



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *SERRATIA*
MARCESCENS SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
DİRENCİ**

Biyolog Kadir KURT
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. MEHMET PARLAK

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *SERRATIA*
MARCESCENS SUŞLARININ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI
DİRENCİ**

Biyolog Kadir KURT

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TIP PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. MEHMET PARLAK

VAN- 2019

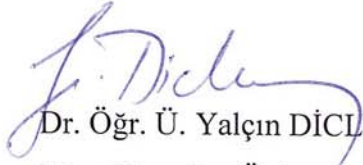
KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Kadir KURT tarafından hazırlanan “*Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Serratia Marcescens Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Direnci*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

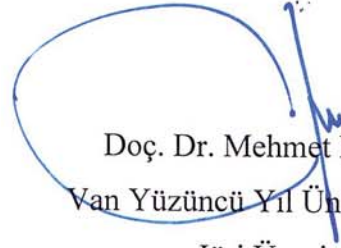
Tez Savunma Tarihi: 11/06/2019



Prof. Dr. Hüseyin Güdücüoğlu
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı



Dr. Öğr. Ü. Yalçın DİCLE
Muş Alparslan Üniversitesi
Jüri Üyesi



Doç. Dr. Mehmet Parlak
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi

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



Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Serratia Marcescens Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Direnci*” 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.

Öğrencinin Adı Soyadı: Biyolog Kadir KURT

Tarih: 20.05.2019

İmza:



TEŞEKKÜR

Tezimin planlanma aşamasından başlayarak, tamamlanmasına kadar geçen tüm süre boyunca, çok değerli yardımlarını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet PARLAK'a

Yüksek lisans eğitimim süresince ve yaptığım tüm çalışmalarda, bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen, Y.Y.Ü. Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU ve Doç. Dr. Yasemin BAYRAMA'a

Çalışmalarım esnasında değerli görüş ve önerileriyle yol gösterici bir ışık olan Prof. Dr. Mustafa BERKTAŞ'a

Tezimin gerçekleşmesindeki çok önemli katkıları nedeniyle, Meltem Kara, Emrullah ATIŞ ve Y.Y.Ü. Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı personeline,

Son olarak bugünlere gelmemde büyük katkısı olan sevgili aileme ve çok değerli eşim Derya KURT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kurt K, Çeşitli kliniklerden örneklerden izole edilen *Serratia marcescens* suşlarının antibiyotiklere karşı direnci Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019. *S. marcescens*, yüksek direnç ve nozokomiyal infeksiyonlardaki artan rolü nedeniyle halk sağlığı için giderek büyüyen bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmada Ocak 2006-Mayıs 2018 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli kliniklerinden izole edilen *Serratia* suşlarının tür dağılımı ve antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı. *Serratia* türlerinin identifikasyonu ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi için BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) cihazından yararlanılmıştır. İzole edilen suşların tür dağılımı ve antibiyotiklere karşı direnç durumları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmanın yürütüldüğü 13 yıllık süre içerisinde 210'u (%84) *S. marcescens* ve 40'ı diğer türler (%16) [*S. plymuthica* (17), *S. liquefaciens* (15), *S. fonticola* (4), *S. odorifera* (3) ve *S. rubidaea* (1)] olmak üzere toplam 250 *Serratia* suşu izole edilmiştir. *S. marcescens* suşlarının sefazolin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin ve nitrofurantoine karşı %100 dirençli olduğu tespit edilmiştir. Amikasin ve levofloksasine karşı hiçbir suşta direnç saptanmamıştır. Diğer *Serratia* suşlarının ise sefazolin, ampisilin, nitrofurantoine %100 dirençli olduğu tespit edilirken; levofloksasine karşı hiçbir suşta direnç saptanmamıştır. *Serratia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde kinolonlar, aminoglikozidler, karbapenemler, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve trimetoprim-sülfometoksazol tercih edilmelidir. Literatürde buna benzer çalışmalardan elde edilen veriler incelendiğinde çok farklı direnç oranları bildirilmektedir. Bu nedenle her hastanenin kendi verilerini çıkarması tedaviye yön vermesi açısından yarar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, Çeşitli klinik örneklerden izole edilen, *Serratia marcescens*.

ABSTRACT

Kurt K, Antibiotic resistance in *Serratia marcescens* strains isolated from various clinical specimens. University of Van Yüzüncü Yıl University Institute of Medical Sciences, Department of Medical Microbiology, Master Thesis, Van, 2019. *S. marcescens* is a growing problem for public health due to its high resistance and its increasing role in nosocomial infections. In this study, it was aimed to determine the species distribution and resistance rates of *Serratia* strains isolated from various clinics in the Medical Microbiology Laboratory of Van Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center between January 2006 and May 2018. Identification of *Serratia* species and its antibiotic resistance rates were obtained from BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) device. Species distribution of isolated strains and resistance to antibiotics were retrospectively screened. During the 13 year study period a total of 250 *Serratia* strains, 210 (84%) *S. marcescens* and 40 other species (%16) [*S. plymuthica* (17), *S. liquefaciens* (15), *S. fonticola* (4), *S. odorifera* (3) ve *S. rubidaea* (1)], were isolated. *S. marcescens* strains have been found 100% resistant to cefazolin, amoxicillin-clavulanate, ampicillin and nitrofurantoin. No resistance to amoxicillin and levofloxacin was found in any strain. While other *Serratia* strains were 100% resistant to Cefazolin, ampicillin, nitrofurantoin, no resistance was found in any strains against levofloxacin. In the empirical treatment of infections caused by *Serratia* species, quinolones, aminoglycosides, carbapenems, ceftazidime, piperacillin-tazobactam and trimethoprim-sulfamethoxazole should be preferred. When the data obtained from similar studies are examined, very different resistance rates are reported in the literature. For this reason, it would be beneficial for each hospital to extract its own data to guide the treatment.

Key words: Antibiotic resistance, *Serratia marcescens*. Strains isolated from various clinical specimens.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	5
2.3. Morfolojisi ve Kültür Özellikleri	6
2.4. Virülans Faktörü	7
2.5. Biyokimyasal Özellikleri	8
2.6. Patogenez ve Epidemiyoloji.....	8
2.7. Neden Olduğu Hastalıklar.....	10
2.8. Antibiyotik Direnci	14
2.9. Korunma ve Kontrol	21
2.10. Tedavi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Örneklerin Toplanması	24
3.2. Örneklerinin Ekilmesi	24
3.3. Ekilen Kültürlerin Değerlendirilmesi.....	24
3.4. Preparat Hazırlama.....	24
3.5. Gram Boyama	25
3.6. Mikroskopik inceleme.....	25
3.7. İMVİC Testleri.....	26

3.8. Antibiyotik Duyarlılık Testi.....	27
3.9. Sonuçların istatistiksel analizi:	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. İzole Edilen Suşların Dağılımı	29
4.2. Klinik Örneklerin Özellikleri	29
4.3. Antibiyotik Direnç Durumları.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	50
EKLER.....	51
Ek 1: Tez Orjinallik Raporu.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
µm	: Mikrometre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Aquired Immune Deficiency Syndrome
BOS	: Beyin ve Omurilik Sıvısı
CFU	: Koloni Oluşturan Birim
DNase	: Deoksiribonükleaz
EMB	: Eosin Methylene Blue
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar
ID	: İdentifikasyon
N	: Dirençli suşların normal gösterimi
pH	: Power of Hydrojen
R	: Dirençli suşların yüzdelik gösterimi
SYE	: Solunum yolu enfeksiyonu
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mueller Hinton agarda <i>S. marcescens</i> 'in görünümü.....	7
Şekil 2. <i>S. marcescens</i> infeksiyonundan kaynaklanan cilt ülseri fotoğrafları	12
Şekil 3. <i>S. marcescens</i> 'in mikroskopik görüntüsü.....	25
Şekil 4. <i>Serratia</i> spp. İMVİC Test görüntüsü	26
Şekil 5. Becton Dickinson 100 cihazı (BD Phoenix 100, ABD).....	28
Şekil 6. İzole edilen suşların dağılımı	29
Şekil 7. <i>S. marcescens</i> suşlarının gönderilen kliniklere göre dağılımı	30
Şekil 8. <i>Serratia</i> türlerinin örnek türlerine göre dağılımı	31
Şekil 9. <i>S. marcescens</i> ve diğer suşların A grubu antibiyotiklere direnç oranları	33
Şekil 10. <i>S. marcescens</i> ve diğer suşların B grubu antibiyotiklere direnç oranları	34
Şekil 11. <i>S. marcescens</i> ve diğer suşların C grubu antibiyotiklere direnç oranları	35
Şekil 12. <i>S. marcescens</i> ve diğer suşların C grubu antibiyotiklere direnç oranları	35

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>S. marcescens</i> suşlarının aminoglikozidlere direnç enzimleri	19
Tablo 2. <i>S. marcescens</i> suşlarının kinonlara karşı duyarlılığı.....	21
Tablo 3. İzole edilen <i>Serratia</i> suşlarının kliniklere göre dağılımı	30
Tablo 4. İzole edilen <i>Serratia</i> suşlarının örnek türlerine göre dağılımı.....	31
Tablo 5. <i>Serratia</i> suşlarının antibiyotiklere direnç durumları.....	32
Tablo 6. Üç farklı çalışmada <i>S. marcescens</i> suşlarının antibiyotik direnç durumları ...	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son otuz yılda *Serratia marcescens* nazokomiyal infeksiyonların önemli bir nedeni haline gelmiştir (Hejazi ve Falkiner, 1997). *S. marcescens*'in yüksek direnç ve nozokomiyal infeksiyonlardaki artan rolü nedeniyle halk sağlığı için giderek büyüyen bir sorun oluşturmaktadır (Johnson ve ark., 1998). *Serratia*'lar son 25 yıl boyunca hastanelerden en sık izole edilen 15 patojen biridir. Aynı zamanda bu patojen yeni antibiyotik bileşimlerine karşı dirençli olma özelliği gösterir. Ayrıca mikroorganizma, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dirençliliğiyle ön plana çıkar (Acar, 1986).

Hastanelerdeki *S. marcescens* salgınları, genellikle çapraz bulaşmayla gerçekleşir; Üriner Sistem Enfeksiyonları (ÜSE) ve ona nazaran daha az oranda ise Solunum Yolu Enfeksiyonları (SYE) neden olur. Salgınlara genellikle hastane personeli neden olmaktadır. Ayrıca bulaş sağlayan suşlar antibiyotiklere karşı oldukça dirençlidirler. (Acar, 1986). *S. marcescens* suşları özellikle prematüre ve erken doğum sonucu dünyaya gelen yeni doğan bireylede ölüme sebep veren ciddi bir ajandır. Ayrıca solunum sistemi, gastrointestinal ve kardiovasküler sistemlere yerleşen suşlar, salgınlara neden olurlar (Traş ve ark., 2002).

Enterobacteriaceae üyelerinden biri olan *S. marcescens*'in başlangıçta patojenik olmadığı düşünülmüştür. Ancak son yıllarda, bu organizmanın neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar, *S. marcescens* suşların iç direnci ve de ayrıca β -laktamlar, aminoglikozitler ve florokinolonlar da dâhil olmak üzere birçok antimikrobiyal ajanlar grubuna karşı daha fazla direnç kazanma yetenekleri nedeniyle tedavi edilmesi zordur (Haifei ve ark., 2012).

Hastane infeksiyonları arasında; bakteriyemi ve alt solunum yolu infeksiyonlarında yaklaşık %4, üriner yol, cerrahi yara ve deri infeksiyonlarında da %2 oranında görülmektedir. *S. marcescens* genellikle klinik önemi olan bir türdür. *Serratia* enfeksiyonları, hastanelerde özellikle intravenöz kataterizasyon, solunum girişimi uygulanmış yatan olgularla kesin bir ilişki göstermektedir. Buna ek olarak, solunum tedavi aygıtlarındaki suyun kirlenmesi ile *Serratia* pnömonisi salgınları bildirilmiştir (Ustaçelebi, 1999; Levinson W, 2006).

Serratia'lar enterobakteri ailesinin diğer üyelerinden gastrointestinal yola daha az oranda yerleşmesiyle ayrılır. Buna karşılık hastanede yatan erişkinlerin solunum ve üriner yollarına daha sık kolonize olurlar. *Serratia*'lar, hastane personeli tarafından elden ele yatay olarak bulaştırılır. Ayrıca hastanedeki çoğu olgu intravenöz, intraperitoneal ve üriner kataterleriyle ilişkilidir (Ustaçelebi, 1999). *S. marcescens* suşları en çok çocuk yaş grubundan izole edilmekte ve, özellikle bu yaş grubunda en çok ürine kültürlerinde saptanmaktadır. Üriner sistem infeksiyonlarda rol aldığını görmekteyiz. Üriner infeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta kan kültürlerinden üredikleri ve sepsis oluşturdıkları saptanmıştır (Bozkurt ve ark., 2005). *S. marcescens* suşlarının antibiyotiklere karşı çok dirençli olması, *S. marcescens* kaynaklı salgınları kontrol altına almada ve enfekte hastaları tedavi etmede probleme neden olur (Farrar, 1980; Traub 1982).

S. marcescens suşları biyolojik bir belirteç olarak, bir dizi klasik deneyde öncü bir rol oynamıştır, bu deneyler sonucunda suşların neden olduğu enfeksiyonun patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca patojenin tam teşekküllü statüsüne, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yaşamı tehdit eden sürekli bir artışa neden olmuştur (Haifei ve ark., 2012). *S. marcescens* suşları yüksek öldürücü oranlara sahip salgınlarla ilişkili olduğu için, hastanelerde ciddi bir epidemiyolojik problemdir. Ayrıca suşların antibiyotik direnç genleri elde etme ve yayma yeteneğine sahip olması çok dirençli suşların oluşmasına neden olurlar (Coria-Jiménez ve ark., 1994).

S. marcescens, yüksek direnç ve nozokomiyal infeksiyonlardaki artan rolü nedeniyle halk sağlığı için giderek büyüyen bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmada Ocak 2006-Mayıs 2018 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli kliniklerinden izole edilen *Serratia* suşlarının tür dağılımı ve antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Serratia türleri *Enterobacteriaceae* ailesinde Klebsiellae kabilesi üyesi oportunistik Gram negatif bakterilerdir. *S. marcescens*, *Serratia*'lar içinde önemli yeri olan patojenler olmakla birlikte, bu cins içinde nadir olarak hastalık yaptığı bildirilen; *Serratia plymuthica*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Serratia fonticola* ve *Serratia odorifera* türleride bulunmaktadır. *Serratia*'lar *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer türlerinden; gastrointestinal yolda daha az yerleşmesi, lipaz, jelatinaz ve DNase enzimlerinin olması ile ayrılırlar (Bozkurt ve ark., 2005).

Serratia spp. İnsan bağırsak florasının üyelerinden biri olabilir, ancak çoğu klinik enfeksiyonun eksojen olduğu düşünülmektedir. Bu mikroorganizmalar çevrede her yerde bulunabilirler. Ayrıca *S. marcescens* topraktan, çeşitli bitki ve hayvanlardan ve en önemlisi hem doğal hem de şebeke suları başta olmak üzere çok çeşitli su kaynaklarından izole edilmiştir (Phadke ve ark., 2016). Serrasiyalar solunum sistemi ve üriner sistemde yerleşmeye, özellikle yoğun bakım ünitelerinde nazokomiyal enfeksiyonlar yapma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bakteriyemi, alt solunum yolları, cerrahi yaralar ve deri ve yumuşak dokularda enfeksiyonlara yol açmakta ve nozokomiyal enfeksiyonların %2'sinden sorumlu tutulmaktadır. *Serratia* kaynaklı nosokomiyal enfeksiyonlarda mortalite hızı %26 oranla bildirilmektedir (Bozkurt ve ark., 2005).

S. marcescens gram-negatif basil olup *Enterobacteriaceae* ailesine ait fakültatif anaerobik olmayan sporlu üreyen ve toprakta, suda, bitkide, hayvanlarda ve insanlarda bulunabilen bir bakteridir. Son yirmi yılda hastane enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilmiştir (Hejazi ve Falkiner, 1997). *S. marcescens*'in, Prodigiosin (PG) ürettiği ve anti tümör aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca PG'ler biyoaktif pigmentlerdir ve immünosüpresif özellikler, in vitro apoptotik etkiler ve in vivo anti-tümör aktiviteleri uyguladığı bilinmektedir ayrıca *S. marcescens* tarafından üretilen PG, Chagas hastalığının tedavisinde alternatif olarak kullanılır (Chang ve ark., 2011, Genes ve ark., 2011). *S. marcescens*, DNase gibi hidrolitik enzimler üreterek; Jelatinazlar, lipazlar ve

çeşitli kırmızı pigmentler (pro-Antimikotik immunosupresif ve anti-digiosins) proliferatif özellikler gösterir (Grimont, 2005; Farmer, 2007).

