



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**KAN KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN
BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN
FENOTİPİK VE GENOTİPİK ANALİZİ**

Sağlık Memuru Ali KUŞTAN
FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL

VAN-2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAN KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN
ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK
ANALİZİ**

Sağlık Memuru Ali KUŞTAN

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ PROGRAMI)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL

VAN-2020

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri – Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Ali KUŞTAN tarafından hazırlanan “*Kan Kültür Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Fenotipik ve Genotipik Analizi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.11.2020


Doç. Dr. Hanifi KÖRKOCA
Muş Alparslan Üniversitesi
Jüri Başkanı


Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL (Danışman)
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Gülhan BORA
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semih DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "*Kan Kültür Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Fenotipik ve Genotipik Analizi*" başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Sağlık Memuru Ali KUŞTAN

Tarih: 06.02.2020

İmza:



TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sűresince, bilgi ve hoőgűrűsűnű esirgemeyen, yol gűstericilięiyle çok faydalı olan tez danıőmanım, kıymetli hocam Dr. Őęr. Őyesi Őmer AKGŬL ‘e sonsuz teőekkűrlerimi sunarım. Tez çalıőmam sűresince, çalıőmanın en iyi űekilde tamamlanması için yol gűsteren ve çok emek veren kıymetli hocam Doç. Dr. Gűlhan BORA ‘ya sonsuz teőekkűrlerimi sunarım. Hayatımın her evresinde bana destek olan deęerli eőim, annem, babam ve kardeőlerime sonsuz teőekkűr ederim.

ALİ KUŞTAN

ÖZET

KUŞTAN A., Kan Kültür Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Fenotipik ve Genotipik Analizi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2020. Sepsis, yaygın ve sıklıkla öldürücü olan ciddi bir toplum sağlığı problemidir. Sepsisli hastalarda, yaşlanan bir popülasyon, artan immünoşüpresif tedavi kullanımı ve yüksek riskli müdahaleler nedeniyle insidansın arttığı konusunda fikir birliği vardır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, yoğun bakım ünitelerinde yatan sepsis şüpheli 750 hasta değerlendirildi. 750 hasta, yaş ve cinsiyetlerine göre sınıflandırıldı. Kan kültürlerinden bakteriler izole edildi. Katalaz testi, oksidaz testi ve Gram boyama gibi biyokimyasal testleri yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomerieux, USA) cihazı kullanıldı. Koagülaz negatif bakterilerin 47 tanesinin slime faktör pozitif olduğu belirlendi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile *mecA*, *bla_{OXA-48}* ve *bla_{IMP}* genleri analiz edildi. Sepsisli hastalardan 12 çoklu ilaç dirençli bakteri izole ve identifiye edildi. 2 MRSA izolatının *mecA* geni taşıyıcılığı pozitif bulundu. Gram negatif bakterilerimizden sadece 2 *K. pneumoniae* izolatının *bla_{OXA-48}* taşıyıcısı olduğu belirlendi. Sepsise neden olan gram negatif bakterilerimizin hiç birinde *bla_{IMP}* genine rastlanmadı. Sonuç olarak, hastanemizde sepsise neden olan bakterilerin tanımlanmasının ve antibiyotik direnç oranlarının ortaya konulmasının oldukça önemli olduğu görüldü. Sepsise neden olan etkenlerin içerisinde metisilin, karbapenem, genişlemiş β -laktamaz ve çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin varlığının insan sağlığı üzerine etkilerinin oldukça önemli olduğu ortaya konuldu.

ABSTRACT

KUŞTAN A., Phenotypic and Genotypic Analysis of Antibiotic Resistance Profiles of Bacteria Isolated from Blood Culture Samples, Van Yüzüncü Yıl University, Health Sciences Institute, Faculty of Pharmacy, Basic Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmaceutical Microbiology, Postgraduate Thesis, Van, 2020.

Sepsis, which is common and often lethal, is a serious public health problem. There is consensus that the incidence is increased in patients with sepsis due to an aging population, increased use of immunosuppressive therapy, and high-risk interventions. 750 patients with suspected sepsis hospitalized in intensive care units in the Health Education University Van Training and Research Hospital were evaluated. 750 patients were classified according to their age and sex. Bacteria were isolated from their blood cultures. Biochemical tests such as catalase test, oxidase test and Gram staining were performed. Vitek 2 Compact (Biomerieux, USA) device was used for identification of bacteria and evaluation of the antibiogram test. Slime factor was positive in 47 of the coagulase negative bacteria. The *mecA*, *bla_{OXA-48}* and *bla_{IMP}* genes were analyzed by polymerase chain reaction (PCR). Twelve multidrug-resistant bacteria were isolated and identified from patients with sepsis. 2 MRSA isolates were positive for *mecA* gene carriage. Of our gram negative bacteria, only 2 *K. pneumoniae* isolates were found to be *bla_{OXA-48}* carriers. No *bla_{IMP}* gene was found in any of our gram negative bacteria causing sepsis. In conclusion, identification of the bacteria causing sepsis in our hospital and determining the antibiotic resistance rates were found quite important. Among the causative agents of sepsis, effect of the presence of methicillin, carbapenem, enlarged β -lactamase and multidrug resistance bacteria on human health were found to be very important.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
TABLOLAR LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etiyoloji	3
2.2. Sepsis ve Patogenezisi	5
2.3. Sepsis ve Teşhis Metodları	7
2.3.1. C- reaktif protein ve prokalsitonin	8
2.3.2. Sitokinler	9
2.3.3. Lipopolisaccharid binding protein (LBP)	8
2.3.4. Surface markers of circulation leukocytes	10
2.3.5. D-dimer	11
2.3.6. Presepsin ve yeni markerlar	11
2.3.7. Mikrobiyolojik yaklaşım	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi.....	14
3.2. Genomik Dna Ekstraksiyonu ve Amplifikasyonu	14
3.3. Slime Faktör Analizi	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi Sonuçları	16
4.2. Genomik Dna Ekstraksiyon ve Amplifikasyon Sonuçları	19
4.3. Slime Faktör Analizi Sonuçları	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	20
KAYNAKLAR	33

ÖZGEÇMİŞ	44
EKLER.....	45
Ek 1. Etik Kurul Raporu	45
Ek 2. Tez Orjinallik Raporu.....	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

CNS	: Deoksiribo Nükleik Asit
CRE	: Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae
CRP	: C- reaktif protein
MRSA	: Metisilin Dirençli S. Aureus
PCR	: Polymerase Chain Reaction
SIRS	: Systemic Inflammatory Raspons Syndrome
SSC	: Surviving Sepsis Campaign

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid dizileri	15
Tablo 2. Sepsisli hastalardan izole edilen bakterilerin cinsiyet ve yaşa göre dağılımları	16
Tablo 3. Sepsisli hastalardan izole edilen çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin antibiyotik direnç oranları	18



1. GİRİŞ

Sepsis, yaygın ve sıklıkla öldürücü olan ciddi bir toplum sağlığı problemidir (Keely ve ark.,2017). Dünya genelinde yapılan insidans çalışmalarında popülasyonun yaklaşık olarak 100.000’de %300 oranında görülme sıklığı olabilen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (Angus ve ark., 2001; Harrison ve ark., 2006). Bununla birlikte, çoklu komorbid infeksiyonları olan yaşlanan bir popülasyon, artan immünoşüpresif tedavi kullanımı ve yüksek riskli müdahaleler nedeniyle insidansın arttığı konusunda fikir birliği vardır (Dombrovskiy ve ark., 2007; Kumar ve ark., 2011). Sepsis ilişkili ölüm oranlarının %26-36 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (Kumar ve ark., 2011; Vincent ve ark., 2006). Ancak, toplumda sepsis süreci içerisinde görülen ölüm riski, artan insidansa rağmen iyileştirilen sağlık uygulamaları sonrasında bölgesel olarak düşüş gösterebilir (Lagu ve ark., 2012).

2002 yılında Avrupa Eleştirel Bakım Tıbbı Derneği (the European Society of Critical Care Medicine), Uluslararası Sepsis Forumu (the International Sepsis Forum) ve Eleştirel Bakım Tıbbı Derneği (Society of Critical Care Medicine) tarafından kurulan aynı zamanda kalite iyileştirme konusunda benzersiz bir uluslararası işbirliği olarak görülen The Surviving Sepsis Campaign (SSC), sepsis bakımı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmuştur. SSC, sepsis uygulamalarını değiştirmeye yönelik olarak sepsis yönetimi için kanıta dayalı rehberler geliştirmiştir (Dellinger ve ark., 2004; Rhodes ve ark., 2017). İngilterede, sepsisin doğru tanımlanması adına SSC resüsitasyon paketinin dağıtımını kolaylaştırmak için tasarlanan “Sepsis Six” adlı bir girişim geliştirilmiştir. Sepsis Six paketi, 1 saat içinde tamamlanacak şekilde tasarlanmıştır ve hasta başında hemşireler ve doktorlar tarafından uygulanabilecek değerlendirme, canlandırma ve risk sınıflandırması için basit önlemler içermektedir (Keely ve ark., 2017).

Patojen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları ile tanımlarının hızlı ve doğru yapılması dolaşım sistemi enfeksiyonlarının yönetiminde kritik bir rol oynar (Caliendo ve ark., 2013; Maurer ve ark., 2017). Özellikle Koagülaz Negatif *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi bakteriler önemli dolaşım sistemi enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu mikroorganizmaların antibiyotik direnç

oranlarının artması toplum sağlığı açısından endişeyle karşılanmaktadır. Amerika bileşik devletleri ve Avrupada karbapenem dirençli *Acinetobacter pneumonia* enfeksiyon oranlarının %65 oranında olduğu tespit edilmiştir. Amerika birleşik devletlerinin güney doğu eyaletlerinde bulunan devlet hastanelerinde karbapenem dirençli Enterobacteriaceae oranının 5 kat arttığı bildirilmiştir. Son raporlamalarda, methisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oranlarının 1000 hastada %66.4 kadar yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (Kim ve ark., 2014; Jarvis ve ark., 2012). Toplumlar arasında antibiyotik dirençli mikroorganizma prevalasının değiştiği bilinmektedir. Ancak Amerika birleşik devletlerinde her yıl 2 milyondan fazla insanın antibiyotik dirençli bir organizmanın neden olduğu enfeksiyon geçirdiği ve bunların 23,000'nin öldüğü rapor edilmiştir. Antibiyotik dirençli mikroorganizmaların hastane kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarının önemli bir oranda katkı sağladığı görülmüştür, özellikle yoğun bakım ünitelerinde izole edilen bakterilerin yarısından fazlasının çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar olduğu bildirilmiştir (Tabah ve ark., 2012; Basetti ve ark., 2016). Son yıllarda CNS bakterilerinin antibiyotik direnci ve oluşturduğu enfeksiyonlar önemli görülmektedir (May ve ark., 2014; Schuster ve ark., 2018).

Bu çalışmada, sepsis şüpheli hastaların kan kültürlerinden izole edilen bakteri türleri, anlamlı bulunan direnç oranları ve virülens faktörlerin varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bakterilerinin hangi cinsiyette ve yaşta ne sıklıkta görüldüğü belirlenecektir. Hastalardan izole edilen bakterilerin tür özellikleri ve oranlarının ortaya konulması hedeflenmektedir. remesi anlamlı bulunan bakteri türlerinin antibiyotik direnç özellikleri ortaya konulacaktır. Bakterilerin direnç geni özelliğinin ortaya konulmasının özellikle bu enfeksiyonla mücadelede önemli olduğu ve srveyans çalışmalarında katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bakterilerin sahip olduğu virulens faktörlerinin belirlenmesi, hastanede kolonize olan floranın anlaşılmasında ve hastaların maruz kaldığı riskin ortaya konularak alınacak önlemlerin düzenlenmesinde katkı bulunması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Etiyoloji

İlaç dirençli bakteriler yıllık olarak popülasyondaki her yaştan insanı direk veya indirekt olarak etkileyebilmektedir (Colomb- Cotinat ve ark., 2016; Lim ve ark., 2016). Stafilocoklar koagulaz üretme kabiliyetlerine göre iki bölüm içerisinde değerlendirilirler. Koagulaz pozitif türler *S aureus* ve *Staphylococcus intermedius* iken Koagulaz negatif türler (CNS) *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus cohnii* , *Staphylococcus capitis* vb., olarak tanımlanmaktadır (Becker ve ark., 2014). Dünya’da bu bakteriler arasında tanımlanan MRSA hastanelerde yüksek bir prevalansa sahiptir. *S. aureus* gıda zehirlenmeleri, deri infeksiyonları ve akciğer infeksiyonlarından sorumlu olabilir. Genellikle erken teşhis edilen ve doğru tedavi önerilen durumlarda ölüm oranlarının oldukça düştüğü görülmektedir. Sekiz yıldan beridir MRSA prevalansı, Avrupa’da %18, ABD’de %44 ve Kanada’da %16 oranında bildirilmiştir (EARS-Net 2014; CDDEP 2015b; Public Health Agency of Canada 2015). Ayrıca antibiyotik yönetiminin iyileştirilmesi sonrası Güney Afrika’da MRSA oranı %28’e gerilemeye başladığı görülmüştür (Kariuki and Dougan 2014; CDDEP 2015b). Afrika’nın güney Sahra bölgesi, Hindistan, Latin Amerika ve Avustralya’da MRSA prevalansının hala yükseldiği bildirilmiştir (Agar, 2013; CDDEP, 2015b). MRSA 2014’te Hindistan’da %47 ve 2013’te Latin Amerika hastanelerinde %90 olarak kaydedilmiştir. CNS’ler insan ve hayvanlarda deri üzerinde doğal olarak kolonizasyon gösterirler. Kateter ve implant uygulamaları sonrası sepsise neden olabildikleri gibi yeni doğanlarda herhangi bir girişimsel uygulama olmaksızın dolaşım sistemi infeksiyonları oluşturabilirler. Son yıllarda *S.epidermidis* gibi CNS’lerde metisilin direncinin görülme düzeylerinin arttığı görülmüştür (Schuster ve ark., 2018; Becker ve ark., 2014).

Escherichia coli (*E. coli*) ve ilgili bakteriler, yeni üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençli hale gelmiştir ve bu da tedavi edilmesi zor olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üretimine işaret etmektedir. 2013 yılında 22 Avrupa ülkesinden 17’sinde *E. coli* izolatlarının %85 ila %100’ünün ESBL pozitif olduğu bildirilmiştir

(EARS-Net 2014). Afrika'da, üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı orta düzey direnç yaygınlığı %47'ye kadar yükseldiği rapor edilmiştir (Leopold ve ark. 2014).

