiyotikleri sayılabilirler. Geniş spektrum'a sahip olmasının nedeni, hem gram-negatif hem gram-pozitif kokların hemde anaeroplardan üzerinde etkili olduğu içindir. *Acinetobacter* kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanımda olan imipenem bu gruba dahildir. İmipenemin penisillerden ve sülfonomidlerden farkı beta laktam yapısının α halkasındaki sülfür atomunda metilen bulunmasıdır. Bu yapı sayesinde bakterinin sahip olduğu hedef proteinlere bağlanması kolaylaşır (Chambers, 2000; Gördebil, 2011).

1.3.6. GLİKOPEPTİDLER

Glikopeptid grubu kontrol ajanları hücre duvar sentezini durdurarak eradikasyonu sağlarlar. Günümüzde klinik alanda kullanımda olan glikopeptidlerden vankomisin, *Streptomyces orientalis*'ten, teikoplanin ise *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilmiştir (Shorr, 2007; Sancak, 2011). 1956 yılında kullanıma girmiş olmalarına rağmen metisilin'in geliştirilmesiyle önemini yitirmiştir. Ne varki MRSA'ların hızla bir yayılım göstermesine bağlı olarak yeniden gündemdeki yerlerini almışlardır. Glikopeptidlerin en önemli ve kullanılmakta olan üyeleri vankomisin ve teikoplanindir. Bu antibiyotikler birbirine benzer şekilde etki ederler ve hatta birbirinin alternatifi olarak bile kabul edilirler. Glikopeptidler gram negatif olan mikroorganizmalarda lipit membranından penetre olamadıkları için etkili olamazlar (Boz, 2009).

1958 yılında klinikte kullanıma giren vankomisin, sadece gram pozitif bakterilere karşı etkili bir antibiyotiktir ve 1989 yılına kadar bu antibiyotiğe karşı direnç gözlenmemiştir. 1989 yılına gelindiğinde ise vankomisine dirençli enterokoklar bildirilmiştir. Vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus* suşu ise 1996'da bildirilmiştir (Shorr, 2007). Bunu takiben ilk kez 1996 yılında Japonya'dan Hiramatsu ve ark.(1997), vankomisine orta derecede duyarlı MRSA saptamıştır (Hiramatsu ve ark., 1997; Sancak, 2011). Nihayetinde 2002 yılında ise ilk kez Michigan'da bir diyaliz hastasından vankomisine dirençli *S.aureus* suşları saptanmıştır (Gould, 2011). İlk kez ABD'de rastlanılan vankomisine dirençli *S.aureus*'ların yaygınlaşması tüm dünyada endişe uyandırmıştır.

1.3.7. TETRASİKLİNLER

Yapılarında dört halkaya sahip oldukları için bu isim ile tanımlanmışlardır. Mikroorganizma hücresinde ribozomların 30 S alt ünitelerine bağlanarak protein sentezinin durmasını sağlarlar (Gördebil, 2011). Tetrasiklinler ilk kez 1948 yılında *Streptomyces aureofaciens*'ten izole edilmiştir. Dört halkalı hidronaftasen çekirdeği tetrasiklinlerin ana yapısını oluşturur. Mikroorganizmaların 30S ribozomal alt ünitesine bağlanıp tRNA'nın ribozomal alıcı bölgeyle birleşmesini engeller. Neredeyse varolan tüm gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri kontrol altına alan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Geniş spektruma sahip olmalarına rağmen yüksek yan etkileri olduğu için kullanımları sınırlandırılmıştır. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan bakterilerin direnç kazanmasında hayvan yemlerine karıştırılan tetrasiklinlerin etkisi vardır (Peacock, 2005). Çünkü

tetrasiklinler bazı ülkelerde verimi arttırmak adına domuz ve kümes hayvanları için besinsel destek olarak yaygın bir şekilde kullanıma sahiptir.

1.3.8. OKSAZOLİNİDON;

Bakterisidal etkilerini, protein sentezini başlangıç aşamasındayken inhibe ederek gösterir. Yeni bir antibakteriyal sınıf olan oksazolinidonların içinde yer alan ve bakteriyel kontrolde oldukça önemli bir yeri olan linezolidler de organik sentez yoluyla elde edilen oksazolidinon grubu kontrol ajanlarındandır. Aerop, anaerop gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkilidirler. Bunun yanında bazı gram negatif bakterileri de eradikasyona uğratırlar (Boz, 2009). Linezolidler de antimikrobiyal etkilerini, hücre protein sentezini başlangıç aşamasında iken inhibe ederek gösterir.

1.3.9. DAPTOMİSİN;

Eşsiz etki mekanizmasına sahip olan lipopeptid bir antibiyotiktir. *Streptomyces roseosporus*'tan izole edilir. Bakterinin stoplazmik membranına geri dönüşümsüz olarak bağlanıp burada kalsiyuma bağımlı olarak hücre depolarizasyonunu başlatır. Oluşan bu etki DNA, RNA ve protein sentezini durdurur. Dolayısıyla yaşamsal faaliyetler durmuş olur ve hücre ölümü gerçekleşir (Moise ve ark., 2009). Daptomisin direnci saptanan *S.aureus* suşlarının bazılarında birçok genetik değişiklikler olduğu da gözlemlenmiştir. Genlerde meydana gelen bu değişikliklerle daptomisin hassasiyeti ise şimdilik anlaşılamamıştır (Gould, 2011).

Ciddi enfeksiyonların sebebi olarak karşımıza çıkan MRSA ve *Acinetobacter baumannii* kökenli enfeksiyonların tedavilerinde, bugüne kadar birçok antimikrobiyal ajan kullanılmıştır. Ancak mikroorganizmaların çok hızlı bir şekilde buldukları ortama adapte olup, yaşamlarını devam ettirebilmek adına antimikrobiyal ajandan çeşitli kaçış yolları ve direnç mekanizmaları geliştirmeleri, bilim adamlarını yeni kontrol ajanları keşfetmeye sevk etmiştir. Günümüzde halen değişik yöntemler ile mikroorganizmaların eradikasyon'larını (yok olmalarını) sağlayacak yeni antimikrobiyal ajanlar arama çalışmaları devam etmektedir.

1.4. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'ta Antibiyotik Direnci

Staphylococcus aureus'larda direnç gelişimi 1930'lu yıllarda, o dönemlerde büyük umutlarla uygulamaya konulan sülfonamid grubu antibiyotiklere karşı başlamış olup, günümüze gelene kadar'da birçok direnç mekanizması ile karşılaşmıştır. Nihayetinde bugün eradikasyonda önemli bir rolü olan metisiline karşı da dirençli *Staphylococcus aureus* suşları bildirilmiş ve halen de bu bildirimler artarak rapor edilmektedir.

Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) raporlarına göre ülkemizde 2011-2013 yılları arasında bildirilen hastane enfeksiyonları arasında MRSA suşlarının oranı %3.5-5.2 arasında değişen bir değerdedir (UHESA, 2015). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları genel olarak hastane ve klinik enfeksiyonlardan izole edilmekteyken, yapılan çalışmalara göre son yıllarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da artık sıkça rastlanmaktadır (Hancı ve ark., 2013; Zencir ve ark., 2016).

Antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanan suşların saptanması, yeni tedavi yollarının geliştirilmesi zorunluluğunu gündeme getirmiş ve bu amaçla son dönemlerde daptomisin, linezolid, kinopristin, telitromisin ve tetrasiklin gibi yeni antibiyotikler tedavi amacıyla geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir (Dinç ve ark., 2011).

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık tercih edilen ilaçlara bakıldığında başta vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotikler listenin başında gelmektedir. Glikopeptidler ile birlikte linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerde kullanıma girmiş ancak stafilokoklarda antibiyotiklere karşı görülen hızlı direnç gelişimi, hem glikopeptid grubu ilaçlarda hemde yeni geliştirilen kontrol ajanlarında da kendini göstermiştir. Beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli olan MRSA izolatlarının artışına bağlı olarak bakteriyemi, septisemi gibi ciddi enfeksiyonların bildirimide artmıştır. Bu hastalıkların tedavisinde ise glikopeptidlerin, özellikle de vankomisinin kullanımı yaygınlaşmıştır (Cesur, 2012). Ancak bakterilerdeki hızlı direnç gelişimi nedeniyle glikopeptid grubu antibiyotiklere karşı da direnç saptanmaya başlanmış ve 1996 yılında VISA (Vankomisine Orta Derecede Duyarlı) izolatları, 2002 yılında ise VRSA (Vankomisine Dirençli *Staphylococcus aureus*) izolatları bildirilmeye başlanmıştır. Yeni geliştirilmiş antibiyotiklerden olan linezolid ise ilk defa 2000 yılında klinik olarak kullanıma girmiş olmasına rağmen bundan sadece bir yıl gibi çok kısa bir süre sonunda linezolidde dirençli MRSA suşu bildirilmiştir (Tsiodras ve ark., 2001). Linezolidin

hikayesine benzer bir şekilde daptomisinde ilk defa 2003 yılında klinik olarak kullanıma girmiş olup bundan sadece iki yıl gibi kısa bir süre sonrada daptomisine karşı direnç saptanmıştır (Mangili ve ark., 2005; Sancak, 2011).

1.4.1. *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci

A.baumannii, hastane kökenli enfeksiyonların tehlikeli patojeni olarak yetmişli yılların başında tanımlanmıştır. İlk izole edilen klinik suşlarda, kullanımda olan antimikrobiallere karşı direnç saptanmamasına rağmen günümüzde tedavi seçenekleri içinde son çare olarak başvuru alan antibiyotiklere dahi dirençli suşlar bildirilmektedir. Direnç gözlenen antibiyotikler arasında geniş spektrumlu sefalosporinler, birçok aminoglikozid grubu antibiyotikler, üreidopenisilinler, kloramfenikol, kinolonlar, tetrasiklinler gibi birçok antibiyotik türü dahildir (Çiftci ve Aşık, 2011; Atasoy ve ark., 2014).

Antibiyotiğe duyarlı *Acinetobacter* türlerinin tedavisinde β -laktam antibiyotikleri en etkili olan kontrol ajanlarıdır. Ciddi seyreden *Acinetobacter* enfeksiyonlarında ise kombine ilaç tedavileri tercih edilmektedir. En sık kullanılan kombinasyon, düşük direnç oranlarından ve sinerjik etkiye sahip olduklarından dolayı imipenem ve amikasinidir. Karbapenemler, dirençli *Acinetobacter* türlerinin tedavisinde genellikle ilk seçenek olarak akıllara gelmektedir (Kütük, 2011).

A. baumannii kökenli enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluk; bakterinin hastane, klinik gibi ortamlarda ve tıbbi cihazlarda çok kısıtlı koşullarda dahi yaşayabilme yeteneğine sahip olmasıdır (Aşık, 2011). *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisindeki diğer büyük problem karbapenemler de dahil olmak üzere görülen yüksek dirençtir (Savcı, 2015). Bu durum çoklu ilaca dirençli izolatların meydana gelmesine sebep olmuştur.

A.baumannii bakterilerinin antibiyotiklere olan dirençleri, hastaneden hastaneye göre ve hatta aynı hastanenin farklı klinikleri arasında bile farklılık göstermektedir (Gözütok ve ark., 2013). Bu nedenle hastanelerde süreyans analizlerinin sıklıkla yapılması önem taşımaktadır. Güncel olarak *A.baumannii* bakterisinden kaynaklanan hastalıkların tedavisinde kullanılan aminoglikozidler, sefalosporinler, kinolonlar gibi antibiyotiklere karşı görülen ve gün geçtikçe artan direnç oranı, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiştir (Özseven ve ark., 2012; Ferrara 2006).

Karbapenemler önemli kontrol ajanı olarak kullanımdayken ilk kez, New York'ta 1991 yılında, hastane çapında karbapenem dirençli ve *A.baumannii* kökenli enfeksiyon salgınları bildirilmiştir. O yıllardan beri Arjantin, Belçika, Hong Kong, Kuveyt, Brezilya, Küba, İngiltere, Fransa, Singapur, İspanya gibi dünyanın birçok yerinden karbapenem dirençli *A.baumannii* bildirimleri artarak devam etmiştir. Şu anda da dirençli organizmalar hastane ortamlarında yayılmakta ve dünya çapında büyük bir endişeye sebep olmaktadır. Son zamanlarda yürütülen araştırmalar *A.baumannii*'nin daha dirençli ve virulans faktörü daha yüksek olan bir tehdit unsuru haline geldiğini göstermektedir (Go ve ark., 1994; Urban ve ark., 1993).

1.5. Bitkilerin Kontrol Ajanı Olarak Kullanılması

Hastalıkları bitkilerle iyileştirme fikri neredeyse insanın var olduğu dönemden beri gündemdedir. İnsanlık tarihi boyunca bitkilerden çeşitli yollarla yararlanılmıştır. Bu yararlanma bazen bitkiyi kaynatıp suyundan istifade edilerek, bazen direkt gıda halinde tüketilerek ve bazen de açık yaralara sürülerek sağlanmıştır. Bitkilerin çok eski zamanlardan itibaren kullanıldığını destekler nitelikte olan keşif ise altmış bin yıl önce yaşamış olan neandertallerin bugün Irak bölgesinde bulunan "hollyhock" bitkisini kullandıklarıdır (Cowan, 1999).

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanıldığına ait birçok kanıt mevcuttur. Bunlardan biri de milattan önce 2600 tarihlerine ait olduğu düşünülen ve çivi yazısı ile yazılmış olan kil tabletlerdir (Karau ve ark., 2007). Milattan sonra birinci yüzyılda yazılan Dioskorides'in *De Materia Medica* eseri ise modern farmakoloji bilimine alt yapı sunan en eski yapıtlardandır (Cowan, 1999). Aradan yüzyıllar geçse de günümüzde halen bu bitkiler ve yeni türler geleneksel tedavilerde kullanımdadır. Hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkiler ve ekstraktları, kimyasal bileşenleri ve etkilerine olan bilimsel merak etnofarmakoloji alanının da doğmasına neden olmuştur (Raza, 2006).

Doğadaki bitkilere yönelim ve onlardan yararlanma isteği giderek artmaktadır. Buna bağlı olarak tıbbi ve aromatik bitkiler; tarıma dayalı sanayi başta olmak üzere alternatif veya tamamlayıcı olarak tedavide oldukça önem kazanmıştır (Yaldız ve ark., 2010; Gül, 2014). Modern endüstrinin gelişimine bağlı olarak son dönemlerde özellikle gelişmiş ülkelerde bitki kökenli ilaçların üretimine olan ilgi artmıştır (Ceylan 2017). Bitkiler, tedavisi oldukça zor olan ve her geçen gün daha dirençli organizmalar haline dönüşen izolatlarla mücadelede yeni alternatif ajanların keşfi için umut vaat etmektedir.

1.5.1. *Plantago major* L. (Sinirli ot)

Halk arasında ‘‘Sinirli ot’’ olarak ta bilinen *Plantago major* bitkisinin bilimsel sınıflandırması Şu Şekildedir:

Alem: Plantae

Şube: Magnoliophyta

Alt Sınıf: Magnoliidae

Aile: Plantaginaceae

Cins: Plantago

Tür: *Plantago major* L.



Şekil 1.1. *Plantago major*

Bitkinin polenleri ile yapılan çalışmalar sonucunda, bu bitkinin kuzey Avrupa ũlkelerine ilk kez ilkel tarım alanlarının kuruluŐu döneminde ve yaklaşık 4000 yıl önce taŐ devrinde geldiği bildirilmektedir (Jonsson, 1983; Samuelsen, 2000). Birçok yerde kolaylıkla yetiŐebilen bir bitki olarak bilinir. Kızılderililer, gittikleri her yerde Avrupalılar ile karŐılaŐtıklarından dolayı *P.major*'a ‘‘beyaz adamın ayak izi’’ adını vermiŐlerdir. Bu basit adlandırma, bitkinin bilimsel adı olan Plantago'ya öncülük etmiştir; ‘planta’ kelimesi Latince’de ‘‘ayak tabanı’’ anlamına gelmektedir. İskandinavya’da yara iyileştirici özelliğiyle tanınan *P.major*'un , Norveç’e ve İsveç’ede ortak olarak kullanılan adı (groblad) ‘iyileştirici yapraklar’ anlamına gelmektedir (Samuelsen, 2000; Oktay, 2014).

Geleneksel olarak yaraları iyileştirme amacıyla kullanılması oldukça eski bir tarihe dayanan *P.major*'a birinci yüzyılda Antik Yunanlı bir doktor olan *Dioscorides* de ‘*De materia medica*’ adlı eserinde yer vermiŐtir. Bu bitkinin yaprakları tedavi amacı ile köpek ısırığının iyileştirilmesinde tavsiye edilmiştir (Roca-Garcia, 1972). Onüçüncü yüzyıla ait bir eser olduğu bilinen Vlsung’ların destanı (Volsunga saga)’nda Vikinglerin, *Plantago*

major bitkisinin yapraklarının yaraları iyileştirmek üzere kullandıkları belirtilmiştir (Nielsen, 1969). 12-13. yüzyılda yaşayan endülüslü bir botanikçi ve aynı zamanda farmakolog olan *İbn El Baytar* da *Plantago major*'dan bahsetmiştir (Fleurentin ve ark., 1983). Danimarkalı *Henrik Harpestreng* 13. yüzyılda ele aldığı '*Liber Harbarum*' adını verdiği tıp kitabında *Plantago major*'un balla karıştırılmasıyla elde edilecek macunun yaraları iyileştirmede kullanılabileceğini, tereyağı ile kaynatılarak yendiğinde ise vücuttaki herhangi bir organı iyileştirebileceğinden söz etmiştir (Nielsen, 1969; Samuelsen, 2000; Oktay, 2014).

Yapılan çalışmalar *P.major*'un neredeyse dünyanın her yerinde cilt hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, tümörler, sindirim sistemiyle ilgili olan çeşitli hastalıklar, solunum, dolaşım ve ürogenital sistem problemleri gibi durumlarda ve ayrıca ağrı kesici amacı ile geleneksel olarak kullanılmakta olduğu yönünde bilgiler ortaya koymaktadır (Samuelsen, 2000). Kimyasal bileşiminde karbonhidratlar, lipitler, alkaloidler, kafeik asitler ve türevleri, flavonoidler, iridoid glikozitler, terpenoidler, vitaminler ve bazı organik asitler bulunmaktadır (Oktay, 2014). Bitkinin su ve metanol ekstraktı ile yapılan farmakolojik çalışmalarda antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan gibi birçok etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Samuelsen, 2000).

1.5.2. *Achillea millefolium* L. (Civan perçemi)

Latince anlamı binbir yaprak, bilimsel adı *Achillea millefolium* olan *Civan perçemi* bitkisinin bilimsel sınıflandırması şu şekildedir:

Alem: Plantae

Şube: Magnoliophyta

Alt Sınıf: Magnoliidae

Aile: Asteraceae

Cins: *Achillea*

Tür: *Achillea millefolium*

Şanidar mağarasında yapılan kazı çalışmalarında civanperçemi, kanarya otu, mor sümbül, peygamber çiçeği, gül hatimi, ebegümece ve efedra gibi birçok bitki türünün bulunduğu bildirilmiştir (Kendir ve Güvenç, 2010; Gül, 2014). *Achillea millefolium* bitkisi halk arasında birçok yöresel isimle anılmıştır. Anavatanı Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika olmasına rağmen İngiltereden Çin'e kadar uzanan geniş bir coğrafyada bulunabilmektedir.

Achillea adını Yunan mitolojisinden köken almaktadır. Efsanevi Yunan mitolojisinden Aşil'in savaşta yaralanan askerlerin iyileştirilmesinde *Achillea millefolium* bitkisinin kullanılmasını emrettiğine inanılmaktadır. Geçmiş antik Yunanlara kadar uzanan bitkinin, insanoğlunun kullandığı ilk medikal bitki olduğu sanılmaktadır. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antiseptik ve ağrı kesici gibi çok yönlü özelliklere sahip olmasından ötürü birçok farklı alanda kullanımı da mümkündür (Başoğul, 2017). Melikoğlu ve ark.(2015), yayınladıkları derlemede halk arasında astım hastalığının alternatif tedavisinde kullanılan bitkisel materyallerin bir listesini çıkarmışlardır. Oluşturulan listede bulunan *Achillea millefolium* bitkisinin Anadolunun pek çok bölgesinde astım tedavisinde kullanıldığı da belirtilmiştir.