S. marcescens suşlarının Prodigiosin üretimi, klinik enfeksiyonların doğal seyri üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. *S. marcescens* suşlarının klinik izolatlarında pigmentasyon daha az yaygın bulunur, prodigiosinin aslında mikroorganizmada hayatta kalmayı, büyümeyi destekleyen bazı özelliklere atfedilebilir; bunların arasında, hidrofobik yüzeylere bakteri yapışması üzerindeki etkisi ve durağan evre sırasında enerji kullanımı ile ilişkilendirilebilir, Prodigiosin ayrıca zayıf, in vitro antimikrobiyal aktiviteye de sahiptir. Bu sayede bazı vektörlerin bağırsak bölümüne yerleşebilen organizma bu özelliği sayesinde vektörde kolonizasyon oluşturur ve vektörün hayat ömrünü azaltabilir. Öte yandan, prodigiosin in vivo olarak geleneksel bir virülans faktörü olarak kabul edilmese de, önemli immüno-modülatör özellikler sergiler ve ekspresyonunu düzenleyen aynı transkripsiyon faktörü (PigP) hemolizi de kontrol edebilir. Yapılan çalışmalarda mikroorganizmada pigment üretimi, R faktörü içeren plazmidlere karşı ilaç direnci olumsuz yönde arttırdığı bildirilmiştir; Bununla birlikte yapılan diğer çalışmalar mikroorganizmanın pigmentli veya pigmentsiz klinik izolatları arasında, antibiyotik duyarlılık profillerinin farklı olmadığı saptanmamıştır. Ayrıca *S. marcescens* suşlarının Prodigiosin üretmesi, onları *Enterobacteriaceae* ailesinde özel ve renkli bir yere koyar (Phadke ve ark., 2016).

S. marcescens'in en belirgin özelliklerinden birisi de, antiseptik ve dezenfektan içeren ve mikroorganizmaların yaşamını tehdit eden zorlu ortamlarda, kolaylıkla hayatta kalma yeteneğidir (Grimont, 1978; Sautter, 1984). *S. marcescens*, gram-negatif enterik bir bakteri olup ekstraselüler bir dizi proteini salgılayabilir. Suşların büyüme ortamlarında salgıladıkları ekstraselüler enzimler; proteazlar, kitinazlar, nükleazlar ve lipazlardır (Hines ve ark., 1988). *S. marcescens*'in bir diğer önemi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında biyolojik anaerob kültür yönteminde kullanılmasıdır. Bu yöntemde anaerob ortamında üretilmek istenen mikroorganizmanın ekimi, petride hazırlanmış katı bir besiyerine (kanlı agara) yapılır. Besiyer plağının boş bırakılan bir köşesinin de *S. marcescens* ekilir ve sonra plağın kenarları dışarıdan hava giremeyecek şekilde parafilm şeritle kapatılır. 37⁰C'de üremeye bırakılır. Petriye ekilen *S. marcescens* suşu hızla ürerken petri kutusu içinde kalan oksijeni hızla tüketir ve böylece oksijensiz bir ortam

sağlanmış olur. Bu yöntem, biyolojik yoldan anaerob kültür yöntemidir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanabilecek basit kolay bir yoldur (Ustaçelebi, 1999).

2.2. Tarihçe

S. marcescens, 1819 yılında İtalya’da Bartolomeo Bizio Padua, isimli bir eczacı tarafından keşfedilmiş ve adlandırılmıştır. Bizio, *Serratia* adlı bir İtalyan fizikçisi onuruna ve aynı zamanda da latince çürüme anlamına gelen bu ifadeyi bakterinin cins adı olarak belirtmiştir, daha sonra ise türünün adı için kırmızı pigmentasyon üretme kabiliyeti nedeniyle *marcescens*’i seçmiştir (Yu ve ark., 1979).

1902 yılında Kroft tarafından *S. marcescens* suşlarının prodigiosin pigment ürettiği tespit edilmiştir (Haifei ve ark., 2012). *S. marcescens* 1950’lere kadar, zararsız bir saprofit bakteri olarak kabul edilirdi, 1960 yılından bu yana ise *S.marcescens* insanlarda fırsatçı bir patojen olarak kabul edilmiştir (Yu ve ark. 1979).

1951 yılında Stanford Üniversitesi Hastanesinde 6 aylık periyotda 11 olguda *S. marcescens*’in neden olduğu ilk nozokomiyal enfeksiyonu rapor halinde belirtti. 1960 ve 1966 yılları arasında ise Mc Cormack ve Kunin bir çocuk kreşinde 15 olguda *S. marcescens* suşlarından kaynaklanan salgının, 27 bebekte bakteriyemiye neden olduğunu tespit edikten sonra 1968 yılında kayıtlara geçirilmişlerdir (Hejazi ve Falkiner. 1997).

1968-1977 yılları arasında hastanelerde, tıp merkezlerinde v.b kuruluşlarda *S. marcescens*’in neden olduğu enfeksiyonlar ve ölümler o dönemdeki basın yayın kuruluşları tarafından bildirilmiştir (Haifei ve ark., 2012). 2006 yılında Türkiye’deki yoğun bakım ünitesinin birinde yeni doğan bireylerin *S. marcescens* tarafından enfekte edildiğini ve aralarından bazılarının neonatal septisemi nedeniyle öldüğü belirtildi (Haifei ve ark., 2012). 2007 Kasım ayından Amerika Birleşik Devletleri’nin 9 eyaletinde *S. marcescens*’in neden olduğu bakteremi salgını bildirildi (Haifei ve ark., 2012). 2011 Nisan ayında İtalya’daki Pasgera Hastanesinde, hastanenin yenidoğan ünitesinde çapraz bulaşmalar sonucu gerçekleşen *S. marcescens* salgınlarıyla 5 bebeğin enfekte olduğu 2’nin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (Polilli ve ark., 2011). Dünyanın

çeşitli ülkelerinde ve farklı zamanlarda; 2009 yılında 38 olgu, 2010 yılında 22 tane olgu ve 2012 yılında ise 1 olgu da *S. marcescens* kaynaklı salgınlar rapor edilmiştir (Haifei ve ark., 2012).

2.3. Morfolojisi ve Kültür Özellikleri

S. marcescens küçük, kokobasil görünümünde, kapsülsüz ve çoğu kez peritrih kirpikli bakterilerdir (Bilgehan, 2004). *Serratia*'lar hareketli, laktozu yavaş fermente eden bir organizmadır. Çoğu suş TSİ'de H₂S oluşturmaz. Voges-Proskauer reaksiyonu pozitifdir. Sitrat kullanabilir ve KCN varlığında üreyebilir. Hücre dışında DNase salgılama özellikleri ile *Klebsiella* kabilesinin diğer üyelerinden ayrılır (Ustaçelebi, 1999).

Özellikle oksijenli ortamda ve üremenin yavaş olduğu düşük sıcaklıklarda (15-20°C) ürediklerinde kabarık, kırmızı pigmentli, opak ve etrafları renksiz, düzensiz kenarlı koloniler oluşturmaktadırlar. Laktoza etki etmezler Beta galaktozidazları vardır. Glikozdan gaz oluşturmazlar. McConkey ve Endo besiyerlerinde 24 saatte renksiz, 48 saatte pembe, EMB de hafif morumsu renksiz Hektoen agarda (SS ağarda) renksiz koloniler yapmaktadırlar. TSİ de dipte asit (sarı) LIA besiyerinde dipte ve yatık kısmında mor veya normal renkte reaksiyon verirler (Bilgehan, 2004). *S. marcescens* suşları Mueller Hinton agar da klinik bildirilerin aksine pigment oluşturmazlar Şekil 1'de gösterilmiştir (Silva O, 2010).



Şekil 1. Mueller Hinton agarda *S. marcescens*'in görünümü

2.4. Virülans Faktörü

S. marcescens tarafından salgılanan virülans faktörleri proteazlar, nükleaz ve hemolizindir (Hines ve ark., 1988). *S. marcescens* suşlarında bilinen hemolitik ekzoenzimler, Sh1A ve PhAA'dır. Sh1A bir anahtar virülans faktörü olup gözenekli hemolizin oluşturur. Ph1A ise fosfolipazdır. Bu faktörün yarılanma ürünlerinden lizofosfolipidler ve sürfaktoidlerdir aynı zamanda faktör kırmızı kan hücrelerini lizize edebilir özellik gösterir (Shanks, 2012).

Hemolizini, sh1A ve sh1B olarak adlandırılan 2 kromozomal gen ile belirlenir. Sh1A polipeptidi, hemolizin kendisi iken, Sh1B, Sh1A'nın aktivasyonu ve salgılanması için gereklidir. Histon benzeri protein H1 (H-NS), *S. marcescens* suşlarında hemolizin ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. H-NS'nin, sh1A ve sh1B'nin transkripsiyonunu ve ekspresyonunu arttırmak için DNA topolojisini etkilemek üzere belirli alanlarda hareket ettikleri hipotezini öne sürmüştür, ancak mekanizma hakkında çok az şey bilinmektedir (Haifei ve ark., 2012).

Klinik izolatların kültürde Vero hücrelerini etkileyen bir sitotoksin ürettiğini göstermiştir. Bu sitotoksin, hücrelerin geri dönüşümsüz hasara uğramasına neden olur, bu da bir sonraki lizis ile vakuolizasyonu teşvik eder (Haifei ve ark., 2012). *S.*

marcescens suşlarında endotoksin aktivitesi, dış membranda bulunan Lipopolisakkarit (LPS) neden olur. LPS O-polisakkaritler Bir bakterinin virülansına katkıda bulunabilir ve bakteriyi yok etmeye karşı dirençlilik gösterir (Joiner ve ark., 1985).

2.5. Biyokimyasal Özellikleri

Bu gruba giren organizmalar MacConkey veya EMB gibi farklı agarda laktozu fermante eden (renkli) koloniler verirken geç laktoz fermente edeci olan *Serratia* negatif bir tepkime verebilir. Bu organizmalar biyokimyasal testlerin kullanılmasıyla birbirlerinden ayırt edilir (Levinson, 2006).

Laktozu geç fermante ettiklerinden dolayı laktoz fermantasyonunu ortaya çıkarmak için ONPG testi yapılır. *S. marcescens*, *Serratia rubidaea*, *Serratia plymuthica* türleri kırmızı pigment oluştururlar. O ve H antijenlerine bağlı olarak *Serratia* bakterileri grup ve tiplere ayrılmaktadır (Altındış ve ark., 2010).

2.6. Patogenez ve Epidemiyoloji

S. marcescens suşları, nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmasına rağmen suşların yaygın patojenliğini ve virülansını etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir. Patogenezin olası mekanizması, hastalığın gelişimindeki rolü; net olmayan birtakım varsayıma dayanan virülans faktörlerinin katılımıyla karmaşık ve çok faktörlü hale gelir. Patogenezin ilk adımı epitel hücrelerde meydana gelen kolonizasyonudur. Hücrelere yapışan suşların, muhtemel en yaygın patojenite mekanizması; hücre dışı toksinler dahil olmak üzere birçok virülans faktörleri üretmektir. Bazı *S. marcescens* izolatları hemolizini üreterek, hemolitik ve sitotoksik aktivite göstererek gözenek oluşturan toksinlerin prototipini temsil eder (Hertle, 2005).

Girişimsel uygulamaların yaygın kullanımından önce *S. marcescens* suda daha fazla olmak üzere çevre kaynaklarından yalıtılan zararsız bir organizma olarak bilinmekteydi. *Serratia* enfeksiyonları, özellikle intavenöz kataterizasyon, entübasyon ve idrar yolu girişimleri olgularla kesin ilişki gösterir. Buna ek olarak, solunum tedavi aygıtlarındaki suyun kontaminasyonu ile *Serratia* pnömonisi salgınları bildirilmiştir.

Diğer birçok gram-negatif çomaklarda olduğu gibi bu organizmaların yaptığı septik şokun patogenezi hücre duvarındaki endotoksinlerle ilgilidir (Levinson, 2006).

Serratia'lar özellikle yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinde nemli bölgelerde kontemine olmuş cihazlar ve bu cihazların bünyesinde bulunan su ile salgına neden olurlar (Dodson ve ark., 1968; Whitby ve ark., 1972). *Serratia* suşları yenidoğan bireylerin gastrointestinal kanallarında tanınlanmıştır. Dışkı ve idrar örneklerinde nadir halde görülür (Maki, 1973; Stamm, 1976; Cook, 1980; WE John, 1981).

S. marcescens, bağlı olarak gerçekleşen çapraz salgınlar, hastane personeli veya çevresel kaynaklı gerçekleşir (Acar, 1986). *S. marcescens*'in gerçekleştirdiği salgınlarda karşılaşılan olan dışı durum, yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan ve ameliyat sonrası antimikrobiyal tedavi gören hastalarda tekrardan *S. marcescens* suşlarının yaygın olarak izole edilmesidir (Baker ve ark., 1981; Smith ve ark., 1984). Yetişkinlerde, *S. marcescens* enfeksiyonuna maruz kalan, aynı zamanda bu enfeksiyondan şikâyetçi olan vede acı çeken hastalarda (hastaların %20 ile %50'sin de), mikroorganizmanın epidemik ve endemik rezervuar olarak yerleşmesinde de bağırsak kolonizasyonu ikincil bir depo olarak hesaplanabilir (Denis, 1975; Grimont, 1978).

Mevcut *S. marcescens* izolatlarında 23 farklı suş bulunur. 8 suşda 0 antijeni bulunmaz iken, 9 suşda H antijen bulunur; 11 suşta ise herhangi bir antijen bulunmaz. Ayrıca suşlarda en sık izole edilen serotipler 02: H4, 04: H1, 011: H4 ve 011: H13'dir (Wilfert ve ark., 1970).

Hastanelerde yatmakta olan hastalarda, dışkı kaynaklı şüphesi ile gerçekleşen *S. marcescens* salgınların da; salgının kaynağı araştırmada kullanılan materyale göre değişiklik gösterirsende kaynaklar iyi bir şekilde araştırılmalıdır. Bu araştırma özellikle neontal ünitelerde daha özenle yapılmalıdır (Mc Cormack, 1966; Gordon, 1982). *S. marcescens* yaptığı salgınlarla; toplumu, yaşlı hastaları ve özellikle erkek bireyleri risk altına almaktadır (Laupland ve ark., 2008).

2.7. Neden Olduğu Hastalıklar

S. marcescens hastane ortamında fırsatçı patojen olup, yağun bakım ünitelerinde bulunan hastaların üriner katater grişlerinde, endotrakel tüplerinde görölmüştür. Son yıllarda *S. marcescens*'in artan enfeksiyonları sonucunda septisemi, endokardit, menenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve pnömonüye neden olduğu tespit edilmiştir (Mc Entegart ve ark., 1949).

S. marcescens pnömoni, bakteriyemi, menenjit, endokardit veya septik artrit, cilt enfeksiyonları gibi enfeksiyonlara neden olduğu bilmektedir. Oysa literatürde bu organizmanın neden olduğu sadece birkaç vaka bildirilmiştir (Laupland ve ark., 2008). *S. marcescens* yenidoğanlarda; konjektivit, idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonlarından sorumlu olarak tutulur. Bunlara nazaran menenjit, bakteriyemi ve pnömoniyi daha nadir gerçekleştirir (Baker ve ark., 1981; Smith ve ark., 1984). Ayrıca *S. marcescens* suşları; akciğer enfeksiyona, akciğer zedelenmelerine, pnömoninin süpüratif enfeksiyonlarına, akciğer apsesi, ampiyem, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları, endokardit, septik artrit, osteomyelit, peritonit ve sinüzite neden olurlar (Ringrose ve ark., 1968). *S. marcescens* suşları, yenidoğanlarda ve düşüklere bağlı doğumlarda; suşlar enterobakterler içinde mortalitesi % 44 olan ölümcül sepsis, menenjit ve pnömoniyeye neden olurlar (Polilli ve ark., 2011).