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae (CRE), son dönemlerde karbapenemlere direnç geliştirmeleri ile insan sağlığı üzerine önemli tehditler oluşturmaktadır. Avrupa'da 2013 yılında beş ülkede bildirilen raporlara göre oranların %10'dan düşük olmadığı görülmüştür (EARS-Net 2014). 2012 yılında ABD hastanelerinde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* %11 ve *E. coli* %2 oranlarında bildirilmiştir (CDC, 2013). Hindistan'da karbapenem dirençli *E. coli* oranı %13 iken *K. pneumoniae* için bu oranın %57 olduğu rapor edilmiştir (CDDEP 2015b).

P. aeruginosa oppurtunistik patojen sınıfında, fermentatif olmayan, Gram negatif bir bakteridir. Bu bakteri pnömoni, üriner sistem infeksiyonları ve sepsis gibi önemli infeksiyonların oluşmasında önemli rol oynayabilir. β -laktamlar, aminoglikozidler ve flouroquinolon grubu gibi birçok ilaca direnç gösterebilmektedirler (Lin ve ark., 2012). Çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* hastanede ciddi klinik infeksiyonlara neden olmaktadır (Vitkauskiene ve ark., 2011). Bir çalışmada, *P. aeruginosa* ile ilişkili bakteriyemi vakalarının görüldüğü hastalarda ölüm oranının %20'den fazla olduğu rapor edilmiştir (Parkins ve ark., 2010).

A. baumannii Gram negatif, fermentatif olmayan ve yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı infeksiyonlara neden önemli bir bakteridir (Opazo ve ark., 2012). *A. baumannii*, hastane infeksiyonları içerisinde yüksek mortalite ve morbidite oranları ile dikkat çeken önemli bir neden olarak tanımlanmaktadır (Zarrilli ve ark., 2013). Bu bakteri yaygın olarak septisemi, pnömoni ve üriner sistem infeksiyonlarında rol oynamaktadır (Poirel ve Nordmann, 2006). *A. baumannii*, çeşitli antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirme kabiliyetine sahiptir. Son yıllarda, çoklu ilaç direnci görülen etkenler içerisinde en yaygın olanı olarak bilinmektedir (Opazo ve ark., 2012).

Martin ve ark., 2009'da 11.000 kişiden daha fazla hastayı şiddetli sepsis yönünden analiz etmişlerdir. Bu çalışmada, hastalardan izole edilen bakterilerin tanımlanması sonrasında %57 Gram negatif ve %47 Gram pozitif bakteri aktivasyonunun olduğu ortaya konulmuştur. Enfeksiyon kaynağı olarak hastaların %47'si akciğerlerden, %23'ü karın bölgesi inkesiyonlarından ve %8'i üriner sistem

infeksiyonlarından primer olarak köken aldığı belirlenmiştir. Total mortalite oranının %50'ye ulaştığı bildirilmiştir. The European Sepsis Occurrence in Acutely III Patients (SOAP) çalışmasında, yoğun bakım ünitelerinde sepsis insidansı %35 ve buna bağlı ölüm oranlarının %27 olduğu olduğu rapor edilmiştir (Vincent ve ark., 2006).

2.2 Sepsis ve Patogenezi

1991'de, sepsisin gelişiminin patogenezinin anlaşılmasında önemli bir fikir birliği oluşmuştur. Bu konferans sonunda hastalığın Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve multiple Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS) tanımları kullanılarak belirlenmesi gerektiği üzerinde bir karar alınmıştır. SIRS'in klinik olarak tespit edilmesiyle pratik bir yaklaşım sonucunda konakçının inflamatuvar cevabında rol oynayan arabulucular ile pro- ve anti-inflamatuvar mekanizmaların arasındaki ilişkinin daha açık anlaşılması için temsilci olmuştur. SIRS temelli belirlenen hastalarda çok farklılıkların olduğu görülmüştür. Klinik uygulama, SIRS konseptinin çok hassas ve yeterince spesifik olmadığını göstermiştir (Vincent, 1997). SIRS temelli hastaların karmaşık olarak tanımlanması ile yeni geliştirilecek tedavi stratejilerinin tamamen hatalı olması çok muhtemel olacaktır. 2003 yılında, sepsis ilişkili durumların yeni bir konsept olan PIRO ile tanımlanması sağlanmıştır (Levy ve ark., 2003). PIRO sırasıyla Predisposition (Yatkınlık, P), Infection (İnfeksiyon, I), Response (Tepki, R) ve Organ dysfunction (Organ yetmezliği, O) gibi farklı kelimelerin kısaltması sonucu oluşmuştur. PIRO septik hastaların en iyi belirlendiği uygulama yöntemidir. PIRO sistemi kanser hastalarında TNM sistemine benzerlik gösterir ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak hastanın hangi dönemde olduğunu belirlemede büyük kolaylık sağlar (Prucha ve ark., 2015).

SIRS ve sepsis yangısal reaksiyonlar ile hemostazın bozulması sonucunda ortaya çıkan karakteristik bir süreç olarak tanımlanır (Deutschman ve Tracey, 2014). Hiper-enflamatuvar sendrom konsepti son 20 yıl içerisinde hakim olmuş bir tanımlama yöntemi olmuştur. Şimdi ise sepsis, bir çok antagonistik tanımlamanın görüldüğü ve dinamik bir sendrom olarak karakterize edilen süreç içerisinde değerlendirilmektedir (Cavaillon ve ark., 2014). Sepsisin sonucu olarak hiperimmün cevap, anergi (immün cevabın olmaması) veya immunoparaliz cevabın ortaya çıktığı yaygın bir süreç

görülebilmektedir. Bu cevaplar farklı klinik süreçler içerisinde görülebilecektir. Bununla birlikte, telafi edici bir anti-enflamatuar fazın izlediği eski bir pro-enflamatuar süreci fikrinin ortak tabloyu temsil etmediği giderek anlaşılmaktadır. Her iki sürecin birbirleriyle olan senkronizasyonu önemli olarak görülse de benzer süreçler içerisinde dengenin bozulması sonrası immunsüpresyon yaygın olarak görülebilir (Hotchkiss ve ark., 2013). 2011’de bir yayında, sepsis hastalarında immunsüpresyon sürecinin içerisinde farklılıklar oluşabileceği ortaya konulmuştur (Boomer ve ark., 2011). Sepsisli hastalarda (sepsis sonrası ölmüş hastalar) immun sistemin durumunun değerlendirildiği fonksiyonel bir çalışma tasarlamıştır (Boomer ve ark., 2011). Bu hassas çalışmada araştırmacılar, sepsis hastaları ve travmatik kurbanlardan akciğer ile dalak hücrelerini izole etmişlerdir. Onlar hücreleri immuno-fenotipik olarak tanımlamışlardır. Hücrelerin lipopolisakkarit ile uyarılmalarını takiben oluşan sitokin üretilmelerini tanımlayarak immun durumlarının ortaya konulması aydınlatılmıştır. Bu çalışma ile sepsisten ölen hastalarda fonksiyonel immunsüpresyonun bir evresi tanımlanmıştır. Lipopolisakkarit ile uyarılma sonrası pro- ve anti-enflamatuar sitokinlerin üretimini azalması, monosit HLA-DR ekspresyonunun azalması ve immunocompetent hücre sayımının azalması gibi önemli buluşların bildirimi yapılmıştır. En ilgi çekici durumlardan birinde, sepsis ile indüklenmiş immunsüpresyon durumunun ortam düzelmesi ile birlikte geriye doğru iyileşebildiği ortaya konulmuştur. Tipik olarak, sepsisli hastalarda hiper- inflamasyon cevabı ve/veya immunparaliz durumu, lipopolisakkarit uyarımı sonrası TNF- α üretimini ve monosit HLA-DR ekspresyonunun azalması karakterize olarak tanımlanmıştır. Karakteristik olarak hiper-enflamasyon cevabı içerisinde sitokinlerin, Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α), makrofaj migrasyon-inhibisyon faktör (MIF) ve high-mobility group box 1 (HMGB-1) protein üretimini yükseldiği belirlenmiştir. Buna karşılık, telafi edici anti-enflamatuar yanıt sendromu (the compensatory anti-inflammatory response syndrome; CARS) tipik olarak IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, transforming growth factor- β (TGF- β), granülosit ve granülosit- makrofaj koloni stimule faktor (G-CSF ve GM-CSF), sıvı TNF- α reseptörleri ve IL-1 reseptör antagonistleri gibi ürünlerin ortaya çıkması ile karakterize bir immunoparaliz süreci olarak tanımlanmıştır. Bu hastalarda klinik bulguların bellek hücre spesifik antijenlerine deri anerjisi, lökopeni ve infeksiyonlar duyarlılıktaki artış görülmektedir (Tschaikowsky

ve ark., 2002). İnfeksiyonlara ek olarak immunparaliz süreci travma, iskemi ve yanıklar gibi infeksiyöz olmayan durumlar sonucunda da ortaya çıkabilir.

Sepsiste immunsüpresyonun aşamalarından sorumlu mekanizmaların özeti aşağıdaki gibidir (van der Poll ve Opal, 2008; Giamarellos-Bourboulis ve Raftogiannis, 2012):

1. Doğuştan ve kazanılmış immun sistem hücrelerinde apoptozis artışının belirlenmesi.
2. T- hücre fenotipinin tükenmesi
3. HLA-DR ekspresyonu azalması sonrası Monosit aktivasyonunun ortadan kalkması.
4. T- düzenleyici hücre sayımının artması
5. Pozitif moleküllerin azalırken negatif ko- sitümile moleküllerin artması.
6. Th1 ve Th2 hücre cevaplarının değişmesi.

2.3 Sepsis ve Teşhis Metodları

Sepsis'in teşhisinde sihirli bir düşünce ortaya çıkmamıştır ve gold standart olarak klinik semptomlar kullanılmaktadır. Klinik bulgular sırasıyla genel bulgular, hemodinamik değişiklikler, organ disfonksiyonu değişiklikleri ve doku perfüzyon değişiklikleri gibi tanımlanmaktadır (Dellinger ve ark., 2013). Yinede, laboratuvarda kullanılan teşhis parametrelerinin bir kısmının sepsis sürecinin değerlendirilmesinde önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Sepsisin yüksek mortalite oranları ile seyretmesinin yeterli olmayan laboratuvar teşhisleri sonrası ortaya çıkabileceği görülmüştür. Son çalışmalarda, septik hastalarda geciken teşhisin mortalite oranlarını artırdığı ve uygun olmayan antibiyotikler ile tedavi sonrası prognozun kötüye gittiği üzerinde durulmuştur (Kumar ve ark., 2006;Kumar ve ark., 2009). Bu karmaşık durum hem hastanın durumuyla hem de neden olan etken ve antibiyotik direncinin belirlenmesiyle ortaya konulabilmektedir. Klinik uygulamalardan uzaklaşmak ve hastalardaki karmaşık laboratuvar testlerinin basit hale getirilmesi için kafa yormak daha mantıklı olacaktır. Yatan hasta takibinde seçilmiş parametrelerin laboratuvar teşhislerinin sürecinin önemli olduğu görülmektedir. ELISA, turbidimetre ve neflometre

gibi klasik metodlar karşılaştırıldığında duyarlılıkları ve özgüllükleri oldukça yüksek metodlar olarak değerlendirilmektedirler (Schefold ve ark., 2008). Ne yazık ki çok ilerlemiş metodlar olmasına rağmen sepsis-spesifik belirleme özellikleri istenilen düzeyde değildir.

Mikrobiyoloji, immunoloji, hematoloji, klinik biyokimya ve moleküler biyoloji gibi çoklu disiplinli bir kombinasyon sonrası sepsisli hastalarda laboratuvar teşhisinin önemli bilgiler verdiği görülmektedir. Enfeksiyonda temel olarak teşhis üzerine odaklanılmıştır. Özellikle enfeksiyona neden olan etkenin izolasyonu ve tanımlanması ile antibiyotik duyarlılıklarının tanımlanması önemli görülmektedir. Ancak geldiğimiz noktada hastaların klinik durumunun şiddeti üzerine değerlendirmelere sahip çalışmalar yürütülmektedir. Septik hastalarda teşhis ve prognoz için kullanılacak yüzlerce biomarker vardır (Pierrakos ve Vincent, 2010). Temel olarak kullanılacak markerların başarılı olmasında spesiflik, duyarlılık, hasta takibine uygun olma ve ucuzluk gibi durumların etkili olduğu bilinmektedir.

Sepsisin laboratuvar teşhisi, hastanın klinik tablosu ile birleştirilerek farklı teknoloji ve metod yaklaşımlarını içeren bir süreç içerisinde gerçekleştirilir. Sepsis hastalarının hızlı ve etkili tedavisi için zamanlı ve hızlı teşhisin yapılması önemli olarak görülmektedir. Sepsisli hastalarda aşağıdaki soruların cevaplanması oldukça önemlidir.

- Enflamasyonun infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan bir kökenden olup olmadığı ve bu sürecin kademeli olarak gelişip organ yetmezliği ile sonuçlandığının belirlenmesi.
- Hastalar için hastanın prognozunun belirlenmesinde görev alan bir biomarker'ın kullanılıp kullanılmadığı
- Tedaviyi etkileyen biomarker'ların ve tedavinin başarılı olup olmamasında etkinliklerin ölçülüp ölçülemediği

2.3.1 C- reaktif protein ve prokalsitonin

C- reaktif protein (CRP), pnömokokal pnömonili hastalarda Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında keşfedilmiştir. C- reaktif protein inflamasyonun başlangıcından sonra 24-38 saat içerisinde karaciğer tarafından en yüksek seviyede salgılanır. CRP,

Gram pozitif ve negatif bakterilere bağlanabilen aynı zamanda lökositlerin adhezyon ve komplement bağımlı fagositozunda önemli görev almaktadır. CRP'nin genel olarak fonksiyonları endojen ve ekzojen kökenli (değişmiş membran, hücre parçaları, bakteri ve parazit) heterojen yapılara bağlanmak; fagositik hücrelerin düzenlenmesi ve makro-organizmalara yapışması gibi savunma mekanizmalarını tetiklemek; komplement sistemi aktivasyonu; opsonizasyon ve fagositozun uyarılması gibi sıralanabilir (Peisajovich ve ark., 2008).