Şekil 1.2. *Achillea millefolium*

1.5.3. *Olea europaea seed L. (Zeytin tohumu)*

Zeytin bitkisinin bilimsel sınıflandırması şu şekildedir:

Şube: Magnoliophyta

Alt Sınıf: Magnoliidae

Aile: Oleaceae

Cins: Olea

Zeytin tohumunun sağlık üzerine etkisini araştıran bilimsel çalışmalar neredeyse yok denecek kadar az olduğu için bu konu hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. Ancak, kendi deneyimleriyle fayda gören insanlar bazı hastalıklara iyi geldiğini savunmaktadır. Hüseyinov (2017)'un bildirdiğine göre içerik bakımından zeytin yağından daha zengin içeriğe sahip zeytin tohumu güçlü bir antioksidandır. Ancak kırıldıktan sonra elde edilen zeytin tohumu yağı ise yüksek miktarda vitamin ve minerallere sahiptir. Tümörlerin tedavisinde ve önlenmesinde etkili olduğuna inanılan zeytin tohumu hemoroid tedavisinde, gastrit ağrılarında ve bağırsak yaralarının iyileştirilmesinde halk arasında kullanılmaktadır.



Şekil 1.3. *Olea europaea* seed

1.5.4. *Alchemilla vulgaris* L. (Aslan pençesi)

Şifalı bitki olarak bilinen ve geleneksel olarak halk arasında kullanılan bir diğer bitki ise *Alchemilla vulgaris* (*Aslan pençesi*) bitkisidir. Bilimsel sınıflandırması şu şekildedir:

Alem: Plantae

Şube: Magnoliophyta

Alt Sınıf: Magnoliidae

Aile: Rosaceae

Cins: *Alchemilla*

Tür: *Alchemilla vulgaris*

Bitkinin yapraklarının aslan pençesine benzemesinden dolayı bu ismi almıştır. Sap kısmı oldukça sağlam olan bitkinin yaprak altı yüzeyleri hafif tüylüdür. Bitki üzerinde yeterli bilimsel araştırma olmadığı için henüz üretilmekte olan ilaçların içeriğinde yer almaz. Halk arasında diyareye, mide ve hazımsızlık sorunlarına iyi geldiği, kanamaları durdurduğu ve yara iyileştirici özelliklerinin olduğu kabul edilir (Toptaş, 2017).



Şekil 1.4. *Alchemilla vulgaris*

1.6. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda hastane ortamlarından metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii* bakterilerinin izolasyonu ve identifikasyonu yapılarak bazı virulans faktörlerinin tespiti amaçlanmıştır. Bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları belirlenerek *Plantago major* (Sinirli ot) başta olmak üzere *Achillea millefolium* (Civan perçemi), *Alchemilla vulgaris* (Aslan pençesi), *Olea europaea seed* (zeytin tohumu) ekstraktları'nın antimikrobiyal etkilerinin araştırılması da hedeflenmiştir.



2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Bakteriler yeryüzünün neredeyse her yerinde yaygın olarak bulunabilen en küçük yaşam formlarıdır. Hastane ve klinikler ise bakterilere daha açık bir alan olmaktadır. Hastaneden hastaneye bakteri yoğunluğu ve tür çeşitliliği değişmekle birlikte; aynı hastanenin farklı kliniklerinde bile bakteri türü ve oranı değişkenlik gösterebilmektedir. Hastane ve klinik ortamlarından sıkça izole edilen bakteri türleri ise belirli periyotlarda daha özenle incelenmelidir.

Erol ve ark. (2002), hastanelerin çeşitli ünitelerinden izole ettikleri toplam 60 *Acinetobacter* cinsi izolatın %56'sının *Acinetobacter baumannii*, %4'ünün *Acinetobacter lwoffii* olduğunu saptamışlardır.

Atalan ve ark. (2012), Hastane yoğun bakımında 72 saatten fazla tedavi gören 189 hastadan enfeksiyon etkenleri arasında en sık rastlanan hastane enfeksiyonu %27.3'lük bir oranla *Acinetobacter baumannii* olarak bildirmişlerdir.

Atalan ve ark. (2012), İzole edilen hastane enfeksiyonları arasında *Staphylococcus aureus* kökenine rastlama oranı'nı %18.2 olarak bildirmişlerdir.

Zencir ve ark. (2016), değerlendirmeye aldıkları 51 MRSA suşunun %60.8'ini yoğun bakım, %19.6'sını dahili servislerden, %11.8'ini cerrahi servislerden, %7.8'ini ise polikliniklerden elde etmişlerdir.

Linezolid son zamanlarda MRSA enfeksiyonlarında sıkça kullanılmaya başlanan oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir. Etki mekanizması diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olduğundan linezolide in vitro direnç gelişimi ender görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 2010 yılına kadar linezolide karşı bir direnç gelişimine rastlanmamıştır (Bozkurt ve ark, 2010; Dinç, 2011).

Erol ve ark. (2002), %56'sı *Acinetobacter baumannii* olduğu bilinen 60 *acinetobacter* suşu ile yaptıkları çalışmada bakterilerin direnç oranlarını imipenem'e %6.7, tikarsilin'e %52.7, sefaperazon'e %58.3, ampisilin'e %65, siproflaksasin'e %66.7, amikasin'e %75, TMP/SMX'e %75, sefepim'e %93.3, seftazidim'e %95 ve aztreonam'a %100 olarak bildirmişlerdir. Sonuçlarında en etkili antibiyotiğin imipenem olduğunu, sefalosporinlere ve aztreonam'a yüksek oranda direnç görüldüğünü de kaydetmişlerdir

Çelik ve ark. (2005a), yaptıkları çalışmaya 118 hastane personelinden alınan sürüntü örnekleri dahil edilmiştir. Tanımlanan suşların 37'si *Staphylococcus aureus* olduğu, ve bunların %35.1'inin de metisiline dirençli olduğu tespit edilmiştir. *Staphylococcus aureus* suşlarında slime oluşturma oranı %73 oranında tespit edilmiştir.

Zer ve ark. (2007), 62 *A.baumannii* suşunun amikasine % 45.16, gentamisine % 37.9, topramisine % 12.90, seftazidime % 90.32, sefotaksime % 93.54, sefepime % 53.22, kolistine %0, ampisilin/sulbaktama % 79.03, piperasillin/tazobaktama % 70.96, aztreonama % 96.77, imipeneme % 38.70, siproflaksasine % 82.25, trimetoprim-sulfametoksazole % 75.80 olarak bildirmişlerdir.

Bacakoğlu ve ark. (2009), iki yıl hastane solunumsal yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri 218 olgudan 37'sinde çoklu antibiyotik dirençli *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni ve/veya bakteriyemi geliştiğini görmüşlerdir. *A.baumannii* suşlarının %62.2'sinde kullanılan tüm antibiyotiklere karşı direnç tespit edilmiş olup, en yüksek direnç %100 oranları ile piperasillin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam ve siproflaksasin'e , en düşük direnç oranları %35.1 oranla netilmisin ve %43 oranla da sefoperazon-sulbaktam'a ait olduğu bildirilmiştir. Kontrol ajanı olarak kullanılan diğer antibiyotiklere ise direnç oranları; meropenem ve seftazidim için %55, imipenem ve sefepim için %78 olarak rapor etmişlerdir.

Bozkurt ve ark. (2010)'nın yürüttükleri çalışmada 111 MRSA suşunun daptomisine in vitro duyarlı olduğu bulunmuştur.

Çelikkilek ve ark. (2011), tarafından elde edilen 67 MRSA izolatının tamamının teikoplanin, linezlid ve daptomisine duyarlı olduğu bildirilmiştir. İzolatlardan biri ise e-test yönteminde vankomisine orta derecede duyarlı olarak saptanmıştır. Her bir antibiyotik için belirlenen mik aralıklarından m90 değerleri baz alındığında daptomisin vakoisine göre 8kat, teikoplanine göre 16, linezolidde göre 4 kat daha etkili olduğu bildirilerek; daptomisinden sonra en etkili antibiyotiğin linezolid olduğu belirtilmiştir.

Türk Dağı ve ark. (2011), 224 *A.Baumannii* suşu ile yaptıkları çalışmada; kolistine herhangi bir direnç gözlenmezken, tetrasikline % 67, imipenem, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasine % 75, amikasine % 59, tetrasikline % 67, gentamisine % 79, seftazidime % 80, piperasillin-tazobaktama % 81, sefepime % 86 ve sefotaksime % 96 oranında direnç olduğunu bildirmişlerdir.

Atalan ve ark. (2012)'nin bildirdiği araştırmaya göre izole ettikleri MRSA suşlarının antibiyotik dirençlerini amikasin için %100, gentamisin için %90, piperasilin için %100, TMP/SMX için %70, ampisilin/sulbaktam için %100, sefoperazon için %90, teikoplanin için %10, linezolid için %30 olarak bulunurken vankomisin'e direnç gözlenmemiştir.

Cesur ve ark. (2012), ülkemizde yürüttükleri çok merkezli bir çalışmada toplam 260 MRSA suşu arasından sadece bir suшта daptomisin direnci saptandığını bildirmişlerdir.

Atalan ve ark. (2012), çalışmalarından elde ettikleri sonuçlara göre *Acinetobacter baumannii* için en etkili antibiyotiklerin amikasin ve imipenem olduğunu bildirmişlerdir. Diğer antibiyotiklere olan direnç oranları ise; Amoks/Klavulan'e %100, sefazolin'e %100, sefoksitin'e %100, sefuroksim'e %100, seftazidim'e %100, seftriakson'a %100, siproflaksasin'e %95, ofloksasin'e %95, levoflaksasin'e %90.2, sefoperazon/sulbaktam'a %100, meropenem'e %94, gentamisin'e %96, trimetoprim'e %84.5, piperasilin'e %91.2 olarak tespit edilmiştir.

Özseven ve ark. (2012), tarafından *Acinetobacter baumannii* olduğu bilinen 237 izolat değerlendirmeye alınmış ve araştırmacılar *acinetobacter baumannii*'ye bağlı gelişen hastalıkların tedavisinde kullanılan 11 antibiyotiğin direnç durumlarını incelemişlerdir. Araştırmaya göre çalışmaya dahil edilen izolatların sefepim'e %99.6, sefotaksim'e %99.6, seftazidim'e %98.7, siproflaksasin'e 92.4, piperasilin/tazobaktam'a %89.5, trimetoprim/sülfametoksazol'a %85.7, amikasin'e %83.1, ampisilin/sulbaktam ve gentamisin'e %81.4, meropenem'e %71.7 son olarak imipenem'e ise %60.8 oranlarında dirençli olduğu bulunmuştur.

Iraz ve ark. (2012), 136 *A.baumannii* 7'si *A.lwoffii* olan 143 *Acinetobacter* suşunun antibiyotik duyarlılıkları incelenmiş ve buna göre direnç oranları; kolistin'e %99, netilmisin'e %85, tigesiklin'e %53, gentamisin'e %46, trimetoprim/sulfametaksazol'e %35, amikasin'e %31, topramisin'e %13, sefoperazon-sulbaktam'a %9, levoflasasin'e %9 siproflaksasin'e %8, imipenem'e %8, meropenem'e %8, sefepim'e %7, piperasiin-tazobaktam'a %7, seftazidim'e %6, ampisilin-sulbaktam'a %6, piperasilin'e %4 olarak belirtilmiştir.

Gözütok ve ark. (2013), 161 *A.baumannii* suşu ile yaptıkları çalışmaya göre izolatların antibiyotiklere olan in vitro duyarlılıkları sonucunda kolistine direnç saptanmazken tigesikline % 11, gentamisine % 54, amikasine % 59, meropenem ve imipeneme % 91, sefoperazon-sulbaktam ve siprofloksasine % 92, levofloksasine % 94, sefepime % 95 ve piperasilin-tazobaktama % 97 oranında direnç saptandığını bildirmişlerdir.

Yolbaş ve ark. (2013), 270 hastanın çeşitli örnek türlerinden izole ettikleri *Acinetobacter baumannii* suşları'nın antibiyotik dirençlerini amikasin'e %76, ampisilin/sulbaktam'a %94, aztreonem'e %96, sefepim'e %95, sefotaksim'e %98, seftazidim'e %95, sproflaksasin'e %93, kolistin'e %6, gentamisin'e %94, imipenem'e %87, levoflaksasin'e %87, meropenem'e %87, piperasilin/tazobaktam'a %92, trimetoprim'e %82 olarak bildirmiş, kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç olduğunu rapor etmişlerdir.

Evren ve ark. (2013), arklı örneklerden çalışmaya aldıkları 50 *Acinetobacter baumannii* izolatlarının mik sonuçları antibiyotiklere göre değerlendirildiğinde suşların %92'si imipeneme, %96'sı meropeneme, %86'sı amikasine fosfomisine ise tüm izolatların dirençli olduğu söylenmiştir. karşı dirençli olduğunu bildirmişlerdir. En etkili antibiyotiğin kolistin olduğunu belirtirlerken sadece iki izolatın kolistine direnç gösterdiğini de rapor etmişlerdir.

Gültekin ve ark. (2014), 82 *A.baumannii* izolatının antibiyotik duyarlılıklarını araştırmışlar ve buna göre suşların %73,2'si imipeneme dirençli olarak kaydedilirken imipenem dirençli olan *A.baumannii* suşunun tamamının kolistine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Diğer antibiyotiklere olan direnç ise amikasin için % 67.1, gentamisin için %76.8, topramislin için %37.8, seftriakson %85.4, sefotaksim için %84.1, seftazidim için % 86.6, trimetoprim/sülfametaksazol için %50, sefepim için %82.9, piperasillin için %84.1, siproflaksasin için %84.1, piperasilin/tazobaktam için %81.7, ampisilin/sulbaktam için %76.8 olarak bildirilmiştir.

Eraç ve ark. (2014) tarafından değerlendirmeye alınan 65 *Acinetobacter baumannii* suşunun siproflaksasin, imipenem, TMP/SXT, sefepim ve ampisilin/sulbaktam'ın yanı sıra meropenem ve sefaperazon-sulbaktam'a birer izolat dışında tüm suşların dirençli olduğunu saptamışlardır. İncelenen antibiyotikler arasında en etkili kontrol ajanı'nın kolistin olduğu, bunu netilmisin ve tigesiklin'in takip ettiği de belirtmişlerdir.

Aktaş ve ark. (2014), 111 MRSA suşu ile gerçekleştirdikleri araştırmada daptomisin'in etkisini araştırmışlardır. Çalışılan 111 MRSA suşunun tamamı daptomisine duyarlı olarak bulunmuştur.

Altunok ve Koç (2014), 2008-2012 yılları arasında yoğun bakım ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarına gelen 385 *A.baumannii* izolatının antibiyotik dirençliliğinin yıllara göre değişimi araştırılmış ve sonuç olarak kolistine direnç görülmemiştir. Bunu takiben suşların en duyarlı olduğu antibiyotiklerin amikasin ve tigesiklin olduğu da belirtilmiştir. Karbapenem direncinin ise %90'ın üzerinde olduğu belirtilmiştir (imipenem %93 meropenem %92.7).

Kireççi ve ark. (2014), bildirdikleri çalışmada 2012-2013 tarihleri arasında izole edilen 47 *A.baumannii* suşunun kolistine %100, netilmisine % 21.3, imipeneme %19.2 , tigesikline %14.9 , sefepim ve meropeneme %12.7 , piperasilin-tazobaktam ve levoflaksasine %10.6 , gentamisin, siproflaksasin ve sefoperazon-sulbaktama %8.5, ampisilin-sulbaktam ve seftriaksona %6.4 oranlarında duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Savcı ve ark.'nın (2015), 170 *Acinetobacter baumannii* suşu ile yaptıkları ayrıntılı bir araştırmada izolatların direnç oranlarını; kolistin %3, topramisin %8, tigesiklin %15, amikasin %65, ampisilin-sulbaktam %95, sefepim %93, sefotaksim %97, seftazidim %93, gentamisin %90, imipenem %66, meropenem %65, tetrasiklin %62, trimetoprim-sulfametaksazol %66, piperasilin-tazobaktam %93 ve siproflaksasin %92 olarak saptanmışlardır. Bu çalışmada 2009 yılına kadar imipeneme olan direnç %0 olarak, 2011 yılında ise direnç oranlarının %88.57 ye yükseldiğini ve 2012 yılında da kolistine dirençli ilk suş saptandığı bildirmişlerdir.

Şirin ve ark. (2015), 2011 ve 2014 yılları arasında yaptıkları geniş çaplı araştırmada *A.baumannii* suşlarının yıllara arasında elde ettikleri sonuçlara göre; gentamisin, amikasin ve trimetoprim-sulfametaksazol'e karşı anlamlı bir direnç azalması saptanırken sefoperazon-sulbaktam ve tigesikline karşı anlamlı bir direnç artışı olduğu bildirilmiştir. 2012 ile 2013 yılları arasında meropenem ve imipenem'e karşı bir direnç saptanmasına rağmen 2011 ile 2014 yılları arasındaki direnç değişiminde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı da bildirilmiştir.

Beriş ve ark. (2016), 2011-2012 yılları arasında 12 ildeki farklı hastanelerden elde edilen 519 klinik *A.baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını incelemişlerdir. Çalışmada izolatların; seftazidim'e %89.4 imipenem'e %87.5 siproflaksasin'e %82.9 levoflaksasin'e %81.1 meropenem'e %78.6 trimetoprim-sülfametaksazol'e %77.5 amikasin'e %71.1 piperasilin'e %69.2 sefepim'e %67.8 tetrasiklin'e %66.3 ampisilin'e %61.8 gentamisin'e %59.5 piperasilin-tazobaktam'a %48.6 seftriakson'a %23.9 topramisin'e %22.9 sefoperazon/sülbaktam'a %21.0 amoksisilin/klavulanik asit'e %15.2 sülbaktam/ampisilin'e %11.9 tigesiklin'e %2.7 ve kolistin'e karşı ise %0.6 oranında direnç tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Zencir ve ark. (2016), bildirdikleri çalışmada izole ettikleri 51 MRSA suşunun hastane enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilmiş olduğunu ve değerlendirilen tüm suşların vankomisine, teikoplanine, linezolide ve daptomisine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Tekin ve ark. (2016), çeşitli klinik örneklerden izole edilen 93'ü metisiline dirençli staphylococcus aureus, 71'i metisiline dirençli koagülaz negatif staphylococcus aureus olmak üzere 164 klinik stafilocok türlerinin vankomisin direnci araştırılmıştır. İzolatların CLSI standartlarına göre vankomisine azalmış hassasiyetli ya da dirençli suşa rastlanılmadığı, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test) kriterlerine göre ise Brain-Heart infüzyon agarda üreyen 6 metisiline dirençli stafilocok izolatının 3'ü, 7metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocok izolatının 1'i vankomisine dirençli olduğu bildirilmiştir.

Bakterilerin hastalık yapabilme potansiyelleri, onların virulans faktörleri ile ilgilidir. Enfeksiyon etkeni olan patojenlerin değişik şekillerde sahip olduğu virulans faktörleri mevcuttur.

Kantarcıoğlu ve Yücel (2002)'in yaptıkları çalışmada metisilin direncini belirlemek için NCCLS önerilerine göre 1µg oksasilin diski ile disk difüzyon yöntemi uygulanmış ve 137 kökenin %31'i metisiline dirençli %69'u metisiline duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Kantarcıoğlu ve Yücel (2002), izole ettikleri bakterilerin slime oluşturma faktörünü kongo kırmızılı agar yöntemine göre değerlendirmişler ve 137 kökenin %48'i slime pozitif, %52'si slime negatif olduğunu belirtmişlerdir. Metisiline dirençli suşların %88'i slime pozitif, metisiline duyarlı suşların ise %30'u slime pozitif olarak saptanmıştır.

Yaşar ve ark. (2011), çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş %24'ü metisiline dirençli, %76'sı metisiline duyarlı olan 139 *staphylococcus aureus* ve 94 KNS suşu olmak üzere toplam 233 suş ile yaptıkları çalışmada metisilin direncini belirlemede sefoksitin disk difüzyon testini kullanmışlardır. Çalışmayı oluşturan 233 stafilokok suşunda metisilin direnci %27 bulunmuştur. KNS suşlarında metisilin direncinin *Staphylococcus aureus* suşlarına göre daha yüksek olduğu düşünülse de yapılan bu çalışmada 139 *Staphylococcus aureus*'un metisiline direnç oranı KNS suşlarında ki orana yakın bulunmuştur.