Yatan hastalarda *S. marcescens* suşları, gastrointestinal sistemden ziyade solunum ve idrar yollarını kolonileştirme eğilimindedir. Yetişkinlerde ki *Serratia* enfeksiyonu, septisemi ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık % 2'sinden sorumludur. Suşlar erişkin hastalarda ise idrar yolu, cerrahi yaralar, deri ve yumuşak doku harabiyetleri meydana getirirken; pediyatrik servislerinde menenjit salgınları, yara enfeksiyonları ve artrit meydana getirir. *S. marcescens* enfeksiyonu, eroine bağımlı kişilerde endokardite ve osteomyelite neden olurken eklem içi enjeksiyon uygulanan ve de ayaktan tedavi edilen hastalarda *Serratia marcescens* suşlarına bağlı artrit vakalarında bilinmektedir (Remuzgo-Martínez, 2013; Ersöz ve ark., 2014).

2.7.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

S. marcescens sıklıkla balgam veya trakeal örneklerden izole edilir. Solunum yollarının kolonizasyonu oldukça sıklık gösterir, bazı vakalar üriner sistem enfeksiyonuna nazaran daha fazla oranda SYE gösterir. *S. marcescens* suşları, mevcut kronik bronşit, bronşiektazi ve amfizemisi bulunan hastalarda süperenfeksiyona neden olabilir. *S. marcescens* suşlarında bronş ve akciğer iltihabı (bronkopnömoni), yaygın ve homojen olmayan infiltratlar, plevral efüzyon, ampiyem ve apse oluşumunda daha sık görülür. 50 yaşın üzerinde hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar histolojik olarak risk altındadır (Meltz ve ark., 1973; Carlon ve ark., 1977).

2.7.2. Bakteriyemi

Serratia türleri bazı hastanelerde ve tıp merkezlerinde bakteriemisinin en sık nedeni olarak tespit edilmiştir (Baron ve ark., 1996). *S. marcescens*'e dayalı bakteriyemi, yıllık ortalama 100.000 kişilik bir populasyon içerisinde kişi başına 0,9'oranın da meydana gelmektedir. Ayrıca yaş ilerledikçe insidansın artmakta olduğu ve erkek bireylerin bakteriyemeye yakalanma riskinin de arttığı gözlemlenir. *S. marcescens* suşları, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim / sülfametoksazol, imipenem'e duyarlılık gösterir ayrıca bu antibiyotiklere karşı dirençlilik yıllara bağlı olarak artış göstermez (Laupland ve ark., 2008).

Kasım 2007'den Ocak 2008'e kadar ABD'nin toplam 9 eyaletinde 162 vakada *S. marcescens*'in neden olduğu bakteremi salgını meydana gelmiştir (Haifei ve ark., 2012). *S. marcescens* kaynaklı bakteriyemi, çoğunlukla üriner sistem enfeksiyonları, intravenöz kateterler, kontamine solüsyonlar ve damar içi kateterlerden kaynaklanır. Semptomları diğer gram negatif bakterilerin septisemisiyle benzerlik gösterir. Nozokomiyal bakteriyemi, immuno-depresiyon, granülositopeni, ilerlemiş bakteriyemi için etkisiz antibiyotik tedavisi, yatan hastaların %85'de predispozan faktör yaratır ve özellikle etkili bir antibiyotiğin geç verilmesi hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyen faktör olarak görülmektedir. Rapor edilen bakteriyemi mortalitesi % 33 ile % 62 arasında değişmektedir (Wilfert ve ark., 1968; Vic-Dupont ve ark., 1969).

2.7.3. Yumuşak Doku Enfeksiyonu

Ameliyat sonrası yara enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, toplardamar iltihabı (flebit) ve birkaç istisnai durum dışında *S. marcescens* kaynaklı yumuşak doku enfeksiyonları; yatan hasta olgularına aittir. Vakaların % 50'si *S. marcescens*'in diğer vücut lokasyonlarındaki izolasyonu ile ilişkilidir (Acar, 1986). Ayrıca immün sistemi baskınlanmış hastalarda akupunktur uygulamalarının ardından *S. marcescens* bağlı çoklu cilt ülserleri ve spinal epidural apse oluşumları gözlenir (Carlesimo, 2014; Yang, 2014). *S. marcescens* suşları kronik granülomatöz hastalığına sahip kişilerde derin kas apseleri ve iç organ apselerine (skrotal, epididimit ve prostat) neden olurlar. Ayrıca *S. marcescens* suşlarına bağlı apseler Şekil 2'de gösterilmiştir (Friend ve ark., 2009).



Şekil 2. *S. marcescens* enfeksiyonundan kaynaklanan cilt ülseri fotoğrafları

A: Sağ uylukta ülserli bir lezyon, B: Sol skrotumda ülseratif lezyon, C: Sağ üst kolun iç tarafındaki lezyon

2.7.4. Endokardit

S. marcescens Hastaneler de yatan ve intervenös olarak ilaç kullanan kişilerde, protez kalp kapağına yerleşerek enfektif endokardite neden olur. (Alexander ve ark., 1968). *S. marcescens*'e dayalı endokardit sonucunda protez kalp kapakçıklarının cerrahi olarak çıkarılması ve antibiyotiklerin kombine edilip verilmesi, hasta tedavisi için zayıf

bir yöntemdir. (Acar, 1986). *S. marcescens* endokarditin nadir bir nedenlerinden biridir. Mitral kapak ameliyatları, kalp cerrahisi operasyonları, suboptimal doku perfüzyonu ve kalıcı kateter kullanımını ve sonrasında gerçekleşen enfeksiyon ile birlikte 12-14 ameliyat sonrası endokardit vakaları hastalarda bildirilmiştir (DAM ve ark., 2013).

2.7.5. Menenjit

S. marcescens suşlarının neden olduğu menenjit, genellikle beyin ameliyatları prosedürü ile gerçekleşen kontaminasyondan kaynaklanır (Acar, 1986). Staplerektomi sonrası postoperatif dönemde *S. marcescens*'e bağlı menenjit ve septisemi gelişir. Ayrıca *S. marcescens* suşlarında bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısında düşünülmelidir, çünkü antibiyotiklerin intratekal uygulamasıyla erken tedavi hayat kurtarıcı olabilir (Jablokow ve ark., 1982).

2.7.6. Üriner Sistem Enfeksiyonları

S. marcescens suşları, çeşitli kliniklerden izole edilerek gönderilen örnekler içerisinde en sık idrarda tespit edilmiştir. Ayrıca hastane kaynaklı gerçekleşen oportunistik *S. marcescens* enfeksiyonları, mesane yıkama suları, cerrahi aletler, kalıcı kateterler gibi yapılara yerleşerek hastanelerde risk faktörü oluşturur (Von, 1980; Maki, 1973). Asemptomatik bakteriüri (ÜSE) geçiren hastalarının yaklaşık %30 ile %50'sinde *S. marcescens* enfeksiyonu görülürken (Schaberg, 1976). Bakteriemi geçiren hastalarının ise yaklaşık %2 ile %10'unda *S. marcescens* enfeksiyonu görülür (Vic-Dupont, 1976; Von Graevenitz, 1980).

2.7.7. Artrit ve Osteomyelit

S. marcescens suşları, sık oranda hemotojen az oranda ise ekzojen kaynaklı; artrit ve osteomyelit seyrinde aktif antimikrobiyal ajan olarak kullanılır (Acar, 1986). Travma hastalarında, immün sistemi baskılanmış hastalarda, merkezi kateter olan pediyatrik yoğun bakımlarda izlenen hastalarında *S. marcescens*'e bağlı septik artrit görülür acilen tedavi edilmediğinde septisemi ve mortalite riski yüksek olup eklemde kalıcı destruksiyona sebep olabilir (Saraç ve ark., 2017). *S. marcescens* ergenlik döneminde subakut osteomyelit için beklenmedik bir patojendir. Teşhis zorluğu

nedeniyle tedavi gecikebilir kemiklerde kaynamama veya fonksiyon kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir (Turgut ve ark., 2015).

2.7.8. *S. marcescens* suşlarının neden olduğu diğer hastalıklar

S. marcescens konjektivit, nadir olarak gerçekleşen endoftalmiler (göz içi dokuların invazyonu sonucu gerçekleşen tepki) ve kontak lens kullanımına bağlı olarak gelişen kreatitis, (kornea iltihabı) ile ilişkilendirilebilir. (Lass ve ark., 1981). *S. marcescens* suşlarının, ikincil olarak en sık izole edildikleri yer abdominal kataterler ve abdominal cerrahi aletler sonucu gerçekleşen abdominal infeksiyonlardır (Acar, 1986). *S. marcescens* suşları pediatri yoğun bakım ünitelerinde septisemi salgınlarına bağlı olarak; prematüre düşük doğum ağırlığına, konjenital kalp yetmezliğine, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve hipoksik iskemik ensefalopatiye neden olurlar (Güler ve ark., 2009).

2.8. Antibiyotik Direnci

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve antibiyotiklerin özgül aktivitesi direncin bakteriler arasında yaygınlaşmasına yol açmaktadır (Murray ve ark., 2009). Bakterilerde direnç gelişimi ve yayılımında antibiyotiklerin uygunsuz, gereksiz ve doğru noktalarda etkili dozlarda kullanılmaması, hastane içinde ve dışında doğru enfeksiyon kontrol tekniklerine bağlı kalınmamasının etkisi büyüktür. Bazı bakterilerin antibiyotiklere olan doğal direnç mekanizmaları ve fiziksel koşullara uyumu da direnci arttırmaktadır (Ustaçelebi, 1999). Mutasyonlar, doğal transformasyon, transpozonlar, bakteriofajlar ve plazmitler bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesine ve direncin hızlı bir şekilde aktarılmasına neden olmaktadır (Ustaçelebi, 1999).

S. marcescens suşları, diğer *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan mikroorganizmalarla benzer dirençli olma yollarına sahiptir: genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar, AmpC tipi sefalosporinaz ve karbapenemazlar dâhil β -laktamaz üretimi; azalmış dış zar geçirgenliği; hedef site-PBP'lerin modifikasyonu; aktif dışarı akış sistemlerinin aşırı ifadesi; aminoglikosid modifiye edici enzimlerin sentezi; GyrA proteininin yapısal değişikliklerini gösterir. Ayrıca en sık uygulanan antimikrobiyal ajanların bilinen direnç mekanizmalarını gerçekleştirir (Haifei ve ark., 2012).

S. marcescens'in klinik izolatları üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, fluorokinolonlar, aminoglikozitler ve kotrimoksazole karşı duyarlılık gösterebilirken genel olarak penisilinlere ve plazmid kodlanmış β -laktamazlara bağlı olarak birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin yanı sıra tetrasiklinler, makrolitler, kloramfenikol ve kolistin'e karşı dirençlidirler. Ayrıca AmpC ve β -laktamazın aşırı ekspresyonu, genişlemiş spektrumlu β -laktamazları (GSBL'ler), karbapenemazları veya efluks pompalarını kodlayan plazmidlerin elde edilmesi ve hedef proteinlerin modifikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla, ilave direnç geliştirebilirler (Phadke ve ark., 2016).

QS, bakterilerde hücre yoğunluğuna bağlı bir gen ekspresyon sistemi olup, Otoindüserler olarak adlandırılan küçük difüze sinyal molekülleri tarafından kontrol edilen bir mekanizmadır. Mekanizma temelde bakterinin çekirdeğini uyaran sinyaller gönderir. *S. marcescens* suşları karakterize bir QS sistemine sahiptir (SmaI /S4R). Suşlardaki QS sistemi mikroorganizmalarda, bakteriyel çekirdek algılamasında yer alan bir sinyalleme molekülü olan homoserin lakton üretir (C4-HSL). C6-HSL ve C8-HSL sinyal molekülleri, geniş direnç özelliklerin salgılanmasını yönetir. Suşlarda ki bu özellikler; Prodigiosin, proteaz, lipaz, nükleaz gibi virülans faktör oluşumunu sağlama, kitinaz enzimi üretimi, hemoliz gibi oluşumlar ve de içlerinde en önemli oluşum olan bakteriyi makrofajlardan koruyan biyofilm oluşumudur (Rice ve ark., 2005).

2.8.1. Doğal Direnç Mekanizmaları

Doğal direnç bakterinin temel özelliklerinden kaynaklanır ve ilaç kullanımı ile ilişkisi yoktur. Doğal direnç bakterinin ilacın hedeflediği yapıların olmamasından ve yapısal özelliklerinden kaynaklanır (Murray ve ark., 2009). *S. marcescens* suşları doğal direnç mekanizması, ampisilin, sefalosporin ve polimiksine duyarlı değildir (Chabbert, 1961; Annear, 1970).

S. marcescens suşlarına bağlı olarak gelişen enfeksiyonların tedavisi oldukça zordur. Tedavinin zorluk nedeni, bu suşların aminoglikozidlere ve β -laktamlara (ampisilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler) karşı dirençlilik göstermesidir (Ball, 1977). *S. marcescens* suşlarının ampisilin ve sefalosporine karşı doğal direnci,

karbenisilin, üreidopenisilinler (azlosilin, piperasilin ve mezlosilin) sefoksitin ve ikinci-üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılığı etkilemez (Farar ve ark., 1980).

İnvitro olarak çoğaltılmış ve koloniler halindeki *S. marcescens* suşlarında çoklu antibiyotik direnci, dış zar proteinlerinin değişimi sonucu meydana gelir. Suşlar, aminoglikozidlere ve β -laktamlara karşı dirençli olarak kolonize olurlar. Suşlarda protein 1 ve Protein 5'te önemli ölçüde değişiklikler görülürken protein 2 ise herhangi bir değişiklik görülmez (Goldstein ve ark., 1982).

2.9.1.1. Biyofilm Oluşumunun Dirence Etkisi

Biofilm oluşturan gen ekspresyonu nedeniyle mikroorganizmalar ortadan kaldırmak zordur. Biyofilm oluşumu *S. marcescens*'in konağın fagositik hücreleri tarafından tanınmasını engelleyerek fagositozdan korur ayrıca biyofilm aynı zamanda antibiyotikler için bariyer oluşturarak ilaç direncine neden olur. Biyofilm içinde oksijen azlığı ve pH düşüklüğü antibiyotiklerin etkisini azaltmaktadır. Biyofilm içindeki bakteriler direnç genlerini taşıyan plazmit gibi hareketli genetik elemanları gen alışverişi yaparak daha dirençli hale gelmektedir (Estrela ve Abraham, 2010).

2.8.2. Beta Laktamlara Direnç

Beta-laktam ajanların hedefi hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden penisilin bağlayıcı proteinlerdir (PBP). Beta-laktamlara direnç mekanizmaları; ilacın hedefine ulaşmasının engellenmesi, PBP'lerde değişim ve β -laktamaz enzimlerinde artıştır (Murray ve ark., 2009).

S. marcescens suşlarında, β -laktam antimikrobiyal ajanlara direnci belirleyen tüm olası mekanizmalar aynı anda veya klinik suşlarda çeşitli kombinasyonlarda bulunabilir. Suşlardaki dirençlilik, ya genetik olarak ana hücreden geçer ya da genellikle plazmidler tarafından diğer bakterilerden aktarılarak elde edilir. Diğer *Enterobacteriaceae* gibi, bazı β -laktam antimikrobiyal ajanları inaktive eden p-laktamaz üretimi *S. marcescens* suşlarının en yaygın direnç mekanizmasıdır. Penisilinil transferazlar (genellikle β -laktamaz olarak adlandırılırlar) β -laktam halkasının amid

bağını koparır, böylece elde edilen ürünler antibakteriyel aktiviteye sahip değildir (Sykes ve Matthew, 1976).

S. marcescens'de direnç yaygın olarak plazmid aracılığıyla gerçekleşir. Enfekte bebeklerde tek başına gentamisin, gentamisin ilaveli sefotaksim kullanımına bağlı olarak dirençli suşları ortaya çıkartır. β -laktama karşı artan direnç, ek olarak gentamisin ve diğer aminoglikozidlere karşı da direnç artışını meydana getirir (Hedges, 1979; Platt, 1981). *S. marcescens*'de birçok β -laktam antibiyotiklere karşı içsel direnç kodlanmış kromozomlar tarafından verilmektedir (Jacoby, 2009).

S. marcescens suşlarında β -laktam ilaçlarına karşı dört temel direnç mekanizması vardır: (Sykes ve Matthew, 1976).

- 1) Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP'ler) hedeflerinin değiştirilmesi.
- 2) İnaktive edici enzimlerin (β -laktamaz) üretimi;
- 3) Dış Membran Defektleri;
- 4) Aktif Dışa Pompalama Sistemleri;

PBP'lerde değişim; Kromozomal genlerde oluşan mutasyonlar ile PBP'lerde oluşan yapısal değişimler sonucu beta-laktamların PBP lere bağlanamaması ile direnç gelişir (Murray ve ark., 2009).