Sağlıklı insanlarda CRP oranı 5 mg/l'den daha düşüktür. Bu oran viral ve bakteriyel infeksiyonların ayrılmasında teşhiste kullanılmaktadır (Haran ve ark., 2013; 26). CRP'de vurgu yapılması gereken en önemli nokta sadece infeksiyonlarda değil tüm enflamasyon durumlarında (romatoid artrit, bazı onkolojik hastalıklar, önemli travmalar ve organ deformasyonları) artış gösteren ve sepsise spesifik olmayan bir parametredir (Oever ve ark., 2012).

Son yıllarda klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan değerlendirme parametrelerinden bir diğeri Prokalsitonin protein yapısıdır (Becker ve ark., 2008). Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten meydana gelmiştir ve kalsitoninin ön hormonudur. Fizyolojik olarak PCT, tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanır. Prokalsitoninin negatif tahmin değerinde PCT seviyeleri 0.2'den düşükse, bakteriyemi ile ilgili negatif tahmin % 90'dan yüksektir. Prokalsitonin takibi etkili antibiyotik kullanımının üzerine etkili bilgiler sağlar. Antibiyotik tedavisinin başlaması ve bitimine karar verme noktasında rehber olabildiği gibi aynı zamanda morbidite ve mortalite üzerine herhangi bir etki yaratmaksızın düşük maliyette antibiyotik kullanımı sağlaması yönünden faydalı bilgiler sağlayabilir (Briel ve ark., 2008; Nobre ve ark., 2008). Ancak prokalsitonin ile hastaların takibinde her zaman başarı sağlanamayabilir (Koeze ve ark., 2012).

2.3.2 Sitokinler

İmmun sistemin pleotropik düzenleyicileri olarak bilinen sitokinler, sepsis'in kompleks patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir role sahiptir (Schulte ve ark., 2013). Bazı sitokinler sepsisin teşhisinde kullanılır. Hastanın enflamasyonunun şiddetinin oranını doğru ortaya koymak ve prognozunu doğru belirlenmesi adına

interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve IL-10 yardımcı olarak kullanılabilir. IL-6, proenflamatuvar sitokin prototipidir. IL-8, temel kemokin olarak tanımlanmaktadır. IL-10, önemli bir anti-enflamatuvar sitokin olarak bilinmektedir. IL-6 ve IL-10 oranlarının yüksek olması, septik hastalarda gerçekleşebilecek mortalitenin tahmin edilmesinde kullanılmaktadır (Kellum ve ark., 2007). IL-8, çocuklarda görülüp erişkinlerde görülmemesine rağmen septik hastalarda infeksiyon şiddetini tahmin etmede oldukça iyi bir marker olarak tanımlanmıştır (Wong ve ark., 2008; Calfee ve ark., 2010). Ancak sitokinlerin klinik pratikteki kullanımları hala istenilen düzeyde etkili olmamıştır.

2.3.3 Lipopolisaccharid binding protein (LBP)

LBP, 58 kD büyüklüğünde bir proteindir. Akut faz enflamatuvar cevabın olduğu dönemde karaciğer tarafından üretilir. LBP, fizyolojik şartlar altında monosit ve makrofajlar üzerinde bulunan CD 14 molekülünün bakterilerin lipopolisakkarit kısmına veya Lipid A bölgesine bağlanmasında rol oynar. Monosit-makrofaj sistemine bağlanan LPS sonuç olarak IL-1 ve TNF- α 'nın üretimini tetikler (Karima ve ark., 1999). LBP'nin normal fizyolojik şartlar altında konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{g/ml}$ düzeylerinde dalgalanma gösterirken akut enflamasyon evresinde oranlar birkaç katı kadar yükselmiş görülür. LBP ile yapılan deneysel bir çalışmada yüksek dozlarda bu yapının sepsis süreci içerisinde ölüm riskini oldukça düşürdüğü belirlenmiştir (Zweigner ve ark., 2001; Lamping ve ark., 1998).

2.3.4 Surface markers of circulation leukocytes

Flow sitometre tekniği, sepsisin tanımlanmasında kullanılan bir teşhis yöntemidir. Bu yöntemle nötrofillerin ürettiği CD64 molekülünün değerlendirilmesi gerçekleştirilir. CD64, IgG'nin Fc gamma RI bölgesi için yüksek bir affinite gösterir ve yüksek nötrofil aktivasyonunun belirlenmesinde önemli bir marker olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada neonatal sepsis hastalarında CD64 duyarlılığının %80 ve spesifikliğin ise %79 olduğu rapor edilmiştir (Bhandari ve ark., 2008).

2.3.5 D-dimer

Şiddetli sepsis süreci, disseminated intravascular coagulation (DIC) ve hemostazis durumunun bozulması ile ilişkili olarak ortaya çıkar. D-dimer, fibrinolizis süreci içerisinde fibrinin yıkımlanması sonucu ortaya çıkan bir üründür. Trombosis ile ilişkisinin bilinmesinin yanında septik hastalarda teşhis parametresi olarak kullanılmaktadır. 1990'ların başında septik hastalarda bakteriyemi ile ilişkili D-dimer yapısının ortaya konulmasının önemli bir belirleyici olduğu yayınlanmıştır (Deitcher ve Eisenberg, 1993). Diğer bir çalışmada da sepsisli hastalarda D-dimer markerının yükseldiği doğrulanmıştır (Kinasevitz ve ark., 2004).

2.3.6 Presepsin ve yeni markerlar

Geçen 10 yılda, sCD14-ST olarak yeni bir biomarker keşfedilmiştir ve presepsin olarak adlandırılmıştır (Shozushima ve ark., 2011;Yaegashi ve ark., 2005). CD14, monosit-makrofaj hücrelerinin membran yüzeyleri üzerinde glikopeptit yapısında bir moleküldür. LPS binding protein (LBP) ve lipopolysaccharide (LPS)'nin kompleks yapısı için bir reseptör olarak görev alır. Septik hastalarda presepsin düzeylerinin önemli bir artış gösterdiği bildirilmiştir (Endo ve ark., 2014;Masson ve ark., 2014).

Sepsis ile ilişkili kullanılan diğer biomarker moleküllerin ise TREM-1 ve CD73 olduğu bilinmektedir (Ferat-Osorio ve ark., 2008; Bellingan ve ark., 2014).

2.3.7 Mikrobiyolojik yaklaşım

Dolaşım sistemi infeksiyonlarına neden olan etkenlerin tanımlanması ile antibiyotik duyarlılıklarının hızlı ve doğru teşhisi oldukça önemli görülmektedir. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* ve Enterobacteriaceae gibi yaygın görülen bakterilerin tedavisinde antibiyotik duyarlılık testlerinin ciddi bir etkin rol üstlendiği bilinmektedir (Edmiston ve ark., 2018). Bugün sepsisin teşhisinde geleneksel ve modern teşhis yöntemleri önemli rol oynamaktadır.

Geleneksel mikrobiyolojik teşhis yöntemlerinin uygulanması adına Society of Critical Care Medicine ve the European Society of Intensive Care Medicine's işbirliği ile özet bir taslak oluşturulmuştur. Sepsis ve bakteriyemi şüpheli bir hastadan kan

toplanması ile ampirik tedavi protokolünün koordineli devam ettirilmesi söz konusudur. Toplanan bu kan kültür şişeleri pozitif sinyal verdikten sonra Gram boyama ile başlayan aşamalı bir teşhis yöntemine tabii tutulur. Takip eden günlerde, bakteriyel koloniler identifiye edilir ve antibiyotik duyarlılıkları ortaya konulur. Antibiyotik duyarlılıkları klasik (disk difüzyon) veya otomatize yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir (Reller ve ark., 2009; Surviving Sepsis Campaign, 2018).

Dünyada modern mikrobiyolojik teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi ve sepsise uyarlanması adına birçok adım atılmaktadır. Aşağıdaki yöntemler son yüz yılda sepsisin hızlı ve doğru teşhisi adına geliştirilmiştir.

PCR (Polymerase Chain Reaction), DNA'nın bir segmentinin binlerce kopyasının üretilmesini sağlayan moleküler bir teknolojik yöntemdir. Bu teknik, primer olarak adlandırılan 2 kısa DNA sekansının kullanımını içerir. Hedef DNA segmenti, primerler, serbest nükleotidler, DNA polimeraz enziminin belirli oranlarda karıştırıldığı ve PCR cihazına yerleştirilerek yapılan bir uygulamadır. Bu makinada ilk olarak DNA çift sarmalının açılarak tekli iplikçiklerin olduğu bir aşama gerçekleşir. Takip eden işlemlerde soğuma şekillenir ve tekli DNA iplikçiklerine primerlerin bağlanması sağlanır. En son aşamada, DNA polimeraz enzimi tarafından içerisinde bir eski birde yeni DNA iplikçiklerinden oluşan yeni çift sarmallı DNA molekülü oluşturulur. Her bir DNA molekülü bu siklusun belirli bir tekrarı ile meydana gelir. Sonuçta elimizde milyonlarca DNA kopyamız olur ve bu kopyalardan teşhise gidilir (Edmiston ve ark., 2018).

Fish (Fluorescence In Situ Hybriditation) testi moleküler olarak bakterilerin identifiye edildiği bir yöntemdir. Tür spesifik bakteriyel ribozomal RNA'nın floresan işaretleme problemleri ile tespit edildiği bir yöntemdir. Pozitif dönmüş kan kültür şişelerinden gram boyama yapıldıktan sonra proplar ile kültür muamele edilir. Takiben, patojen ile probun hibridizasyonu gerçekleşir. Hibridizasyon ürünleri floresan mikroskop yardımıyla görüntülenir ve patojen mikroorganizma tanımlanır. Şimdilik bu yöntem mikroorganizmaların identifikasyonunda nadir olarak kullanılmaktadır. Ancak, identifikasyon ve antibiyotik süreci açısından multiplex FISH ile MCA kombinasyonları kullanılmaktadır (Edmiston ve ark., 2018).

MCA, yeni bir teknolojidir. FDA'nın kullanımına 2017 yılından beri izin verdiği bir yöntemdir. Bu yöntem, bakterilerin hızlı bir şekilde identifikasyonunu sağlar ve antibiyotik direnç özelliklerini ortaya çıkarır. FDA sınır değerleri ve CLSI üzerinden geliştirilmiş bir yazılım programı ile mikroorganizmanın MIC özellikleri değerlendirilmektedir (Edmiston ve ark., 2018).

Maldı-Tof Ms, bir mikrobun genetik materyali yoluyla eksprese ettiği proteomlarının analizi temelli identifikasyonunun yapıldığı çok aşamalı bir test tekniğidir. Başlangıçta pozitif kan kültürü tespit elde edilir. Elde edilen kültür, bir plak üzerinde organik bir matrix ile muamele edilir ve takiben kurutulur veya kristalize edilir. Bir lazer ışığı altında daha sonra analite uygulanır, tek yüklü iyonlara sahip bakteriyel proteinlerin parçalanması sağlanır. Bu iyonlar sabit bir potansiyelde bir oda boyunca hızlandırıldıktan sonra, kütle-yük oranına bağlı olarak birbirinden ayrılacaktır. Oda içerisinde yarışan her bir iyon yükü bir analizatör tarafından kontrol edilir ve analiteler içerisinde peptid kütlelerine de parmakizi tanımlaması yapılır. Daha sonra bunlar bakteriyel parmakizi veri tabanında karşılaştırılarak identifikasyon sonlandırılır (Edmiston ve ark., 2018).

Microarray yöntemiyle, pozitif kan kültürlerinden nükleik asit sekanslarının ekstrakte edilmesi temelli bir yöntemdir. Bir microarray üzerinde hedeflenmiş bakteriyel DNA sekansı ile nanopartikül problemler arasında hibridizasyon oluşur. Spesifik sekansların varlığı veya yokluğu microarray otomatik optik belirleyiciler tarafından ortaya konulur (Edmiston ve ark., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi

S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, yoğun bakım ünitelerinde yatan sepsis şüpheli 750 hasta değerlendirildi. 750 hasta, yaş ve cinsiyetlerine göre sınıflandırıldı. Hastalardan periferik venöz damardan alınan 5 ml kan örnekleri aerobik ve anaerobik kan kültür şişelerinde laboratuvarında kabul edildi. Kan kültür şişelerinin dış alanları kontaminasyonu engellemek için %70 alkol ile temizlendi. Kan kültür şişeleri, Bactec/Alert 3D (Biomerieux, USA) cihazında 5 gün boyunca takip edildi. Pozitif kan kültür şişeleri mikrobiyolojik değerlendirmeye alındı. Kan kültür şişelerinden %5 koyun kanlı agar (Acumedia, USA), McConkey Agar (Oxoid, UK) ve Eosin Methylen Blue (EMB, Oxoid, UK) agara ekimler yapıldı. Kültürler, 48 saat 37C'de inkubasyona bırakıldı. Kültürlerin koloni morfolojileri değerlendirildi. Katalaz testi, oksidaz testi ve Gram boyama gibi biyokimyasal testleri yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomerieux, USA) cihazı kullanıldı. CNS, *Staphylococcus aureus*, *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* olduğu tanımlanan bakteriler -20C'de stoklandı.

3.2 Genomik Dna Ekstraksiyonu ve Amplifikasyonu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin DNA ekstraksiyonu yapıldı. -20C'de stoklanmış bakteriler oda sıcaklığında çözdürüldü. Trypton Soy Agara (Acumedia, USA) bakterilerin ekimi yapıldı ve 37C'de 24 saat inkube edildi. Sonra çoklu ilaç direncine sahip *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *S. aureus* suşlarına ait DNA'lar, G-Spin™ Total DNA Extraction kit (IntronBio, Korea) protokolü kullanılarak elde edildi. Bakterilere ait DNA örnekleri -20C'de stoklandı.