Aynı çalışmada Yaşar ve ark. (2011), slime faktörü belirlemede kongo kırmızılı agar yöntemini kullanmışlardır. Bildirdiklerine göre; çalışmaya alınan suşlar içinde toplam slime oluşturma oranı %35.2 olarak belirtilirken bu oran *Staphylococcus aureus* suşların da %38.9 KNS suşlarında ise %29.8 olarak belirlenmiş ve *S.aureus* suşlarında slime oluşturma potansiyeli daha yüksek bulunmuştur.

Atalan ve ark. (2012), çalışmalarında izole ettikleri 14 (%18.2) *Staphylococcus aureus* suşu'nun metisiline direnç oranlarını %71.4 olarak rapor edilmiştir.

Shakibaie ve ark. (2014), bildirdikleri çalışmada 30 adet *Staphylococcus aureus* suşu ile yaptıkları çalışmada izolatların %26.7'si metisiline dirençli bulunurken MSSA suları ile karşılaştırıldıklarında %75'i lesitinaz, %96.7'si proteaz ve DNaz aktivitesinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Suşlardan % 66.7'si kuvvetli, %23.3'ü orta ve %10'u zayıf biyofilm oluşturmuştur.

Demir ve İnanç (2015), çalışmalarında 127 stafilokok suşu ile yaptıkları araştırmada standart tüp yöntemini kullanmışlar ve % 62.9 izolatı biyofilm pozitif olarak değerlendirmişlerdir.

Hastalıkların bitkilerle tedavi edilmesi ise neredeyse insanın tarihi ile beraber başlar. İnsanoğlu'nun hastalıklarla olan savaşında, bitkiler her zaman tedavi edici olmuştur. Bitki yada bitkilerden elde edilen ekstraktlar, bitkisel ürünler çok sayıda bilimsel araştırmaya konu olmuştur. Çalışmamızda kullandığımız *Plantago major* bitkisinin'de geleneksel olarak yara iyileştirmede kullanıldığı bilinmektedir. Bu durum bitkinin bakterilere etki ettiğini göstermektedir.

Samuelson (2000), bildirdiği çalışmada metanollü *P.major* özütlerinin MRSA üzerinde zayıf bir etkinlik gösterdiğini saptamıştır.

Çitoğlu ve Altanlar (2003), çalışmalarında etanollü *Plantago major* ekstraktının, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida galabrata*, *Candida krusei* türlerinde test edilmiştir. Çalışma sonucuna göre *Plantago major* etksraktının *B.subtilis* dışındaki bütün bakterilere yüksek oranda etki gösterdiği saptanmıştır.

Stanisavljevic ve ark. (2008) kurutulmuş plantago major yapraklarının %70'lik etanolla ekstrakte etmişler ve bazı bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır. Bildirilen çalışmada bitkisel ekstraktın bakteriler üzerinde oluşan zon çapları “mm” olarak hesaplanmıştır.

Razik ve ark. (2012), çözücüsü metanol olan kurutulmuş *Plantago major* bitkisinin ekstraktlarından; 1000-250(mg/ml) oranında *lactobacillus sp.* bakterilerine, 1000-125(mg/ml) konsantrasyonun da *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Gram negatif bakterilerden; *Pseudomonas aeruginosa*'ya 1000-125(mg/ml), *Proteus sp* ve *E.Coli*'ye 1000-250(mg/ml), *Enterococcus sp*'ye ise 1000-500(mg/ml) konsantrasyonda etki ettiği bildirilmiştir. 1000(mg/ml)'de oluşan zon çapları; *lactobacillus sp.* için yaklaşık 25mm, *S.aureus* için yaklaşık 20mm, *proteus sp.* için yaklaşık 20mm, *P.aeruginosa* için yaklaşık 24mm *E.Coli* için yaklaşık 18mm, *Enterococcus sp.* için yaklaşık 12 mm olarak gözlemlenmiştir.

Metiner ve ark. (2012), gerçekleştirdikleri çalışmada *Plantago major* yapraklarından elde edilen aseton ve etanol ekstraktlarının, 9 farklı bakteri türü (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enteritidis*) üzerinde teste tabi tutmuşlardır. Etil alkol kullanılarak elde edilen ekstraktın, *E.coli* ve *B. Cereus* dışındaki diğer bakteri türlerine etki göstermediği, aseton kullanılarak elde edilen ekstraktın ise farklı konsantrasyonlarda etki gösterdiği saptanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

3.1.1. Bakteri İzolasyonu ve Teşhisinde Kullanılan Besiyerleri

3.1.1.1. Mannitol Salt Agar

Karışık bakteri kültüründen *Staphylococcus aureus*'un teşhisi ve izolasyonu için kullanılmıştır. Seçici bir besiyer olan Mannitol Salt Agar (MSA) (MERCK 1.05404), içindeki yüksek tuz konsantrasyonu ile stafilokok dışındaki diğer bakterilerin üremesini inhibe eder.

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
Et özütü	1
Pepton	10
NaCl	75
D-mannitol	10
Fenol kırmızısı	25mg
Agar	15

3.1.1.2. Eosin Methylene Blue Agar

İzole edilen *A.baumannii* bakterilerinin tek koloni olarak elde edilmesi için Eosin Methylene Blue (EMB) agar (MERCK 01347) kullanılmıştır.

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
Pepton	10
K ₂ HPO ₄	2
Laktoz	5
Sükroz	5
Eosin Y	0,4
Metilen mavisi	0,07
Agar	13,5

3.1.1.3. Nutrient Broth

Bakterinin sıvı kültürde üretilip gliserinli ortamda stoklanması için Nutrient Broth (NB) (MERCK 1.05443) kullanılmıştır.

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
Et özütü	10
Pepton	10
NaCl	5

3.1.1.4. Mueller Hinton Agar

İzole edilen bakteri kolonilerinin üremesi ve antibiyogram testlerinin yapılması için MHA (Mueller Hinton Agar) (MERCK 1.05437) besiyeri kullanılmıştır.

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
Et özütü	2
Kazein hidrolizatı	17,5
Nişasta	1,5
Agar	17

3.1.2. Virulans Faktörleri'nin Belirlenmesinde Kullanılan Besiyerleri

3.1.2.1. Kongo Red Agar

Patojenitede önemli olan slime faktörü, Freeman ve ark., (1989)'nın bildirdiği yöntem referans alınarak MRSA izolatları üzerinde araştırılmıştır. Besiyeri bileşenleri olan beyin-kalp infüzyon solüsyonu, sükröz, agar ve kongo kırmızısı kimyasalları aşağıda belirtilen miktarlarda tartılmış, ayrı ayrı otoklavda steril edilmiş ve daha sonra birleştirilmiştir. Besiyeri ve boya karışımı yeterince soğuduktan sonra steril petrilere dökülmüş ve katılaşana kadar bekletilmiştir.

<u>Bilesimi</u>	<u>g/L</u>
Beyin-kalp infüzyon solüsyonu	37
Sükroz	50
Agar	10
Kongo kırmızısı	0,8

(Freeman ve ark., 1989).

3.1.2.2. Trimetilterazolyum Klorid İçeren Mueller Hinton Agar

Mueller Hinton agar besiyerine %1 oranında Trimetiltetrazolyum Klorid (TTC) (MERCK 1.08380) çözeltisi eklenerek *A.baumannii* suşlarında hareket varlığının saptanması için kullanılmıştır (Eijkelkamp ve ark., 2011; Eraç ve ark., 2014).

3.1.2.3. Kanlı Agar

MRSA suşlarında β hemolitik hemoliz zonlarının araştırılması için kullanılmıştır.

3.1.2.4. DNase Besiyeri

MRSA izolatlarında bakteri patojenitesini sağlayan DNase enziminin varlığının araştırılması için DNase (MERCK 1.10449) besiyeri kullanılmıştır.

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
Pancreatic digest of casein	15
Papaic digest of soybean meal	5
Deoksiribonükleik asit	2
NaCl	5
Agar	15

3.1.2.5. Jelatin İçeren Nutrient Broth Besiyeri

Yukarıda anlatıldığı Şekilde hazırlanan Nutrient Broth besiyeri ortamına %10 oranında jelatin (MERCK 1.04070) eklenerek hazırlanan besiyerden 5'er mL tüplere dağıtılarak otoklavda 121°C' de 15 dakika steril edilip jelatinaz testi için kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan Solüsyonlar

3.1.3.1. Metanol (MERCK 1.06009)

Savaroğlu ve ark. (2011)'nın bildirdiği konsantrasyona göre metanol çözücüsü %80 oranında seyreltilerek bitki ekstrakte etmede kullanılmıştır.

3.1.3.2. Etanol (MERCK 1.00971)

itoğlu ve Altanlar (2003)'ın bildirdiği konsantrasyona uygun olarak etanol çözücüsü %75 oranında seyreltilerek ekstraksiyon işleminde kullanılmıştır (itoğlu ve Altanlar, 2003).

3.1.3.3. Aseton (MERCK 1.00013)

%80 oranında elde edilen aseton çözücüsü bitki ekstrakte etmekte kullanılmıştır.

3.1.3.4. Distile Su

Bitki ekstraksiyonu işleminde kullanılmak üzere distile su kullanılmıştır.

3.1.3.5. Fosfat ile Tamponlanmış Tuzlu Su (PBS)

MRSA izolatları için biyofilm testinde kullanmak üzere hazırlanmıştır

<u>Bileşimi</u>	<u>g/L</u>
NaCl	8,0
KCl	0,2
Na ₂ HPO ₄	1,44
KH ₂ PO ₄	0,24

200mL tampon hazırlamak için uygun miktarlarda tartılan kimyasallar 190mL distile su içinde, manyetik karıştırıcıda çözününceye kadar karıştırılmıştır. Tamamen çözüldükten sonra 200mL'ye tamamlanmış ve daha sonra +4 derecede saklanmıştır (Derin, 2015).

3.1.4. Antibiyogram Testi İçin Kullanılan Antibiyotikler

Çalışmamızda antibiyogram testinde kullanılmak üzere seçilen antibiyotikler çizelge 3.1'de sunulmuştur.

Çizelge 3.1. Antibiyogram testi için kullanılan antibiyotikler

	Disk içeriği (µg)	Üretici Firma
Daptomisin	30	Bioanalyse
Vankomisin	30	Bioanalyse
Linezolid	30	Bioanalyse
Sefoksitin	30	Bioanalyse
Penisilin G	10	Bioanalyse
Eritromisin	15	Bioanalyse
Klindamisin	2	Bioanalyse
Siproflaksasin	5	Bioanalyse
Gentamisin	10 U	Bioanalyse
Tetrasiklin	30	Bioanalyse
Oksasilin	1	Bioanalyse
Tigesiklin	15	Bioanalyse
Ertapenem	10	Bioanalyse
Teikoplanin	30	Bioanalyse
İmipenem	10	Bioanalyse
Kolistin	10	Bioanalyse
AMP/sulbaktam	20	Bioanalyse
Sefepim	30	Bioanalyse
Seftazidim	30	Bioanalyse
Tri/sulfametaksazol	25	Bioanalyse

Amox/klavulanik asit	30	Bioanalyse
Levoflaksasin	5	Bioanalyse
Seftriakson	30	Bioanalyse
Amoksisilin	25	Bioanalyse

3.2. Metod

3.2.1. Bakteri İzolasyonu ve Tanımlanması

3.2.1.1. Hastane Ortamından MRSA ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarının İzolasyonu

Çalışmaya hastane ve kliniklerin bakteri yoğunluğunun fazla olduğu düşünülen hasta ve refakatçi odalarından, hastane personeli'nin temas ettiği ekipman ve bazı kullanım alanlarından (yoğun bakım üniteleri, ameliyathane, doğumhane ve laboratuvar kapıları, merdiven korkulukları, hasta yatak başlıkları vb.) steril eküvyonlar yardımıyla aseptik koşullar gözetilerek örnekler alınmış ve hemen laboratuvara getirilmiştir. Elimizde bulunan mikroorganizmaların önce kanlı agara yüzeysel ekimleri yapıp 37°C de 24 saat inkübasyona bırakılarak üremeleri sağlanmıştır.

3.2.1.2. Bakteri Teşhisi

Bir gece kanlı agar'a ekim yapılarak üremesi sağlanan karışık bakteri kültürlerinden tek düşmüş koloniler morfolojik yapılarına göre değerlendirilmiştir. Karakteristik *Staphylococcus aureus* görünümüne sahip (Stafilokoklar 0,5-1,5 µm çapında birden fazla düzlemde bölünüp çoğalarak üzüm salkımı şeklinde üreyen, düzensiz kümeler oluşturan, kok tipinde bakterilerdir) bakteriler stafilokoklar için spesifik bir besiyeri olan Mannitol Salt Agar (MSA)'a, morfolojik olarak *Acinetobacter baumannii* görünümüne sahip olan (gram negatif, sporsuz, aerobik kokobasil tipinde) bakteri kolonileri ise Eosin methylene blue (EMB) agara ekimleri yapılarak 37°C' de bir gece inkübasyona bırakılmıştır. Elde edilen bakterilerin VITEK-2 cihazı yardımıyla identifikasyonları yapılarak doğrulanmıştır. İdentifikasyonları tamamlanan izolatlar daha sonraki araştırmalarda kullanılmak üzere steril bijo şişelerde hazırlanmış %30'luk gliserol içinde stok kültür olarak -20°C de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Virulans Faktörlerinin Araştırılması

3.2.2.1. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*'un Bazı Virulans Faktörleri

3.2.2.1.1. Metisilin Direncinin Belirlenmesi

Staphylococcus aureus izolatlarının metisilin direnci sefoksitin disk difüzyon (SDD) test yöntemi kullanılarak saptanmıştır. McFarland 0.5 bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonları petri kutularında hazırlanan MHA plaklarına alınmış ve steril hale getirilen drigalski yardımı ile yayma ekimleri yapılmıştır. Bakteri inoküle edilmiş olan besiyerlerin yüzeyine 30µg sefoksitin diski yerleştirilmiş ve inkübasyona bırakılmıştır. Sonuçlar CLSI (Clinical and Laboratory Standarts Institute) standartlarına göre değerlendirilmiş olup 21mm ve daha altında zon çapı oluşturduğu görülen izolatlar metisiline dirençli, 22mm ve daha fazla zon çapı oluşturduğu görülen izolatlar ise metisiline duyarlı olarak kabul edilmiştir (CLSI, 2014; Horhaç ve ark., 2016).

3.2.2.1.2. DNase Aktivitesinin Belirlenmesi

Hastane ortamının çeşitli bölümlerinden izole edilen ve MRSA olarak tanımlanan izolatlarda DNase varlığının tespiti için DNA içeren DNase (MERCK 1.10449) besiyerine ekimleri yapıp 37°C de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir.

İnkübasyon süresinin sonunda üreyen kolonilerin üzeri 1M HCl ile kaplanmış ve daha sonra petrilere HCl çözeltisi uzaklaştırılmıştır. Bu işlemin sonunda bakteri kolonisi etrafında oluşması beklenen şeffaf zon takip edilmiştir. Şeffaf zon oluşturan suşlar DNase pozitif, oluşturmayan suşlar DNase negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.2.1.3. Slime Faktörü

MRSA izolatlarında slime faktörünün varlığını belirlemek için izolatların Kongo Red Agara tek koloni düşecek şekilde ekimleri yapılmıştır. İzolatlar 37°C de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmış ve inkübasyon sonunda pembe renkli koloni oluşturan suşlar slime negatif, koyu kırmızı-siyah koloni oluşturan suşlar ise slime pozitif olarak kabul edilmiştir (Freeman ve ark., 1989).

3.2.2.1.4. Hemoliz Testi

Test edilecek MRSA izolatları %5 kan içeren kanlı agar petrilere alınarak ekimi yapılmış ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda bakteri kolonisi olan bölgede hale oluşumu gözlemlenerek kaydedilmiştir. Bakteri kültürü etrafında hale oluşumu, hemoliz aktivitesinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.

3.2.2.1.5. Biyofilm Oluşumu

Standart tüp yöntemiyle biyofilm üretiminin saptanması Christensen ve ark. (1982) tarafından bildirilen metoda göre araştırılmıştır. Test edilecek MRSA suşlarının kanlı agarda üreyen tek kolonilerinden tek bir koloni alınarak bir gece NB besiyerinde 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra tüp içerikleri boşaltılarak %1'lik safranin ile boyama işlemi uygulanmış, daha sonra oda ısısında 30 dakika bekletilmiştir. Boya dökülerek tüpler steril PBS ile yıkanmış ve ters çevrilerek kurumaya bırakılmıştır. Tüpün yüzeyindeki renkli film tabakasının yoğunluğuna göre biyofilm dereceleri belirlenmiştir. Ölçümler tüpün iç yüzeyinde ki boyanma derecesine göre negatif (-), zayıf (+), orta dereceli (++) ve kuvvetli (+++) olarak değerlendirilmiştir (Stepanovic ve ark., 2000). Negatif kontrolü sağlamak amacıyla; bakteri ekimi yapılmamış ancak yukarıda belirtilen tüm işlemler aynen uygulanmış olan bir tüp kontrol tüpü olarak hazırlanmıştır.

3.2.2.2. *Acinetobacter baumannii*'nin Bazı Virulans Faktörlerinin Araştırılması

3.2.2.2.1. Jelatinaz Aktivitesinin Belirlenmesi

Jelatin içerikli NB besiyeri ortamına aktifleştirilen *A.baumannii* izolatlarından kontrol tüpü hariç her tüpe %0,1'lik bakteri inokülasyonları yapılmıştır. Kültürler 48 saat süreyle 37°C'de inkübasyona bırakılmış ve süre sonunda bütün kültürler ile kontrol besiyeri ortamı buzdolabında iki saat süreyle bekletilmiştir. Süre sonunda tüm kültürler katılaştıran kontrol tüpü ile kıyaslanmıştır. Sıvılaşmanın görüldüğü tüpler pozitif (jelatin hidrolize eden), sıvılaşmanın görülmediği tüpler ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

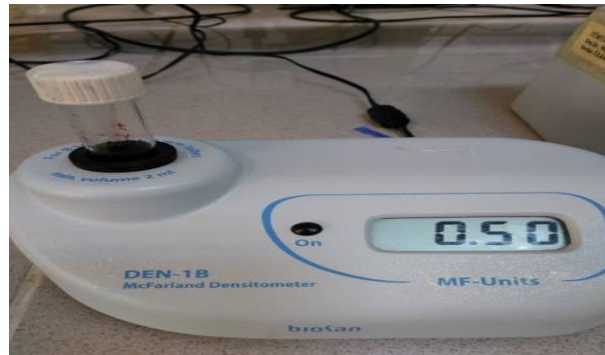
3.2.2.2. Hareket Testinin Belirlenmesi

Elde ettiğimiz *A.baumannii* izolatlarının hareket edebilme potansiyelleri Eijkelkamp ve ark. (Eijkelkamp ve ark., 2011)'nın kullandığı yöntem modifiye edilerek araştırılmıştır (Eraç ve ark., 2014). MHA besiyerine %1'lik trifeniltetrazolyum klorid (TTC) çözeltisi eklenerek bakteri üremesi olan bölgelerin daha rahat görülmesi sağlanmıştır. Suşlar, hazırlanan steril besiyerlerine aşılılarak 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda zon çapı >10mm olan izolatlar için "twitching" zon çapı >20mm olan izolatlar içinse "swarming" hareketi pozitif olarak kabul edilmiştir (Eraç ve ark., 2014).

3.2.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

3.2.3.1. MRSA Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili

Araştırma disk difüzyon metoduna göre incelenmiştir (Collins ve ark., 1989). Elde edilen izolatların aktivasyonu'nu sağlamak için, kanlı agarda üreyen bakterilerden tek düşmüş koloniler alınarak NB sıvı besiyerinde ekimleri yapılmış, 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Steril serum fizyolojik suda 0.5 Mc Farland skalasına denk gelen yoğunlukta bakteri süspansiyonları hazırlanmış ve her bir MHA plağına bakteri süspansiyonlardan 10µl alınarak steril hale getirilen drigalski yardımıyla homojen olarak ekimleri yapılmıştır. Plakların yüzeyine, güncel olarak kullanımda olan antibiyotik diskleri steril koşullarda alınıp, hafifçe üstüne bastırılarak yerleştirilmiştir. Petriler daha sonra 37°C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda oluşan zon çapları "mm" olarak ölçülüp, CLSI kriterlerine göre değerlendirilerek rapor edilmiştir.