İnaktive edici enzimlerin (β -laktamaz) üretimi; Beta-laktamaz enzimleri antibiyotiklerin beta-laktam halkasındaki siklik amid bağını parçalayarak beta-laktamların etkinliğini azaltan enzimlerdir. Gram negatif bakterilerde genellikle periplazmik boşlukta yer alırlar. Kromozom veya plazmit kontrolünde sentezlenirler. Gram negatif bakterilerde çok daha fazla çeşitte beta-laktamaz olması ve plazmid kontrolünde sentezlenmesi, çok kısa sürede dirençte artışa yol açmıştır (Bradford, 2001)

Bakteri popülasyonunda beta-laktamazlara bağlı antibiyotik direncinin seviyesi birkaç değişkenle ilişkilidir. Bu değişkenler; antibiyotiği hidroliz eden beta-laktamazların etkinliği, antibiyotiğin hidroliz oranına ve antibiyotiğin affinitesine bağlıdır. Diğer değişkenler bakteri hücresi tarafından üretilen beta-laktamaz miktarı,

antibiyotigin PBP'lere affinitesi ve hücrenin periplazması içine diffüzyon oranıdır. Bu mekanizmalardan bir kaçının bir arada çalışmasıyla MDR (Multi-Durug Resistance) ortaya çıkmaktadır (Strateva ve Yordanov, 2009).

S. marcescens suşları, sahip oldukları plazmidler aracılığıyla β -laktamaz enzimlerinin üretimini gerçekleştirirler (Farrar ve ark., 1980).

Dış Membran Defektleri: Gram negatif bakterilerde antibiyotiklerin stoplazmik membrandan önce dış membranı geçmeleri gerekir. Dış membranın lipopolisakkaritten (LPS) zengin özel yapısı; yüksek düzey hidrofobik moleküllerin hücreye giriş hızını yavaşlatır. Porin kanal proteinlerinin kaybı, azalması ya da değişimi de hidrofilik moleküllerin hücreye girişinde engel oluşturmaktadır (Winn ve ark., 2005).

S. marcescens suşlarında asıl dış membran porin proteini; Omp1, Omp2 ve Omp3 olmak üzere 3 farklı porin proteini tanımlanmıştır (Weindorf ve ark., 1998).

S. marcescens suşlarında yüksek düzeyde direnç, B-laktamaz enzimlerinin aşırı üretimine ve porin OmpF veya OmpF ve OmpC'nin defektlerine bağlı gerçekleşir. Ayrıca OMPF kaybı, meropenem direncinin kazanılmasında rol oynar (Suh ve ark., 2010).

Aktif Dışa Pompalama Sistemleri: Aktif ilaç atım pompa sistemleri bakterilerde; protein, besin ve iyonların alınmasını ve metabolik son ürünlerin atılımını sağlar. Bakteri hücrenin diğer bakteriler ve çevresiyle olan iletişimini sağlayan çok sayıda proteini içine alan yapılardır (Murray ve ark., 2009). Gram negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan çoklu dışa pompalama sistemleri RND (Resistance-Nodulation-Cecl Divinsion) süper ailesinde yer alıp, genellikle periplazmada yer alan membran füzyon proteini (MFP) ve dış membranda yer alan bir kanal proteini (DMP) kompleks oluşturur (Poole, 2004).

Aktif dışa pompalama sistemleri düzenleyici genler ile kontrol altındadır. Düzenleyici genlerde meydana gelen mutasyonlar, aktif ilaç pompa sistemlerinin aşırı çalışmasına neden olur. Mutasyonlar antibiyotiklerin stoplazmaya geçişini ve yeterli miktarda birikimini engelleyerek direnç oluşturur (Murray ve ark., 2009).

2.8.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç

Aminoglikozit grubu antibiyotikler özellikle sistemik enfeksiyonlarda önemli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Bu antibiyotiklere dirençli organizmaların ortaya çıkışı, özellikle antibiyotik kullanımının yoğun olduğu hastanelerde daha sık gözlenmektedir. Nükleotidilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon yapan enzimler ile oluşan enzimatik değişim, aminoglikozit antibiyotiklere karşı en sık saptanan direnç mekanizmasıdır. Seleksiyon baskısının farklı olması nedeniyle antibiyotik kullanımının farklı olduğu merkezlere göre aminoglikozit antibiyotiklere direnç oluşturan enzimlerin sıklığı da değişiklik göstermektedir (Gür, 1996).

Aminoglikozid antibiyotikleri, bakteri hücreindeki ribozomlara geri dönüşümsüz bağlanarak ribozomlarda protein sentezini inhibe eder ve mRNA'nın (mesajcı ribonükleik asit) taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına sonuçta; işlevsiz bir protein sentezlenmesine neden olurlar (Ustaçelebi, 1999).

S. marcescens suşlarında çoğu aminoglikozid değiştirici enzimlerin varlığı tespit edilmiştir. Suşlardaki enzimler fosforilasyon, asetilasyon ve deasetilasyon enzimleri olup farklı aminoglikozitlere karşı çeşitli direnç modellerinden sorumludur. Suşların sahip olduğu enzimler tablo 2'de gösterilmiştir (Acar, 1986).

Tablo 1. *S. marcescens* suşlarının aminoglikozidlere direnç enzimleri

Aminoglikozidler	APH 3' (II)	ADD 2''	AAC 3 (II, III)	AAC 3 (IV, VI)	AAC 6' (IV)
Kanamisin	+	+		+	+
Gentamisin		+	+	+	
Streptomisin		+	+	+	+
Tobramisin		+		+	+
Netilmisin				+	+
Amikamisin					+

S. marcescens suşlarının aminoglikozidlere karşı geliştirdiği dirençlikte, enzimlerin farklılık göstermesi; modifiye olmuş plazmidlerden kaynaklanır. Bu plazmidler transpoze edildiğinde; kromozomal bir yere sahip olabilir. Transpozonların

üçte biri: Kanamisin, netilmisin, amikamisin ve tobramisine karşı geliştirilir. Bu direnç AAC (6') enzimini sentezi ile gerçekleşir bu enzimin sentezi ise kromozom kaynaklı genler tarafından gerçekleştirilir (John ve ark., 1982).

Çeşitli ülkeler ve şehirlerde yapılan takip çalışmalarında (ABD, Fransa, Boston gibi), *S. marcescens* suşlarında aminoglikozidlere karşı direnç enzimlerinin varlığı tespit edilmiştir. Tespit edilen enzimler; gentamisine ve streptomisine karşı oluşturulan AAC (2'') ve AAC (3) enzimleridir (O'Brien, 1980 ve Witchitz, 1981). *S. marcescens* suşları asetiltransferaz enzimlerini ürettiği için, netilmisine, aynı zamanda da tobramisine, bunlara nazaran daha az oranda da ise amikasine dirençlidir. Ayrıca organizma gentamisine duyarlıdır (Farar ve ark., 1980). *S. marcescens* suşlarının yaptığı enfeksiyonların tedavisi için geleneksel olarak aminoglikozidler kullanılmıştır. Fakat suşların artan direnç frekansları, tedavinin olumsuz sonuçlanmasına neden olmuştur (Coria-Jiménez ve ark., 1994).

2.8.4. Kinonlara Direnç

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki (DNA giraz ve topoizomeraz IV) mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (Hooper, 1999; Ruiz, 2003).

S. marcescens suşları, siprofloksasin ve pefloksasin antibiyotiklerine dirençlilik gösterir. Lenfomalı ve nötropenik hastalarda, siprofloksasine dirençli suşlar endokarditte neden olur (Korner, 1994; Juvin, 1994). Florokinolon direnci, DNA giraz enzimindeki mutasyonların ve çok ilaca dirençli efluks pompalarının aşırı ekspresyonunun sonucu ortaya çıkar. Japonya'da DNA giraz, aktivitesine bağlı olarak, florokinolona dirençli *S. marcescens* suşları izole edilmiştir (Fujimaki ve ark., 1989).

S. marcescens suşlarında florokinolonlar, kloramfenoller, deterjan, etidyum bromür ve organik çözücüler gibi çeşitli substratları dışarı pompalayabilen RND ve SdeAB tipli çoklu-ilaç akış pompaları bulunur. Ayrıca bu pompaların varlığı birçok ilaca karşı dirençli olan *S. marcescens* suşlarında aşırı eksprese neden olabilirler (Kumar, 2005; Maseda, 2005). *S. marcescens* suşlarının, karşılaştırmalı MiC'leri tablo

3'te listelenmiştir. Buna göre MIC %50 'nin bu bileşikler için oldukça düşük oranda olduğunu, MIC% 90'ın ise daha az duyarlı suşların olduğunu belirtmek oldukça önemlidir. Daha yüksek MIC'li suşlar nalidiksik aside dirençlidir ve muhtemelen kısmi bir dirence sahiptir. Ayrıca daha az duyarlı suşlar için kombine tedavi önerilebilir (Acar, 1986).

Tablo 2. *S. marcescens* suşlarının kinonlara karşı duyarlılığı

Antibiyotik	Range (aralık)	MIC %50	MIC %90
Pefloksasin	0,06-16	0,5	8
Norfloksasin	0,06- 8	0,2	4
Enoksasin	0,06-16	0,5	8
Ofloksasin	0,06-16	0,5	4
Siprofloksasin	0,03- 8	0,1	2

2.9. Korunma ve Kontrol

S. marcescens suşları sıklıkla hastanelerden izole edilen oportunistik patojendir. Bulaşıcı sıvılar, ilaçlar, tıbbi cihazlar ve hastane ekipmanları nedeniyle nozokomiyal salgınların oluşmasında rol oynar (Yu, 1979; Mahlen, 2011). *S. marcescens* suşları intervönöz ilaç kullanan hastalarda ve kalp cerrahi ameliyatları sonrası yatan hastalarda salgınlara oluşturarak hastalarada endokarditte neden olur. Ayrıca salgınlar kendini yineleyebilir, suşlar bulaşmayı genellikle şebeke veya içme suları ile sağlar (Phadke ve ark., 2016). Çok sayıda ilaca dirençli *S. marcescens* suşları hem klinik hem de çevresel ortamlardan izole edilmiştir, bu da *S. marcescens* enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisinin kısıtlanması gerektiğini ve tedavi için alternatif metotların uygulanmasının gerekli olduğunu göstermektedir (Haifei ve ark., 2012).

S. marcescens suşlarını yaptığı salgınlar, dünyamız üzerinde bulunan ve faaliyet gösteren birçok hastane, tıp merkezi veya sağlık kuruluşunu tehdit eder. Bu tehdit sağlık kuruluşlarında, gerekli el hijyeninin sağlanamaması, tıbbi cihazların ve ekipmanlarının tam olarak gerçekleştirilemeyen dezenfektanı vede enfekte veya kolonize gösteren hastaların klorlama dâhil rutin hijyeni sağlanamaması, kontaminasyonun

gerçekleşmesinde rol oynar. Özellikle rezervuarları yeterince tespit edilemeyen vakalarda, *S. marcescens* suşlarını eğilimi göz önüne alınmalı ve morbidite ve mortalite için hastane kaynaklı enfeksiyonların ilişkilendirilmelidir. Ayrıca İnvaziv hastalığa neden olan suşlar enfeksiyonun epidemiyolojik araştırmasını artırmasına neden olurken, enfeksiyonun kontrol altına almak için yapılan özensiz ve yanlış uygulamalar salgınların zamanla artmasını garanti eder (Phadke ve ark., 2016).

2.10. Tedavi

Tedavide en önemli yaklaşım antibiyotik dirençlilik testi sonuçlarına göre tedavi uygulamaktır. *S. marcescens* suşları, şu anda mevcut olan herhangi bir antibiyotik için direnç genleri taşıyabilir. Her hastane *Serratia* suşlarının problemini bilmelidir vve ona göre tetbir almalıdır. *Serratia* enfeksiyonlarının tedavisi esas olarak üçüncü kuşak sefalosporin ve yeni aminoglikozidlere (netilmisin, amikasin) dayanmaktadır (Acar, 1986).

Polimiksin B, dirençli gram negatif enfeksiyonları için kullanılan bir antibiyotik olup; *S. marcescens* suşlarının hücre dışı membranı etkileyerek suşları etkisiz hale getirir (Phadke ve ark., 2002).

Moksalaktam, sefotaksim ve seftazidim gibi iyi BOS difüzyonunun gösteren antibiyotikler menenjit yararlarının tedavisinde kullanılabilir. Bazı enfeksiyonlarda (selülit, artrit, enfekte protez cihaz kullanımına bağlı oluşan sepsis) direnç gelişmesi, hastaya tek bir ajan olarak sefalosporin verip tedavi edildiğinde fayda sağlamayacağı görülür. Bunun yerine kombine ilaç tedavisi kullanımını olguyu haklı gösterebilir (Sanders, 1984; Collatz, 1988).

S. marcescens bağlı endokardit enfeksiyonu geçiren hastalara ya tek başına bir aminoglikozit ya da daha sıklıkla karbenisilin, sefazolin, kloramfenikol ya da kotrimoksazol ile kombinasyon halinde verilmelidir. Ayrıca osteomyelit hastalarına karbapenem veya florokinolon verilmesi teorik olarak uygundur (Phadke ve ark., 2002).

Sonuç olarak, *S. marcescens* hastanelerde ve ameliyathaneler için özel bir yere sahiptir çok güçlü antimikrobiklere rağmen, bir sonraki salınlarda dirençli *S.*

marcescens suşları her zaman oluşabilir bu yüzden seçilecek antimikrobiyaller iyi analiz edilip uygulanmalıdır (Acar, 1986).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Ocak 2006 - Mayıs 2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 210'u *S. marcescens* ve 40'ı diğer türler olmak üzere toplam 250 *Serratia* suşunun çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları geriye dönük olarak incelendi. Belirtilen yıllara ait (2006-2018) hasta kayıtları, hastane bilgi sisteminden tarandı.

3.2. Örneklerinin Ekilmesi

S. marcescens infeksiyonu şüphesiyle gönderilen örnekler koyun kanlı agar ve EMB (Eosin Methylene Blue) besiyerine ekimi yapılarak, 37°C'de 18-24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. İdrar ve trakeal aspirat örnekleri için 10⁵ CFU ve üzeri üremeler değerlendirilmeye alınmıştır. Kan kültür örnekleri BacT/Alert (bioMérieux, France) otomatize sistemde inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerden koloni morfolojisi, Gram boyama özellikleri ile patojen olduğu düşünülen suşlar koyun kanlı ve EMB besiyerine ekilerek, 18-24 saat ve 37°C'de kültürü yapılmıştır.

3.3. Ekilen Kültürlerin Değerlendirilmesi

İnkübasyon sonrası klinik örnekler makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmeye alınmıştır. Ön değerlendirmede hem koyun kanlı agar hem de EMB agarda üreme gösterenler Gram negatif olarak değerlendirilmiştir. Ön değerlendirilmede Gram negatif olarak saptanan kültürler bir sonraki aşama için değerlendirmeye alınmıştır.

3.4. Preparat Hazırlama

Mikroskopik inceleme için preparatlar hazırlanarak lam üzerine damlatılmış bir damla serum fizyolojik içine bir koloni alınarak lam üzerine yayılmıştır. Daha sonra

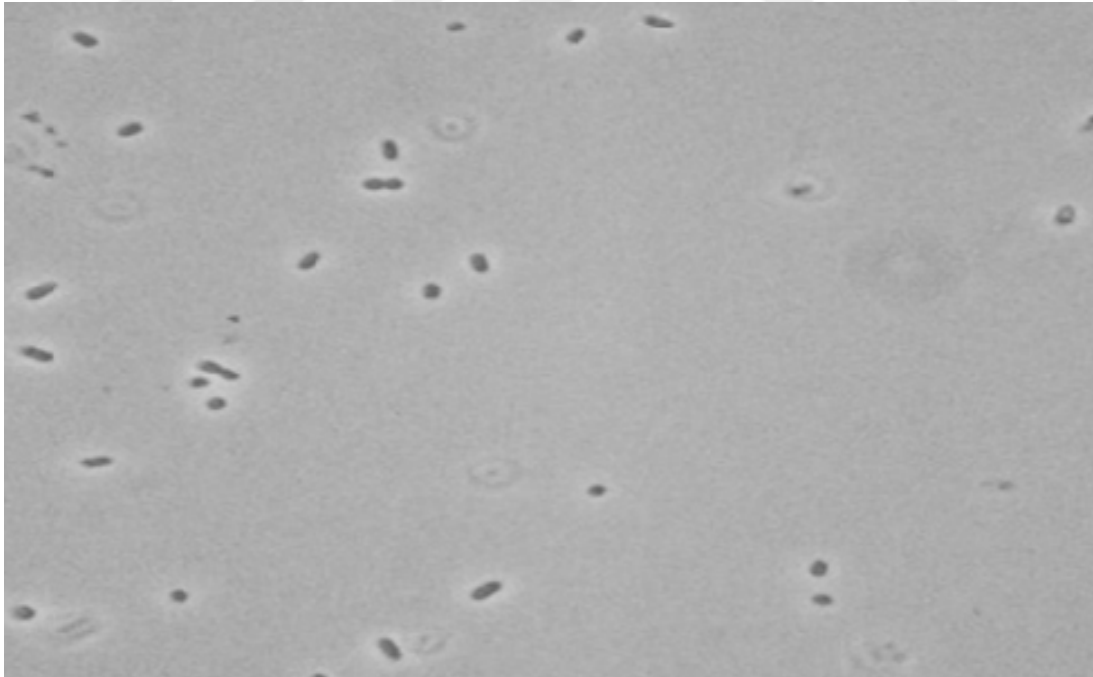
lamın oda ısısında kuruması için bekletilmiş ve kuruyan preparatlar alevde tespit edilmiştir. Daha sonra Gram boyama yapılmıştır.