Bakterilerin DNA amplifikasyonu Sahebnaşagh ve ark. (2014) ile Poirel ve ark., (2011) yaptıkları çalışma referans alınarak gerçekleştirildi. PCR için 50 µl final solüsyonu olacak şekilde 5 µl kalıp DNA, 200 µM her bir deoksiniükleotid trifosfat (Life

Tecnologies), 1.5 U Taq DNA polymerase (abm, Canada), buffer (20 mM Tris-HCL, 50 mM KCL) ve 3 mM MgCL₂ (Biotools) ayarlandı. *mecA* geni için PCR şartları; 94°C'de 2 dk, 94°C'de 20 sn, 54°C'de 45 sn, 72°C'de 60 sn, 72°C'de 5 dk, 40 siklus olacak şekilde ayarlandı. *bla_{OXA-48}* ve *bla_{IMP}* için PCR şartları; 94°C'de 10 dk, 94°C'de 30 sn, 52°C'de 40 sn, 72°C'de 50 sn, 72°C'de 5 dk, 40 siklus olacak şekilde ayarlandı. Bakterilerin ampikon ürünleri Thermo EC300XL2 elektroforez cihazında 100 Voltta 1 saat boyunca %1.5'lük agaroz jel üzerinde yürütüldü. Bio-Print- ST4 (Vilber Lourmant, France) cihazı kullanılarak ampikonlar görüntüledi. İzole ve identifiye edilen bakterilerin DNA amplifikasyonu Tablo 1'deki referans primerler kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir bakterinin PCR ile antibiyotik direnç identifikasyonu onaylandı.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid dizileri

Gen Bölgesi	Primer Sekansı	Baz Büyüklüğü	Referans
<i>mecA</i>	F: 5'-CCAATTCCACATTGTTTCGGTCATA-3' R: 5'-GTAGAAATGACTGAACGTCCGATAA-3'	310 bp	Sahebnaşagh ve ark. (2014)
<i>bla_{OXA-48}</i>	F: 5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3' R: 5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'	438bp	Poirel ve ark., (2011)
<i>bla_{IMP}</i>	F: 5'-GGAATAGAGTGGCTTAATTCTC-3' R: 5'-GGTTTAATAAAACAACCACC-3'	232bp	Poirel ve ark., (2011)

3.3 Slime Faktör Analizi

Slime faktör üretimini belirlemek için Congo red agar yöntemiyle değerlendirme yapıldı (Mathur ve ark., 2006; Anacarso, 2013). 5% sükröz (50 gr/L) supplementli Brain heart infusion broth (BHI, 37 gr/L) ve Congo red boyasının (0,8 gr/L) karıştırılması ile Congo red agar elde edildi. Congo red agarlara bakterilerin ekimi yapıldı ve 37°C'de 48 saat inkubasyona bırakıldı. Siyah koloni oluşumunun görüldüğü kültürler pozitif olarak kabul edildi. Zayıf slime üreten CNS kolonileri, pembe veya ortası siyah çevresi pembe şeklinde görüldü. Bu kolonilerin üç kez deneyleri tekrar edildi ve sonuç ona göre pozitif veya negatif olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi Sonuçları

Yoğun bakım ünitelerinden alınan kan kültür örneklerinde 750 (375 kadın ve 375 erkek) hastadan 204 Gram pozitif ve 116 Gram negatif bakteri olmak üzere toplam 320 bakteri izole edildi. 375'er kadın ve erkek hastadan sırasıyla 180 (%48) ve 140 (%37,3) bakteri izole edildi. Gram pozitif bakterilerin yapılan tanımlanmasında 53 (%26) *Staphylococcus aureus*, 80 (%39,2) *S. epidermidis*, 46 (%22,5) *S. hominis*, 20 (%9,8) *S. haemolyticus* ve 5 (%2,5) *S. capitis* olduğu ortaya konuldu. İzole edilen Gram negatif bakterilerin dağılımlarının 44 (%37,9) *Klebsiella pneumoniae*, 40 (%34,5) *Acinetobacter baumannii*, 27 (%23,3) *E. coli* ve 5 (%4,3) *P. aeruginosa* olduğu belirlendi. Bakterilerin cinsiyete ve yaşa göre dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Bakteri dağılımlarının yüzde oranları yaş grubu içerisinde değerlendirmeye tabii tutularak belirlendi.

Tablo 2. Sepsisli hastalardan izole edilen bakterilerin cinsiyet ve yaşa göre dağılımları

Bakteri türleri	KADIN/ YAŞ (%)			ERKEK/ YAŞ (%)			P		
	0-18	18-50	50+	0-18	18-50	50+	P ₀₋₁₈	P ₁₈₋₅₀	P ₅₀₊
<i>S. aureus</i>	5 (10,9)	3 (5,9)	11 (13,3)	11 (27,5)	8 (26,7)	15 (21,4)			
<i>S. epidermidis</i>	17 (37)	13 (25,5)	21 (25,3)	6 (15)	5 (16,7)	18 (25,7)			
<i>S. hominis</i>	6 (13)	1 (2)	9 (10,8)	11 (27,5)	5 (16,7)	14 (20)			
<i>S. haemolyticus</i>	8 (17,4)	1 (2)	4 (4,8)	1 (2,5)	2 (6,6)	4 (5,7)			
<i>S. capitis</i>	1 (2,2)	-	1 (1,3)	2 (5)	-	1 (1,4)			
<i>K. pneumoniae</i>	3 (6,5)	10 (19,6)	20 (24)	3 (7,5)	6 (20)	2 (2,8)			
<i>A. baumannii</i>	2 (4,3)	20 (39,2)	10 (12)	4 (10)	1 (3,3)	3 (4,2)			
<i>E. coli</i>	3 (6,5)	3 (5,9)	6 (7,2)	1 (2,5)	3 (10)	11 (15,7)			
<i>P. aeruginosa</i>	1 (2,2)	-	1 (1,3)	1 (2,5)	-	2 (2,8)			
Toplam	46	51	83	40	30	70			

S. aureus'un yaşa ve cinsiyete göre yapılan analizinde en yüksek izolasyon oranının 50+ hasta grubunda olduğu belirlendi. En düşük izolasyon oranının ise 18-50 yaş grubunda görüldüğü tespit edildi. CNS grubu bakterilerde en yüksek izolasyon oranının *S. epidermidis*'e ait olduğu görüldü. *K. pneumoniae* suşları en yüksek oranda 50 yaş üzeri kadın hastalardan izole edilirken en düşük oranda 50 yaş üzeri erkek hastalardan izole edildi. *A. baumannii* suşlarının 18 ile 50 yaş arası kadın hastalardan daha fazla izole edildiği tespit edildi. *E. coli* izolatlarının en yüksek oranda 50 yaş üzeri erkek hastalardan izole edilirken en düşük oranda 0-18 yaş arasındaki erkek hastalardan izole edildiği belirlendi. *P. aeruginosa* suşlarının hem kadın hem de erkek hastalardan en düşük oranda izole edilen tür olduğu görüldü.

Bu çalışmada bakterilerimizin çoklu ilaç direncine sahip olanları antibiyotik direnci yönünden değerlendirmeye alındı (Tablo 3). 53 *S. aureus* suşları içerisinde sadece iki izolatın metisilin direncine sahip olduğu görüldü. CNS izolatları içerisinde hem çoklu ilaç direnci gösteren hem de metisilin direncine sahip herhangi bir bakteri olmadığı tespit edildi. Tanımlanan *K. pneumonia* (44; %37,9) suşları içerisinde çoklu ilaç direnci gösteren izolat sayısının 5 (%11,4) olduğu belirlendi. Bu izolatların hem karbapenem direncine hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu görüldü. *A. baumannii* (40; %34,5) suşları içerisinde çoklu ilaç direnci gösteren izolat sayısının 3 (%7,5) olduğu tespit edildi. Bu izolatların hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip oldukları belirlendi. Sepsis hastalarından izole edilen *E. coli* (27; %23,3) izolatlarından %7,4 (2) oranında *E. coli*'nin çoklu ilaç direnci fenotipi gösterdiği tespit edildi. Bu suşların hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu ortaya konuldu. Sepsisli hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* (5; %4,3) suşlarının yapılan antibiyotik direnç analizi sonucunda sadece 1 (%20) *P. aeruginosa* izolatının çoklu ilaç direnci profiline sahip olduğu belirlendi. Bu izolatın hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu görüldü.

Çoklu ilaç dirençli 2 *S. aureus* izolatının tedavisinde kullanılabilecek en uygun antibiyotiklerin sırasıyla moksifloksasin, linezolid, vankomisin, tigesiklin ve SXT olduğu görüldü. Çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *E.coli* nedenli gelişen sepsisin en iyi kolistin ile tedavi edilebileceği belirlendi. Sepsisli bir kadın

hastadan izole edilen çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* suşunun tedavisinde kolistin, imipenem, amikasin ve gentamisin antibiyotiklerinin kullanılabileceği görüldü.

Tablo 3. Sepsisli hastalardan izole edilen çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin antibiyotik direnç oranları

ANT.	<i>S.aureus</i> (n=2)			ANT.	<i>K. pneumoniae</i> (n=5)			<i>A. baumannii</i> (n=3)			<i>E.coli</i> (n=1)			<i>P. aeruginosa</i> (n=1)		
	R	I	S		R	I	S	R	I	S	R	I	S	R	I	S
Sefoksitin Tarama	2	-	-	Ampisilin	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Benzilpenisilin	2	-	-	Amoksisilin Klavulanik Asit	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Oksasilin	2	-	-	Piperasilin/ Tazobaktam	5	-	-	3	-	-	-	-	1	1	-	-
Gentamisin	1	-	1	Sefazolin	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Siprofloksasin	1	-	1	Sefuroksim	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Levofloksasin	1	-	1	Sefuroksim Aksetil	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Moksifloksasin	-	-	2	Sefoksitin	5	-	-	3	-	-	-	-	1	1	-	-
İndüklenebilir Klindamisin Direnci	2	-	-	Seftazidim	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Eritromisin	2	-	-	Seftriakson	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Klindamisin	2	-	-	Sefepim	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Kinupristin/ Dalfopristin	1	-	1	Ertapenem	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				İmipenem	4	1	-	3	-	-	1	-	-	-	-	1
Linezolid	-	-	2	Meropenem	4	1	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Vankomisin	-	-	2	Amikasin	4	1	-	2	-	1	1	-	-	-	-	1
Tetrasiklin	2	-	-	Gentamisin	3	2	-	3	-	-	1	-	-	-	-	1
Tigesiklin	-	-	2	Siprofloksasin	4	1	-	3	-	-	1	-	-	1	-	-
Nitrofurantoin	1	-	1	Tigesiklin	3	2	-	1	1	1	-	-	1	1	-	-
SXT	-	-	2	Kolistin	-	-	5	-	-	3	-	-	1	-	-	1
				Nitrofurantoin	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				Netilmisin	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				Aztreonam	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				Levofloksasin	2	-	3	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				Tobramisin	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				SXT	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-
				Fosfomisin	1	-	4	3	-	-	1	-	-	1	-	-

4.2. Genomik Dna Ekstraksiyon ve Amplifikasyon Sonuçları

İzole ve tanımladığımız 320 bakterinin 11 tanesi fenotipik olarak çoklu ilaç direnci göstermesinden dolayı moleküler olarak analiz edildi. Fenotipik değerlendirme sonrası gram pozitif bakterilerden 2 MRSA çalışmaya dahil edilerek *mecA* geni taşıyıcılıkları değerlendirildi. Gram negatif bakterilerin fenotipik antibiyotik direncine göre karbapenem ve genişlemiş β -laktam direnci gösteren 5 *K. pneumoniae*, 2 *A. baumannii*, 1 *E. coli* ve 1 *P. aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilerek *bla_{OXA-48}* ile *bla_{IMP}* geni taşıyıcılıkları değerlendirildi. 2 MRSA izolatının *mecA* geni taşıyıcılığı pozitif bulundu. Gram negatif bakterilerimizden sadece 2 *K. pneumoniae* izolatının *bla_{OXA-48}* taşıyıcısı olduğu belirlendi. Sepsise neden olan gram negatif bakterilerimizin hiç birinde *bla_{IMP}* genine rastlanmadı.

4.3. Slime Faktör Analizi Sonuçları

151 CNS suşunun slime faktör pozitifliği Congo red agar ile analiz edildi. Slime faktör pozitifliğinin sırasıyla 80 *S. epidermidis* izolatının 25 (%31,25)'inde, 46 *S. hominis* izolatının 17 (%37)'sinde, 20 *S. haemolyticus* izolatının 4 (%20)'ünde ve 5 *S. capitis* izolatının 1 (%20)'inde olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dolaşım sistemi infeksiyonları, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden ciddi infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (Opota ve ark., 2015). Sepsis yoğun bakım ünitelerinde ölümle ilişkili ikincil infeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Erken teşhis ile birlikte uygun tedavinin ön görülmesi septik hastaların prognozunu iyileştirir. Ayrıca dolaşım sistemi infeksiyonlu hastalarda, antibiyotik seçiminin hemen değerlendirilmesi ve uygulanması gelişebilecek salgınların önüne geçmek adına da oldukça önemlidir (Lehmann ve ark., 2009). Tıp uygulamalarında ilerleme sağlanmasına rağmen sepsisli hastalarda ölüm oranlarında herhangi bir gerileme görülmemektedir. Bu durum hem insan kaybı hem de yüksek sağlık harcamalarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Garnacho-Montero ve ark., 2003). Hastayı tanımlamak, hastalık etkeni, mikrobiyolojik değerlendirme ve tedavi süreçlerinin yoğun bakım ünitelerinde prognozu oldukça iyileştirdiği bildirilmiştir (Alberti ve ark., 2002). Acil servisler, infeksiyonlu hastaların başlangıç değerlendirmesi ve yönetiminin yapıldığı en sık ziyaret edilen alanlardır. Bu servisleri tahmini olarak yıllık 3,5 milyondan fazla insanın ziyaret ettiği bildirilmektedir (Pitts ve ark., 2008). Toplum kaynaklı sepsisler sağlık merkezlerinde önemli bir bakım hizmeti yükünü de beraberinde getirmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sepsisin yarattığı yükün yıllık olarak yaklaşık %8,7 arttığı tahmin edilmiştir (Martin ve ark., 2003). Ziyaretçi hastaların birçoğunun (1000 hastada %3) şiddetli sepsis sürecinde olduğu rapor edilmiştir (Angus ve ark., 2001).