Şekil 3.1. 0.5 Mc Farland Skalası

3.2.3.2. *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili

Duyarlılık testi yapılacak bakteri suşları, taze katı plak kültürlerindeki tek düşmüş kolonilerinden birer koloni alınarak NB içeren steril tüplere ekimleri yapılmıştır. Tüpler 37°C’de bir gece inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda bakteri süspansiyonlarının bulanıklığı 0,5 McFarland bulanıklığına eşdeğer olacak şekilde hazırlanmıştır. Tüplerdeki bakteri süspansiyonları steril drigalskilerle taze MHA plaklarının yüzeylerine homojen olarak yayılmıştır. Hazırlanan besiyeri plaklarına ticari antibiyotik diskleri yerleştirilerek 37°C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Oluşan zon çapları cetvel yardımıyla “mm” olarak ölçülüp sonuçlar rapor edilmiştir.

3.2.4. Bitki Ekstraktları’nın Elde Edilmesi

K.maraş Avşar Kampüs’ünden toplanan *Plantago major* bitkisi hemen laboratuvara getirilmiş ve Flora of Turkey’den yararlanılarak tanımlaması yapılmıştır (Cullen, 1966). *Alchemilla vulgaris* (*Aslan pençesi*) ve *Achillea millefolium* (*Civan perçemi*) ise şehir merkezindeki aktarlardan temin edilmiştir.

P.major bitkisinin yaprakları ışık görmeyen, nem almayan ve hava akımının olduğu bir ortamda kurutulduktan sonra blenderda toz haline gelinceye kadar iyice parçalanmış ve 5'er gr tartılarak erlenmayerlere alınmıştır. Hazırlanan metanol (%80), etanol (%75), aseton (%80), distile su çözücülerinden 50'şer mL alınarak erlenmayerlere eklenmiş ve üzeri parafilm ile kapatılmıştır. Ultrasonik su banyosunda 20 dakika ekstrakte edildikten sonra ekstraktlar süzölmüştür. Bitki materyali tekrar çözücülerini ile yıkanıp ekstraktlar birleştirilmiştir (Bruni ve ark., 2002; Diken, 2009).

Alchemilla vulgaris ve *Achillea millefolium* bitkileri toz haline gelinceye kadar blenderda, *Olea europaea seed* ise havanda toz haline gelinceye kadar ezilmiş ve bu materyallerin’de aynı yöntem takip edilerek sadece metanol (%80) çözücüsünde ekstraksiyonları sağlanmıştır. Tüm bitkisel materyaller üç paralel’de çalışılarak antimikrobiyal testlerin güvenilirliği arttırılmıştır.

Elde edilen ekstraktların çözücülerini rotary evaporatör’de 37°C sıcaklıkta vakum altında son hacim 10 mL oluncaya kadar uçurulmuştur. Ekstraktlar steril bijo şişelerde +4°C’de saklanmıştır. Çözücüsü uçurularak hazırlanan bitki ekstraktlarından mikropipet yardımıyla 10mm çapındaki steril boş disklerle her bir diskte 250µl olacak şekilde yüklemeler yapılarak ekstrakt diskleri hazırlanmıştır. Negatif kontrolü sağlamak amacıyla

ekstraksiyon işleminde kullanılan her bir çözücünden aynı miktar ve konsantrasyonda, aynı çaptaki steril boş disklerle yüklemeler yapıp hazırlanmıştır.

3.2.5. Bitki Ekstraktları'nın Antimikrobiyal Aktivitesi

Çalışmada kullanılacak test bakterileri'nin aktivasyonu'nu sağlamak için kanlı agarda üreyen bakterilerden tek düşmüş koloniler steril öze yardımıyla tek bir koloni alınarak tüplerde hazırlanan NB sıvı besiyerine aşılanmış ve 37°C'de 24 saat süreyle aktivasyonları sağlanmıştır. İnkübasyon sonunda NB'de üreyen bakterilerin, steril serum fizyolojik su içinde 0.5 McFarland skalasına denk gelen yoğunlukta süspansiyonları hazırlanmıştır. Mueller-Hinton agar plaklarının yüzeyine hazırlanan süspansiyonlardan 10µl aktararak steril drigalski yardımıyla ekim yapılmıştır.

Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanan bitkisel ekstrakt diskleri, bakteri aşılanmış olan besiyer plaklarının üzerine hafifçe bastırılarak yerleştirilmiştir. Negatif kontrol için hazırlanan disklerde aynı şekilde MHA plaklarına alınmıştır. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları 4°C'de bir saat bekletildikten sonra 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (Collins ve ark., 1989; Bağcı ve Dığrak, 1996; Esen ve Dığrak, 2009). İnkübasyon süresi sonunda oluşan inhibisyon zonları disk çaplarında dahil olmak üzere "mm" olarak ölçülmüştür.

3.2.6. Bitki Ekstraktı İle Antibiyotiklerin Sinerjik Etkisi

Antibiyotiklerin bazı türlerinin beraber kullanılması durumunda sinerjik etki görülmesinden yola çıkılarak, antibiyogram testleri sonucunda bakteriler üzerinde aktivitesi olmayan antibiyotikler tespit edilmiştir. Bu antibiyotiklerle bitki ekstraktlarının sinerjik etkisi olup olmadığı araştırmıştır. *A.baumannii* bakterileri üzerinde tek başlarına etkisi olmayan amoksisilin/klavulanik asit (AMC), ampisilin/sulbaktam (SAM), trimetoprim/sulfametoksazol (SXT), seftriakson (CRO), seftazidim (CAZ), siproflaksasin (CIP) gibi antibiyotikler ekstraktlarla birlikte tekrar test edilmek üzere seçilen antibiyotiklerdir. Bakteriler üzerinde tek başına etkisi olmayan bu antibiyotik disklerine hazırlanan *Plantago major* ekstraktından 100'er µl yükleme yapılarak test tekrar edilmiştir. Diğer yandan aynı miktarda ve konsantrasyonda steril boş disklerde bitki ekstraktı yüklenerek test için hazırlanmıştır.

McFarland 0.5 bulanıklığına denk gelecek şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonları, Mueller-Hinton agar plakları üzerine homojen bir şekilde yayma ekimleri yapılarak plaklara inoküle edilmiştir. Hazırlanan ekstrakt diskleri, antibiyotik diskleri ve ekstrakt emdirilmiş antibiyotik diskleri plakların yüzeyine hafifçe bastırılarak yerleştirilmiştir. Test güvenilirliği açısından 3 diskin de (ekstrak emdirilmiş boş disk, antibiyotik diski ve ekstrakt emdirilmiş antibiyotik diski) aynı plak içinde yer almasını sağlayan bu yöntem ile bitkisel ekstraktlar ve antibiyotikler arasındaki sinerjik etkinin (varsa) daha net görülmesi sağlanmıştır. Hazırlanan plaklar 37°C'de inkübasyona bırakılmış ve 24 saat sonra değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Hastane ortamından MRSA ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarının İzolasyonu ve Tanımlanması

Hastane ortamında bakteri yoğunluğunun fazla olacağı düşünülen bazı kullanım alanlarından (hasta odalarındaki yatak başlıkları, yoğun bakım, laboratuvar, doğumhane ve ameliyathane kapıları, hastane personelinin ve hasta refakatçileri'nin sıkça kullandığı yerler, merdivenler, laboratuvarlarda kullanılan araçlar vb.) steril eküvyonlar yardımıyla sürüntü örnekleri alınmış, örneklerin hemen laboratuvar ortamına getirilip kanlı agar'a ekimlerinin yapılması sağlanmıştır. Plaklar üzerinde çeşitli bakteri türlerinin ürediği görülmüştür. Ancak koloni morfolojilerine göre ilk değerlendirmeler yapıp, *S.aureus* görünümüne sahip koloniler Mannitol Salt Agar besiyeri ortamına ortamına tek koloni düşecek şekilde ekilmiştir. Seçici bir besiyer olan MSA, içindeki yüksek tuz konsantrasyonu ile stafilokok dışındaki diğer bakterilerin üremesini inhibe eder. Gözle görülebilir büyüklüğe ulaşarak hafif konveks ve S-tipli koloniler oluşturarak üreyen *S.aureus* MSA'da mannitolün fermentasyonuna bağlı olarak sarı renk veren izolatlardır (Garipçin ve Şeker, 2013). Seçilen hedef bölgelerden genel olarak 45 adet *Staphylococcus aureus* suşu izole edilmiştir. Elde edilen *Staphylococcus aureus* suşlarından 16 tanesinin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* olduğu saptanmıştır.

Aynı şekilde karışık bakteri kültüründen *Acinetobacter baumannii* morfolojisine sahip koloniler ise EMB agar besiyeri ortamına tek koloni düşecek şekilde ekilerek bir gece daha 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. *A.baumannii* bakterisi EMB agar'da 1-2mm büyüklüğüne ulaşarak koloni oluşturan bakteriler olup, morfolojik olarak bakteri görünümünü netleştiren bir besiyeridir. Bu besiyerlerde üreyen bakterilerden tek koloni alınarak saf kültürleri elde edilmiştir. Çalışmamızda genel olarak 31 adet *Acinetobacter baumannii* suşu tanımlanmıştır.

A.baumannii bakterisi daha çok yoğun bakım ünitelerinden ve hastane personelinin sıkça temas ettiği cihazlardan izole edilirken, MRSA bakterileri ise laboratuvarların kapı kollarından, hastane personelinin sıkça kullandıkları odaların kapı kollarından ve kıyafetlerinden yoğun olarak izole edilmiştir. İzole edilen bu bakterilerden çalışmamızda kullanılmak üzere 10 tane MRSA suşu ve 10 tane *Acinetobacter baumannii* suşu seçilmiştir.

4.2. Bakterilerin Virulans Faktörleri

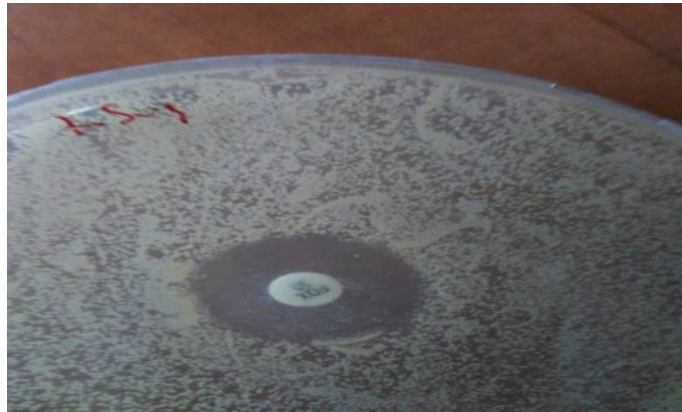
4.2.1. MRSA Suşlarının Bazı Virulans Faktörleri

4.2.1.1. Metisilin Direnç Profilleri

Araştırmamızda kullandığımız 10 *Staphylococcus aureus* suşunun tamamının sefoksitin disk difüzyon testi sonunda metisiline dirençli olduğu saptanmıştır. MRSA suşlarında metisilin direncinin belirlenmesi için sefoksitin antibiyotiğinin kullanımı mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan bir yöntemdir.

Çizelge 4.1. MRSA Suşlarına Ait Metisilin Direnci Sonuçları

	Metisilin Direnci
MRSA 1	+
MRSA 2	+
MRSA 3	+
MRSA 4	+
MRSA 5	+
MRSA 6	+
MRSA 7	+
MRSA 8	+
MRSA 9	+
MRSA 10	+



Şekil 4.1. MRSA 7. Suş'ta Metisilin Direnci

Sefoksitin diski özellikle *mecA* düzenleyici sistemin potent indükleyicisi olarak kabul edilmekte ve bildirilen çalışmalar sefoksitin diskinin moleküler yöntemlere alternatif olabileceğini belirtmektedir (Swenson ark., 2005; Broekema ve ark. 2009; Horhaç ve ark., 2016). Araştırmalara göre bir sefamisin türevi olan sefoksitin *mecA* genini diğer antibiyotiklere göre daha iyi eksprese ettiği, *mecA* gen varlığı ile çok daha uyumlu olduğu bildirilmiştir (Swenson ve ark., 2005).

Başka bir çalışmada 125 *S.aureus* dahil edilmiş ve PBP2a lateks aglütinasyon yönteminin, metisilin direncini belirlemede referans yöntem olarak alındığı çalışma dört antibiyotik diski ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada disk difüzyon yönteminin duyarlılıkları, özgüllük değerleri belirlenmiştir. SDD testi için duyarlılık ve özgüllük değeri ise %94.3 ve %100 olarak bildirilmiştir (Özel ve ark., 2011).

Vural ve ark. (2011), ise sefoksitin disk difüzyon testinin duyarlılığını ve özgüllüğünü %100 olarak bildirmişlerdir.

Bu nedenle çalışmamızda metisilin direncinin belirlenmesi için sefoksitin disk difüzyon (SDD) yöntemi kullanılarak araştırılmış ve sonuçlar CLSI standartlarına göre değerlendirilmiştir. Araştırmamızda sefoksitin disk difüzyon testi sonuçlarında zon çaplarının; 13-15mm aralığında olduğu saptanmıştır. Literatür bilgilerine göre 21mm'den daha düşük zon çapı oluşturan izolatların metisiline dirençli oldukları belirtilmiştir (Horhaç ve ark., 2016). Bu bakımdan çalışmamıza dahil ettiğimiz stafilokok suşlarının tamamı metisiline dirençli olarak bulunmuştur.

4.2.1.2. DNase Aktivitesi Sonuçları

MRSA izolatlarının DNase aktivitesi DNA içeren besiyerinde araştırılmıştır. Çalışmaya ait sonuçlar çizelge 4.2'de sunulmuştur.

Çizelge 4.2. MRSA Suşlarına Ait DNase Aktivitesi Sonuçları

	DNase Aktivitesi
MRSA 1	+
MRSA 2	+
MRSA 3	+
MRSA 4	+
MRSA 5	+
MRSA 6	+
MRSA 7	+
MRSA 8	+
MRSA 9	+
MRSA 10	+

Çalışmalarımıza dahil ettiğimiz 10 MRSA suşunun HCl ile muamelesinden sonra, tamamının DNase besiyeri yüzeyinde berrak aktivite zonu oluşturduğu saptanmıştır. Oluşan bu berrak zonların varlığı izolatların DNase pozitif olduğunun göstergesidir.



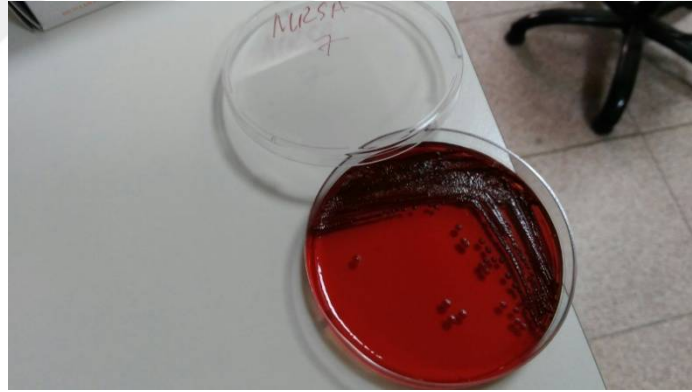
Şekil 4.2. MRSA 5. Suş DNase Aktivitesi

4.2.1.3. Slime Faktörü Sonuçları

Slime faktörü Kongo Red Agar besiyerinde Freeman ve ark. (1989)'nın bildirdiği yönteme göre araştırılmıştır. Slime faktörünün araştırılmasına ait bulgular çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.3. MRSA İzolatlarına Ait Slime Üretimi Testi Sonuçları

	Slime Üretimi
MRSA 1	+++
MRSA 2	++
MRSA 3	+++
MRSA 4	-
MRSA 5	++
MRSA 6	++
MRSA 7	+++
MRSA 8	+++
MRSA 9	-
MRSA 10	+++



Şekil 4.3. Slime Pozitif Olan MRSA 7. İzolatı



Şekil 4.4. MRSA İzolatlarında Slime Faktörü Sonuçları

Araştırmada kullanılan 10 MRSA izolatının kuvvet derecesi Freeman ve ark. (1989)'nın belirlediği kritere göre değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre araştırmada kullanılan 10 adet MRSA suşunun 5 tanesinin kuvvetli, 3 tanesinin orta derecede kuvvetli, 2 tanesinin ise slime üreticisi olmadığı görülmüştür. Slime oluşumunun pozitif olarak değerlendirildiği izolatların aynı zamanda biyofilm üreticisi de olduğu kaydedilmiştir.

Çelik ve ark. (2005a), yaptıkları çalışmada *S.aureus* suşlarında slime pozitiflik oranını % 73 olarak rapor etmişlerdir. Ayrıca metisiline dirençli stafilkoklarda slime oluşturma potansiyeli'nin oldukça yüksek olduğunu da belirtmişlerdir.

Yaşar ve ark. (2011), çalışmalarında *S.aureus* suşlarında slime pozitiflik oranını % 39 oranında bildirmişlerdir. Bunun yanında çalışmada slime oluşturan suşların beklenenin aksine antibiyotik direnci daha yüksek bulunmamış, slime oluşturmeyen suşların metisilin direnci ve buna bağlı olarak antibiyotik direnç oranlarının daha yüksek olduğunu saptanmışlardır.

4.2.1.4. Hemoliz Testi Sonuçları

Kanlı agar plaklarına tek koloni düşecek şekilde ekimler yapılarak inkübasyona bırakılan MRSA izolatlarının beta hemolitik zon oluşumu gözlemlenmiştir. Test ettiğimiz tüm MRSA izolatlarının kanlı agarda β hemolitik zonlar oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu zonların varlığı hemoliz aktivitesinin pozitif olduğunu göstermektedir.

Çizelge.4.4. MRSA İzolatlarına Ait Hemoliz Testi Sonuçları

Hemoliz Zonu Oluşumu	
MRSA 1	+
MRSA 2	+
MRSA 3	+
MRSA 4	+
MRSA 5	+
MRSA 6	+
MRSA 7	+
MRSA 8	+
MRSA 9	+
MRSA 10	+



Şekil 4.5. MRSA 1. Suş'ta Hemoliz Aktivitesi



Şekil 4.6. MRSA 2. Suş'ta Hemoliz Aktivitesi

4.2.1.5. Biyofilm Testi Sonuçları

MRSA izolatlarında biyofilm oluşumu Christensen ve ark., (1982)'nın bildirdiği yönteme göre araştırılmıştır. Tüp yüzeyinde oluşan renkli tabakanın yoğunluğuna göre biyofilm derecesi belirlenmiştir. Biyofilm oluşumu incelemesine ait bulgular çizelge 4.5'te sunulmuştur.

Çizelge 4.5. MRSA İzolatlarına Ait Biyofilm Sonuçları

Biyofilm Üretme Derecesi	
MRSA 1	+++
MRSA 2	++
MRSA 3	+++
MRSA 4	-
MRSA 5	+
MRSA 6	+
MRSA 7	+++
MRSA 8	++
MRSA 9	-
MRSA 10	++



Şekil 4.7. MRSA İzolatlarında Biyofilm Oluşumu. K: Negatif Kontrol Tüpü



Şekil 4.8. MRSA İzolatlarında Biyofilm Sonuçları

Çalışmamızda test edilen 10 MRSA suşunun 5 tanesinin kuvvetli, 3 tanesinin orta derecede kuvvetli biyofilm üreticisi olduğu ve 2 tanesinin de biyofilm üreticisi olmadığı görülmüştür. Demir ve İnanç (2015), bildirdikleri çalışmalarında 127 *S.aureus* izolatının mikropalak, standart tüp ve kongo red yöntemi kullanılarak biyofilm oluşumunu incelemiştir. Standart tüp yöntemi sonuçlarına göre izolatların % 62.9'unun pozitif olduğunu belirtmişlerdir.