3.5. Gram Boyama

Hazırlanan preparata kristal moru (kristal viyole) uygulanıp 1-2 dk. Bekletildikten sonra sudan geçirilmiştir. İyotlu eriyik (lugol eriyiği) uygulanıp 1-2 dk. Bekletildikten sonra tekrar sudan geçirilmiştir. %96'lık etil alkol ile renksizleştirme işlemi yapılmıştır. Bir zıt boya olan sulu fuksin uygulanarak 1-2 dk. Bekletildikten sonra preparat yıkanmış ve preparat kurutulup mikroskopta incelenmiştir.

3.6. Mikroskopik inceleme

Hazırlanan preparatların Gram boyama işlemi yapıldıktan sonra mikroskopik incelemesi yapılmıştır. Mikroskopik incelemede gram negatif, yuvarlak uçlu düz çubuklar şeklinde görünen mikroorganizmalar ve daha önce bakılan katalaz testi pozitif oksidaz testi negatif çıkanlar *Enterobacteriaceae* olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3. *S. marcescens*'in mikroskopik görüntüsü

Gram boyama dışında üreyen mikroorganizmadan direk preparat hazırlanarak hareket varlığı açısından değerlendirilmiştir. Bu amaçla bir lam üzerine bir damla serum fizyolojik solüsyonu damlatılmıştır. Bunun üzerine steril öze yardımı ile koloniden alınan örnek serum fizyolojik üzerinde homojen şekilde karıştırılmıştır. Üzerine lamel kapatılarak 40X büyütmede incelenmiştir. *Serratia*'lar hareket pozitif olarak tespit edilmektedir. Makroskopik ve mikroskopik özellikleri ile *Enterobacteriaceae* düşünülen bakterilerin identifikasyonu amacı ile konvansiyonel ve otomatize sistemlerden yararlanılmıştır.

3.7. İMVİC Testleri

Serratia türleri İMVİC testleri (- - + +) olup H₂S oluşturmazlar. Ayrıca üreazları yoktur. *Serratia* türlerine ait İMVİC test görüntüsü şekil 4'te verilmiştir. (Bilgehan, 2004; Winn ve ark., 2005).



Şekil 4. *Serratia* spp. İMVİC Test görüntüsü (- - + +)

İndol Testi: Saf kültürlerden Tryptone Broth'a ekim yapılarak 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Bu tüp üzerine 0.2-0.3 ml indol ayırıcı damlatılmıştır. 10 dakika sonra üst kısımda pembe tabaka oluşmamışsa negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Hitchins ve ark., 1992).

Methyl-Red Testi: *S. marcescens* şüpheli kolonilerden, Methyl-Red-Voges-Proskauer Broth içeren tüplere (MR-VP-Merck 1.05712) ekim yapılarak tüpler 37°C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda tüplerin üzerine metil kırmızısı solüsyonundan 4-5 damla damlatıldı. Tüplerde kırmızı renk gözlenmemesi negatif olarak değerlendirilmiştir (Hitchins ve ark., 1992).

Voges-Proskauer Testi: Steril olarak daha önceden hazırlanmış Methyl-Red-Voges-Proskauer Broth'a (MR-VP-Merck1.05712) şüpheli koloniden inokulasyon yapılarak 37°C de 24 saat inkübasyona tabii tutulmuştur. İnkübasyon sonunda tüplerden alınan 1 ml kültür süspansiyonu üzerine 0.6 ml α naphthol ve 0.2 ml KOH solüsyonundan ilave edilerek, 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda pembe rengin oluşumu, pozitif reaksiyon olarak kabul edilmiştir. (Hitchins ve ark., 1992).

Sitrat Testi: Simon Citrate (Merck 1.02501) besiyerine şüpheli koloniden yapılan ekim sonunda 37°C'de 24 saatlik inkübasyon sonunda yeşil rengin maviye dönüşümü pozitif olarak kabul edilmiştir (Hitchins ve ark., 1992).

3.8. Antibiyotik Duyarlılık Testi

Gram boyama ile kültürlerin makroskopik ve mikroskopik incelemeleri sonucu izole edilen mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları için BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) tam otomatize mikrobiyoloji cihazı ile bu cihaza ait Gram pozitif bakteri identifikasyon panellerinden yararlanılmıştır. Kültür sisteminde üreyen bakteriler, ID (Identification) sıvısı içine aktarıldıktan sonra 0,5 Mc Farland solüsyonu hazırlanmış ve bu solüsyondan 25 μ l çekilerek AST (Antibiotic Susceptibility Testing) şişelerine dilüe edilmiştir. Hazırlanan ID ve AST sıvıları Gram negatif panellere (Phoenix PMIC/ID-65) yüklendikten sonra cihaza yerleştirilmiştir. Bir sonraki gün değerlendirmesi yapılan suşların tür bazında tam adı ve antibiyogramları belirlenmiştir.



Şekil 5. Becton Dickinson 100 cihazı (BD Phoenix 100, ABD)

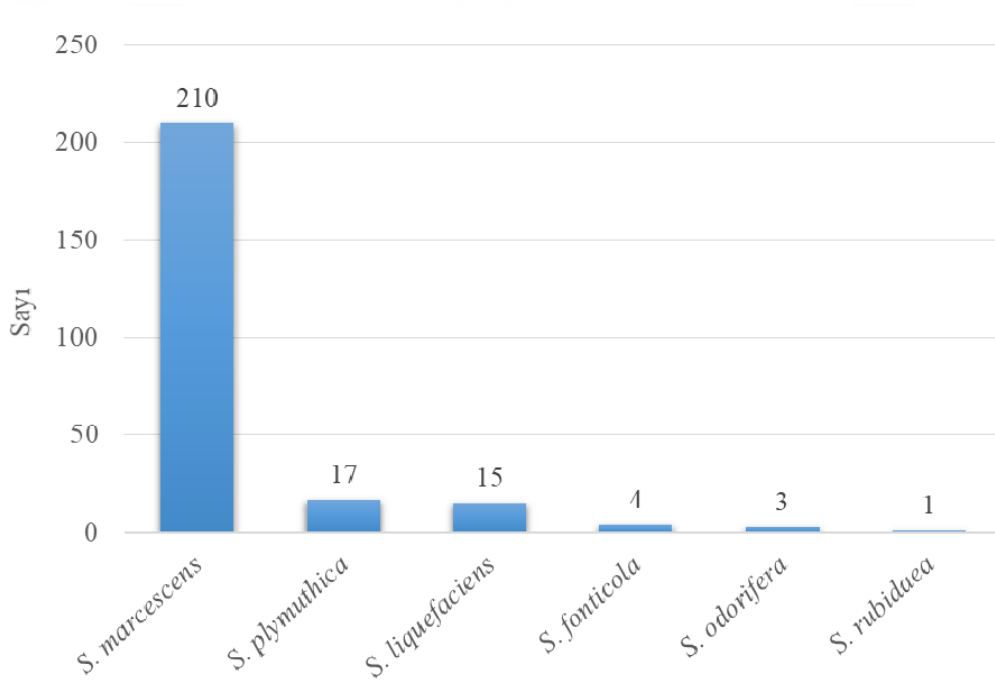
3.9. Sonuçların istatistiksel analizi:

S. marcescens ve diğer *Serratia* türleri arasındaki direnç oranı farklılığının istatistiksel olarak belirlenmesinde Z testi ile oran karşılaştırılması yapılmıştır. Bu amaçla Minitab v14 programından yararlanılmış olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İzole Edilen Suşların Dağılımı

Ocak 2006 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 210'u (%84) *S. marcescens* ve 40'ı diğer türler (%16) [*Serratia plymuthica* (17), *Serratia liquefaciens* (15), *Serratia fonticola* (4), *Serratia odorifera* (3) ve *Serratia rubidaea* (1)] olmak üzere toplam 250 *Serratia* suşu izole edilmiştir.



Şekil 6. İzole edilen suşların dağılımı

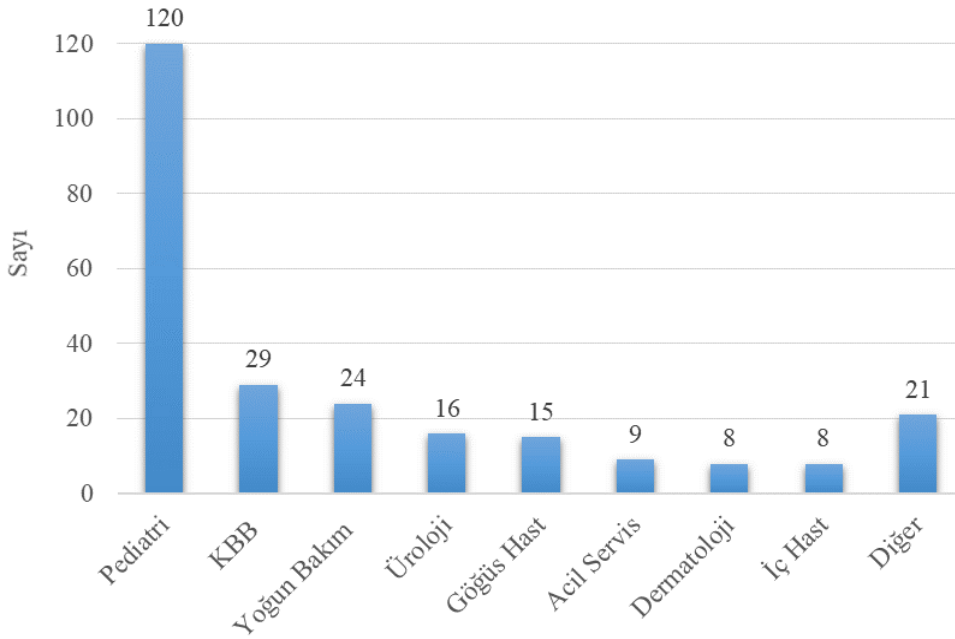
4.2. Klinik Örneklerin Özellikleri

Serratia üremesi saptanan örneklerin 120'si Pediatri, 29'u Kulak Burun Boğaz, 24'ü Yoğun Bakım, 16'sı Üroloji, 15'i Göğüs Hastalıkları, 9'u Acil Servis, 8'i Dermatoloji, 8'i İç Hastalıkları ve 21'i diğer kliniklerden (Ortopedi ve Travmatoloji, Genel Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Kalp ve Damar Cerrahisi, Nöroloji,

Plastik Cerrahi, Beyin Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Göz Hastalıkları) gönderilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. İzole edilen *Serratia* suşlarının kliniklere göre dağılımı

Klinik	<i>S.marcescens</i>	Diğer	Toplam
Pediyatri	101	19	120
KBB	25	4	29
Yoğun Bakım	21	3	24
Üroloji	14	2	16
Göğüs Hastalıkları	13	2	15
Acil Servis	8	1	9
Dermatoloji	5	3	8
İç Hastalıkları	5	3	8
Ortopedi ve Trav.	5	-	5
Genel Cerrahi	2	2	4
Kadın Hast ve Doğum	2	1	3
Kalp ve Damar Cer.	2	-	2
Nöroloji	2	-	2
Plastik Cerrahi	2	-	2
Beyin Cerrahisi	1	-	1
Göğüs Cerrahisi	1	-	1
Göz	1	-	1
Toplam	210	40	250

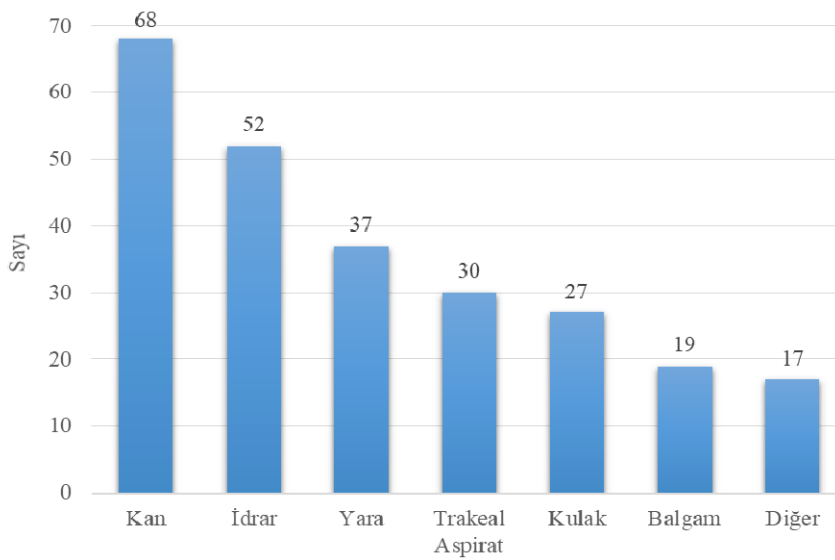


Şekil 7. *S. marcescens* suşlarının gönderilen kliniklere göre dağılımı

İzole edilen *Serratia* suşlarının örnek türlerine göre dağılımı incelendiğinde; 68'i kan, 52'si idrar, 37'si yara, 30'u trakeal aspirat, 27'si kulak, 19u balgam ve 17'i diğer (Kateter, BOS, Endometrium, Ampiyem, Burun, Konjektiva, Asit Mayi, Sperm) klinik örneklerden izole edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. İzole edilen *Serratia* suşlarının örnek türlerine göre dağılımı

Örnek Türü	<i>S.marcescens</i>	Diğer	Toplam
Kan	55	13	68
İdrar	44	8	52
Yara	30	7	37
Trakeal Aspirat	29	1	30
Kulak	23	4	27
Balgam	16	3	19
Kateter	4	1	5
BOS	3	1	4
Endometrium	2		2
Ampiyem	2		2
Burun	1		1
Konjektiva	1		1
Asit Mayi		1	1
Sperm		1	1
Toplam	210	40	250



Şekil 8. *Serratia* türlerinin örnek türlerine göre dağılımı

4.3. Antibiyotik Direnç Durumları

İzole edilen *S. marcescens* ve diğer *Serratia* suşlarının antibiyotik direnç durumları tablo 5’te verilmiştir. Aynı şekilde CLSI tarafından verilen A, B, C ve U grubu ilaçlara göre direnç durumları sırasıyla şekil 10, 11 ve 12’de verilmiştir.

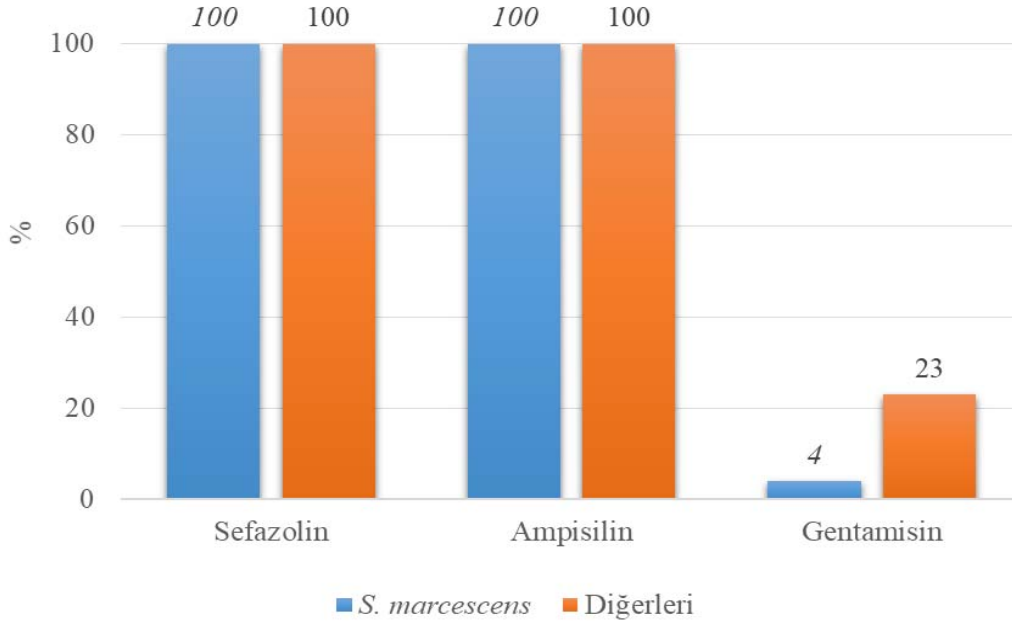
S. marcescens suşlarının sefazolin, amoksisilin-klavulanat, ampisilin ve nitrofurantoine karşı %100 dirençli olduğu tespit edilmiştir. Amikasin ve levofloksasine karşı hiçbir suшта direnç saptanmamıştır. Diğer *Serratia* suşlarının ise sefazolin, ampisilin, nitrofurantoine %100 dirençli olduğu tespit edilirken; levofloksasine karşı hiçbir suшта direnç saptanmamıştır.