Sepsis, neonatal ölümlerin en yaygın sebebidir ve gelişmiş ülkelerde bebek ölümlerinin %30 ile %50'sinden sorumludur (Bang ve ark., 1999; Stoll, 1997). Sepsis ile ilişkili ölüm oranlarından azaltılmasında zamanında tanımlama, uygun antibiyotik kullanımı ve ciddi bir bakım ile engellenebilir. Natonal Neonatal Perinatal Database (NNPD, 2002-3)'den alınan bilgilere göre sepsisli bebek oranı 1000'de %30 oranındadır. Hindistan'da 18 bebek yoğun bakım ünitesinin yapılan karşılaştırmasında bebek ölümlerinin tamamının %19'una katkı sağlayan sepsisin, en yaygın görülen sebep olduğu tanımlanmıştır (National Neonatology Forum, 2003). Neonatal sepsis, yaşamın ilk ayında (bakteriyeminin eşlik ettiği veya etmediği) infeksiyon bulgularının veya semptomlarının olduğu klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Yeni doğanlarda sepsis, menenjit, pnömoni, artrit, osteomyelitis ve üriner sistem infeksiyonlarını

kapsayan bir durum görülebilir. Konjunktivitis ve oral pamukçuk gibi yüzeysel enfeksiyonlar yeni doğan sepsisi ile genellikle ilişkilendirilmez. İntramural doğumlar ile ilişkili olarak en yaygın görülen sepsis etkenleri sırasıyla *K. pneumoniae* (%32,5) ve *S. aureus* (%13,6) olarak tespit edilmiştir. Extramural (toplum inde ve diğer hastanelerde) neonatal sepsislerde en yaygın etkenler sırasıyla *K. pneumoniae* (%27), *S.aureus* (%15) ve *Pseudomonas* (%13) olarak rapor edilmiştir (Verma ve ark., 2015).

Society of Critical Care Medicine ve the European Society of Intensive Care Medicine's işbirliği ile özet bir taslak oluşturulmuştur. Sepsis ve bakteriyemi şüpheli bir hastadan kan toplanması ile ampirik tedavi protokolünün koordineli devam ettirilmesi söz konusudur. Toplanan bu kan kültür şişeleri pozitif sinyal verdikten sonra Gram boyama ile başlayan aşamalı bir teşhis yöntemine tabii tutulur. Takip eden günlerde, bakteriyel koloniler identifiye edilir ve antibiyotik duyarlılıkları ortaya konulur. Antibiyotik duyarlılıkları klasik (disk difüzyon) veya otomotize yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilir (Reller ve ark., 2009; Surviving Sepsis Campaign, 2018). Yaptığımız çalışmada, konvansiyonel ve ileri teknolojik yöntemler kullanıldı. Konvansiyonel yöntemler içerisinde sırasıyla kan kültürü, besiyeri ve biyokimyasal testler uygulama. İleri düzey yöntemler içerisinde bakterilerin antibiyotik direnç özelliklerini belirlemeye yönelik olarak Vitek 2 ve PCR yöntemleri kullanıldı. Çalışmalar boyunca kullanılan yöntemlerin tamamının teşhiste önemli kolaylıklar sağladığı görüldü.

Koagülaz Negatif *Staphylococcus* (CNS), insanların normal mukoza ve deri floralarında bulunurlar. Yıllardan beri CNS, gerçek klinik patojen olarak değil kontaminantlar olarak değerlendirilmiştir (May ve ark., 2014). Son zamanlarda CNS, hastane enfeksiyonları etkenleri içerisinde yerini almıştır (Koksal ve ark., 2009). Özellikle CNS, immun yetmezlik hastalarında (Pietta ve Verschraegen, 2009; Ahlstrand ve ark., 2012) ve erken doğan bebeklerde (Otto, 2012; Schuster ve ark., 2018) enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Amerika birleşik devletlerinde bütün neonatal bakteriyemilerin %33'den CNS patojenleri sorumlu olduğu bildirilmiştir (May ve ark., 2014). CNS'ların neden olduğu enfeksiyonlar, medikal teknolojinin ve ilaç sektörünün gelişmesine rağmen hastane ve toplumda önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Zamanla CNS'lar septisemi ve nozokomiyal enfeksiyonlarda rol oynayan önemli bakteriyel etkenler olarak karşımıza çıkmıştır. Özellikle, immun yetmezliği veya

kanser gibi hastalığı olan kişilerde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir (Koksal ve ark., 2009). Bu bakterilerin, antibiyotik stresine karşı geliştirdikleri hızlı adaptasyon endişelerin artmasına neden olmuştur (Livermore, 2000). 1993 ile 2009 arasında hastanede yatan hastalarda sepsis görülme oranının yaklaşık %153 oranında arttığı belirlenmiştir (Elixhauser ve ark., 2017). Ayrıca, sepsisli hastalarda tek başına yıllık tedavi masraflarının yaklaşık 20 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir (Torio ve Andrews, 2017; Elixhauser ve ark., 2017). Klinik değerlendirmede, CNS kaynaklı enfeksiyonların *S.aureus* kaynaklı enfeksiyonlardan farklılık gösterdiği belirlenmiştir. CNS'lerin, prostetik kalp kapağı taşıyanlar, katater uygulanmış hastalar, hemodiyaliz ve kortikosteroid tedavisi alan hastalarda daha yaygın görüldüğü ortaya konulmuştur (Le ve ark., 2012). CNS bakteriyemilerinin meydana gelişinde diğer predispoze faktörlerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve parenteral beslenme, yanık ve kanser hastalığına sahip olmak, medikal personelin enfeksiyon kontrol uygulamaları ve el yıkama alışkanlığına bağlılıkları şeklinde sıralanabilir (Koksal ve ark., 2009). CNS patojenlerinden *S. epidermidis*'in insan mukoza ve derisinde en çok kolonize olan tür olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *S. epidermidis*, katater ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonlarının en yaygın sebebidir (Otto, 2013). Dolaşım sistemi enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında patojen bakterinin tanımlanmasının ve antibiyotik duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru yapılmasının önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Edmiston ve ark., 2018). CNS enfeksiyonları ile ilgili identifikasyon çalışmalarında farklı sağlık merkezlerinden sonuçlar bildirilmiştir (Koksal ve ark., 2009; May ve ark., 2014). 1999 ile 2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada 200 CNS izole edildiği ve en yüksek oranda izole edilen türün *S. epidermidis* olduğu rapor edilmiştir (Koksal ve ark., 2009). May ve ark.'nın (2014) 1999 ile 2012 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada, kan kültürlerinden 540.000'nin üzerinde CNS izole ettiklerini ve bunların 80.000'nin *S. epidermidis* olduğunu bildirilmişlerdir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise kan kültür örneklerinden 25 stafilokok izolasyonu yapıldığı bildirilmiştir. En yüksek oranda *S. haemolyticus* olduğu ortaya konulmuştur (Pereira ve ark., 2010). Bu çalışmada, sepsisli hastalardan en yüksek oranda izole edilen bakterinin *S. epidermidis* (%39,2; 80) olduğu belirlendi. *S. epidermidis* kaynaklı septisemi görülme oranının en yüksek 50 yaş üzeri kadın hastalarda olduğu belirlendi. *S. epiderimidis*'in en düşük oranda 18-50 yaş grubu kadın hastalarda enfeksiyona neden

olduğu tespit edildi. Hastalarımızda, *S. haemolyticus*'un sepsise neden olan CNS grubu bakteriler içerisinde üçüncü neden olduğu ortaya konuldu. Bu bakteriden kaynaklı en yüksek sepsis görülme durumunun 0-18 yaş grubu kadın hastalarda olduğu görüldü. *S. capitis*'in sepsise neden olan gram pozitif bakteriler içerisinde en düşük orana sahip olduğu belirlendi. Bölgemizde bu etkenden kaynaklı gelişen sepsisin 0-18 ile 50 yaş üzeri gruplarda görüldüğü tespit edildi.

CNS infeksiyonlarında en yaygın kullanılan antibiyotik glikopeptit'lerdir. Ancak son dönemlerde bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarının artması endişe verici olmaktadır (Pietta ve Verschraegen, 2009). Hastane ilişkili *S. epidermidis* suşlarının methisiline, aminoglikozidlere ve makrolidlere direnç oranları yaklaşık %90'nın üzerine çıktığı bildirilmiştir (May ve ark., 2014). Ayrıca, linezolid direncinin görülme sıklığının daha düşük olduğu görülmüştür (Dikema ve ark., 2001; Rogers ve ark., 2009). Klinik öneme sahip CNS'lerin neden olduğu hastane infeksiyonlarında ilaç direncinin artmasına rağmen infeksiyonlardan direncin yeterince rapor edilmediği görülmüştür. İlk sörveyans bilgileri neredeyse 20 yıl öncesine aittir (Edmond ve ark., 1999). Methisiline dirençli CNS (MR-CNS)'lerin, hastalardan izole edilme oranlarında gittikçe artan bir durum söz konusudur. Bu bakterilerin özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklere direnç kazanması da endişeleri artırmaktadır (Koksal ve ark., 2009; Schuster ve ark., 2018). MR-CNS içerisinde en sık izole edilen etkenin *S. epidermidis* olduğu görülmüştür (Becker ve ark., 2014; Schuster ve ark., 2018). Antibakteriyel tedavide önemli gelişmeler olmasına rağmen MR-CNS infeksiyonlarının tedavisinde ciddi problemlerle karşılaşmaktadır (Koksal ve ark., 2009). Antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda CNS bakterilerinin farklı antibiyotiklere direnç gösterdiği rapor edilmiştir (Al-Mazroea, 2009; May ve ark., 2014). 2009 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada metisiline dirençli ve duyarlı 200 CNS izolatının sırasıyla gentamisin %90 ve %17, eritromisin %80 ve %37, klindamisin %72 ve %18, trimetoprim-sulfametoksazol %68 ve %38, siprofloksasin %67 ve %23, tetrasiklin %60 ve %45, kloramfenikol %56 and %13 ile fusidik asit %25 ve %15 oranlarında direnç gösterdiği bildirilmiştir. 200 izolatın tamamının vankomisin ve teikoplanin duyarlı oldukları ortaya konulmuştur (Koksal ve ark., 2009). Pereira ve ark.'nın (2010) Brazilyada yaptıkları bir çalışmada, kan kültüründen izole edilen 15 CNS'nin hem oksasiline dirençli olduğunu hem de *mecA* geni taşıdığını belirlemişlerdir. Ohud hastanesinde yapılan bir çalışmada CNS

izolatlarının %24,1'nin oksasilin dirençli olduğu bildirilmiştir. Diğer antibiyotiklere ise sırasıyla penisilin (%99,24), ampisilin (%98,87), eritromisin (%90,9), co-trimoksazol (%84,2), sefalotin ile gentamisin (%79,7), amoksisilin-klavulanik asit (%72,2) ve klindamisin (%59,4) direnç olduğu ortaya konulmuştur. Tüm izolatların vankomisine dirençli olduğu rapor edilmiştir (Al-Mazroea, 2009). May ve ark. (2014)'ü 1999 ile 2012 yılları arasında kan kültürlerinden izole ettikleri *S. epidermidis* izolatlarının siprofloksasin ve klindamisin dirençlerinin sırasıyla %58'den %68,4'e ve %43,4'den %48,5'e yükseldiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca 1999 ile 2005 yılları arasında levofloksasin direncinin %57,1'den %78,6'ya hızlı bir yükselme gösterdiğini tespit etmişlerdir. 2012 yılında ise bu direncin oranının %68,1'e gerilediğini bildirmişlerdir. İtalyada yapılan bir çalışmada kan kültür örneklerinden 166 CNS izole edilmiştir. Bunların antibiyotik duyarlılık oranlarının sırasıyla oksasilin için %15,7 (26), vankomisin için %98,8 (164) ve Teicoplanin için %90,4 (150) olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada teste alınan bakteri sayısına göre duyarlılık oranları linezolid için %99,3 (155/156) ve daptomisin için %98,9 (97/98) olarak belirlenmiştir (Trecarichi ve ark., 2015). Çalışmamızda sepsisli hastalardan izole edilen CNS suşlarının antibiyotiklere direnç oranının oldukça düşük olduğu görüldü. Sepsisli kadın ve erkek hastalardan izole edilen CNS suşlarının metisilin, vankomisin ve çoklu ilaç direnci profiline sahip olmadığı görüldü. Hastaların doğru seçilecek bir antibiyotikle oluşturulacak tedavi protokolü ile prognozlarının iyileştirilebileceği görüldü.

CNS türlerinde, virülens faktörlerin değerlendirilmesi ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır (Koksal ve ark., 2009; Anacarso ve ark., 2013). CNS infeksiyonlarının patogenezesinde rol oynayan slime faktör üretimi ile diğer virülens faktörlerin arasındaki ilişkinin vurgulanması oldukça önem arz etmektedir (Koksal ve ark., 2009; Anacarso ve ark., 2013). CNS türleri, mukopolisakkarit yapısına sahip ve hücre yüzeyinde bulunan slime faktör aracılığıyla medikal aletler ile yüzeylere yapışabilmektedir (Koksal ve ark., 2009; Anacarso ve ark., 2013). Bu bakteriler, sahip oldukları slime faktör aracılığıyla antibiyotiklerden, fagositozdan ve kemotaksis'den korunabilmektedirler (Mandel ve ark., 2000; Mayhall, 2004). Slime üretiminin, antibiyotiklere karşı direnç kazanmada da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Anacarso ve ark., 2013). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 200 CNS izolatının 86 tanesinin slime faktör pozitif olduğu ortaya konulmuştur. Türlelere göre slime faktör

pozitifliğinin sırayla *S. epidermidis* %71, *S. haemolyticus* %35, *S. hominis* %26, *S. lugdunensis* %22, *S. xylosus* %10, *S. capitis* %7 oranında olduğu bildirilmiştir (Koksal ve ark., 2009). Benzer şekilde bazı çalışmalarda da *S. epidermidis*'in yüksek düzeyde slime faktör pozitif olduğu rapor edilmiştir (Ertek ve ark., 2002; Bartoszewicz ve ark., 2003). Deighton ve ark., *S. saprophyticus* izolatlarının slime üretiminin %50 oranında olduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci ve slime faktör üretimi arasında bir bağlantı olduğu fakat mekanizması ile ilgili net bir bilgi olmadığı görülmüştür (Sakarya ve ark., 2004; Malm ve ark., 2005; Koksal ve ark., 2009). Bu çalışmada, izole edilen 151 CNS suşunun slime faktör pozitif olma durumları araştırıldı. Slime faktör pozitifliğinin sırasıyla 80 *S. epidermidis* izolatının 25 (%31,25)'inde, 46 *S. hominis* izolatının 17 (%37)'sinde, 20 *S. haemolyticus* izolatının 4 (%20)'ünde ve 5 *S. capitis* izolatının 1 (%20)'inde olduğu tespit edildi. *S. epidermidis* ve *S. hominis* izolatlarında slime faktör pozitifliği daha yüksek bulundu. Ancak slime faktör pozitif olan suşların antibiyotik direnç oranları yüksek görülmedi. Tanımladığımız slime faktör pozitif CNS izolatlarının zamanla antibiyotiklere direnç kazanmasının muhtemel bir risk olduğu görüldü.