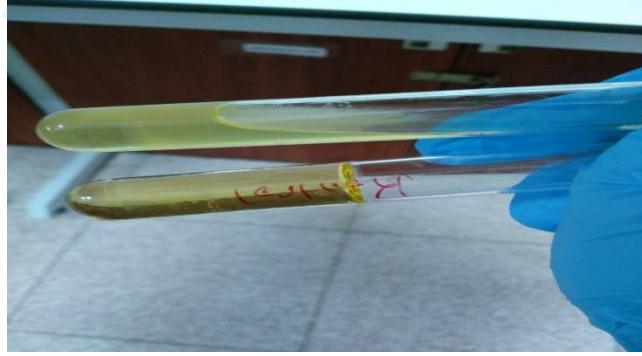
4.2.2. *Acinetobacter baumannii*'nin Bazı Virulans Faktörleri

4.2.2.1. Jelatinaz Aktivitesine Ait Sonuçlar

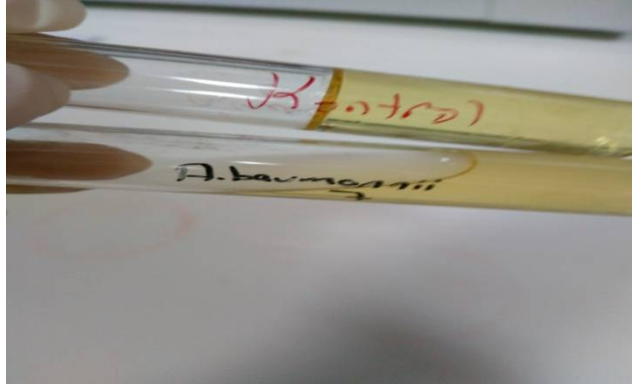
Çalışmamıza dahil ettiğimiz 10 *A.baumannii* izolatını kapsayan jelatinaz aktivitesi testi, jelatin içeren NB besiyeri ortamında incelenmiştir. 48 saat süren inkübasyondan sonrasında bakteri kültürleri iki saat buzdolabında bırakılmıştır. Kültürler test sonunda katılaştıran kontrol tüpü ile kıyaslanmıştır. Sıvılaştırmanın görüldüğü suşlar jelatinaz pozitif olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki 10 *A.baumannii* izolatından 3 suşun jelatinaz pozitif, 7 suşun ise negatif olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.6. *A.baumannii* İzolatlarına Ait Jelatinaz Aktivitesi Sonucu

	Jelatinaz Aktivitesi
<i>A.baumannii</i> 1	-
<i>A.baumannii</i> 2	-
<i>A.baumannii</i> 3	+
<i>A.baumannii</i> 4	-
<i>A.baumannii</i> 5	-
<i>A.baumannii</i> 6	-
<i>A.baumannii</i> 7	+
<i>A.baumannii</i> 8	-
<i>A.baumannii</i> 9	+
<i>A.baumannii</i> 10	-



Şekil 4.9. Jelatinaz Pozitif Olan *A.baumannii* Suşu



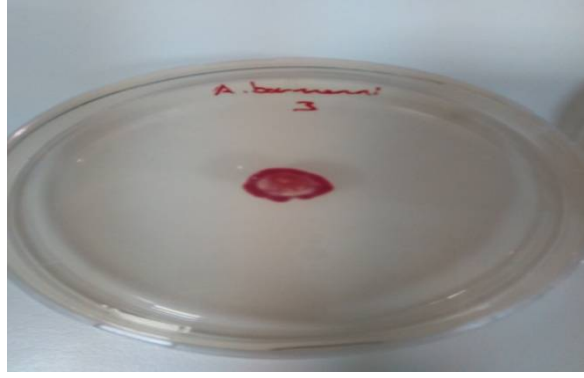
Şekil 4.10. Jelatinaz Pozitif Olan *A.baumannii* 7.Suşu

4.2.2.2. Hareket Testine Ait Sonuçlar

TTC çözeltisi (%1) içeren MHA besiyerlerine ekimleri yapılmış bakteri kültürleri zon çaplarına göre değerlendirilmiştir. Zon çapı >10 mm olan izolatlar için “twitching” zon çapı >20mm olan izolatlar için “swarming” hareketi pozitif olarak kabul edilmiştir. *A.baumannii* izolatlarına ait hareket testi sonuçları çizelge 4.7’de sunulmuştur.

Çizelge 4.7. *A.baumannii* İzolatlarına Ait Hareket Testi Sonuçları

	Twitching	Swarming	Hareketsiz
<i>A.baumannii</i> 1	-	+	
<i>A.baumannii</i> 2	-	-	+
<i>A.baumannii</i> 3	+	-	
<i>A.baumannii</i> 4	-	-	+
<i>A.baumannii</i> 5	-	+	
<i>A.baumannii</i> 6	-	-	+
<i>A.baumannii</i> 7	-	+	
<i>A.baumannii</i> 8	+	-	
<i>A.baumannii</i> 9	-	-	+
<i>A.baumannii</i> 10	-	+	



Şekil 4.11. *A.baumannii* 3.Suşta Twitching Hareketi

Araştırmamızdan elde edilen verilere göre klinik izolatlardan dört *A.baumannii* izolatının swarming, iki izolatın twitching hareketini gerçekleştirdiği ve kalan dört izolatın ise hareketsiz olduğu görülmüştür.

Araştırmamıza referans olan Eraç ve ark.(2014), bildirilerinde sadece bir tane *A.baumannii* suşunda twitching, yedi tane *A.baumannii* suşunda ise swarming hareketi saptamışlardır.

4.3. Antibiyotik Direnç Profilleri

4.3.1. MRSA Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili Sonuçları

On adet MRSA izolatı ile 13 antibiyotik türünün dahil edilerek gerçekleştirildiği antibiyogram çalışmasının sonuçları hem CLSI hemde EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. MRSA izolatlarına ait antibiyogram sonuçları çizelge 4.8’de rapor edilmiştir.

Çizelge 4.8. MRSA Suşlarına Ait Antibiyogram Sonuçları

Kullanılan Antibiyotikler	MRSA 1	MRSA 2	MRSA 3	MRSA 4	MRSA 5	MRSA 6	MRSA 7	MRSA 8	MRSA 9	MRSA 10
Daptomisin	12	15	21	19	20	20	21	17	21	22
Vankomisin	17	20	22	20	21	24	22	19	23	21
Linezolid	25	28	32	34	32	40	34	32	28	33
Penisilin G	-	13	16	11	18	14	19	10	17	11
Eritromisin	-	-	22	-	-	34	-	20	-	24
Klindamisin	27	23	30	25	25	30	22	30	31	25
Siproflaksasin	26	25	30	31	30	34	18	31	26	21
Gentamisin	17	12	20	23	18	19	17	15	20	17
Tetrasiklin	-	10	27	12	-	26	-	9	-	22
Oksasilin	9	-	-	8	9	-	10	-	-	11
Tigesiklin	18	17	22	20	21	20	20	24	20	19
Teikoplanin	16	21	20	20	20	20	18	22	17	20
Ertapenem	18	15	21	24	20	18	21	21	22	20

*Oluşan zon çapları mm olarak ölçülmüştür. (-): zon yok

İzolatların; Linezolid ve klindamisin'e hem CLSI hem EUCAST kriterinde tüm suşların duyarlı, penisilin'e hem CLSI hem EUCAST kriterinde tüm suşların dirençli, eritromisin'e 6 suşun hem CLSI hem EUCAST kriterinde dirençli, 2 suşun orta derecede dirençli, 2 suşun ise duyarlı olduğu saptanmıştır. Gentamisin'e CLSI kriteri için 1 suşun dirençli, 9 suşun duyarlı olduğu, EUCAST kriteri için 5 suşun dirençli, 5 suşun duyarlı olduğu saptanmıştır. Siproflaksasin'e her iki kriter (CLSI, EUCAST) için de 9 suşun duyarlı, 1 suşun CLSI değerinde orta derecede duyarlı, EUCAST değerinde dirençli olduğu, tetrasiklin'e iki kriter değerinde de 3 suşun duyarlı, 7 suşun ise dirençli olduğu görülmüştür (UMS, 2016).

Çizelge 4.9. Hastane İzolatlarının Bazı Antibiyotiklere Karşı Direnç Durumu

Kullanılan Antibiyotikler	MRSA 1	MRSA 2	MRSA 3	MRSA 4	MRSA 5	MRSA 6	MRSA 7	MRSA 8	MRSA 9	MRSA 10
Linezolid	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)
Penisilin G	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)	R (R)
Eritromisin	R (R)	R (R)	I (I)	R (R)	R (R)	S (S)	R (R)	I (I)	R (R)	S (S)
Klindamisin	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)
Siproflaksasin	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	I (R)	S (S)	S (S)	S (S)
Gentamisin	S (R)	R (R)	S (S)	S (S)	S (S)	S (S)	S (R)	S (R)	S (S)	S (R)
Tetrasiklin	R (R)	R (R)	S (S)	R (R)	R (R)	S (S)	R (R)	R (R)	R (R)	S (S)

*CLSI kriterlerine göre değerlendirilen direnç durumu.

*Parantez içinde belirtilen değerler EUCAST kriterinde belirlenen direnç değerleridir.



Şekil 4.12. MRSA 2. Suşuna Ait Antibiyoqram Sonucu

4.3.2. *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profili Sonuçları

Çalışmamıza dahil edilen 10 *A.baumannii* izolatının antibiyogram testi 12 antibiyotik türü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. antibiyogram testi sonuçları çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Ait Antibiyogram Sonuçları

Kullanılan Antibiyotikler	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ	SUŞ
İmipenem	-	-	-	16	19	-	20	-	-	15
Kolistin	12	15	16	16	21	22	18	21	17	23
Gentamisin	-	-	14	-	-	16	14	-	-	-
Amp/ sulbaktam	-	-	-	12	-	-	11	-	-	-
Sefepim	-	-	-	-	-	-	-	11	-	13
Seftazidim	-	-	-	-	-	-	-	18	-	-
Tri/sulfametaksazol	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-
Amox/klavulanik asit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Siproflaksasin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levoflaksasin	-	13	17	-	10	-	-	-	11	-
Seftriakson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	11	15	15	14	11	17	16	-	15	12

* Oluşan zon çapları mm olarak ölçülmüştür. (-): zon yok



Şekil 4.13. *A.baumannii* 1. Suş Antibiyogram Sonuçları



Şekil 4.14. *A.baumannii* 5. Suş Antibiyogram Sonuçları



Şekil 4.15. *A.baumannii* 3. Suşuna Ait Antibiyogram Sonuçları

Çalışmamızda, test ettiğimiz izolatlar arasında imipenem, Amp/ sulbaktam, sefepim, seftazidim, Amox/klavulanik asit, Siproflaksasin, Tri/sulfametaksazol, Seftriakson gibi antibiyotiklere karşı büyük bir direnç olduğu saptanmıştır. Bulgularımızın, şimdiye kadar gerçekleştirilen ve bildirilen (Beriş ve ark. (2016), Savcı ve ark. (2015), Gültekin ve ark. (2014), Evren ve ark. (2013), Yolbaş ve ark. (2013)) birçok çalışma ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

Bu durum *A.baumannii* tedavisinde bu antibiyotiklerin uygun bir seçenek olmayacağını düşündürmektedir. Araştırma sonucunda yoğun bakım ünitelerindeki aletlerden ve yoğun bakım ünitesinde çalışan personelin sıkça temas ettiği kullanım alanlarından izole edilen suşların antibiyotiklere karşı daha dirençli oldukları görülmüştür.

4.4. Bitkisel Ekstraktların Bakteriler Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi

Plantago major bitkisinin, metanol (%80), etanol (%75), aseton (%80) ve su gibi farklı çözücüler kullanılarak elde edilen ekstraktlarının, hastane ortamlarından izole edilen MRSA ve *A.baumannii* izolatları üzerinde yüksek bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tarafımızca saptanmıştır. Ekstrakt konsantrasyonu'nun azalmasına bağlı olarak antimikrobiyal aktivitenin de azaldığı belirlenmiştir. Negatif kontrol olarak kullandığımız çözücü disklerinin (%80 metanol, %75 etanol, %80 aseton, distile su) hiçbirinde zon oluşmadığı gözlenmiştir. *P.major* bitkisinin farklı çözücülerle elde edilen ekstraktlarının MRSA bakterileri üzerindeki antibakteriyel etkisi çizelge 4.11'da sunulmuştur.

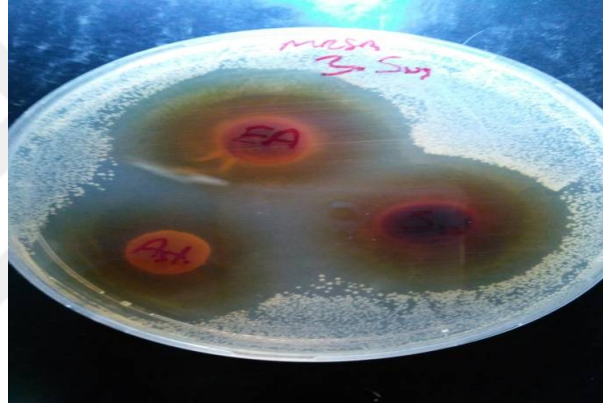
Çizelge 4.11. *P.major* Bitkisinin Farklı Çözücülerdeki Ekstresinin MRSA İzolatları Üzerindeki Antimikrobiyal Etkisi

Bakteri İzolatları	<i>P.major</i> (%80 Metanol)	<i>P.major</i> (%75 Etanol)	<i>P.major</i> (%80 Aseton)	<i>P.major</i> (Distile Su)
MRSA 1	40	33	29	35
MRSA 2	35	40	39	35
MRSA 3	40	40	37	36
MRSA 4	36	33	33	34
MRSA 5	35	35	30	34
MRSA 6	38	36	32	35
MRSA 7	38	35	29	31
MRSA 8	37	34	30	37
MRSA 9	35	36	35	32
MRSA 10	40	40	38	36

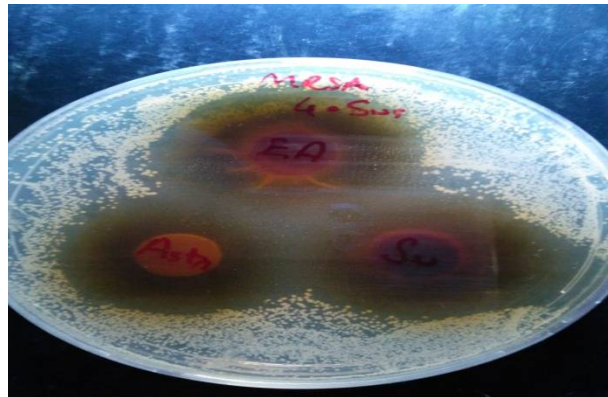
*Sonuçlar mm olarak ölçülmüştür.

Hazırlanan ekstraktlardan 10mm çapındaki boş disklere her bir diskte 250µl olacak şekilde ekstrakt yüklemesi yapılmış ve test bakterileri üzerinde çalışılmak üzere hazırlanmıştır. Disk çapı dahil olmak üzere; bitkisel materyalin metanol(%80) çözücülü ekstresinin MRSA izolatları üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi 35-40mm arasında,

etanol çözücülü (%75) ekstresinin 33-40mm arasında, aseton (%80) çözücülü ekstresinin 29-39mm arasında, distile su çözücülü ekstresinin ise 31-37mm arasında olduğu görülmüştür. Literatür verilerinde *P.major* bitkisinin metanollü özütünün 125-1000 (mg/mL) konsantrasyonlarında *S.aureus*'a duyarlı olduğu bildirilmiştir. Çalışmada 500mg/mL konsantrasyonda *S.aureus*'a 15 ± 0.7 mm arasında, 1000mg/mL konsantrasyonda ise 20 ± 0.9 mm arasında zon çapı görüldüğü de bildirilmiştir (Razik ve ark., 2012). Araştırmamızda ise; *P.major* bitkisinin metanollü özütünün 10 MRSA izolatu üzerinde 250µl konsantrasyonda ortalama 37mm zon çapı olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz tüm sonuçlara üç paralelde çalıştığımız ekstraktların ortalama zon çapları alınarak ulaşılmıştır.



Şekil 4.16. *Plantago major* Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 3. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi



Şekil 4.17. *Plantago major* Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 4. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi



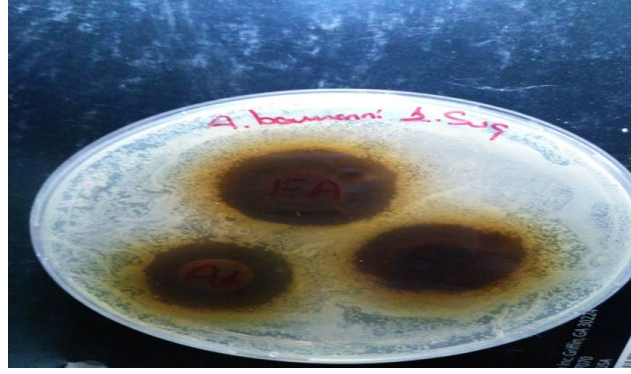
Şekil 4.18. *Plantago major* Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının MRSA 6. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi

Çalışmamızda *Plantago major* bitkisi'nin 10mm'lik disklerde 250µl konsatrasyonda hazırlanan ekstraktları 10 *A.baumannii* izolatu üzerinde test edilmiştir. Disk çapı dahil olmak üzere bitkisel materyalin metanollü(%80) ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi 23-28mm arasında, etanollü(%75) ekstresi 22-26mm arasında, asetonlu(%80) ekstresi 18-25mm arasında, sulu ekstresi ise 18-22mm arasında zon çapı oluşturduğu görülmüştür. Sonuçlar çizelge 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.12. *P.major* Bitkisinin Farklı Çözücülerdeki Ekstresinin *A.baumannii* İzolatları Üzerindeki Antimikrobiyal Etkisi.

Bakteri İzolatları	<i>P.major</i> (%80 Metanol)	<i>P.major</i> (%75 Etanol)	<i>P.major</i> (%80 Aseton)	<i>P.major</i> (Distile Su)
<i>A.baumannii</i> 1	23	26	21	22
<i>A.baumannii</i> 2	23	23	23	21
<i>A.baumannii</i> 3	26	25	21	18
<i>A.baumannii</i> 4	27	26	18	20
<i>A.baumannii</i> 5	25	22	25	22
<i>A.baumannii</i> 6	28	24	18	20
<i>A.baumannii</i> 7	28	22	18	18
<i>A.baumannii</i> 8	25	26	23	21
<i>A.baumannii</i> 9	27	23	21	19
<i>A.baumannii</i> 10	24	25	24	22

*Oluşan zon çapları mm olarak ölçülüp rapor edilmiştir.



Şekil 4.19. *Plantago major* Bitkisinin Etanol, Aseton ve Su Çözücülü Ekstraktının *Acinetobacter baumannii* 1. Suş Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.
1) etil alkol, 2) su 3) aseton

Samuelsen (2000), %50 oranındaki etanol ile elde edilen *P. major* ekstraktının *S.aureus* üzerine yüksek etkili olmasının yanında, %70 oranındaki etanol ekstresinin ise daha zayıf etkisi olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada araştırmacı, metanollü ekstraktın metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı zayıf aktiviteye sahip olduğunu belirtmiştir.

Başka bir çalışmada *Plantago major* yapraklarının etanol ve asetonlu ekstrelerinin MİK (Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu) oranları belirlenmiş, her iki çözücünün ekstraktı 9 farklı bakteri üzerinde test edilmiştir. Etil alkol ekstraktının *S.aureus* üzerine antimikrobiyal etkisinin saptanmadığı, aseton ekstresinin ise farklı konsantrasyonlarda etki gösterdiği bildirilmiştir (Metiner ve ark., 2012). Çalışmamızda ise hem etil alkol ekstresinin hem de aseton ekstresinin her iki bakteri türünün tüm suşları üzerinde yüksek bir antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak çözücüsü metanol ve su olan *P. major* ekstraktlarının da MRSA suşları üzerinde oldukça yüksek aktiviteler gösterdiği saptanmıştır. Çitoğlu ve Altanlar (2003), *Plantago major* bitkisinin etanollü ekstresini standart *S.aureus* bakterisi üzerinde test etmişlerdir. 133 mg/mL konsantrasyonda gerçekleştirilen çalışmada, oluşan zon çapını 13mm olarak bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlar, test edilen konsantrasyon dikkate alındığında Çitoğlu ve Altanlar'ın bildirdikleri çalışma ile paralel sonuçlardır.