Tablo 5. *Serratia* suşlarının antibiyotiklere direnç durumları

Antibiyotikler	Grup*	<i>S. marcescens</i>		Diğerleri		P
		N	R (%)	N	R (%)	
Sefazolin	A	210	210 (100)	40	40 (100)	-
Amoksisilin-Klavulanat	B	210	210 (100)	40	30 (75)	<0.001
Ampisilin	A	210	210 (100)	40	40 (100)	-
Nitrofurantoin	U	96	96 (100)	8	8 (100)	-
Tetrasiklin	C	150	116 (77,3)	30	16 (53,3)	<0.05
Sefoksitin	B	136	97 (71,3)	23	16 (69,5)	-
Kloramfenikol	C	68	28 (41,1)	13	2 (15,4)	-
Piperasilin	B	113	15 (13,2)	28	5 (17,8)	-
Sefotaksim	B	68	9 (13,2)	15	3 (20)	-
Sefepim	B	210	18 (8,5)	40	10 (25)	<0.05
Aztreonam	C	210	13 (6,1)	40	16 (40)	<0.001
Norfloksasin	U	98	6 (6,1)	18	6 (33,3)	<0.05
Gentamisin	A	210	9 (4,2)	40	9 (22,5)	<0.05
Seftazidim	B	210	8 (3,8)	40	10 (25)	<0.05
TMP-SXT	B	210	8 (3,8)	40	10 (25)	<0.05
Piperasilin-Tazobaktam	B	204	7 (3,4)	40	7 (17,5)	<0.05
Siprofloksasin	B	210	7 (3,3)	40	8 (20)	<0.05
İmipenem	B	210	5 (2,3)	40	4 (10)	<0.05
Meropenem	B	210	5 (2,3)	40	3 (7,5)	-
Amikasin	B	210	0 (0)	40	8 (20)	<0.05
Levofloksasin	B	150	0 (0)	20	0 (0)	-

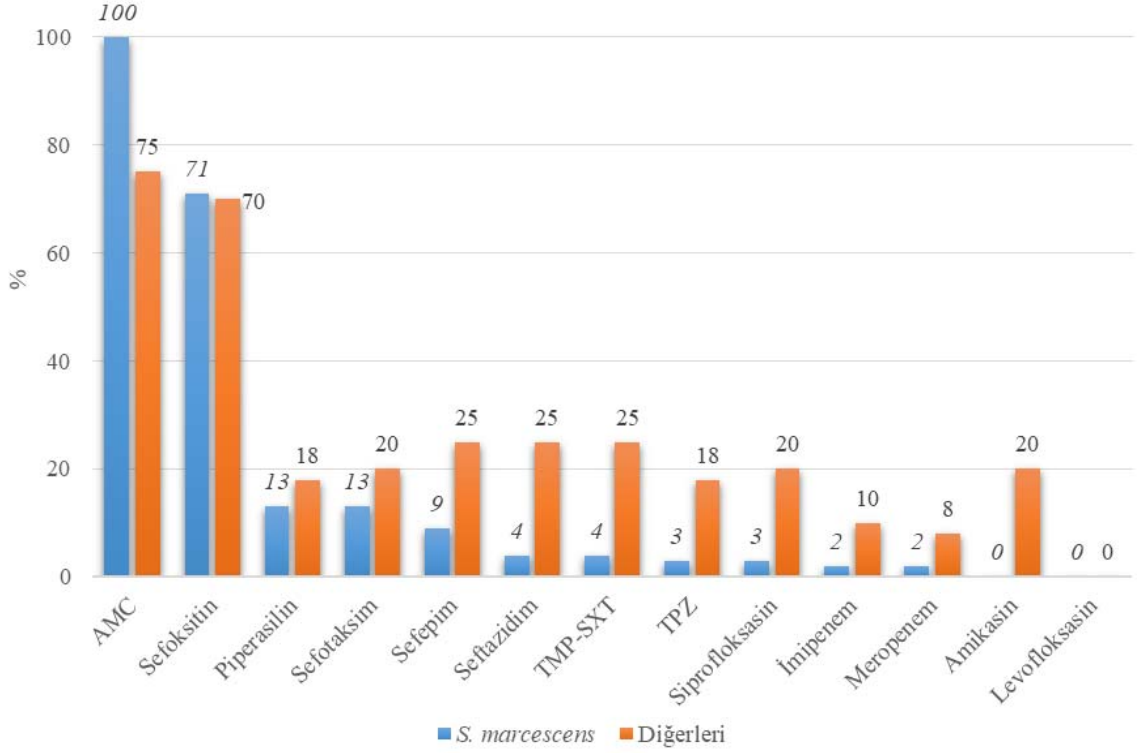
*: CLSI 2010 klavuzunda belirtilen ilaç grupları (A: rutin olarak bildirilmesi uygun olan ilaçlar, B: önem taşıyan ve öncelikli olarak test edilmesi gerekli olan ilaçlar, C: alternatif veya destekleyici ilaçlar, U: öncelikle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar), n: test edilen suş sayısı, R: dirençli suş sayısı, TMP-SXT: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Çalışmada test edilen antibiyotikler CLSI'nin önerdiği antibiyotik grupları dikkate alınarak incelendiğinde, tüm *Serratia* suşları A grubunda yer alan sefazolin (%100, %100) ve ampisiline (%100, %100) dirençli bulunurken; gentamisine (%4, %23) karşı *S. marcescens* ve diğer *Serratia* türleri arasındaki direnç oranı farklılığı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 9).



Şekil 9. *S. marcescens* ve diğer suşların A grubu antibiyotiklere direnç oranları

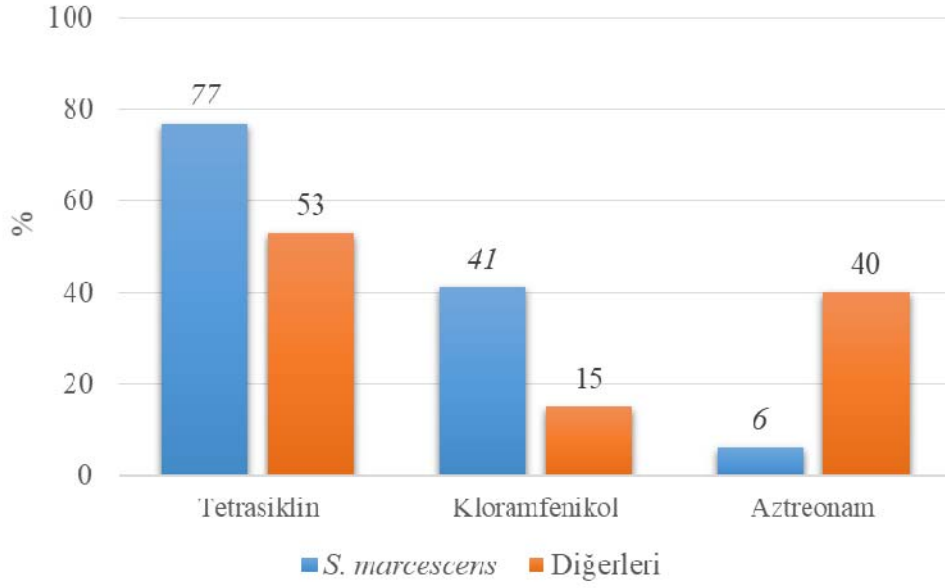
B grubunda yer alan antibiyotiklere direnç durumları incelendiğinde; en fazla direncin gözlemlendiği antibiyotiklerin *S. marcescens* ve diğer *Serratia* türlerinin her ikisi için de sırasıyla amoksisilin-klavulanat (%100, %75) ve sefoksitin (%71, %70) olduğu tespit edilmiştir. *S. marcescens* ve diğer *Serratia* türleri arasında amoksisilin-klavulanat (%100, %75), sefepim (%9, %25), seftazidim (%4, %25), trimetoprim-sülfametaksasol (%9, %25), piperasilin-tazobaktam (%3, %18), siprofloksasin(%3, %20), imipenem (%2, %10) ve amikasine (%0, %20) karşı direnç oranı farklılığı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 10).



Şekil 10. *S. marcescens* ve diğer suşların B grubu antibiyotiklere direnç oranları

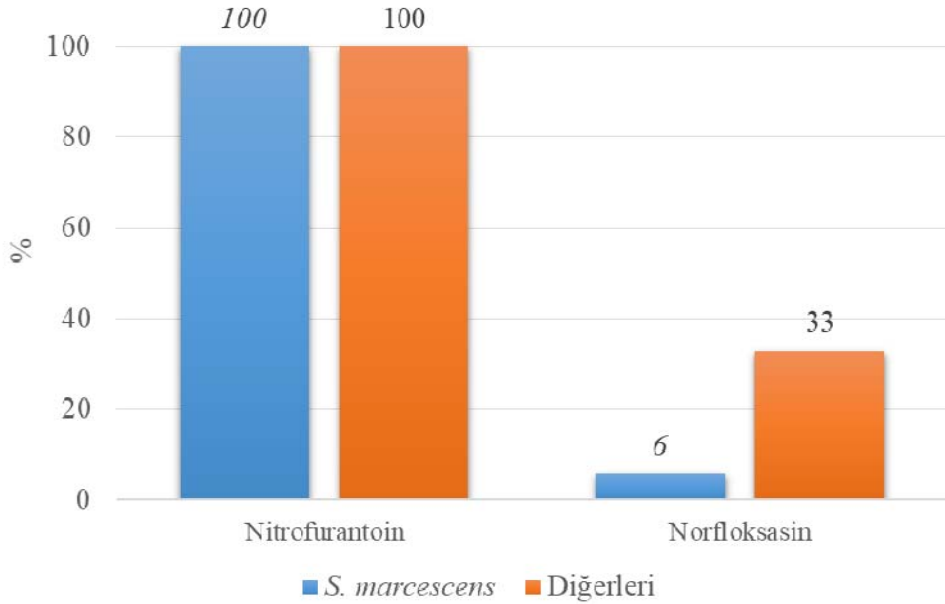
AMC: Amoksisilin-klavulanat, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, TPZ: Piperasilin-tazobaktam

C grubunda yer alan antibiyotiklere direnç durumları incelendiğinde; *S. marcescens* diğer *Serratia* türlerine oranla genel olarak antibiyotiklere daha duyarlı iken B grubunda yer alan amoksisilin-klavulanat (%100, %75) ve sefoksitinde (%71, %70) olduğu gibi tetrasiklin (%77, %53) ve kloramfenikole (%41, %15) karşı daha dirençli bulunmuştur. *S. marcescens* ve diğer *Serratia* türleri arasında tetrasiklin (%77, %53) ve aztreonama (%6, %40) karşı direnç oranı farklılığı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 11).



Şekil 11. *S. marcescens* ve diğer suşların C grubu antibiyotiklere direnç oranları

U grubunda yer alan nitrofurantoine karşı tüm suşlar dirençli (%100, %100) olarak saptanmıştır. Norfloksasine (%6, %33) karşı direnç oranı farklılığı istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 11).



Şekil 12. *S. marcescens* ve diğer suşların C grubu antibiyotiklere direnç oranları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

S. marcescens, fırsatçı patojen özellik gösterip hastanelerde; üriner yol, solunum yolu ve bakteriyemilere yol açarken özellikle de pediatri, kalp cerrahisi ve yanık ünitelerinde epidemik salgınlara sebep olmaktadır (Ustaçelebi, 1999). *S. marcescens* önemli bir nozokomiyal patojen olarak tanımlanmaktadır. Suşlar, özellikle invaziv işlemlere maruz kalan yenidoğan hastalarda, salgın ve endemik nozokomiyal enfeksiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (Grimont, 1978; Friedman ve ark., 2008; Buffet-Bataillon ve ark.; 2009). Suşların hastanelerde sebep oldukları enfeksiyonlar, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Hastanelerde meydana gelen salgınlara kontrol altına alınması ve engellenmesi için suşların hastane ortamında ki rezervuarları tespit edilip gerekli dezenfektanlarla ile temizlenmesi gerekmektedir (Maki ve ark., 1982; Dandalides ve ark., 1984; Haley ve ark., 1985).

1977 yılında ABD’de bir kanser araştırma merkezinde yapılan 51 aylık araştırma periyodunda; kanser hastalarının %19’unda *S. marcescens* tespit edilmiştir (Violam ve ark., 1980). 1982 ve 1987 yıllarında Kudüs’de, omurga kırıklarına bağlı olarak 2 hastada *S. marcescens*’in akut ostemiyelite sebep olduğu bildirilmiştir (Lowe ve ark., 1989). 1985 ve 1987 yılları arasında protez kalp kapakçıklarına sahip 195 hastanın 7’sinde; 60 günlük periyotlarda sepsis, bakteriyemi ve zatürreye bağlı olarak ölüm gerçekleştiği; ölen 7 hastanın 3’ünde *S. marcescens* izole edildiği belirtilmiştir (Bartley ve ark., 1988). 1991 ve 1994 yıllarında Türkiye’de gerçekleştirilen iki farklı çalışmanın; ilkinde neonetal menenjit ön tanılı 26 bebek hastanın %4’ünde *S. marcescens*, ikincisinde ise sepsisli çocuk hastada *Serratia* suşu izole edilmiştir (Göksoy ve ark., 1991; Baykan, 1994). 1998 ve 1999 yıllarında İrlanda’daki Kemik iliği Transplantasyon ve Onkoloji birimlerinde 24 hastada *S. marcescens*’den kaynaklanan salgın gerçekleşmiştir (Knowles ve ark., 2000). 2011 yılında İtalya’da bir yeni doğan yoğun bakım ünitesinde personel ve hasta kaynaklı *S. marcescens* salgını bildirilmiştir (Polilli ve ark., 2011). Roma’da neonatal yoğun bakım ünitesinde *S. marcescens* kaynaklı sepsis, menenjit ve pnömoninin gerçekleştiğini, Türkiye’de faaliyet gösteren yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve servislerin birinde *S. marcescens* kaynaklı salgınlar ve salgınlar sonucu bu ünitelerde yatan hastaların %50’sinde ölümlerin oluştuğunu

bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (Villari ve ark., 2001; Tıraş ve ark., 2002). Literatür araştırmaları sonucunda elde edilen bulgulara dayanarak *S. marcescens* opportunistik karakter göstermekte ve hastane ortamında gerekli tedbirler (personel ve hastane materyallerinin dezenfeksiyonu) alınmadığı takdirde ciddi salgınlara neden olacağı aşikârdır.

İspanya’da yapılan bir çalışmada; 504 hastadan 679 *S. marcescens* izole edildiği, bunların %37.2’sinin üriner sistemden, %35.8’inin solunum sisteminden %11’inin kan kültüründen elde edildiği, hastaların %23,3’ünün 7 yaşından küçük çocuklar olduğu bildirilmiştir (Royo ve ark., 1997). İrlanda’da ise *S. marcescens* taşıyıcılığı üzerinde yapılan bir çalışmada, 37 infekte hastanın %65’inin ikinci bir bölgesinde, %43’ünün ikiden daha fazla bölgesinde *S. marcescens* saptanmış, boğaz taşıyıcılığının %59, fekal taşıyıcılığın %42, nazal taşıyıcılığın %31, üriner taşıyıcılığın %22 oranında gerçekleştiği bildirilmiştir (Byrne ve ark., 2001). Kanada da bulunan Sentry Hastanesi, antimikrobiyal sürveyans programı için; Kanada, ABD ve Latin Amerika’da gerçekleştirdiği çalışmalarda, *Serratia* türlerinin gram-negatif bakteriler arasında kan dolaşımı infeksiyonlarıyla ilişkilendirilen 12 türden biri olduğunu bildirmişlerdir (Diekema, 1997). Çalışmamızda izole edilen *S. marcescens* suşlarının 101’i pediatri, 25’i kulak burun boğaz, 20’si yoğun bakım, 14’ü üroloji, 13’ü göğüs hastalıkları, 8’i acil servis, 5’şer dermatoloji, iç hastalıkları, ortopedi ve travmatoloji, 14’ü diğer kliniklerden izole edilmiştir. En sık izole edilen örnek türlerinin ise sırasıyla 55’i kan, 44’ü idrar, 30’u yara, 29’u trakeal aspirat, 23’ü kulak, 15’i balgam, 4’ü katater materyal ve 10’u da diğer klinik örnek olduğu bulunmuştur.