Dünyada, *S. aureus* dolaşım sistemi infeksiyonlarında en yaygın görülen patojenlerden biridir (Deasy ve ark., 2019; de Kraker ve ark., 2014). Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), duyarlı suşlarına göre daha dirençli dolaşım sistemi infeksiyonlarına neden olurlar ve mortalite oranları daha yüksektir (Chong ve ark., 2013); Kaasch ve ark., 2014). Bazı çalışmalarda ise Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) dolaşım sistemi infeksiyonlarında mortalite oranı daha fazla bildirilmiştir (Seas ve ark., 2017; Tom ve ark., 2014). İrlanda hastanelerinden yıllık olarak (2006-2016) bildirilen dolaşım sistemi infeksiyonlarında en yaygın görülen etkenin yaklaşık olarak %19-32 oranında *S. aureus* olduğu bildirilmiştir. Dolaşım sistemi infeksiyonuna neden olan *S. aureus* suşları arasında MRSA görülme oranı 2006 yılında %41.9 iken 2016 yılında %14.7 oranına gerilediği bildirilmiştir (Deasy ve ark., 2019). Türkiye'nin İzmir kentinde 80 hastada yapılan kan kültür çalışmasında *Staphylococcus* spp. türlerinin metisilin direnci pozitifliği araştırılmıştır. 1 (%2) *S. aureus* ve 1 (%2) CNS metisilin direncine sahip olduklarını rapor etmişlerdir (Yeşilbağ ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda, sepsis hastalarında gram pozitif bakterilerin etkinliği oldukça yüksek bulundu. Erkek ve kadın hastalarımızdan izole edilen *S. aureus* oranının %26 (53) olduğu belirlendi. Erkek

hastalarda, *S. aureus* nedenli sepsis görülme sıklığının kadın hastalara göre yüksek olduğu görüldü. En yüksek izolasyon oranının 50 yaş üzeri erkek hasta grubunda olduğu belirlendi. En düşük izolasyon oranının ise 18 yaşından küçük kadın hastalarda olduğu ortaya konuldu. Bölgemizde, *S. aureus* nedenli sepsis etkinliğinin tüm yaş gruplarında görülebileceği tespit edildi. Fakat erkek hastalarımızın bu etken kaynaklı sepsise daha yatkın olduğu ortaya konuldu. Vitek 2 cihazı ile yapılan antibiyotik direnci değerlendirmesinde 2 MRSA izolatının yüksek direnç profiline sahip olduğu görüldü. MRSA izolatlarının *mecA* geni taşıyıcılığı PCR ile pozitif bulundu. Sepsis hastalarında kullanılacak tedavi protokolünün MRSA risk faktörleri ortaya konularak yapılması gerektiği önemli görüldü.

K. pneumoniae, hastane salgınlarıyla ilişkili ve toplum kaynaklı infeksiyonlarda hipervirulent suşlarının olduğu önemli bir Gram negatif bakteridir (Holt ve ark., 2015). *K. pneumoniae*, hastanelerde önemli sepsis (özellikle bebeklerde) etkeni olarak rol oynamaktadır (Jones, 2010; Jarvis ve ark., 1985). Bu bakteri sağlıklı bireylerde semptom göstermeksizin bağırsak yolunda, deride, burunda ve boğazda taşınabilir (Podschun ve Ullmann, 1998; Brisse ve ark., 2006). Hospitalize edilmiş hastalarda pnömoni, yara, yumuşak doku veya üriner sistem infeksiyonlarına neden olur. *K. pneumoniae* karaciğer apseleri, pnömoni ve menenjit gibi hastalık şekilleri ile toplum kaynaklı infeksiyonlarda da görev alır (Podschun ve Ullmann, 1998; Shon ve ark., 2013). Çoklu ilaç direnci gösteren (MDR) *K. pneumoniae* izolatlarının klinik ve hastane çevresinde lokalize olması endişeleri artırmaktadır (Froozeh ve ark., 2019). Bu çalışmada, *K. pneumoniae* kaynaklı sepsislerin 50 yaş ve üzeri kadınlarda daha çok görüldüğü ortaya konuldu. Sepsisli hastalardan izole edilen 5 *K. pneumoniae* suşunun karbapenem, genişlemiş β -laktam ve çoklu ilaç direnci gösterdiği belirlendi. İki hastadan izole edilen *bla_{OXA-48}* geni pozitif bulundu. Hastanede, çoklu ilaç direnci görülen *K. pneumoniae* suşlarının kolonizasyonu ile hastalarda ciddi sorunlar ortaya çıkabileceği görüşüne varıldı.

A. baumannii, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına yatkınlığın olduğu bölgelerde multi-drug resistans (MDR), extreme-drug resistance (XDR) VE pan-drug resistance (PDR) *A. baumannii* suşlarına dönüşebilmektedir (Gordon ve Wareham, 2010; Peleg ve ark., 2008). Yüksek dirençli *A. baumannii* tedavi seçeneklerinin sınırlı

olmasından kaynaklı klinik uygulamada ciddi sorunlar ortaya çıkarmaktadır (Kim ve ark., 2014). XDR *A. baumannii* genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere, karbapenemlere, beta-laktamaz inhibitörlü penisilinlere, tetrasiklinlere ve floroquinolonlara en az birine direnç göstermektedir (Magiorakos ve ark., 2012). Özellikle hastane yoğun bakım üniteleri izole edilen *A. baumannii* suşları β -laktamlara, aminoglikozidlere, floroquinolonlara ve karbapenemlere yüksek direnç gösterdiği bildirilmiştir (Gales ve ark., 2001; Bassetti ve ark., 2008). 2002 yılında İbni Sina Hastanesinde yapılan bir çalışmada *A. baumannii* (277) izolatlarının en yüksek antibiyotikduyarlılığını sırasıyla netilmisin (%31,2) ve sefoperazon- sulbaktam (%44,6) olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada imipenem direncinin %74 olduğunu bildirmiştir. B-laktamaz direncinin ise %80'den fazla olduğunu ortaya konulmuştur (Akan, 2003). Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 402 *A. baumannii* suşunun en yüksek antibiyotik direncini aztreonam (%84,6)'a gösterirken en düşük antibiyotik direncini %20,9 ile amikasine gösterdiği rapor edilmiştir. Bu izolatların karbapenemlere direnç oranının %30 ile %40 arasında değiştiği bildirilmiştir (Gazi ve ark., 2005). Ispartada yapılan bir çalışmada kan örneklerinden 34 *A. baumannii* izole edildiği bildirilmiştir. Bu izolatların yapılan antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmesi sonucu en yüksek duyarlılığı Tobramisine (122, %94,6) ve en düşük duyarlılığı Siprofloksasine (9, %7) gösterdiği ortaya konulmuştur. İmipenem ve meropenem duyarlılıklarının sırasıyla %66,7 ve %50,4 olduğu belirlenmiştir (Çetin ve ark., 2006). 2014 yılında İzmir'de yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden (kan örneklerinden 14 *A. baumannii* izolatı) 65 *A. baumannii* izole edildiği bildirilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 cihazında tanımlanmıştır. İzolatların tamamının sırasıyla Siprofloksasin, İmipenem, Sefepim, Ampisilin-sulbaktam ve Trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiklerine direnç gösterdiği ortaya konulmuştur. 65 *A. baumannii* izolatının en düşük direnci kolistine gösterdiği rapor edilmiştir (Eraç ve ark., 2014). Gözütok ve ark. (2013)'nin yaptıkları çalışmada 63 (%39)'ü kan örneklerinden olmak üzere klinik örneklerden 161 (%100) *A. baumannii* izole ettiklerini bildirmişlerdir. 161 *A. baumannii* izolatının birçok antibiyotiğe (Sefalosporinler, karbapenmler, β -laktamaz inhibitörlü antibiyotikler ve kinolonlar) %90 gibi yüksek bir oranda direnç gösterdiğini ortaya koymuşlardır. İzolatlarının tedavisinde en iyi tavsiye edilecek antibiyotiğin kolistin olduğu rapor edilmiştir. 2011 ile 2012 yılları arasında Adana'da yapılan bir

çalışmada çoklu ilaç direnci gösteren 50 klinik *A. baumannii* izolatının (12, %24 kan örneklerinden) antibiyotik direnç özellikleri disk difüzyon, sıvı mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleri kullanılarak ortaya konulmuştur. İzolatların, imipenem ve meropen direnç oranlarının sırasıyla %92 ve %96 olduğu bildirilmiştir. Amikasin duyarlılığının %14 (7) oranında olduğu rapor edilmiştir (Evren ve ark., 2013). Kurtoğlu ve ark. (2011)'nin Konya'da yaptıkları çalışmada 173 erkek (%54) ve 149 kadın (%46) olmak üzere toplam 322 *A. baumannii* izole edildiği bildirilmiştir. En yüksek antibiyotik duyarlılığının sırasıyla %95 kolistin, %84 tigesiklin ve %72 sefoperazon-sulbaktam olduğu rapor edilmiştir. Karbapenem dirençlerinin %70 ile %71 arasında değiştiği tanımlanmıştır. Tetrasiklin duyarlılığının %28 olduğu bildirilmiştir. Sxt ve amikasin direnç oranlarının sırasıyla %52 ve %67 olduğu görülmüştür. Yaptığımız bu çalışmada, *A. baumannii* suşlarının 18 ile 50 yaş arası kadın hastalardan daha fazla izole edildiği tespit edildi. Vitek 2 cihazı ile yapılan antibiyotik direnç analizinde 3 *A. baumannii* suşunun karbapenem, genişlemiş β -laktam ve çoklu ilaç direnci profiline sahip olduğu görüldü. Çoklu ilaç direnci gösteren bu izolatların en yüksek duyarlılığı kolistine gösterdiği belirlendi. Hastanede kontaminasyon ve hastaya bulaş olmaması için hizmet içi eğitim programlarının artırılmasının önemli olduğu sonucuna varıldı.

P. aeruginosa hastane infeksiyonlarında önemli rol oynayan etkenlerin başında gelmektedir (Dündar ve Tamer, 2009; Sevinç ve ark., 2007). Hastane enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir sorun olarak tanımlanmaktadır ve *P. aeruginosa* ile ilişkili hastane infeksiyon oranları %10 ile %25 arasında değiştiği bildirilmiştir (Aslan ve ark., 2018). Bu bakteri ile ilişkili olarak hastalarda pyojenik apseler, yara infeksiyonları (özellikle yanıklar), septisemi, pnömoni, ektima gangrenoza, otitis, menenjit, septik artrit, üriner sistem infeksiyonları ve osteomyelitis görülebilir (Öztürk ve ark., 2011; Örmən ve ark., 2007). *P. aeruginosa* hem doğal hem de kazanılmış antibiyotik direnci mekanizmalarına sahip olması ile oldukça dikkat çeken bir bakteridir (Yalçın, 2000; Günseren ve ark., 1999). Gelişen bu dirençlerden kaynaklı *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisi oldukça sınırlanmaktadır. *P. aeruginosa* tarafından meydana gelen infeksiyonun tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotik, antipsödomonal β -laktam, aminoglikozid ve quinolone kombinasyonu kullanımı gelişebilecek çoklu antibiyotik dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyebilecektir (Pier ve ark., 2005).

1995 ile 1999 yılları arasında izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında en yüksek direncin seftazidim ve imipenem olduğu bildirilmiştir (Cesur ve ark., 2002). 2000 ile 2004 yılları arasında yapılan diğer bir çalışmada ise *P. aeruginosa* suşlarında aztreonam, seftazidim ve piperasilin-tazobaktam direncinin arttığı belirlenmişken amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem direncinin azaldığı rapor edilmiştir (Pullukçu ve ark., 2006). Allegrazi ve ark. (2002), yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda *P. aeruginosa* infeksiyonlarına karşı kullanılan ampirik tedavi yönteminde imipenem direncinin artmasına bağlı olarak artık piperasilin-tazobaktam tedavisinin uygulandığını bildirmişlerdir. 2005 ile 2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise piperasilin, piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam direncinin yıllara göre önemli düzeyde arttığı ve ampirik tedavide kullanılırken dikkatli olunması gerektiği üzerinde durulmuştur. Ayrıca, gentamisin ve tobramisin direncinin oldukça düştüğünü rapor edilmiştir. Bu durumun ampirik tedavide kullanılan antibiyotik kombinasyonunda daha fazla oranda amikasinin tercih edilmesinin etkili olduğu tahmin edilmiştir (Dündar ve Tamer, 2009). 2009 ile 2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen 120 *P. aeruginosa* suşlarının yaşa ve cinsiyete göre yapılan dağılımında 76 (%63,3) erkek ve 44 (%36,7) kadın olduğu bildirilmiştir. Hastaların yaş ortalamalarının 51 olduğu rapor edilmiştir (Dantas ve ark., 2014). Amerikada yapılan bir çalışmada dolaşım sistemi infeksiyonu geçiren hastaların kan kültürlerinden 596 *P. aeruginosa* izole edildiği ve hastaların 305'nin çalışmaya dahil edildiği rapor edilmiştir. Hayatta kalan 241 hastanın 134 (%55,6)'ünün erkek ve 107 (%44,4)'sinin kadın olduğu bildirilmiştir. Ölen 64 hastanın 39 (%60,9)'unun erkek ve 25 (%30,1)'inin kadın olduğu ortaya konulmuştur (Micek ve ark., 2005).