Bütün bu bilgilere ek olarak *P.major* bitkisinin tabletler halinde kullanımını test eden çalışmalar da mevcuttur. Literatür taramalarında; Nyunt ve ark. (2007), *P.major*'un insanlarda hipertansiyona etkilerini araştıran bir bildiri sunmuşlardır. Çalışmada bu amaçla tüm bitki kısımlarının kurutularak tabletler halinde ve günde 9g miktarında, 12 hafta

boyunca kullanıldığı bildirilmektedir. Süre sonunda ölçülen değerlerde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin $150 \pm 2,58 / 98 \pm 1,33$ mmHg seviyelerinden $129 \pm 2,77/86 \pm 1,63$ mmHg ($p < 0,001$) seviyelerine düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışma sırasında bildirilen miktarda ve kullanım süresinde *P.major* bitkisinin oral yoldan alınmasının karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerinde herhangi bir toksik etki oluşturmadığı da bildirilmiştir (Oktay, 2014).

Bu verilere göre, çalışmamızda belirlenen konsantrasyonda görülen zon çapları, literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında araştırmamızda daha yüksek bir antimikrobiyal aktivitenin olduğu görülmektedir. Çalışmamızda *P.major* bitkisinin farklı çözücülerle elde edilen ekstraktlarının her birinin iki farklı bakteri türünün tüm izolatlarında yüksek aktiviteye sahip olması, daha önceki çalışmalarda bildirilen konsantrasyon aralıklarında beklenen değerlerden daha yüksek aktivite oranları ile karşılaşılması, test bakterilerinin ise standart değil hastane ortamlarından izole edilmiş çoklu antibiyotik direncine sahip ve virulansı yüksek bakteriler olması; çalışmamızın literatür bilgilerinden daha iyi verilere ulaşılmış olduğunu gösterir. İlaveten *P.major* bitkisinin sulu ekstresinin gayet iyi derecede antimikrobiyal aktiviteye sahip olması da ayrıca önem arz etmektedir.

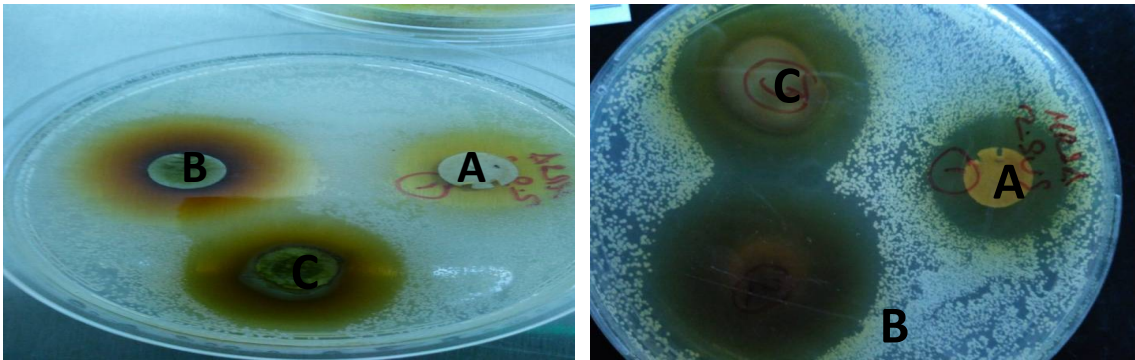
Araştırmamızda *P.major*'un yanında *Alchemilla vulgaris*, *Achillea millefolium*, *Olea europaea seed* gibi malzemelerin ekstraktları da izolatlar üzerinde test edilmiştir. Metanol(%80) çözücüsü ile hazırlanmış ekstraktlar, her bir diskte 250µl olacak şekilde 10mm çapındaki steril boş disklerle yüklenerek hazırlanmıştır. Çalışmamıza dahil olan MRSA ve *A.baumannii* suşları üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir. Sonuçlar, üç paralelde çalışılmış olan ekstraktların ortalama zon çapları alınarak sunulmuştur. *Alchemilla vulgaris*, *Achillea millefolium* ve *Olea europaea seed* ekstraktlarının MRSA izolatları üzerindeki aktivitesi çizelge 4.13'de sunulmuştur.

Çizelge 4.13. *Achillea millefolium*, *Alchemilla vulgaris* ve *Olea europaea seed* Ekstraktlarının (%80 Metanol) MRSA Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.

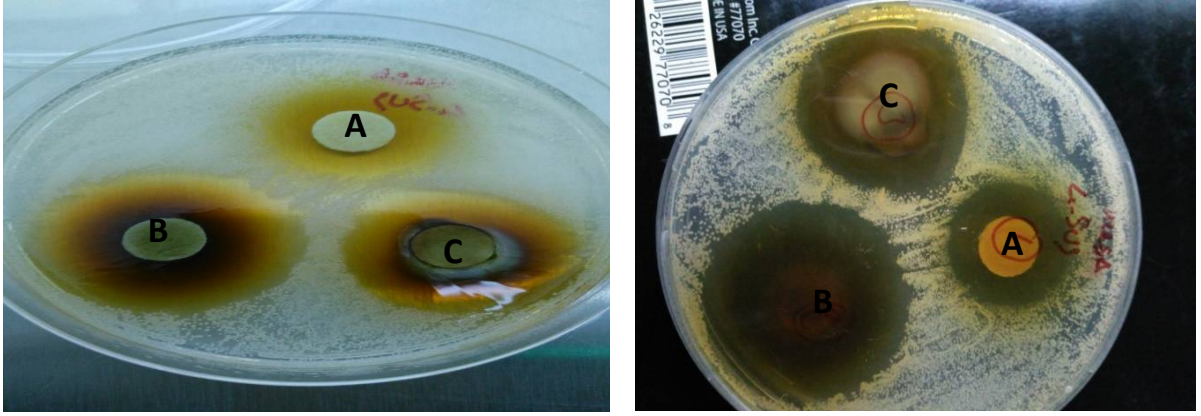
Bakteri İzolatları	<i>Achillea millefolium</i>	<i>Alchemilla vulgaris</i>	<i>Olea europaea seed</i>
MRSA 1	26	36	-
MRSA 2	23	31	-
MRSA 3	25	38	-
MRSA 4	23	30	18
MRSA 5	25	31	-
MRSA 6	26	36	20
MRSA 7	28	38	-
MRSA 8	24	35	-
MRSA 9	26	31	-
MRSA 10	27	30	-

*Sonuçlar mm olarak ölçülmüştür. (-): zon yok

Test sonucunda, *Achillea millefolium* ekstresinin MRSA izolatları üzerinde 23-28mm arasında, *Alchemilla vulgaris* ekstresinin 30-39mm arasında *Olea europaea seed* ekstresinin ise test edilen bakterilerden sadece 2 suşta 18-20mm arasında antimikrobiyal aktivite zon çapları olduğu görülmüştür.



Şekil 4.20. %80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 2. MRSA Suşu Üzerindeki Aktivitesi. A) *Achillea millefolium*, B) *P.major*, C) *Alchemilla vulgaris*



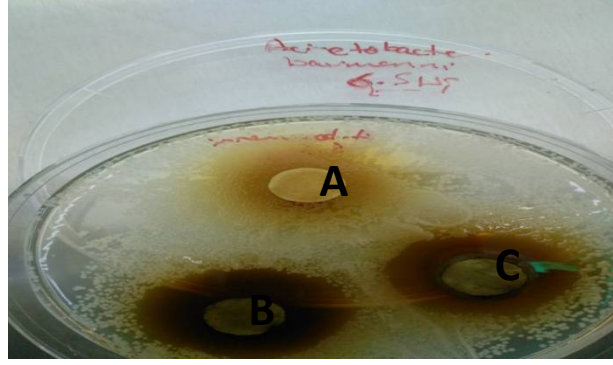
Şekil 4.21. %80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 4. MRSA Suşu Üzerindeki Aktivitesi. A) *Achillea millefolium*, B) *P. major*, C) *Alchemilla vulgaris*

Çalışmamızda *Achillea millefolium* ve *Olea europaea seed* ekstrelerinin *A.baumannii* izolatları üzerinde zon çapı oluşturmadığı gözlenirken, *Alchemilla vulgaris* ekstresinin 20-27mm çap aralığında aktivite sağladığı saptanmıştır. Bu araştırmaya ait veriler çizelge 4.14’te sunulmuştur.

Çizelge 4.14. *Achillea millefolium*, *Alchemilla vulgaris* ve *Olea europaea seed* Ekstraktlarının(%80 Metanol) *A.baumannii* Üzerindeki Antimikrobiyal Aktivitesi.

Bakteri İzolatları	<i>Achillea millefolium</i>	<i>Alchemilla vulgaris</i>	<i>Olea europaea seed</i>
<i>A.baumannii</i> 1	-	20	-
<i>A.baumannii</i> 2	-	21	-
<i>A.baumannii</i> 3	-	22	-
<i>A.baumannii</i> 4	-	21	-
<i>A.baumannii</i> 5	-	20	-
<i>A.baumannii</i> 6	-	25	-
<i>A.baumannii</i> 7	-	20	-
<i>A.baumannii</i> 8	-	27	-
<i>A.baumannii</i> 9	-	21	-
<i>A.baumannii</i> 10	-	22	-

* Oluşan zon çapları mm olarak ölçülmüştür. (-): zon yok.

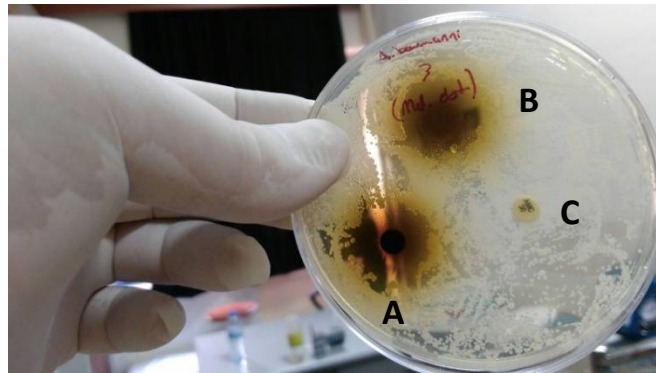


Şekil 4.22. %80 Metanol Çözücülü Ekstraktların 6. *A.baumannii* Suşu Üzerindeki Aktivitesi. A) *Achillea millefolium*, B) *P.major*, C) *Alchemilla vulgaris*

4.5. Bitkisel Ekstrakt ile Antibiyotiklerin Sinerjik Etkisi

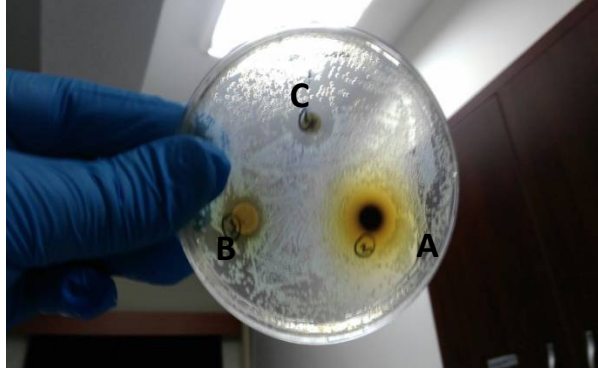
Çalışmaya dahil edilen antibiyotikler ile hazırlanan ekstraktlar birlikte kullanılarak sinerjik etki araştırılmıştır. Çoklu antibiyotik direncine sahip olan *Acinetobacter baumannii*'de tek başına etkili olmayan antibiyotikler bitki ekstraktları ile birlikte kullanıldığında aktivite göstererek zon çapı oluşturduğu görülmüştür. Bu durum antibiyotiklerle ekstraktların sinerjik bir etkisi olduğunun göstergesidir.

Sinerjik etkinin değerlendirilmesi, ekstrakt yüklemesi yapılmış antibiyotik diskinin oluşturduğu zon çapı ile sadece bitkisel ekstrakt yüklemesi yapılmış olan disk'in oluşturduğu zon çapının kıyaslanmasıyla yapılmıştır. Ekstrakt yüklenmiş antibiyotik diskinin, sadece ekstrakt yüklenmiş olan diskten daha fazla zon oluşturması, sinerjik etki olarak kabul edilmiştir. Bu anlamda çalışmamıza dahil edilen antibiyotiklerle *P.major* ekstraktlarının sinerjik bir etki oluşturduğu ve *A.baumannii* izolatlarının gelişimini durdurduğu saptanmıştır.



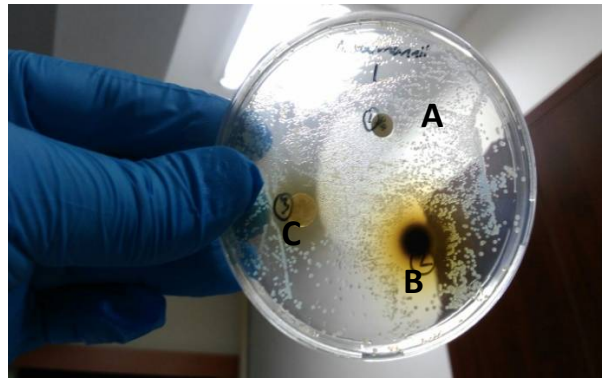
Şekil 4.23. AMC (amoksisilin/klavulanik asit) antibiyotiği ile metanol çözücülü *P.major* ekstresinin *A.baumannii* 3.suş üzerindeki sinerjik etkisi.

A) ekstrakt yüklü antibiyotik, B) ekstrakt diski, C) antibiyotik diski



Şekil 4.24. SAM (ampisilin/sulbaktam) antibiyotiği ile su çözücülü *P.major* ekstresinin *A.baumannii* 4. suşundaki sinerjik etki.
A)ekstrakt yüklü antibiyotik, B)ekstrakt diski, C)antibiyotik

Çalışmamızda özellikle AMC (amoksisilin/klavulanik asit) ve SAM (ampisilin/sulbaktam) antibiyotikleri ile çözücüsü su olan *P.major* ekstraktının sinerjik etkisi daha net bir şekilde görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm *A.baumannii* suşlarının AMC antibiyotiği ile gözlenen sinerjik etkisinde (ekstrakt yüklenmiş antibiyotiklerin, sadece yüklenmiş ekstrak disklerine göre) net zon çapı artışının ortalama 4mm olduğu görülmüştür. *A.baumannii* 1 suşunda ise ekstrakt diskinde ve antibiyotik diskinde zon oluşmazken, ekstrakt yüklenmiş AMC antibiyotiğinin 13mm zon oluşturduğu görülmüştür.



Şekil 4.25. AMC(amoksisilin/klavulanik asit) antibiyotiği ile su çözücülü *P.major* ekstresinin *A.baumannii* 1 izolatu üzerindeki sinerjik etkisi.
A) antibiyotik, B)ekstrakt yüklü antibiyotik, C) ekstrakt diski,



Şekil 4.26. CRO (seftriakson) antibiyotiği ile su çözücölü *P.major* ekstresinin 5. *A.baumannii* izolatı üzerindeki sinerjik etkisi.

Antibiyotiklerle bitkilerin arasında sinerjik bir etki görölmesi, varolan ancak antimikrobiyal etkisini kaybeden antibiyotiklerin *P.major* ekstreleri ile güçlendirilebilmesi fikrini muhtemel kılmıştır. Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler, kullandığımız bitkilerin şuan tercih edilen antibiyotiklere alternatif olarak ya da hızlı gelişen antibiyotik dirençliliğini azaltabilmek adına antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bakteriler buldukları ortama adaptasyon sağlarken; yaşamlarını devamlı hale getirmek, metabolizmalarını sürdürebilmek ve çoğalmak için bazı patojenik özelliklerde kazanırlar. Geliştirdikleri bu patojen karakterleri ile insan ve hayvanlarda tedavisi zor enfeksiyonların etkeni haline dönüşebilirler. Bakterilerin ağır enfeksiyon sebebi haline gelmesi, antimikrobiyal ajanlara karşı sürekli direnç mekanizmaları oluşturmalarıyla ilişkilidir.

Antibiyotikler, mikrobiyal (bakteriyel ve fungal) enfeksiyonlarla mücadelede tercih edilen temel tedavi yöntemi olmasına rağmen günümüz dünyasında birçok antibiyotik türü beklenen bu talebi karşılayamamaktadır. Bakterilerde antibiyotik direnç gelişiminin gözlenmesi neredeyse ilk antibiyotiğin keşfi kadar eskidir. Mikroorganizmalar olağanüstü bir hızda ve karmaşık bir mekanizmada antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeye devam etmektedir. Günümüzde de bu direnç oranları her geçen gün biraz daha artarak rapor edilmektedir (Atalan, 2012; Özseven, 2012; Savcı, 2015; Beriş ve ark. 2016). Antibiyotiklerin bilinçsizce ve aşırı derecede kullanılması, tedavilerde artık tek bir antibiyotiğin yetersiz kalmasına sebep olmuş ve birçok mikroorganizma grubunun çoklu antibiyotik dirençlerine sahip olması sorununun gündeme getirmiştir. Çoklu ilaç direncine sahip olan bakteriyel enfeksiyonlar, hastanede kalma süresinin uzamasına, tedavi süresi boyunca daha yüksek maliyet tablolarının oluşmasına ve daha da önemlisi hasta kayıplarının artmasına neden olmaktadır. Bu ağır enfeksiyonlara yol açan, tedavi süresinde en çok sorun olan bakteriler: *Acinetobacter baumannii*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), geniş spektrumlu β - laktamaz üreten *Escherichia coli* (ESBL-EC), *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP), karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve vankomisine dirençli *Enterococcus*'tur (Marasini ve ark., 2015; Avşar ve ark., 2016).

Bilim dünyasının bütün çabalarına rağmen bakterilerde görülen bu direnç gelişiminin önüne bir türlü geçilememektedir. Bu durum tedavisi zor ve pahalı hastalıkları doğurmakla birlikte ülke ekonomisini de zarara uğratmaktadır. Bilim dünyasındaki araştırmacılar bakterilerin bu hızlı direnç kazanımları karşısında çözümü, sürekli yeni kontrol ajanları geliştirme arayışında bulmuşlardır. Bakteriler yaşamlarının ve nesillerinin devamı için müthiş bir hızla antibiyotiklere karşı direnç kazanırken, insanoğlu'nda enfeksiyonların etkisinden kurtulmak için aynı hızla kontrol ajanları geliştirme arayışındadır.

Bakterilerin yeryüzünün neredeyse her bölgesinde, her köşesinde var oldukları düşünülürse hastane ve kliniklerin, bakteriler için kolonize olmak adına açık alanlar haline geldiğini söylemek yanlış bir yaklaşım olmaz. Bu durumda bakterilerin buldukları hastane ve kliniklerden insanlara kolayca bulaşabilmeleri büyük oranda muhtemeldir. Salgado ve ark., (2003)'nın bildirdiğine göre hastane ortamından bulaşabilecek riskli faktörler arasında hastane personelinden hasta ziyaretçilerine kadar risk alanı geniş bir yelpazededir. Böyle bir tehlike karşısında; hastanelerin kullanım alanlarını düzenli aralıklarla dezenfekte etmek, düzenli aralıklarla bakteri popülasyonunu ve çeşitliliğini takip etmek, hastane personeline ciddi bir eğitim vermek, hasta ziyaretçilerini ve refakatçilerini bilinçlendirmek gibi etkinlikler, alınması gereken tedbirler arasında sayılabilir. Bu çalışma ile hastane personelinin, hastaneye yatan hastaların ve onların refakatçilerinin, ziyaretçilerinin de içinde bulunduğu riskli durum analiz edilmiştir. Bakterilerin bu insanlara geçişi ve enfeksiyon başlatması yüksek oranda ihtimaldir. Bu ihtimal eğer gerekli tedbirler alınmazsa korkulan epidemilerin başlamasına yol açabilecektir.

Hastalık etkeni bakterilerle insanlar arasında yüzyıllardır süren bu savaşta, insanoğlunun tedavi için başvurduğu ilk seçenek bitkiler olagelmiştir. Günümüzde dahi hem kırsal kesimlerde hem'de büyük şehirlerde gerek hastalıkların tedavisi için gerekse de hastalıklardan korunmak için bitkilerden ve bitkisel materyallerden yararlanma tercihi yüksek oranlara ulaşmaktadır (Gürhan ve Ezer, 2004). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tıbbi bitkilere ve bunlardan elde edilen materyallere olan ilginin artmasında; kolay ve ucuz elde edilebilir olmaları, bitkisel materyallerin doğal olduğu düşüncesiyle yan etkilerinin daha az olacağına olan inanç, bazı materyallerin sentetik ilaçlarla kıyaslandığında daha kolay elde edilebilir olması ve bitkisel drogların sentetik ilaçlara göre birden fazla etkiye sahip olduğu düşüncesi sayılabilir (Sütlüpmar, 2016; Sağında, 2014).