ABD’de 3 yıllık bir dönemde 49 hastaneyi kapsayan bir çalışmada, nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarına neden olan gram negatif mikroorganizmalar içinde *S. marcescens* suşlarının antibiyotiklere direncinin yüksek seviyelerde olduğu belirtilmiştir (Edmond ve ark., 1999). Türkiye’de *S. marcescens* suşlarının antibiyotik direncini ölçmek için yapılan iki farklı çalışmada; Bozkurt ve ark. *Serratia* türleri içerisinde *S. marcescens* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotiklerin sırasıyla sefazolin, amoksisilin-klavulanat ve ampisilin olduğunu bildirmişlerdir. Diğer çalışmada ise; *S.marcescens* suşlarının yaygın kullanılan birçok antibiyotiğe karşı dirençli olduğunu suşların seftriakson, seftazidime ve piperasilin / tazobaktama yüksek direnç gösterdiğini

bildirmişlerdir (Bozkurt ve ark., 2005; Şimşek, 2019). Bu üç çalışmada elde edilen antimikrobiyal direnç yüzdelerininin bu çalışma ile karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Üç farklı çalışmada *S. marcescens* suşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumları

Antibiyotikler	Bozkurt ve ark.	Şimşek	Edmond ve ark.	Bu çalışma
Sefazolin	%93	-	%99	%100
AMC	%89	-	-	%100
Ampisilin	%91	-	%97	%100
Aztreonam	%58	%2	%4	%6
Piperasilin	%51	%4	%16	%13
TMP-SXT	%51	%3	%4	%3
Seftazidim	%39	%20	%5	%4
Sefotaksim	%33	%1	%7	%13
Tetrasiklin	%30	%20	-	%3
Gentamisin	%18	%1	%8	%4
İmipenem	%11	%13	%4	%2
Siprofloksasin	%8	%4	%7	%3
Amikasin	%4	%6	-	%0
TPZ	-	%19	-	%3
Meropenem	-	%13	-	%2
Sefepim	-	%7	-	%18
Sefoksitin	-	%1	-	%71
Levofloksasin	-	%1	-	%0

AMC: Amoksisilin-Klavulanat, TPZ: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfometoksazol

Japonya'daki Showa ve Kyorin Üniversitelerinde *S. marcescens* üzerine yapılan çalışmalarda suşların; Showa Üniversitesinde suşların piperasiline, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere, yeni kinonlara ve aminoglikozidlere (gentamisin hariç) direnç gösterdiğini, Kyorin Üniversitesinde ise suşların; sefmetazol, gentamisin ve amikasine dirençli olduğunu; yeni kinonlardan olan mikronomisin ve ofloksasine ise duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir (Rinsho ve ark., 200, Okuda ve ark., 1984). İrlanda'daki çalışmada ise *S. marcescens*'in gentamisin, sefotaksim ve siprofloksasine duyarlılıklarının azaldığı bildirilmiştir (Herra ve ark., 1998). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada ise *S. marcescens*'lerin antimikrobiyal ajanlara dirençli nazokomiyal

infeksiyonlara yaygın olarak yol açtıklarını, yeni doğan yoğun bakım servisinde *S. marcescens* suşlarından kaynaklanan enfeksiyonların oluştuğunu ve sefalosporinlere dirençli olduklarını bildirmişlerdir (Von ve ark., 1999). Çalışmamızda piperasiline direnç %13, dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepime direnç ise %8, 5 oranında tespit edilmiştir.

İngiltere’de yürütülen çalışmada netilmisine dirençli *S. marcescens* suşlarının pediatri yoğun bakım ünitesinde salgınlara neden olduğu, 13 bebeğe *S. marcescens* bulaştığı bu bebeklerden 2’sinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Ayrıca gentamisin kullanımı sonucu netilmicin ve tobramisin ve amikasinine karşı direnç geliştiğini; benzer şekilde üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımına bağlı olarak da üçüncü kuşak antibiyotiklere direncin arttığını bildirmişlerdir (Lewis ve ark., 1983). Yine İngilterede koryoamnionitis gelişen gebe bir hastada bakteriyemi, sepsis ve şok görüldüğü, hastaya tobramisin verilmesine karşı hastanın durumunun kötüleştiği ve bebeğini kaybettiği bildirilmiştir (Brent ve ark., 2003). Taiwan’daki bir çalışmada *S. marcescens*’in sefotaksime karşı direnci %34 olarak tespit edilmiştir (Hsueh ve ark., 2001). Ülkemiz bünyesinde faaliyet gösteren Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hastanesinde yatan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, izole edilen *Serratia* suşlarının antibiyotik duyarlılığını sonucunda; suşlardan 7’si siprofloksasin ve imipenem’e, 3’ü amikasin’e, 2’si seftazidim ve gentamisine duyarlı olarak tespit edilmiştir (Şahin ev ark., 2004). Bizim çalışmamızda ise, amikasinine direnç saptanmadığı gibi gentamisin direnci %4 olarak bulunurken üçüncü kuşak sefalosprinlerden seftazidime %4 ve sefotaksime %13 oranında direnç tespit edilmiştir.

Taiwan’da yapılan ve yaklaşık bir yıl süren bir çalışmada, 22 hastada *S. marcescens* bakteriyemisi tespit edilmiş, %82’sinin nazokomiyal enfeksiyondan kaynaklandığı, %68’inin primer orijinin bakteriyemi, %14’ünün pnömoni, %9’u üriner sistem enfeksiyonu, %5’inin süperatif tromboflebit ve %5’inin cerrahi yara enfeksiyonundan kaynaklandığı; 7 hastanın kaybedildiği, tüm izolatların imipeneme duyarlı, ampisilin ve sefalotine dirençli olduğu, amikasinine %68, seftazidime %55, aztreonama %45, seftriaksona %32, gentamisine %27, sefooperazon ve sefotaksime %18, piperasiline %9 oranında duyarlı oldukları; moksalaktam, siprofloksasin ve impenemin çok hassas olduğu ve *S. marcescens* enfeksiyonlarında tercih edilmesi gerektiğini

bildirmişlerdir (Yu WL ve ark., 1998). ABD’de faaliyet gösteren Karolina hastanesinde, 102 *Serratia* suşunda antimikrobiyal sürveyans üzerine yapılan ortak bir çalışmada, suşların % 80’nin gentamisin, nalidiksik asit, kloramfenikol ve sülfizoksazolu inhibe ettiği; % 90’nın ise ampicilin ve tetrasikline dirençli olduğu bildirilmiştir (Cooksey ve ark., 1975).

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yapılan 2 yıllık bir çalışmada, Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE) geçiren hastaların idrar örneklerinden izole edilerek gönderilen mikroorganizmalardan %0.9’nun *S. marcescens* olduğu bildirilmiştir (Altöparlak ve ark., 2002). Kasım 2013’te ülkemizde yapılan farklı bir çalışmada ise, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan 3 hastanın kan ve BOS kültürlerinde *S. marcescens* üremeleri tespit edilmiştir. Bu hastalarda arka arkaya gözlenen üremeler, hastaların eş zamanlı olarak hem yakın mesafeli küvozlerde takip ediliyor olması hem de *S. marcescens* üremelerinin antibiyogramlarında direnç durumlarının aynı olması sebebiyle nozokomiyal salgın olarak nitelendirdiklerini belirtmişlerdir (Kanık ve ark., 2014). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi hastanesinin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde, *S. marcescens*’e bağlı 8 yeni doğanın etkilendiği salgında; septisemiye bağlı bir bebeğin yaşamını yitirdiği, geriye kalan hastalara ampirik olarak verilen imipenem rağmen bir bebeğin daha durumunun kötüleşip hayatını kaybettiği ve kalan hastalara imipenemden vazgeçip meropenem verildiği belirtilmiştir (Güler ve ark., 2009). Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde, kan kültürlerinde üreyen suşların % 3,6’sının *S. marcescens* olduğu ve izole edilen *Serratia* suşlarının hemen hemen hepsinin seftazidim ve imipenem duyarlı olduğu bildirilmiştir (Öksüz ve ark., 2008). Yürüttüğümüz çalışmada ise imipenem ve meropenem direnci %2 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak;

- Birinci (sefazolin %100) ve ikinci kuşak (sefoksitin %71) sefalosporinlere karşı direnç oranları yüksek bulunurken üçüncü (sefotaksim %14, seftazidim %7) ve dördüncü kuşak (sefepim %11) sefalosporinlere karşı düşük oranda direnç tespit edilmiştir. Tedavide birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler kullanılmamalıdır.

- Beta-laktam antibiyotiklerden ampisilin ve amoksisilin-klavulanata karşı yüksek direnç oranları tespit edilmiştir (sırasıyla %100, %96)

- Diğer Beta-laktam antibiyotiklerden piperasilin, piperasilin-tazobaktam ve aztreonama karşı direnç oranları düşük bulunmuş olup tedavide kullanılmaları uygun görülmüştür (direnç oranları sırasıyla %14, %6 ve %12).

-Karbapenemler (imipenem ve meropenem) *Serratia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için oldukça etkili olarak bulunmuştur (direnç oranları sırasıyla %4 ve %3).

- Aminoglikozidler (gentamisin ve amikasin) *Serratia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde direnç oranları düşük olduğu için etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur (direnç oranları sırasıyla %7 ve %3).

- Levofloksasine karşı dirençli suş tespit edilmezken diğer kinolonlar da tedavi seçeneği olarak uygun bulunmuştur (levofloksasin, siprofloksasin ve norfloksasin için direnç oranları sırasıyla %0, %6 ve %10).

- Nitrofurantoine karşı tüm suşlar dirençli olduğu için *Serratia* türlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları için kullanımı uygun bulunmamıştır.

- Trimetoprim-sülfometoksazole karşı direnç oranı düşük bulunmuştur (%7).

- Tetrasiklin ve kloramfenikole karşı direnç oranları diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (%73, %37)

- *Serratia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde kinolonlar, aminoglikozidler, karbapenemler, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve trimetoprim-sülfometoksazol tercih edilmelidir.

-Literatürde buna benzer çalışmalardan elde edilen veriler incelendiğinde çok farklı direnç oranları bildirilmektedir. Bu nedenle her hastanenin kendi verilerini çıkarması tedaviye yön vermesi açısından yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Acar J. *Serratia Marcescens* Infections. Infection Control. 1986;7(5):273-280.
- Altındaş M. Hemşireler İçin Mikrobiyoloji İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti;2010.
- Alexander RH, Reichenbach DD, Merendino KA. *Serratia Marcescens* endocarditis, A review of the literatüre and report o a case involving a homograft replacement o the aortic valve. Arch Surg. 1969;98: 287.
- Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F, Üriner. Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2002; 32:(4):167-73.
- Annear DI and Hudson JA. An unusual zone surrounding Colistin discs in sensitivity tests of *Serratia Marcescens*. Med J Aust.1970;840-1.
- Aucken HM and TL Pitt. Antibiotic resistance and putative virulence factors of *Serratia Marcescens* with respect to O and K serotypes. / Med. Microbiol.1998;47:1105-773.
- Baker CJ. Nosocomial septicemia and meningitis in neonates. Am J Med. 1981;70: 698-701.
- Ball AP, McGhie D, Geddes AM. *Serratia Marcescens* in a general hospital. Q J Med.1997;46:63-71.
- Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston University of Texas Medical Branch at Galveston;1996.
- Bartley P, Griffith R, Kormos R, Hardesty J, Armitage, J Stephen D. et al. The artificial heart: Infection-related morbidity and its effect on transplantation Ann Thorac Surg. 1988;45:409-14
- Baykan M, Özerol İH, Kart H, Baysal B. Bir *Serratia* sepsisi olgusu, Turgut Özal Tıp Merkezi Derg. 194;(1):210-2,
- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Tanı, 4. Baskı İzmir: Barış Yayınları, Fakülte Kitapevi;2004.
- Bradford P. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st centruy: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. 2001;14(4):933-51.
- Brent J. Prosser, James Horton. A Rare Case of *Serratia* Sepsis and Spontaneous Abortion. N Engl J Med. 2003;348:668-9.
- Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Gülmez S, Kutluay N, Bozkurt EN, Berktaş M ve ark. Klinik örneklerden üretilen *Serratia* cinsi bakterilerin çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyallere duyarlılığı. Van Tıp Derg. 2005;12(3):182-8.
- Buffet-Bataillon, S, Rabier, V Bétrémieux, P. Outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: contaminated unmedicated liquid soap and risk factors. J Hosp Infect. 2009;72:17–22.

- Byrne AH, Herra CM, Aucken H, Keane CT. Rate of carriage of *Serratia Marcescens* in patients with and without evidence of infection. *Scand J Infect Dis*, 2001;33:822-6.
- Carlson GC, Dickinson PCT, Goldiner PL. *Serratia Marcescens* pneumonia. *Ann Surg*. 1977;112:1220.
- Carlesimo M, Pennica A, Muscianese M. Multiple skin ulcers due to *Serratia Marcescens* in a immunocompetent patient. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:367–70.
- Chabbert Y, Monnier J, Courtieu AL. Colistine. *Pathol Biol*. 1961;9:2123–5.
- Chang CC, Chen WC, Ho TF, Wu HS, Wei YH. Development of natural anti-tumor drugs by microorganisms. *J Biosci Bioeng*. 2011;111(5):501-11.
- Collatz, E, Gutmann, L, Williamson, R. Development of resistance to lactam antibiotics with special reference to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*. 1984;14:13–21.
- Cook LN, Davis RS, Stover BH. Outbreak of amikacin-resistant Enterobacteriaceae in an intensive care nursery. *Pediatrics*. 1980;65:264-8.
- Cooksey, Robert C, Edward R. Bannister, W. Edmund Farrar. “Antibiotic Resistance Patterns of Clinical Isolates of *Serratia Marcescens*.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1975;7(4):396–9.
- Coria-Jiménez R, Ortiz-Torres C. Aminoglycoside resistance patterns of *Serratia Marcescens* strains of clinical origin. *Epidemiology and Infection*. 1994;112(1):125-131.
- DAM Lyall, ME Gregory, J McDonnell, F De Villiers, D Tejjwani. Bilateral endogenous *Serratia Marcescens* endophthalmitis secondary to endocarditis following cardiac surgery. *Scottish Med J*. 2013; 58(2):1.
- Dandalides, PC, WA. Rutala, FA. Sarubbi, Jr. Postoperative infections following cardiac surgery: association with an environmental reservoir in a cardiothoracic intensive care unit. *Infect. Control*. 1984;5:378-84.
- Denis FA, Blanchard P. Enquête sur les porteurs intestinaux de *Serratia*. Possibilité d'infections d'origine endogène. *Nouv Presse Med*. 1975;2114.
- Diekema DJ, Pfaller M A, Jones R N. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(3):595–607.
- Dodson WH. *Serratia Marcescens* septicemia. *Arch Intern Med*. 1968;121:145-50.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29:239-244.
- Ersöz G, Uguz M, Aslan G, Horasan ES, Kaya A. Outbreak of meningitis due to *Serratia Marcescens* after spinal anaesthesia. *J Hosp Infect*. 2014;87(2): 122-5.
- Farmer JJ, Boatwright KD, Janda JM. *Enterobacteriaceae*: introduction and identification, p. 649–669 In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, ed. *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. ASM Press, Washington, DC; 2007.