Yoğun bakım ünitesinde 80 hastada (46 (%57,5)'sı erkek; 34 (%42,5)'ü kadın) 23 ile 90 yaş aralığında hastalardan kan örnekleri toplanmıştır ve hastane infeksiyonları yönünden değerlendirilmiştir. Hastaların sadece 52 (%65)'sinde hastane infeksiyonu tanımlaması yapılmıştır. Hastalarda en yaygın etkenlerin sırasıyla *K. pneumoniae* (%23,5; 12), *P. aeruginosa* (%19,6; 10), *Acinetobacter* spp (%15,6; 8) ve *E. coli* (%13,7; 7) oranında olduğu bildirilmiştir. ESBL direncinin sırasıyla *K. pneumoniae* suşlarında %91,6 ve *E. coli* suşlarında %47 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Karbapenem direncinin izolatlar arasında *Acinetobacter* spp %100, *P. aeruginosa* %60, *K. pneumoniae* %33,3 ve *E. coli* %4 şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (Yeşilbağ ve ark.,

2015). Brezilya’da yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında Metallo β-laktamaz genleri (*bla_{SPM-1}* ve *bla_{VIM-1}*) varlığı araştırılmıştır. Bakteriyemili hastalardan izole edilen 120 *P. aeruginosa* suşunun %45,8 (36)’inin karbapenem dirençli olduğunu bildirmişlerdir. PCR ile yapılan MBL gen analizinde sırasıyla %57 *bla_{SPM-1}* ve %43 *bla_{VIM-1}* oranlarında pozitif olduğu ortaya konulmuştur (Dantas ve ark., 2014). Türkiye’de 2007 yılında yapılan bir çalışmada 10 *P. aeruginosa* izolatının %90 *bla_{IMP-1}* ve %10 *bla_{VIM-1}* oranlarında genler yönünden pozitif olduğu rapor edilmiştir (Özgümüş ve ark., 2007). Dolaşım sistemi infeksiyonu görülen 26 hastadan izole edilen seftazidim dirençli *P. aeruginosa* PER-1 geni taşıyıcılığı yönünden değerlendirilmiştir. 9 *P. aeruginosa* izolatının PER-1 (ESBL pozitif) geni taşıyıcısı olduğu ortaya konulmuştur (Endimiani ve ark., 2006).

Bu çalışmada, Van Eğitim ve araştırma hastanesinde sepsisli hastalarda *P. aeruginosa* (5, %4,3) varlığının diğer Gram negatif bakterilere oranla daha düşük oranda görüldüğü belirlendi. *P. aeruginosa* suşlarının 0-18 ile 50+ hem kadın hem de erkek hastalardan en düşük oranda izole edilen tür olduğu görüldü. Antibiyotik direnç değerlendirmesi sonucunda sadece 1 *P. aeruginosa* izolatının karbapenem, genişlemiş β-laktam ve çoklu ilaç direnci profiline sahip olduğu görüldü. Hastalık etkeni olarak *P. aeruginosa* suşlarının etkinliğinin bu kadar düşük olmasının nedeninin coğrafi koşullar, popülasyon yatkınlığı, hastanede kolonizasyon oranı ve sağlık personeli taşıyıcılığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Dünyada son yıllarda antibiyotiklere direnç oldukça endişe yaratır seviyelere ulaşmıştır ve özellikle bakteriyemi ile ilişkili *E. coli*’den kaynaklı ülke ekonomisindeki yükün arttığı görülmüştür (Mosavie ve ark., 2019). *E. coli* toplum ve hastane kaynaklı bakteriyemiler de en yaygın görülen patojenlerden biridir. Etkili antibiyotik kullanımının uygulanmadığı durumlarda ölüm oranlarının %40’ın üzerine çıkabileceği bildirilmiştir (Kollef ve ark., 2011; de Kraker ve ark., 2011). 2004 ve 2008 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmalarında bakteriyemiye neden olan *E. coli* oranının yaklaşık %33 oranında arttığı rapor edilmiştir. 2008 yılında, 70 yaş üzeri hastaların üçte birinde ve tüm bakteriyemilerin %20’sinden fazlasında *E. coli* tanımlaması yapıldığı ortaya konulmuştur (Wilson ve ark., 2011). Avrupa’da çoklu ilaç dirençli *E. coli* endişe verici düzeylere ulaşmıştır. *E. coli* suşlarının üçüncü kuşak

sefalosporinlere, aminoglikozitlere ve florokinolonlara karşı gösterdiği direncin arttığı tespit edilmiştir. Özellikle invaziv *E. coli* raporlamalarının %70 oranında arttığı görülmüştür (Gagliotti ve ark., 2011).Çin’de yapılan bir çalışmada, neonatal sepsise neden olan *E. coli* suşlarının 2002 ile 2008 ve 2012 ile 2018 yılları arasında izolasyon oranları ile antibiyotik direnç durumlarının değişimi araştırılmıştır. *E. coli* izolatlarının üçüncü kuşak sefalosporinlere gösterdikleri direnç oranının %14,3’den %46,7’ye yükseldiği bildirilmiştir. Bu orana paralel olarak ESBL direncinin %13,3’den %46,2’ye artış gösterdiği rapor edilmiştir. Ampisilin ve Siprofloksasin dirençlerinin sırasıyla %50 ve %9,5 iken %73,1 ve %38,5’e yükseldiği ortaya konulmuştur. *E. coli* izolatları içerisinde gentamisin direncinde (2002-2008’de %23,8; 2012-2018’de %26,9) yıllar içerisinde herhangi bir oran değişikliğinin olmadığı rapor edilmiştir (Zhu ve ark., 2019). Ma ve ark. (2017)’nin 2012 ile 2015 yılları arasında yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 39 ve %51’i kadın olan bakteriyemili hastalardan 5223 kan kültürü toplanmıştır. Bunların 553 önemli mikroorganizmaların izolasyonunu yaptıklarını ve en yüksek oranda *E. coli*’nin sepsise neden olan etken olduğunu bildirmişlerdir. 113 *E. coli* izolatının 70 (%61,9)’inin ESBL ürettiği bildirilmiştir. Karbapenem direncinin %6 (10) oranında olduğu rapor edilmiştir. Amikasin ve piperasilin-tazobaktam duyarlılığının sırasıyla %92 ve %80,6 olduğu ortaya konulmuştur. *E. coli* suşları arasında SXT direnci %80,6 iken siprofloksasin direncinin %74,1 olduğu görülmüştür. Ampisilin ile ampisilin-sulbaktam direncinin sırasıyla %91,6 ve %79,5 oranlarında olduğu tespit edilmiştir.

İsviçre’de bin yataklı bir hastanede kan kültürlerinden yapılan teşhis çalışmasında 20 farklı mikroorganizma izole edildiği bildirilmiştir. Maldi Tof Ms cihazı ile yapılan tanımlama sonucunda sepsise neden olan etkenler içerisinde *E. coli* %28,6 oran ile en yüksek etken olarak görülmüştür (Opata ve ark., 2015). Lehmann ve ark. (2009)’ı sepsis görülen hastalarda PCR ile teşhisin etkinliğini araştırmışlardır. 467 hastada PCR ile 154 ve kan kültüründen 117 olmak üzere toplam 201 tıbbi önemi olan mikroorganizma izole ettiklerini bildirmişlerdir. *E. coli* izolatlarının 6’sının PCR, 5’inin PCR ile kan kültüründen ve 2’sinin sadece kan kültüründe tespit edildiği ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda sepsisli kadın ve erkek hastalarımızdan izole edilen gram negatif bakteriler arasında *E. coli* (27; %23,3) oranının üçüncü sırada olduğu tespit edildi. *E. coli* izolatlarının en yüksek oranda 50 yaş üzeri erkek hastalardan izole edilirken en düşük oranda 0-18 yaş arasındaki erkek hastalardan izole edildiği belirlendi. Sepsis hastalarından izole edilen *E. coli* (27; %23,3) izolatlarından %7,4 (2) oranında *E. coli*'nin çoklu ilaç direnci fenotipi gösterdiği tespit edildi. Bu suşların hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu ortaya konuldu. *E. coli*'nin sepsisli hastalarımızda yaratacağı risk tamamen hijyen kurallarına uymakla alakalıdır. Hastane personeline ve hastalara kişisel hijyen ile ilgili bilgilerin verilmesi sonrasında problemin çözüleceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, hastanemizde sepsise neden olan bakterilerin tanımlanmasının ve antibiyotik direnç oranlarının ortaya konulmasının oldukça önemli olduğu görüldü. Sepsise neden olan etkenlerin içerisinde metisilin, karbapenem, genişlemiş β -laktamaz ve çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin varlığının insan sağlığı üzerine etkilerinin oldukça önemli olduğu ortaya konuldu. Sepsisli hastalarda yaş ve cinsiyete göre risk faktörlerinin değişebileceği ortaya konuldu ve tutulacak sürveyans raporlarının buna göre düzenlenmesinin önemli olduğu kanaatine varıldı. İzole ve identifiye edilen bakterilerin antibiyotik direncine neden olan gen bölgelerinin analizinin önemli olduğu kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

- Ahlstrand E, Persson L, Tidefelt U, Söderquist B. Alteration of the colonization pattern of coagulase-negative staphylococci in patients undergoing treatment for hematological malignancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 1679–1687.
- Akan OA. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bul.* 2003; 37: 241-6.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Inten Care Med.* 2002; 28(2): 108-121.
- Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani B, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect.* 2002; 52(2): 136-40.
- Al-Mazroea AH. Incidence and clinical significance of coagulase negative staphylococci in blood. *J Taibah U Med Sci.* 2009; 4(2): 137-147.
- Anacarso I, Condò C, Sabia C, Messi P, de Niederhausen S, Bondi M ve ark. Antimicrobial resistance and other related virulence factors in *Staphylococcus* spp isolated from food, environmental and humans in Italy. *Univer J Microbiol Res.* 2013;1(1): 1-9.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29:1303–10.
- Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR). 2014. Enterobacteriaceae Sepsis Outcome Programme, Antimicrobial Susceptibility Report. Perth. 2013.
- Bang AT, Bang RA, Baitule SB, Reddy MH, Deshmukh MD. Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. *Lancet.* 1999; 354(9194): 1955-1961.
- Bartoszewicz M, Nowicka J, Przondo-Mordarska A. Selected features determine pathogenicity of *Staphylococcus haemolyticus*. *Med Doswiad Microbiol.* 2003; 55(3): 225-229.
- Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP ve ark. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Anti Chemother.* 2008; 61(2): 417-420.
- Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence.* 2016; 7: 267-269.
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(4): 870-926.
- Becker KL, Snider R, Nylene ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critic Care Med.* 2008; 36(3): 941-952.

- Bellingan G, Maksimow M, Howell DC, Stotz M, Beale R, Beatty M ve ark. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(2): 98-107.
- Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 129-134.
- Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH ve ark. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama,* 2011; 306(23): 2594-2605.
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C ve ark. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arc İnter Med.* 2008; 168(18): 2000-2007.
- Brisse S, Grimont F, Grimont PA. The genus klebsiella. *The Prokaryotes: Volume 6: Proteobacteria: Gamma Subclass.* 2006: 159-196.
- Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, Ware LB, Matthay MA, Wong HR ve ark. Plasma IL-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Critic Care Med.* 2010; 38(6): 1436.
- Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC ve ark. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3): 139-170.
- Cavaillon JM, Eisen D, Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate?. *Critic Care.* 2014; 18(2): 216.
- Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP). Resistance Map. Accessed on August 20, 2015. Retrieved from www.cddep.org/projects/resistancemap and www.resistancemap.org.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States. Atlanta. 2013.
- Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2002; 32(3-4): 203-6.
- Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH ve ark. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine.* 2013; 92(2): 98.
- Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2006; 20(4): 202-5.
- Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014; 63(12): 1679-1687.
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with

- bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 398–407.
- de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, Van De Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(9): 860-868.
- Deasy EC, Brennan GI, Tecklenborg SC, Umeh C, Coleman DC, Shore AC. A molecular epidemiological investigation of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in Ireland, 2006–2017. *European J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(5): 927-936.
- Deitcher SR ve Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma: an early marker of Gram-negative bacteremia. *Chest.* 1993; 103(4): 1107-1112.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe Sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296–327.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013; 41(2): 580-637.
- Deutschman CS ve Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014; 40(4): 463-475.
- Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, Smayevsky J, Bell J, Jones R ve ark. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 114 –132.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1244–50.
- Dündar D, Tamer GS. Antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical samples: Three years evaluation. *Ankem Derg.* 2009; 23(1): 17-21.
- Edmiston CE, Garcia R, Barnden M, DeBaun B, Johnson HB. Rapid diagnostics for bloodstream infections: A primer for infection preventionists. *American J Infect Cont.* 2018; 46: 1060-8.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN ve ark. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 239 –244.
- Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Statistical Brief 122—Septicemia in US Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality web-site. [www. hcup-us.ahrq. gov/reports/statbriefs/sb122](http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122). October, 1, 2017.
- Endimiani A, Luzzaro F, Pini B, Amicosante G, Rossolini GM, Toniolo AQ. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome

related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis.* 2006; 6(1): 52.

Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2014; 20(1): 30-34.

Eraç B, Yılmaz FF, Hosgor Limoncu M, Ozturk I, Aydemir S. Investigation of the virulence factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyol Bul.* 2014; 48(1): 70-81.

Ertek M, Yazgi H, Erol S, Altoparlak U. Demonstration of in vitro antagonism between fusidic acid and quinolones. *J International Med Res.* 2002; 30(5): 525-528.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS- Net). EARS-Net Report, Quarters 1–4, Dublin, 2014.

Evren E, Göçmen JS, Demırbılek M, Alışkan HE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıkları. *Gazi Med J.* 2013; 24(1): 1-4.

Ferat-Osorio, E., Esquivel-Callejas, N., Wong-Baeza, I., Aduna-Vicente, R., Arriaga-Pizano, L., Sánchez-Fernández, P., ... & Isibasi, A. (2008). The increased expression of TREM-1 on monocytes is associated with infectious and noninfectious inflammatory processes. *Journal of Surgical Research*, 150(1), 110-117.

Firoozeh F, Mahluji Z, Khorshidi A, Zibaei M. Molecular characterization of class 1, 2 and 3 integrons in clinical multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Anti Res Infect Cont.* 2019; 8(1): 59.

Gagliotti C, Balode A, Baquero F. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill.* 2011; 16: 1981-9.

Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin Infect Dis.* 2001; 32(2): 104-113.

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003; 31(12): 2742-51.

Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci. *Ankem Derg.* 2005; 19(3): 115-8.

Giamarellos-Bourboulis EJ ve Raftogiannis M. The immune response to severe bacterial infections: consequences for therapy. *Expert review of anti-infective therapy*, 2012; 10(3): 369-380.

Gordon NC ve Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Inter J Antimicrobial Agent.* 2010; 35(3): 219-226.