Gül, (2014)' ün de bildirdiği gibi bilim ve teknolojinin gelişmesiyle ortaya çıkan yeni yöntem ve teknikler bitkilerin etken maddelerinin önemini ve kullanım potansiyelini artırmıştır. Şüphesiz bu araştırmalar yeni tedavi metodlarında çok daha güvenilir materyallerin üretimini sağlayacaktır.

Hastane ortamlarından insana kolaylıkla bulaşabilme ihtimalleri olan MRSA ve *A.baumannii* bakterileri çalışmamıza dahil edilmek üzere izole edilmiştir. Bu bakteriler kullanımda olan birçok antibiyotiğe karşı dirençli, virulansları yüksek olan formlardır. Mikroorganizmaların ilk izolasyon çalışmaları gerçekleştirildikten sonra saf kültürleri elde edilmiş ve VITEK-2 cihazı yardımıyla tanımlanmaları yapılmıştır. Elde edilen izolatların patojenitelerini sağlayan virulans faktörleri araştırılmış ve bu izolatların antibiyotik direnç profilleri belirlenmiştir.

Çalışmamıza tedavi edici özelliğinin olduğu bilinen ve birçok yerde rahatlıkla yetişebilmesi mümkün olan *P.major* bitkisinin farklı çözücülerle elde edilen ekstraktları da dahil edilmiştir. Farklı çözücüler kullanılarak elde edilen ekstraktların herbirinin MRSA ve *A.baumannii* izolatlarının tamamının üzerinde oldukça yüksek bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu tarafımızca saptanmıştır. *P.major* bitkisine ilaveten *Olea europaea seed*, aktarlardan kolaylıkla elde edilebilecek olan *Alchemilla vulgaris* ve *Achillea millefolium* bitkilerinin ekstraktları da izole ettiğimiz klinik suşlar üzerinde test edilmiştir. *Aslan pençesi* bitkisinin her iki bakteri türünün tüm izolatlarına karşı yüksek antibakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Ancak hazırlanan ekstraktların bu antibakteriyel etkiyi nasıl sağlandığı, bakterileri hangi yolla yada yollarla yok ettiği bulunamamıştır.

Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular; kullanılan bitki ekstraktlarının standart bakteri kültürlerine göre son derece tehlikeli virulanslara sahip olan hastane patojenlerine karşı oldukça yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunun kanıtıdır. Kullanılan bitki materyallerinden elde edilen sonuçlar, bu bitkilerin geleneksel tıpta kullanımını destekler nitelikte bulgulardır. Çalışmamız ülkemizin önemli zenginlik kaynaklarından olan tıbbi bitkilerin, özellikle *Plantago major* bitkisinin daha ciddi boyutlarda önemsenerak değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir vermektedir.

Sonuç olarak;

1) Hastane patojenlerinden olan ve sıklıkla izole edilen MRSA ve *A. baumannii*'ye bağlı olarak gelişen enfeksiyonların tedavisinde çeşitli kemoteröpotik ajanlar kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin elde edilmesi oldukça pahalı olup mikroorganizmaların çoklu antibiyotik kullanımına bile dirençli oldukları bilinmektedir. Bu durum ülke ekonomisine ciddi boyutlarda zarar vermektedir.

2) Bakterilerin oldukça kısa zamanlarda antibiyotiklere yüksek oranda direnç kazanıyor olmaları göz önüne alındığında in vitro duyarlılık profili çıkarma çalışmalarının sürekli güncellenmesi gerekmektedir. Bu uygulama ile akılcı antibiyotik kullanımı projesine oldukça katkı sağlanacaktır.

3) Test edilen *Plantago major*, *Alchemilla vulgaris*, *Achillea millefolium*, *Olea europaea seed* materyallerinin 5'er gr gibi çok az miktarlarda kullanılmasına rağmen yüksek oranda bir antimikrobiyal etki oluşturduğu görülmüştür. Bu bakımdan ulaşılan sonuç oldukça önemlidir.

5) *Plantago major* bitkisinin farklı çözücüler kullanılarak elde edilen ekstraktlarının, her iki bakteri türünün tüm suşları üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

6) *P.major* bitkisinin özellikle su çözücüsü ile elde edilen ekstraktında yüksek oranda antibakteriyel etkinin görülmesi bu bitkinin iyi bir kemoterapötik madde içeriğine sahip olduğunu kanıtlar. Ayrıca endüstriyel üretim için maliyet düşürücü bir etkisi vardır.

7) Ülkemiz tıbbi bitkiler envanterindeki yeri açısından bu bitkilerin durumu desteklenmiştir. Yetiştiriciliği hakkında gerekli düzenlemelerin ve teşviklerin yapıp hayata geçirilmesi durumunda, ülkenin büyük sorunlarından olan istihdam problemine karşı bir çözüm kapısı olacağı düşüncesindeyiz.

8) Bütün bu kriterleriyle; kullandığımız bitkiler özellikle *P. major* antibiyotik materyali olarak üzerinde çalışılması gereken güzel bir malzemedir. Bu bitkiler bilim dünyasının uzun süredir aradığı yeni kontrol ajanlarının kriterlerini taşımaktadır.

Bugün yapılan birçok antibiyogram testinde kontrol ajanlarına karşı mikroorganizmalarda büyük bir direnç olduğu görülmektedir. Bu durum tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çözüm bekleyen ciddi sorunlar arasındaki yerini almıştır. Bu çalışma ile rapor edilen bitkisel sonuçlar bakterilerdeki direnç sorunu için bir alternatif yaklaşım olabilir.

KAYNAKLAR

- Aköğretmen, T., 2016. Balıkesir Ve Yöresinde Mental Retarde Hastalarda Nazal Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Taşıyıcılığı Oranının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Balıkesir. 86s.
- Aktaş, G., Derbentli, Ş., 2014. Daptomisin VRE ve MRSA Suşlarına İnvitro Etkinliği. Mikrobiyol Bul., 48(1):123-128.
- Altunok, S.E., Koç, M.M., 2014. Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Yıllara Göre Antibiyotik Direnç Oranlarının Karşılaştırılması. Ankem Derg., 28(1):1-7.
- Anton, Y., Peleg Harald Seifert, David L. Paterson., 2008. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen Clinical Microbiology Reviews., 21:538-582.
- Aral, M., Doğan, S., Paköz, N.İ.C., 2010. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması., 24(4):215-219.
- Arman, D., 2009. Yoğun Bakımda Gram Negatif Bakteri Sorunu, ANKEM Derg; 23(Ek-2):148-56.
- Aşık, G., 2011. *Acinetobacter baumannii* Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar. Mikrobiyol Bul; 45(2): 371-380.
- Atalan, N., Fazlıoğulları, O., Şitilci, T., Başaran, C., 2012. Yoğun Bakım Ünitesinde Saptanan Hastane İnfeksiyonu Etkenleri ve Direnç Profiline Değerlendirilmesi. GKDA Derg., 18(2):46-51.
- Atasoy, A.R., Karakeçe, E., Terzi, A.H., Çiftçi, H.İ., 2014. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Anmikrobiyal Direnç. Cer San D (J Surg Arts), 7(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.14717>.
- Atlı, O., 2007. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılığının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Ankara. 94s.
- Avşar, C., Keskin, H., Berber, İ., 2016. Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmalara Karşı Bazı Bitki Ekstraktlarının Antimikrobiyal Aktivitesi. Int. J. Pure Appl. Sci. 2(1): 22-29.
- Bacakoğlu, F., Ekren, P.K., Taşbakan, M.S., Başarık, B., Pullukçu, H., Aydemir, Ş., Gürgün, A., Başoğlu, Ö.K., 2009. Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Çoklu Antibiyotik Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Enfeksiyonu. Mikrobiyol Bul; 43:575-585.
- Bağcı, E., Dığrak, M., 1996. Bazı Orman Ağaçlarının Uçucu Yağlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri. *Tr. J. of Biology*, 20: 191-198.

- Bannerman, T.L., Peacock, S.J., 2007. Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): Manual of Clinical Microbiology, 9. baskı" kitabında s. 390-411, ASM Press, Washington.
- Barrow, G.I and Feltham, R.K.A., 1993. Cowan and Steel's Manual for the Identification of Medical Bacteria. Cambridge Uni.Pres.
- Başoğul, N., 2017. Tabiat Eczanesinden Reçeteler. URL (erişim tarihi: 14.09.2017). www.hakaynasi.com/nazan-basogul/1816/umut-dagitan-bitki-civanpercemi-nazan-basogul-tabiat-eczanesinde-as-ha.aspx.
- Mumcu, A., 2015. Toksik Şok Sendromu. URL (erişim tarihi: 20.11.2015). www.mumcu.com/toksik-sok-sendromu.
- Toptaş, A., 2017. Bitki bilgileri. Aslan pençesi. URL (erişim tarihi: 09.10.2017). arifoglu.com/bitki/aslan-pencesi/9/.
- Sütlüpmar, N., 2016. Türkiye 'de Doğal İlaçlarla Tedavinin Bugünkü Durumu. URL (erişim tarihi: 15.05.2016). www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczacıodasıyayınları/bitkiseltedavi/5.pdf.
- Başustaoğlu, A., Özyurt, M., 1998. Nazokomiyal Patojen Olarak Acinetobacterlerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi; 2: 88-93.
- Batchelor, F.R., Doyle, F.P., Naylor, J.H.C., 1959. Synthesis Of Penicillin: 6-Aminopenicillanic Acid İn Penicillin Fermentations. Nature;183:257.
- Bergogne-Berezin, E., Towner, K.J., 1996. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, 15:148-165.
- Beriş, F.Ş., Budak, E.E., Gülek, D., Uzun, A., Çizmeci, Z., Mengeloğlu, F.Z., Direkel, Ş., Çetinkol, Y., Altıntop, Y.A., Iraz, M., Dal, T., Coşkun, S.U.S., Balcı, P.Ö., Kayman, T., Çalışkan, A., Yazıcı, Y., Tosun, İ., Ertürk, A., Çiçek, A.Ç., 2016. Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Toplanan Klinik *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Beta-Laktamaz Gen Sıklığı ve Dağılımının Araştırılması: Çok Merkezli Bir Çalışma. *Mikrobiyol Bul*; 50(4): 511-521.
- Bilgehan, H., 1994. Özel Bakteriyoloji Ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış yayınları. Fakülteler Kitabevi. 189-207.
- Bilgehan, H., 2000. Gram Olumlu Koklar. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. 10.Baskı, İzmir, Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi: 240-267.
- Bilgehan, H., 2002. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 3. Baskı İzmir. s: 497-710.
- Bonomo, R.A., Szabo, D., 2006. Mechanisms of Multidrug Resistance İn *Acinetobacter* Species And *Pseudomonas Aeruginosa*. *Clin Infect Dis.*, 43:49-56.

- Boyle Vavra, S., Daum, R.S., 2007. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of panton-Valentine-Leukocidin. Lab Invest. Jan;87(1):3-9.
- Boz, E.S., 2009. Toplum Kaynaklı ve Nozokimiyal Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Staphylococcus aureus*' ların MLSb Direnci ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları. Uzmanlık tezi. TC. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü. İstanbul. 92s.
- Bozkurt, G.Y., Kutlu, H., Arslan, A., Memikoğlu, O., 2010. Yeni bir antibakteriyel ajan: daptomisin, Ankara üniversitesi tıp fak mecm; 63(3):85-8.
- Bremer, P.J., Fletcher, G.C., Osborne, C., 2004. *Staphylococcus aureus*. New Zealand Institute for Crop & Food Research Limited Private Bag 4704, Christchurch, New Zealand.
- Broekema, N.M., Van, T.T., Monson, T.A., Marshall, S.A., Warshauer, D.M., 2009. Comparison of cefoxitin and oxacillin disk diffusion methods for detection of mecA-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* in a large-scale study. J Clin Microbiol; 47:217-9.
- Bruni, R., Medici, A., Guerrini, A., Scalia, S., Poli, F., Romagnoli, C., Muzolli, M., Sachetti, G., Tocopherol, Fatty Acids and Sterol Distributions in Wild Ecuadorian *Theobroma subincanum* (Sterculiaceae) Seeds, Food Chemistry, 77 337-341, (2002).
- Cengiz, A.T., 1999. *Staphylococcus*. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji kitabından. Ed. Ustaçelebi, Ş. Güneş kitabevi, Ankara., s: 339-349.
- Cengiz, S.A., 2004. Koagülaz negatif stafilokoklar. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. Cengiz AT, editör. Ankara: güneş kitapevi., 351-60.
- Cesur, S., Irmak, H., Şimşek, H et al., 2012. Türkiyede Yedi İldeki Hastanelerin Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen MRSA Suşlarında VISA-VRSA Araştırılması Ve Antibiyotik Duyarlılık Durumlarının Saptanması. Mikrobiyol Bul; 46(3):352-8.
- Ceylan, Ş., Saral, Ö., Özcan, M., Harşıt, B., 2017. Determination of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) Extracts in Different Solvents. Artvin Coruh University Journal of Forestry Faculty ISSN:2146-1880, e-ISSN: 2146-698X. Year: 2017, Vol: 18, Issue: 1, Pages:21-27.
- Chambers, H.F., 2000. Other Beta-lactam antibiotics. In:Mandell GL,Bennet JE, Dolin R(Eds). Mandell, Douglas and Bennet's Principles and practice of infectious diseases 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone., 264-72.
- Christensen, G.D., Simpson, W.A., Bisno, A.L., Beachey, E.H., 1982. Adherence of Slimeproducing Strains of *Staphylococcus epidermidis* to Smooth Surfaces" *Infect Immun.*, 37, 318–26.

- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 24th Informational Supplement, M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2014.
- Collins, C.H., Lyne, P.M., Grange, J.M., 1989. Microbiological Methods. Butterworths & Co.Ltd. London, 450s.
- Coşkun, Şay, S.U., Coşkun, G., 2015. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter spp.* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumunun Belirlenmesi., 5(3):1-4.
- Cowan, M.M., 1999. Products as Antimicrobial Agent. Clin. Microbiol. Rev. 12(4):564.
- Cullen, J. 1966. *Rheum* L. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburg University Pres, Edinburg: Ed. Davis, P.H.
- Culos, K.A., Cannon, J.P., Grim, S.A., 2011. Alternative Agents to Vancomycin For the Treatment of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Am J Ther, PubMed PMID., 21642833.
- Çavuşoğlu, Z.B., 2012. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus Aureus* Suşlarından Elde Edilen Bakteriyofajlarda Bulunan Scin, Chıps, Seı, Sek Toksin Genlerinin Varlığının Pzr Ve Southern Blot Yöntemi İle Kıyaslanması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi. Biyoteknoloji Enstitüsü. Ankara. 62s.
- Çelik, İ., Cihangiroğlu, M., Çabalak, M., Sevim, E., Akbulut, A., Kılıç, S.S., 2005b. Hastane kaynaklı koagülaz negatif stafilokoklarda fosfomisin duyarlılığı ile metisilin direnci ve slaym yapımı ilişkisi, Ankem Derg;19(3):139-43.
- Çelik, İ., Cihangiroğlu, M., Sevim, E., Çabalak, M., Akbulut, A., 2005a. Sağlık Çalışanlarının Burunlarından İzole Edilen Koagülaz Pozitif ve Negatif Stafilokoklarda Metisilin Direnci ve Slime Pozitifliği. Fırat Tıp Derg., 10(3): 123-126.
- Çeliklelek, N., Özdem, B., Gürelık, F.Ç., Güvenman, S., Güner, H.R., Açıkğöz, Z.C., 2011. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid Ve Daptomisine İn Vitro Duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul., 45(3):512-518.
- Çitoğlu, S.G., Altanlar, N., 2003. Antimicrobial Activity Of Some Plants Used In Folk Medicine. J. Fac. Pharm, Ankara 32 (3) 159-163.
- Demir, C., İnanç, B.B., 2015. Investigate Nasal Colonize *Staphylococcus* Species Biofilm Produced. Journal of Clinical and Analytical Medicine 6(4): 414-8.
- Derin, B., 2015. PBS tamponu hazırlama. URL (erişim tarihi: 20.12.2015). thebiochemistation.blogspot.com.tr/2014/09/pbs-tamponu-hazirlama.html?m=1.
- Diken, M.E., 2009. Bazı Şifalı Bitkilerin Antioksidan İçerikleri. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyoloji Anabilim Dalı. Balıkesir. 93s.

- Dinç, F., Dinç, F.T., Akca,, B., Sınırtaş, A.M., Özakın, C., 2011. Kandan İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Suşlarının CLSI Ve EUCAST Kriterlerine Göre Vankomisin, Tigesiklin, Linezlid Ve Daptomisin İn Vitro Duyarlılık Sonuçları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*; 41(3):120-6.
- Donabedian, H., 2003. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect*; 46(4): 207-14.
- Dorsey, C.W., Beglin, M.S., Actis, L.A., 2003. Detection and Analysis Of İron Uptake Components Expressed By *Acinetobacter Baumannii* Clinical İsolates. *J clin microbiol.*, 41(9): 4188-93.
- Dökmeci, İ., 1992. Kemoterapötik ilaçlar. Dökmeci İ(editör). *Farmakoloji İlaç Uygulamaların da Temel Kavramlar'ında*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri; 705-86.
- Eijkelkamp, BA., Stroehel, UH., Hassan, KA., Papadimitriou, MS., Paulsen, IT., Brown, MH., 2011. Adherence and motility characteristics of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. *FEMS Microbiol Lett*; 323(1): 44-51.
- Eraç, B., Yılmaz, F.F., Hoşgör, L.M., Öztürk, İ., Aydemir, Ş., 2014. Çok ilaca dirençli *acinetobacter baumannii* izolatlarında virülans faktörlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.*, 48(1):70-81.
- Erol, S., Yazgı, H., Aktaş, O., Özkurt, Z., 2002. Nozokomiyal *Acinetobacter* İzolatlarında Antibiyotik Direnci. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*; 6:19-23.
- Esen, M., Dığrak, M., 2009. Kahramanmaraş Yöresindeki Bazı Orman Ağaçlarından Elde Edilen Uçucu Yağların Antimikrobiyal Aktivitesi. *Fırat Univ. Journal of Science* 21 (1), 33-43.
- Evren, E., Göçmen, J.S., Demirbilek, M., Alışkan, H.E., 2013. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Çoklu İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının İmipenem, Meropenem, Kolistin, Amikasin Ve Fosfomisin Duyarlılıkları. *GMJ.*, 24:1-4.
- Ferrara, A.M., 2006. Potentially multidrug-resistant non-fermentative gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*; 27:183-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.11.005> PMID:16472990
- Fidan, I., Yüksel, S., Çetin Gürelik, F., 2005. Koagülaz Negatif Stafilokok Suslarında Biyofilm Oluşumu Ve Siprofloksasinin Biyofilm Üzerine Etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 35: 149-152.
- Fleurentin, J., Mazars, G., Pelt, J.M., 1983. Additional Information On The Cultural Background Of Drugs And Medicinal Plants Of Yemen. *Journal Of Ethnopharmacology* 8, 335-344.
- Freeman, D.J., Falkiner, F.R., Keane, C.T., 1989. New Method For Detecting Slime Production By Coagulase Negative *Staphylococci*. *J Clin Pathol*; 42:872-4.
- Garipçin, M. ve Şeker, E., 2013. (Eylül). İnsanlarda ve Hayvanlarda Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları. <http://www.mikrobiyoloji.org/pdf/702130105.pdf>. *Elektronik Mikrobiyoloji Dergisi TR*.