- Farrar WE Jr. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates. Synergistic effects and β lactamases of *Serratia*, in Von Graevenitz A, Rubin J (eds): The Genus *Serratia*. Boca Raton: CRC. 1980;121–138.
- Estrela AB, Abraham WR, Combining biofilm-controlling compounds and antibiotics as a promising new way to control biofilm infections. *Pharmaceuticals*. 2010;3:1374-93.
- Fujimaki K, Fujii T, Aoyama H, Sato K, Inoue Y, Inoue M, Mitsuhashi S et al. Quinolone resistance in clinical isolates of *Serratia Marcescens*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1989;33:785-7.
- Friend, Julia C. Skin Ulcers and Disseminated Abscesses Are Characteristic of *Serratia Marcescens* Infection in Older Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Allerg Clin Immunol*. 2009;124(1):164-166.
- Friedman, ND, Kotsanas, D, Brett, J, Billah, B, Korman TM. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal unit via a case–control study and molecular typing. *Am J Infect Control*. 2008;36:22–28.
- Genes C, Baquero E, Echeverri F, Maya JD, Triana O. Mitochondrial dysfunction in *Trypanosoma cruzi*: the role of *Serratia Marcescens* prodigiosin in the alternative treatment of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 201;4:66.
- Goldstein, FW, Gutmann, L, Williamson, R. In vivo and in vitro emergence of simultaneous resistance to both -lactam and -aminoglycoside antibiotics in a strain of *Serratia Marcescens*. *Ann Microbiol (Inst. Pasteur)* 1983;134:329–337.
- Gordon D, Christensen MD, Sheldon B. Epidemic *Serratia Marcescens* in a neonatal intensive care unit: Importance of the gastrointestinal tract as a reservoir. *Infect Control*. 1982;3:127.
- Göksoy ME, Yaman S, Demir R, Eroğlu Y, Yener H, Kara S ve ark. Neonatal menenjit olguları *Anke Derg*. 1991;5(187):132.
- Grimont PAD, Grimont F. The genus *Serratia*. *Annu Rev Microbiol*. 1978;32:221.
- Grimont F, Grimont PAD. Genus XXXIV. *Serratia* Bizio 1823, 288^{AL}, p. 799–811 In Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. Ed. *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2nd ed. vol. 2, part B. Springer Science and Business Media, New York, NY:2005
- Güler, E, Davutoglu M, Ucmak H, Karabber H, Kokoglu OF. An outbreak of *Serratia Marcescens* septemia neonates. *Indian Pediatr*. 2009;46:61–63.
- Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan ÇB, Çakıcı Ö, Eraç B, Gültekin M, Öğünç D, Söyletir G, Ünal N, Uysal S ve ark. Türkiye’de hastane izolatu gram negative bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HİTİT sürveysinin sonuçları. *Mikrobiyol Bül*. 2008; 42:537-544.
- Gür D. Aminoglikozit Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları Ve Türkiye'deki Durum *Mikrobiyol Bül*. 1996;30:197-204.
- Haifei Yang, Jun Cheng, Lifen Hu, Yulin Zhu Jiabin Li. "Mechanisms of antimicrobial resistance in *Serratia Marcescens*." *African J Microbiol Res*. 2012;6(21):4427-4437.

- Haley RW, JH. Tenney, JO Lindsey, JS Garner, JV Bennett. How frequent are outbreaks of nosocomial infection in community hospitals? *Infect. Control.* 1985;6: 166-74.
- Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia Marcescens*. *J Med Microbiol.* 1997;46:903-12.
- Herra CM, Knowles SJ, Kaufmann ME, Mulvihill E, McGrath B, Keane CT et al. An outbreak of an unusual strain of *Serratia Marcescens* in two Dublin hospitals. *J Hosp Infect.* 1998;39:35-141.
- Hertle R. The Family of *Serratia* type pore forming toxins. *Curr. Protein and Peptide Sci.* 2005;6:313–25.
- Hedges RW. Factors of *Serratia*. In: von Graevenitz A, Rubin SJ, eds. *The genus Serratia*. Florida: CRC Press. 1979; 139-56.
- Hines. “Genetic Analysis of Extracellular Proteins of *Serratia Marcescens*.” *J Bacteriol.* 1988;170(9):4141–6.
- Hitchins, AD, Hartman, PA, Todd, ECD. Coliforms-Escherichia coli and its toxins. In: *Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods*, Ed: Vanderzant, C, Splittstoesser, D.F. Washington DC: American Public Health Association. 1992;24.
- Hsueh PR, Liu YC, Yang D, Yan JJ, Wu TL, Huang WK, Wu JJ, Ko WC, Leu HS, Yu CR, Luh KT et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microb Drug Resist.* 2001;7: 373-382.
- H Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia Marcescens*: an epidemio-logic study. *J Infect Dis.* 1973;128:579-87.
- Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. *Drug Resistance Updates.* 1999;2:8-55.
- Jablokow VR and S Kathuria. Fatal meningitis due to *Serratia Marcescens* after stapedectomy. *Arch Otolaryngol.* 1982;108:34-35.
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1), 161–182. doi:10.1128/CMR.00036-08.
- John JF Jr, McNeill WF. Characteristics of *Serratia Marcescens* containing a plasmid coding for gentamicin resistance in nosocomial infections. *J Infect Dis.* 1981;143(121): 99-133.
- Joiner KA. Studies on the mechanism of bacterial resistance to complement-mediated killing and the mechanism. Of action of bactericidal antibody. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1985
- Juvin ME, Potel G, Caillon J. In vivo bactericidal activities of ciprofloxacin and pefloxacin in an experimental model of *Serratia Marcescens* endocarditis. *Antimicmb Agents Chemother.* 1994;38:883-5.
- Kanık Yüksek Saliha, Özkaya Parlakay Aslınur, Tezer Hasan, Gülhan Belgin, Ünal Sevim, Gönüla Deniz ve ark. “Bir Yenidoğan-Yoğun Bakım Servisinde *Serratia* Salgını ‘ ‘ İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı. 2014;13;20-23.

- Knowles S, Herra C, Devitt E, O'Brien A, Mulvihill E, McCann SR, Browne P, Kennedy MJ, Keane CT. An outbreak of multiply resistant *Serratia Marcescens*: the importance of persistent carriage. *Bone Marrow Transplant* 2000;25: 873-877.
- Kumar A, Worobec EA Cloning Sequencing and characterization of the SdeAB multidrug efflux pump of *Serratia Marcescens*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49:1495-1501.
- Lass JH, Haaf J, Foster C. Visual outcome in eight cases of *Serratia Marcescens* keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1981;92:384–390.
- Laupland KB, Parkins MD, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JD. Population-based laboratory surveillance for *Serratia* species isolates in a large Canadian health region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(2):89–95.
- Levinson W, *Med Microbio & Immunol.* McGraw-Hill: Lange Medical Books; 2006; 158.
- Lewis DA. “Infection with Netilmicin Resistant *Serratia Marcescens* in a Special Care Baby Unit.” *British Medical Journal.* 1983; 287(6406):1701–1705.
- Lowe J, Kaplan L, Liebergall M, Floman Y. *Serratia* Osteomyelitis Causing Neurological Deterioration After Spine Fractur; *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery.* 1989;0301-620X/89/2076.
- Mahlen SD. *Serratia* infections: From military experiments to current practice. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011;24:755–791.
- Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia Marcescens*. An epidemiological study. *J Infect Dis.* 1973; 128:579.
- Maki DG, CJ Alvarado, CA Hassemer, Zilz MA. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:1562-6.
- Maseda H, Hashida Y, Konaka R, Shirai A, Kourai H. Mutational upregulation of a resistance-nodulation-cell division-type multidrug efflux pump, SdeAB, upon exposure to a biocide, cetylpyridinium chloride, and antibiotic resistance in *Serratia Marcescens*. *Antimicrob.* 2009.
- Mc Cormack RC, Kunin CM. Control of a single source nursery epidemic due to *Seiratia Marcescens*. *Pediatrics.* 1966;37:750–755.
- Mc Entegart MG, Porterfield JS. Bacteraemia following dental extractions. *Lancet.* 1949;596-8.
- Meltz DJ, Grieco MH. Characteristics of *Serratia Marcescens* pneumonia. *Arch Intern Med.* 1973;132:359.
- Murray BR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA *Manual Of Clinical Microbiology*, Başustaoğlu A. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009
- O'Brien TF, Ross DG, Guzman MA. Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17:537.
- Okuda T. Outbreak of Nosocomial Urinary Tract Infections Caused by *Serratia Marcescens*. *J Clin Microbiol.* 1984;20(4):691–695.

- Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ, Yıldırım M, Akgünoğlu M, Kaya D, Öztürk E ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları; Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2008;38(3-4):117-121.
- Phadke, Shruti M. Lentivirus Lytic Peptide 1 Perturbs Both Outer and Inner Membranes of *Serratia Marcescens*. Antimicrob Agen and Chemo. 2002;46(6):2041–2045.
- Phadke, Varun K, Jesse T Jacob. Marvelous but Morbid: Infective Endocarditis due to *Serratia Marcescens*. Infectious diseases in clinical practice Baltimore, Md. 2016;24(3):143–150.
- Platt DJ, Sommerville JS. *Serratia* species isolated from patients in a general hospital.3Journal of Hospital Infection. 1981;2: 341-8.
- Poole K. Efflux-mediated multiresistance in gram-negative bacteria. Clin Microbiol Infect. 2004;10:12-16.
- Polilli E, Parruti G, Fazii P, D'Antonio D, Palmieri D, D'Incecco C, Mangifesta A, Garofalo G, Del Duca L, D'Amario C, Scimia M et al Rapidly controlled outbreak of *Serratia Marcescens* infection/colonisations in a neonatal intensive care unit, Pescara General Hospital, Pescara, Italy: 2011
- Remuzgo-Martínez S, Aranzamendi-Zaldunbide M, Pílares-Ortega L, Icardo JM, Acosta F, Martínez-Martínez L et al. Interaction of macrophages with a cytotoxic *Serratia Liquefaciens* human isolate. Microbes Infect. 2013;15(6-7):480-90.
- Royo P, del Valle O, Boquete T. Epidemiology of *Serratia Marcescens* between 1987 and 1995 at Vall'd'Hebron Hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997;15: 519-579.
- Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J Antimicrob Chemother.2003;51:1109-17.
- Rice, SA, Koh KS, Queck SY, Labbate M, Lam KW, Kjelleberg S et al. Biofilm formation and sloughing in *Serratia Marcescens* are controlled by quorum sensing and nutrient cues. J Bacteriol. 2005;187(10):3477–3485.
- Ringrose REB, McKown FG, Felton B, Barclay HG, Muchmore Rhoades. A hospital outbreak of *Serratia Marcescens* associated with ultrasonic nebulizers. Ann. Intern. Med.1968;69:719-729.
- Sanders CC, Sanders WE, Richard JR. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, lactams and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes. Antimicrob Agents Chemother. 1984; 26:797–801.
- Saraç Sandal Ö, Sarı F, Ceylan G, İşgüder R, Devrim İ, Ağin H ve ark. Escobar Sendromlu Bir Olguda *Serratia Marcescens* Septik Artriti. J Pediatr Emerg Intensive Care Med.2017;4:84-88.
- Sautter RL, Mattman LH, Legaspi RC. *Serratia Marcescens* meningitis associated with a contaminated benzalkonium chloride solution. Infect Control. 1984;5: 223.
- Schaberg DR, Alford RH, Anderson R. An outbreak of nosocomial infection due to multiply resistant *Serratia Marcescens*; Evidence of inter-hospital spread. J Infect Dis.1976;134:181.
- Shanks RMQ, Stella NA, Lahr RM, Wang SR, Veverka TI, Kowalski RP, Liu XY. *Serratia molide* is a hemolytic factor produced by *Serratia Marcescens*. 2012;7: 36398.

- Sykes RB, Matthew M. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1976;2:115-157.
- Silva O Francisco. *Serratia Marcescens* Revista chilena de infectología. 2010;27(3): 209-210.
- Smith PJ, Brookfield DSK, Shaw DA. An outbreak of *Serratia Marcescens* infection in a neonatal unit. *Lancet.* 1984;198421:151.
- Stamm WE, Kolff CA, Dones EM, Javariz R. A nursery outbreak caused by *Serratia Marcescens* scalp-vein needles as a portal of entry. *J Pediatr.* 1976;89:96-9.
- Strateva T, Yordanov D. The bacterial resistance. *Journal of the Medical Microbiology.* 2009;58:1133-48.
- Suh B, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Yong D, Lee K et al. Outbreak of meropenem-resistant *Serratia marcescens* mediated by chromosomal AmpC β -lactamase overproduction and outer membrane protein loss. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5057-61.
- Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A. Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatoen gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2004;18(2):101-4.
- Traub WH. Polymyxin β -Induced Cocarde Growth Phenomenon of *Serratia Marcescens* due to cationic detergent-like activity of polymyxin β . *Chemotherapy.* 1982;28:363-8.
- Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö ve ark. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 1999.
- Tıraş Ülkü, Erdevi Ömer, Çamurdan Orhun, Dallar Yıldız. *Serratia Marcescens* Yenidoğan İçin Ölüme Sebebiyet Veren Ciddi Bir Ajan Türkiye Klinikleri *J Med* 2002;22(6):571-3
- Turgut Necmettin. A Rare Pathogen for Subacute Osteomyelitis in Adolescent: *Serratia Marcescens*. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2015;8:171-4.
- Vic-Dupont V, Witchitz S, Emile J. Bactériémies et septicémies à *Serratia Marcescens*. A propos de 50 hémocultures positives (26 malades). *Ann Intern Med.* 1969;120:395.
- Villari P, Crispino M, Salvadori A, Scarcella A. Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia Marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:630-4.
- Violam Youngm, Arciar Moodya, Nd Maureen Morris. Distribution Of *Serratia Marcescens* Serotypes In Cancer Patients; *J Med Microbiol.* 1980;13:333-339.
- Von Dolinger Brito D, Matos C, Abdalla VV, DAFilho, Pinto Gontijo P Filho. An outbreak of nosocomial infection caused by ESBLs producing *Serratia Marcescens* in a Brazilian Neonatal Unit. *Braz J Infect Dis.* 1999;3:149-5.
- Von Graevenitz A, Rubin SJ. Infection and colonization with *Serratia*, in Von Graevenitz A, Rubin SJ (eds): *The Genus Serratia*. Boca Raton, CRC Press. 1980;167-86.

- Weindorf H, Schmidt H, Martin H. Contribution of overproduced chromosomal β -lactamase and defective outer membrane porins to resistance to extended-spectrum β -lactam antibiotics in *Serratia marcescens*. J Antimicrob Chemother. 1998;41:189-95.
- Whitby JL, Blair JN, Rampling A. Cross-infection with *Serratia Marcescens* in an intensive-therapy unit. Lancet.1972;127(8): 9.
- Wilfert JN, Barrett FF, Kass EH. Bacteremia due to *Serratia Marcescens*. N Engl J Med. 1968;279:286.
- Wilfert, James N. *Serratia Marcescens* Biochemical, Serological, and Epidemiological Characteristics and Antibiotic Susceptibility of Strains Isolated at Boston City Hospital. Applied Microbiology. 1970;19(2):345-52.
- Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G et al. Coneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkin. 205.
- Witchitz JL. Epidemiological aspects of aminoglycoside resistance in France. J Antimicrob Chemother. 1981;8:71-82.
- Yang CW, Hsu SN, Liu JS. *Serratia Marcescens* spinal epidural abscess formation following acupuncture. Intern Med. 2014;53(1665):8.
- Yu VL. *Serratia Marcescens* historical perspective and clinical review. N Engl J Med. 1979;300:887-93.
- Yu WL, Lin CW, Wang DY. *Serratia Marcescens* bacteremia: clinical features and antimicrobial susceptibilities of the isolates. J Microbiol Immunol Infect. 1998;31:171-9.

ÖZGEÇMİŞ

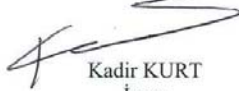
Kadir KURT, 1986 yılında Van'ın İpekyolu İlçesinde doğdu. 2000 yılında Cumhuriyet İlköğretim okulundan, 2003 yılında ise Van Kazım Karabekir Lisesinden mezun oldu. 2005 yılında başladığı Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2009 yılında mezun olduktan sonra, 2010 yılı Eylül ayında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve halen bu programa devam etmektedir.



EKLER

Ek 1: Tez Orjinallik Raporu

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

Tarih: 20/05/2019
Tez Başlığı / Konusu: <i>"Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Serratia Marcescens Suşlarının Antibiyotiklere Karşı Direnci"</i>
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 63 sayfalık kısmına ilişkin, 20/05/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 12 (on iki) dir.</p>
Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:
<ul style="list-style-type: none">- 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 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik 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.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
 Kadir KURT İmza

Öğrencinin Adı Soyadı	Kadir KURT
Anabilim Dalı	: Tıbbi Mikrobiyoloji
Öğrenci No	10932810009
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Mehmet PARLAK	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Ü. Hacer Şahin AYDINYURT