- Gözütok F, Sarıgüzel FM, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane İnfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Araştırılması. *Ankem Derg.* 2013; 27(1): 7-12.
- Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberoglu K, Yuluğ N ve ark. A surveillace study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43(3): 373-8.
- Haran JP, Beaudoin FL, Suner S, Lu S. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *American J Emerg Med.* 2013, 31(1): 137-144.
- Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006; 10: 42.
- Horner C, Fawley W, Morris K, Parnell P, Denton M, Wilcox M. *Escherichia coli* bacteraemia: 2 years of prospective regional surveillance (2010–12). *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(1): 91–100.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(3): 260-8.
- Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn RY. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *Am Infect Control.* 2012; 40(3): 194-200.
- Jarvis WR, Munn VP, Highsmith AK, Culver DH, Hughes JM. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Cont Hosp Epid.* 1985; 6(2): 68-74.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(1): 81-87.
- Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler JRVG, Hellmich M, Hopkins S. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect.* 2014; 68(3): 242-251.
- Karima R, Matsumoto S, Higashi H, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med T.* 1999; 5(3): 123-132.
- Kariuki S, Gordan MA, Feasey N, Parry CM. Antimicrobial Resistance and Management of Invasive *Salmonella* Disease. *Vaccine.* 2015; 33(3): 21-9.
- Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arc Inter Med.* 2007; 167(15): 1655-63.
- Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park KH, Jang HC. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Med J.* 2014; 50(2): 37-44.

- Kim Y, Bae IK, Lee H, Jeong SH, Yong D, Lee K. In vivo emergence of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates of sequence type 357 during colistin treatment. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2014; 79(3): 362-6.
- Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, Russell JA, Cariou A, Um SL. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*. 2004; 8(2): 82.
- Koeze J, Hendrix MR, van den Bergh FA, Brouwer RM, Zijlstra JG. In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading. *Crit Care*. 2011; 15(2): 422.
- Koksal F, Yasar H, Samasti M. Antibiotic resistance patterns of coagulase-negative *Staphylococcus* strains isolated from blood cultures of septicemic patients in Turkey. *Microbiol Res*. 2009; 164(4): 404-410.
- Kollef MH, Golan Y, Micek ST. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant Gram-negative bacterial infections proceedings and data from the Gram-Negative Resistance Summit. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (2): 33–55.
- Kumar G, Kumar N, Taneja A. Nation wide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011; 140: 1223–31.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE ve ark. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009; 136(5): 1237-48.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S ve ark. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6): 1589-96.
- Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Antibakteriyel Direnç (2008-2010). *Ankem Derg*. 2011; 25(1): 35-41.
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe Sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012; 40: 754–61.
- Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest*. 1998; 101(10): 2065-2071.
- Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL ve ark. Clinical features and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections due to staphylococcal species. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1143–1149.
- Lehmann LE, Alvarez J, Hunfeld KP, Goglio A, Kost GJ, Louie RF ve ark. Potential clinical utility of polymerase chain reaction in microbiological testing for sepsis. *Crit Care Med*. 2009; 37(12): 3085-90.
- Leopold SJ, van Leth F, Tarekegn H, Schultsz C. Antimicrobial Drug Resistance Among Clinically Relevant Bacterial Isolates in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *J Antimicrobial Chemother*. 2014; 69(9): 2337–53.

- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D ve ark. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Inten Care Med.* 2003; 29(4): 530-8.
- Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Inter J Antimicrob Agent.* 2000; 16: 3-10.
- Ma J, Li N, Liu Y, Wang C, Liu X, Chen S, Wang F. Antimicrobial resistance patterns, clinical features, and risk factors for septic shock and death of nosocomial *E coli* bacteremia in adult patients with hematological disease: A monocenter retrospective study in China. *Medicine.* 2017; 96(21): 1-9.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG ve ark. Multidrug- resistant, extensively drug- resistant and pandrug- resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3): 268-281.
- Malm A, Biernasiuk A, Los R, Kosikowska U, Juda M, Korona-Glowniak I. Slime production and cell surface hydrophobicity of nasopharyngeal and skin staphylococci isolated from healthy people. *Pol J Microbiol.* 2005; 54: 117–21.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Dauglas Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill LivingstoneInc., 2000: 2069.
- Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G ve ark. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critic Care.* 2014; 18(1): 6.
- Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinicalmicrobiology laboratory: implications for patient care and Antimicrobial steward ship programs. *Infect Dis Rep.* 2017; 9(1): 6839.
- May L, Klein EY, Rothman RE, Laxminarayan R. Trends in antibiotic resistance in coagulase-negative staphylococci in the United States 1999 to 2012. *Antimicrobial Agent Chemother.* 2014; 58(3): 1404-1409.
- Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control, 3rd ed. Philadelphia: LippincottWilliam and Wilkins, 2004: 495–510.
- National Neonatology Forum. Report of theNational Neonatal Perinatal Database, 2002-03. Available at:http://www.nnfi.org/images/NNPD_2002-03.pdf
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American J Resp Critic Care Med.* 2008; 177(5): 498-505.
- Oever J, Tromp M, Bleeker-Rovers CP, Joosten LA, Netea MG, Pickkers P, van de Veerdonk FL. Combination of biomarkers for the discrimination between bacterial and viral lower respiratory tract infections. *J Infect.* 2012; 65(6): 490-5.
- Opazo A, Domínguez M, Bello H, Amyes SG, González-Rocha G. OXA-type carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Infect Develop Count.* 2012; 6(04): 311-6.
- Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4): 313-322.

- Otto M. Molecular basis of *Staphylococcus epidermidis* infections. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 201–214.
- Otto M. Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maturation and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 175–188.
- Ozgunus OB, Caylan R, Tosun I, Sandalli C, Aydin K, Koksall I. Molecular epidemiology of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying IMP-1 metallo- β -lactamase gene in a university hospital in Turkey. *Microbial Drug Res.* 2007; 13(3): 191-8.
- Örmen B, Türker N, Vardar İ, Coşkun NA, Kaptan F, Ural S, El S, Türker M. Clinical and bacteriological analysis of diabetic foot infections. *Turkish J Infect.* 2007; 21(2): 65-69.
- Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains and frequency of metallo-beta-lactamases. *Ankem Derg.* 2011; 25(1): 42-47.
- Parkins MD, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection.* 2010; 38(1): 25-32.
- Peisajovich A, Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008; 4(3): 379-390.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21(3): 538-582.
- Pereira EM, Schuenck RP, Malvar KL, Iorio NL, Matos PD, Olendzki AN, dos Santos KR. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus*: methicillin-resistant isolates are detected directly in blood cultures by multiplex PCR. *Microbiol Res.* 2010; 165(3): 243-9.
- Pier GB, Mandell GL, Tenenbaum R. *Pseudomonas aeruginosa*, Bennett's principles and practice of infectious diseases. Baskı kitabında S, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005; 6: 2587-615
- Pierrakos C ve Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14(1): 15.
- Piette A ve Verschraegen G. Role of coagulase-negative staphylococci in human disease. *Vet Microbiol.* 2009; 134: 45–54.
- Podschun R ve Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(4): 589-603.
- Poirel L ve Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9): 826-836.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System Report, Ottawa, 2015.
- Pullukçu H, Aydemir Ş, Turhan A, Tünger A, Özinel MA, Ulusoy S. Normalde steril örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Beşyılık Sonuçların Değerlendirilmesi. *İnfek Derg.* 2006; 20(2): 111-6.

- Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(11): 1749-1755.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304–77.
- Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23: 73–98.
- Sakarya S, Oncu S, Ozturk B. Nouraminidase produces dose-dependent decrease of slime production and adherence of slime-forming, coagulase-negative staphylococci. *Arch Med Res.* 2004; 35: 275–8.
- Schefold JC, Hasper D, von Haehling S, Meisel C, Reinke P, Schlosser HG. Interleukin-6 serum level assessment using a new qualitative point-of-care test in sepsis: a comparison with ELISA measurements. *Clin Biochem.* 2008; 41(10-11): 893-8.
- Schlackow I, Stoesser N, Walker AS, Crook DW, Peto TEA, Wyllie DH. Increasing incidence of *Escherichia coli* bacteraemia is driven by an increase in antibiotic-resistant isolates: electronic database study in Oxfordshire 1999–2011. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(6): 1514–24.
- Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013; 1(1): 1-16.
- Schuster D, Josten M, Janssen K, Bodenstein I, Albert C, Schallenberg A ve ark. Detection of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci harboring the class A *mec* complex by MALDI-TOF mass spectrometry. *Inter J Med Microbiol.* 2018; 308: 522-526.
- Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C ve ark. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 73(1): 212-222.
- Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü, Kılınc O, Ellidokuz H, İtil O ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler. *Tüber Torak Derg.* 2007; 55(2): 153-159
- Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence.* 2013; 4(2): 107-118.
- Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011; 17(6): 764-9.
- Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1): 1-21.
- Surviving Sepsis Campaign Surviving Sepsis Campaign. Bundles; Available from: <http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx>. Accessed January 2015, 30, 2018.
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, De Carvalho FB ve ark. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream

- infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Int Care Med.* 2012; 38(12): 1930-1945.
- Tom S, Galbraith JC, Valiquette L, Jacobsson G, Collignon P, Schøheyder HC. Case fatality ratio and mortality rate trends of community-onset *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 630-2.
- Torio CM ve Andrews RM. National in patient Hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. *Healthcare Cost and Utilization Project Statistical Brief# 160.* October 24, 2017.
- Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R ve ark. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4): 337-343.
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler, J. Coincidence of pro and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med.* 2002; 30(5): 1015-1023.
- van der Poll T ve Opal SM. Host–pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(1): 32-43.
- Verma P, Berwal PK, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr.* 2015; 2(3): 176-80.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 344–53.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med.* 1997; 25(2): 372-4.
- Wilson J, Elgohari S, Livermore DM. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 451–8.
- Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K ve ark. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *American J Resp Crit Care Med.* 2008; 178(3): 276-282.
- Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005; 11(5): 234-8.
- Yalçın N. Nazokomiyal gram-negatif çomak infeksiyonlari. *Klimik Derg. Özel sayı.* 2000; 23-5.
- Yesilbağ Z, Karadeniz A, Başaran S, Kaya F. Nosocomial infections and risk factors in intensive care unit of a university hospital. *J Clin Exper Invest.* 2015; 6(3): 233-239.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Inter J Antimicrob Agent.* 2013; 41(1): 11-19.

Zhu M, Jin Y, Duan Y, He M, Lin Z, Lin J. Multi-Drug Resistant Escherichia coli Causing Early-Onset Neonatal Sepsis—a Single Center Experience from China. *Infect Drug Res.* 2019; 12: 3695.

Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood.* 2001; 98(13): 3800-08.





ÖZGEÇMİŞ

03.08.1989 tarihinde Van/Erçek'de doğdu. İlk ve ortaokul eğitimini Van/Erçek Mehmetçik İlköğretim Okulu'nda 2005 yılında tamamladı. 2005 yılında başladığı Van Atatürk Lisesinden 2009 yılında mezun oldu. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksek Okulunda, Hemşirelik bölümünü kazandı ve 2016 yılında mezun oldu. 2017 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Mikrobiyoloji alanında yüksek lisansa başladı. Evli ve 1 kız çocuğu babasıdır.



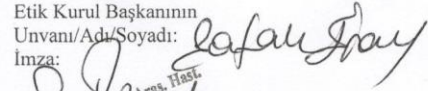
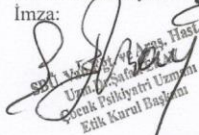
Ek 1.Etik Kurul Raporu

	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Versiyon No :12	Yayın Tarihi: 01.11.2014	Revizyon No :02	Revizyon Tarihi: 28.02.2017	Sayfa sayısı :1/1



ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		KAN KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENC PROFİLLERİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK ANALİZİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre Galericiler Sitesi Karşısı C/Blok 4.Kat. No:128 / VAN
	TELEFON	0(432) 215 7601 Dahili 23650
	FAKS	0(432) 212 1954
	E-POSTA	Vaneah.etikkurulu@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Ömer AKGÜL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Y.Y.Ü.Dursun Odabaşı Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	<input type="checkbox"/>				
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
Versiyon No :12	Yayın Tarihi: 01.11.2014	Revizyon No :02	Revizyon Tarihi: 28.02.2017	Sayfa sayısı :1/2

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	KAN KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK ANALİZİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	
	DİĞER:	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <u>2018/02</u>	Tarih: <u>25/01/2018</u>
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm.Dr. Şafak ERAY

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm.Dr. Şafak ERAY	Çocuk Psikiyatri Uzmanı	VEAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Şafak Eray</i>
Yrd.Doç.Dr. Sinemis ÇETİN DAĞLI	Halk sağlığı uzmanı	YYÜH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Sinemis Çetin Dağlı</i>
Yrd.Doç.Dr. Harun ARSLAN	Radyoloji Uzmanı	YYÜH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Harun Arslan</i>
Yrd.Doç.Dr. Necatı ALMALI	Genel cerrahi uzmanı	YYÜH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Necatı Almalı</i>
Av. Adem ŞAHİN	Avukat	İl. Sağ. Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Adem Şahin</i>
Dr. Semra GÜMÜŞ GÜNDÜZ	Aile Hekimliği	İl. Halk Sağ. Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Semra Gümüş Gündüz</i>
Otomasyon..Coşkun ALPATA	Sivil	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Coşkun Alpata</i>
Müh. Alper BOZAN	Biyomedikal	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Alper Bozan</i>
Yrd.Doç.Dr. Funda AYDIN	Analitik kimya	YYÜH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Funda Aydın</i>
Dr. Ecz. Nojdar Gonca BOZKURT	Farmakoloji alanı. Doktora	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Nojdar Gonca Bozkurt</i>
Opr. Dr. Onur GÖKMEN	Göz Hastalıkları Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Onur Gökmen</i>
Uzm.Dr. Yüksel Gülen ÇİÇEK	Biyokimya Uzmanı	VEAH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Yüksel Gülen Çiçek</i>
Uzm.Dr. Çayan ÇAKIR	Kardiyoloji Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Çayan Çakır</i>

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: *Şafak Eray*

İmza: *Şafak Eray*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. Tez Orjinallik Raporu

EK-2: Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 16/01/2020

Tez Başlığı / Konusu: Kan Kültür Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin Fenotipik Ve Genotipik Analizi


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 47 sayfalık kısmına ilişkin, 16/01/2020 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %2 (iki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Ali KUŞTAN


Öğrencinin Adı Soyadı	:	Ali KUŞTAN
Anabilim Dalı	:	Eczacılık Temel Bilimleri
Öğrenci No	:	16930006008
Programı	:	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL		ENSTITÜ ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Hakan Hakan ALP