- Gaynes, R., and J. R. Edwards. 2005. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 41:848–854.
- Gilbert, D.N., 2000. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds). *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and practice of infectious diseases* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone., 279-306.
- Go, E.S., C. Urban, J. Burns, B. Kreiswirth, W. Eisner, N. Mariano, K. Mosinka- Snipas, and J. J. Rahal. 1994. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 344:1329–1332.
- Gould, I.M., 2011. Clinical Activity of Anti-Gram-Positive Agents Against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*; 66(Suppl 4): iv17-21.
- Gördebil, S., 2011. Karbapenem Dirençli *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarında Direnç Genlerinin PCR İle Araştırılması Ve PFGE Yöntemiyle Genotip Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Adana. 61s.
- Gözütok, F., Sarıgüzel, M.F., Çelik, İ., Berk, E., Aydın, B., Güzel, D., 2013. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Araştırılması. *Ankem Derg.*, 27(1):7-12.
- Çiftci, İ.H., Aşık, G., 2011. *Acinetobacter baumannii*'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. *ANKEM Derg*; 25(3):196-207.
- Gül, V., 2014. Rize Yöresine Ait Tıbbi Ve Aromatik Bitkilere Genel Bir Bakış. *Iğdır Univ. J. Inst. Sci. & Tech.* 4(4): 97-107.
- Gültekin, E., Uyanık, M.H., Hancı, H., Erdil, Z., Gelen, F.N., Çelebi, S., 2014. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Ankem Derg.*, 28(3):79-85.
- Gündeş, S, Vahaboğlu, H., 2003. *Acinetobacter* Türleri ve *Acinetobacter* ile Gelişen İnfeksiyonlar, *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*; 6(4).
- Gürhan, G., Ezer, N., 2004. Halk arasında hemoroid tedavisinde kullanılan bitkiler-I. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* Cilt 24 / Sayı 1 / Ocak 2004 / ss. 37-55.
- Hancı, H., Uyanık, M.H., Bilici, D., Albayrak, A., Ayyıldız, A., 2013. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarında Daptomisin Etkinliğinin Araştırılması. *Ankem Derg.*, 27(2):64-9.
- Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F.C., 1997. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Clinical Strain With Reduced Vancomycin Susceptibility. *J Antimicrob Chemother*; 40(1): 135-6.
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., Ito, T., 2001. The Emergence and Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*; 9:486-93.

- Horhaç, E., Evren, E., Altunay, F., Kuyucu, U., Ergen, O., 2016. *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Metisilin Direncinin Disk Difüzyon, Kromojenik Besiyeri, Gradient Difüzyon Testi ve Oksasilin Agar Tarama Yöntemleriyle Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 46(1):40-46.
- Hüseyinov, F., 2017. Zeytin Çekirdeği Son Derece Faydalıdır. URL(erişim tarihi: 08.05.2017). fizulihuseynov.com/2016/12/24/zeytin-cekirdegi-son-derece-faydalidir/?lang=tr.
- Iraz, M., Ceylan, A., Akkoyunlu, Y., 2012. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinde Antibiyotik Direnç Oranlarının İncelenmesi. *Ankem Derg.*, 26(2):80-85.
- Garnacho-Montero, J.C., Ortiz-Leyba, E., Fernandez-Hinojosa, T., Aldabo Palas, J.A., Marquez Vacaro, F.J., Jimenez-Jimenez., 2005. *Acinetobacter baumannii* Ventilatorassociated Pneumonia: Epidemiological And Clinical Findings *Intensive Care Med*: 31: 649–655.
- Johnson, E.N., T. C. Burns, R. A. Hayda, D. R. Hospenthal, C. K. Murray., 2007 . Infectious Complications Of Open Type III Tibial Fractures Among Combat Casualties. *Clinical Infectious Diseases*, 45: 409-415.
- Joly-Guillou, M.L., 2005. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.*, 11(11): 868-73.
- Jonsson, S., 1983. Blomsterboken. Markens Urter, Lyng Og Traer. *Teknologisk Forlag*, Oslo.
- Kaleli, İ., Demir, M., Cevahir, N., Yıldırım, U., 2006. Investigation of Siderophore and Serum Resistance In *Klebsiella* Isolates. *Turkish Journal of Infection*; 20 (2): 97-101.
- Kantarcioglu, A.S., Yücel, A., 2002. Hasta Refakatçileri ve Ziyaretçilerinden Elde Edilen Koagülaz Negatif Stafilokoklarda Metisiline Direnç ve Bunun Slaym Faktör Üretimi İle İlişkisinin Araştırılması. *ANKEM Derg.*, 16 (No:1): 52-55.
- Karaca, N., Koç, A.N., Karagöz, S., 2001. Kan ve vajen örneklerinden izole edilen candida türlerinin slime aktiviteleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 31:224-6.
- Karakaş, Z., 2013. Çevresel Kaynaklardan İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa*'nın Bazı Virülans Özelliklerinin Ve Antibiyotiklere Karşı Direncinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ahi Evran Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyoloji Ana Bilim Dalı. Kırşehir. 64s.
- Karau, D., Nadembega, W.M.C., Ouattara, L., Ilboudo, DP., Canini, A., Nikiema, JB., Simporé, J., Colizzi, V., Traore, AS., 2007. African Ethnopharmacology and New Drug Discovery. *Medicinal and Aromatic plant Science and Biotech.*,1(1):x-y.
- Karlıbaş, Z., 2012. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalardan Üretilen *Staphylococcus Aureus*'lar için Konak Risk Faktörlerinin ve *S.Aureus* Virülans Faktörlerinden Olan Panton-Valentin Lökosidin(Pvl) Geninin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. İzmir. 87s.

- Kendir, G., Güvenç, A., 2010. Etnobotanik ve Türkiye’de Yapılmış Etnobotanik Çalışmalara Genel Bir Bakış. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 30(1): 49-80, Ankara.
- Keskin, H., 2012. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* İzolatlarının Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Tıta Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı. Ankara. 147s.
- Kireççi, E., Kireççi, M., Aksu, M., 2014. Klinik Öreneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Türlerinin Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg., 44(2):65-69.
- Klalus, J., Vaughan, N.L., Boswell, T.C. 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* contamination of hospital curtains. J. Hosp. Infect. 68: 189-190.
- Kotilainen, P., 1990. Association of coagulase-negative staphylococcal slime production and adherence with the development and outcome of adult septicemias. J Clin Microbiol., 28:2779-85.
- Karageorgopoulos, D.E., Falagas, M.E., 2008. Current Control and Treatment of Multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* Infections. Rev. Lancet Infect Dis; 8:751–62.
- Kütük, E., 2011. Yoğun Bakım Ünitesinde *A.Baumannii* Enfeksiyonu, Risk Faktörleri Ve Antibiyotik Direnç Durumları. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Göğüs Hastalıkları Ve Tüberküloz Anabilim Dalı. Diyarbakır. 79s.
- Louden, B.C., Haarmann, D., Lynne, A.M., 2011. Use of Blue Agar CAS Assay For Siderophore Detection. J Microbiol Biol Educ; 12(1): 51-3.
- Mangili, A., Bica, I., Snyderman, D.R., Hamer, D.H., 2005. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Infect Dis., 40(7):1058-60.
- Marasini, B.P., Baral, P., Aryal, P., 2015. Evaluation Of Antibacterial Activity of Some Traditionally Used Medicinal Plants Against Human Pathogenic Bacteria. *Bio. Med. Res. Int.*, 1-6.
- Martinko, M.J., Madigan, M.T., 2010. Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi. Onbirinci Baskıdan Çeviri. (Çeviri Editör: Cumhur Çökmüş). Ankara. Palme Yayıncılık; s: 686-688.
- Melikoğlu, G., Kurtoğlu, S., Kültür, Ş., 2015. Türkiye’de Astım Tedavisinde Geleneksel Olarak Kullanılan Bitkiler. Marmara Pharmaceutical Journal 19: 1-11.
- Mert, A., Dumankar, A., Tabak, F., Aktuğlu Y., 1997. Toksik Şok Sendromu: 16 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik derg. Cild 10, sayı 1, s:25-29.
- Metiner, K., Özkan, O., Ak, S., 2012. Antibacterial Effects Of Ethanol And Acetone Extract Of *Plantago Major* L. On Gram Positive And Gram Negative Bacteria. Kafkas Univ Vet Fak Derg., 18 (3): 503-505.

- Moise, P.A., North, D., Steenbergen, J.N., Sakoulas, G., 2009. Susceptibility Relationship Between Vancomycin And Daptomycin In *Staphylococcus Aureus*: Facts And Assumptions. *Lancet Infect*; 9(10): 617-24.
- Neilands, J.B., 1995. Siderophores: Structure and function of microbial iron transport compounds. *J Biol Chem*; 270: 26723-6.
- Nielsen, H., 1969. Lægeplanter Og Trolddomsurter. In: Kehler, S. (Ed.). Politikens Forlag, København, pp.: 321-324.
- Nyunt, T.M., Lwin, K.K., Aye, T.T., Than, M.A., Chit, K., Kyaw, T., Hlang, Omt., Wun, M., Win, N.N., 2007. Antihypertensive effect of *Plantago major* Linn. whole plant (Ahkyawpaungtahtaung) on mild to moderate hypertensive patients. *The Myanmar Health Sciences Research Journal*. 19 (2): 97-102.
- Ogston, A., 1881. Report Upon Microorganisms in Surgical Diseases. *Br Med J*, i:369-75.
- Oktaç, E., 2014. *Plantago Major'* Un Hiperkolesterolemik Diyetle Ateroskleroz Oluşturulan Tavşanların Kalp Dokularında Oksidan/ Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanlığı. Ankara. 92s.
- Olsen, K., Sangvik, M., Simonsen, G.S., et al., 2013. Prevalence and population structure of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in healthcare workers in a general population, *Epidemiol Infect*. 141(1):143-52.
- Orhon, H., Özbakkaloğlu, B., Sürücüoğlu, S., Tünger, Ö., Arısoy, A.S., 1998. İnfeksiyon Etkeni Olan *Candida Albicans* Suşlarında Slime Üretimi Ve Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 28:103-6.
- Özel, G., Aslan, V., Erdem, G.B., Çağatay, M., Şencan, İ., Mert, A., 2011. Stafilokoklarda Metisilin Duyarlılığının Belirlenmesinde Oksasilin, Sefoksitin, Seftizoksim ve Moksalaktam Disk Difüzyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*; 45(2): 258-265
- Özen, N.S., Dağlar, D., Baysan, B.Ö., Yıldırım, Ç., Yazısız, H., Ögünç, D., Öngüt, G., Çolak, D., Gültekin, M., 2011. Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Saptanmasında Mrsa İd Kromojenik Besiyerinin Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*; 25(1):31-34
- Özseven, A.G., Çetin, E.S., Arıdoğan, B.C., 2012. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 42(2):55-60.
- Palabıyıkoglu, İ., Bengisun, S., 1999. Yoğun Bakım Ünitesi Ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen Nozokomiyal *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının İn Vitro Antibiyotik Duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.*, 3:107-110.
- Peacock, S., 2005. *Staphylococcus aureus*. In: Gillespie S.H., Hawkey P.M. *Principles and Practice of Clinical Bacteriology* John Wiley& Sons, England, Second Edition., 73-98.

- Prashanth, K., Badrinath, S., 2006. Nosocomial Infections Due to *Acinetobacter* species: Clinical Findings, Risk And Prognostic Factors. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 24 (1):39-44.
- Raza, M., 2006. A Role for Physicians in Ethnopharmacology and Drug Discovery. *Journal of Ethnopharmacology*, 104:297-301.
- Razik, B.M.A., Hasan, H.A., Murtadha, M.K., 2012. The Study of Antibacterial Activity of *Plantago Major* and *Cerantonia Siliqua*. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal*, Vol.11, No.1.
- Roca-García, H., 1972. Weeds: A Link With The Past. *Arnoldia*, 30: 23-24.
- Sağında, A., 2014. Silifke Bölgesindeki Bitkisel Halk İlaçlarının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmakoloji Ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı. Konya. 81s.
- Salgado, C.D., Farr, B.M., Calfee, D.P., 2003. Community- acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis*;36:131–139.)
- Samuelsen, A.B., 2000. The Traditional Uses, Chemical Constituents And Biological Activities of *Plantago Major* L: Review. *Journal of Ethnopharmacol* 71, 1-21.
- Sancak, B., 2007. *Staphylococcus aureus*'ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe tıp dergisi*; 38:127-134.
- Sancak, B., 2011. *Staphylococcus aureus* ve Antibiyotik Direnci. *Mikrobiyol Bul.*, 45(3): 565-576.
- Savaroğlu, F., İşçen, F.C., Vatan, A.P.Ö., Kabadere, S., İlhan, S., Uyar, R., 2011. Determination of antimicrobial and antiproliferative activities of the aquatic moss *Fontinalis antipyretica* Hedw. *Turk J Biol.* 35; 361-369.
- Savcı, Ü., Özveren, G., Yenişehirli, G., Bulut, Y., Özdaş, S., 2015. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının İn-Vitro Duyarlılık Durumları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, Volum 6 Number 1 P:24-29.
- Schreckenberger, P.C., Von Graevenitz, A., 2000. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*. In:Baron EJ, Pfaller MA; Tenover FC, Tenover RH (eds.). *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM Pres; 749–60.
- Shakibaie, R.M., Golkari, Y., Salajegheh, G., 2014. Antimicrobial susceptibility, virulence factors and biofilm formation among *Staphylococcus aureus* isolates from hospital infections in Kerman, Iran. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 4 (4): 152-158.
- Shorr, A.F., 2007. Epidemiology Of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis*; 45(Suppl 3): S171-6.
- Speller, D.C.E., Humphreys, H., 1998. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M(Eds.). *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*. 9th ed. London: Arnold.p.187-229.

- Stanisavljevic, I.T., Stojicevic, S.S., Velickovic, D.T., Lazic, M.L., Veljkovic, V.B., 2008. Separation Science and Technology, 43: 3652–3662.
- Stefani, S, Goglio, A., 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Related Infections And Antibiotic Resistance. Int J Infect Dis; 14(Suppl 4): S19-22.
- Stepanovic, S., Vukovic, D., Dakic, I., Savic, B., Svabic- Vlahovic, M.A., 2000. Modified Microtiter-Plate Test For Quantification of Staphylococcal Biofilm Formation, J.Microbiol. Methods.,40, 175–9.
- Swenson JM, Fred CT, and the Cefoxitin Disk Study Group., 2005. Results of Disk Diffusion Testing with Cefoxitin Correlate with Presence of mecA in Staphylococcus spp. J Clin Microbiol, 43: 3818–23.
- Şardan, Ç.Y., 2016. Ekim. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* İnfeksiyonları'nın Epidemiyolojisi ve Kontrolü. Hacettepe Üniversitesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA. http://www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org/managete/fu_folder/200004/html/2000-4-4-205-217.html
- Şirin, M.C., Ağuş, N., Yılmaz, N., Derici, K.Y., Hancı, Y.S., Bayram, A., Şamlıoğlu, P., 2015. Yoğun Bakım Ünitelerinden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Ve *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnç Profillerinin Yıllar İçindeki Değişimi. Journal of Clinical and Experimental Investigations., 6 (3): 279-285.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı. Ed. Şencan İ. Ulusal Hastane İnfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu, 2014. Mayıs. URL: <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/belge/1-38927 / uhesa---ulusal-hastane-infeksiyonlari-ozet-raporlari.html> (son erişim: 28.12.2015.)
- Tekin, S.Z., Aksaray, S., Bozkurt, F., Albayrak, G., Taşçıoğlu, J., 2016. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Stafilokok Türlerinde Vankomisin Direncinin Araştırılması. Fam Pract Palliat Care. Aug;1(2):43-47.
- Telli, A.E., Doğruer, Y., 2013. Gıda Kaynaklı Bakteriyel Patojenlerde Patojeniteye Genel Bakış. Dicle Üniv. Vet. Fak. Derg: 2(4): 51-59).
- Tomaras, A.P., Dorsey, C.W., Mcqueary, C.N., Actis, L.A., 2008. Molecular basis of acinetobacter virulence and pathogenecity, pp: 265-97. In: gerischer u (ed), acinetobacter molecular biology, caistr academic press, norfolk, uk.
- Trottier, V., P. G. Segura, N. Namias, D. King, L. R. Pizano, C. I. Schulman., 2007.Outcomes of *Acinetobacter baumannii* İnfektion İn Critically İll Burned Patients. *Journal Of Burn Care & Research*, 28: 248-254.
- Tsiodras, S., Gold, H.S., Sakoulas, G., Eliopoulos, G.M., Wennersten, C., Venkataraman, L., Moellering, R.C., 2001. Linezolid Resistance in a Clinical İsolate of *Staphylococcus aureus* Lancet., 358(9277):207-8.
- Türk Dağı, H., Arslan, U., Tuncer, İ., 2011. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Acinetobacter Baumannii Suşlarında Antibiyotik Direnci. Ankem Derg., 25(1):22-26.

- Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS)., 2016. *Staphylococcus aureus*: Tanımlanması ve AMD Testleri (MRSA Saptama, Vankomisin Duyarlılık, D-zon Test). Onay tarihi. 01.01.2015. Geçerlilik tarihi: 01.01.2018. (son erişim:05.08.2016). s: 22.
- Urban, C., E. Go, N. Mariano, B. J. Berger, I. Avraham, D. Rubin, and J. J.Rahal. 1993. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J. Infect. Dis.* 167: 448–451.
- Uzun, B., Şener, A.G.K., Güngör, S., Afşar, İ., Ergin, Ö.Y., Demirci, M., 2013. *Staphylococcus aureus* Suşlarındaki Metisilin Direncinin Belirlenmesinde Sefoksitin Disk Difüzyon Testi, Otomatize Sistem ve Kromojenik Besiyerinin Karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul*; 47(1): 11-18.
- Vos, P.D., Garrity, G., Jones, D., Krieg, N.R., Ludwig, W., Rainey, F.A., Schleifer, K.H., Whitman, W.B., 2009. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Second Edition. Volume 3(the firmicutes).
- Voyich, J.M., Otto, M., Mathema, B., et al., 2006. Is Panton-Valentine Leukocidin The Major Virulence Determinant In Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infec Dis*; 194: 1761-70.
- Vural, A., Afşar, İ., Kurultay, N., Demirci, M., 2011. *Staphylococcus Aureus'* da Metisilin Direncinin Saptanmasında Disk Difüzyon, Oksasilin Agar Tarama, Mikrodilüsyon Ve Pbp2a Lateks Aglutinasyon Testlerinin Karşılaştırılması. *ANKEM Derg*; 25(3):145-149.
- Waldvogel, F.A., 2000. *Staphylococcus aureus* (Including staphylococcal Toxic Shock). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone., 2069-2092.
- Yaldız, G., Yüksel, T., Şekeroğlu, N., 2010. Rize İli Florasında Bulunan Tıbbi Ve Aromatik Bitkiler Ve Kullanım Alanları, III Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi (20-22 Mayıs 2010), 3(0): 1100-1114.
- Yaşar, K.K., Bilir, A.Y., Pehlivanoğlu, F., Şengöz, G., 2011. Stafilokok Suşlarında Slaym Faktör Pozitifliği, Metisilin ve Antibiyotik Direnci. *ANKEM Derg*; 25(2):89-93.
- Yolbaş, İ., Tekin, R., Güneş, A., Kelekçi, S., Şen, V., Tan, İ., Uluca, Ü., 2013. Bir Üniversite Hastanesindeki *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Journal of Clinical And Experimental Investigations.*, 4(3):318-321.
- Yücel, N., Anıl, Y., 2011. Çiğ Süt ve Peynir Örneklerinden *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif *Stafilokokların* İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.*, 68(2):73-78.
- Zencir, M., Arı, A., Yılmaz, N., Avcı, M., Çalık, Ş., Coşkun, S.A., Bal, F., Ağuş, N., 2016. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılığı, Hastaların Klinik Özellikleri Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Ankem Derg.*, 30(1):18-23.

Zer, Y., Akın, Ö.E.F. Namıduru, M., 2007. *Acinetobacter Baumannı* Suşlarında Tigesiklin Etkinliğinin Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*; 21 (4): 193-196.

Zimble, D.L., Penwell, W.F., Gaddy, J.A., et al., 2009. Iron Acquisition Functions Expressed by The Human Pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Biometals*; 22(1): 23-32.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı : Esra ARSLAN
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 05.08. 1992 K.maraş/Elbistan
Medeni hali : Bekar

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Biyoloji Bölümü	2018
Lisans	KSÜ/ Biyoloji Bölümü	2015
Lise	İMKB G.M.K. Anadolu lisesi	2011

Yayınlar

Koca, N., Dığrak, M., Arslan, E., 2016. Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oils of *Cedrus libani* A. Rich. (Pinaceae). *International Conference on Natural Science and Engineering (ICNASE'16) March 19-20, Kilis.*

Hobiler

Bilimsel makaleler okumak ve yazmak, dans etmek, fotoğraf çekmek, geziye çıkmak.

Kariyer Hedefi

Lisans eğitimim boyunca kazandığım bilgi ve becerilerimi, yüksek lisans programında edindiğim, bireysel çalışarak üretebilme ve laboratuvar çalışmalarında alternatif yollar geliştirebilme yetenekleri ile geliştirerek hizmet edeceğim ülkeme katkılarda bulunup, alanım ile ilgili yapılacak olan bilimsel araştırmaların tüm süreçlerinde söz sahibi olabilmek.