

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF
BAKTERİLERDE DORİPENEM VE DİĞER KARBAPENEMLERİN
İN VİTRO ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erkan ÖZMEN

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Halil YAZGI**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2013**

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Antibiyotikler	3
2.2. Karbapenemler	4
2.2.1. Karbapenemlere direnç mekanizmaları	5
2.2.2. Doripenem	10
2.2.3. İmipenem	11
2.2.4. Meropenem	12
2.2.5. Ertapenem.....	13
2.3. Enterobacteriaceae	14
2.3.1. Escherichia coli.....	14
2.3.2. Klebsiella pneumoniae	19
2.3.3. Enterobacter spp.....	21
2.4. Gram-negatif non fermantatif bakteriler:	22
2.4.1. Pseudomonas aeruginosa	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Klinik Örnekler ve Kültür Yöntemleri	27
3.2. Bakterilerin Tanımlanması	28
3.3. Antibiyotik Duyarlılık Deneyi.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR	42

ONAY

“Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Doripenem ve Diğer Karbapenemlerin İn Vitro Etkinliklerinin Karşılaştırılması” konulu tezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın 07.11.2012 tarih 2/1 no'lu karar ile Anabilim Dalı Kurulunda görüşülerek kabul edildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 03.01.2013 tarih ve 15 no'lu karar ile etik kurallara uygun görüldü.

Çalışma Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 09.11.2012 tarih ve 2/1 no'lu karar ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince, hoşgörü ortamı içerisinde geniş bilgi ve tecrübesinden yararlandığım bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ'a

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren ve tezimin her aşamasında bana değerli katkılarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Halil YAZGI'ya

Asistanlık eğitimim süresince her an bilgilerini bizimle paylaşan yetişmemizde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ, Prof. Dr. Osman AKTAŞ, Prof. Dr. Esin AKTAŞ, Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK, Doç. Dr. Hakan USLU ve Doç. Dr. Hamidullah UYANIK'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum laboratuvarımız uzmanları Tefik AKMAN ve Kadir GÜLEN'e,

Berber mesai yaptığım asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve diğer çalışanlarımıza,

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini, dualarını esirgemeyen, benimle ağlayıp benimle gülen, daima karşılıksız sevip ve de çok sevilen, kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli aileme,

Manevi desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Sevda ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Dr. Erkan ÖZMEN

ÖZET**Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerde Doripenem ve Diğer Karbapenemlerin İn Vitro Etkinliklerinin Karşılaştırılması**

Ülkemizde son zamanlarda klinik kullanıma giren antibiyotiklerden biri olan doripenem ve yıllardır klinik kullanımda olan diğer karbapenemlerin in-vitro koşullarda Gram-negatif bakterilere karşı etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Laboratuvarımıza gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilerek geleneksel yöntemlerle tiplendirilmesi yapılan 70 *E. coli*, 36 *Enterobacter spp*, 71 *K. pneumoniae* ve 71 *P. aeruginosa* suşunun doripenem, imipenem, meropenem ve ertapenem duyarlılıkları Bioanalyse© firması tarafından üretilmiş olan antibiyotik diskleri kullanılarak CLSI kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı.

Çalışmamızda 143 idrar, 48 yara, 33 kan, 21 kulak ve 3 trakeal aspirat kaynaklı toplam 248 klinik örnek incelenmiştir. Örneklerin 129'u (%52.0) yatan hastalardan 119'u (%48.0) poliklinik hastalarından gelmiş olup, bunların 142'si (%57.3) toplum kökenli 106'sı (%42.7) ise hastane kökenli suşlar olduğu tespit edilmiştir. İncelenen *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarının tümü karbapenemlere duyarlı olup; *K. pneumoniae* için doripenem ve meropenem, *P. aeruginosa* için ise doripenem en az direnç görülen karbapenem grubu antibiyotikler olmuştur.

Bölgemizden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının karbapenem direnci *E. coli*, *Enterobacter spp* ve *K. pneumoniae* suşlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bakteri grubumuz bir bütün olarak incelendiğinde doripeneme karşı ortaya çıkan direnç oranları diğer karbapenemlere karşı oluşan direnç oranlarına yakın değerlerde oldukları görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Gram-negatif bakteri, karbapenemler, doripenem, disk difüzyon

ABSTRACT

The Comparison of In Vitro Effects of Doripenem and Other Carbapenems on Gram Negative Bacteria Isolated From Clinical Samples

In this study, it was aimed to compare the effects of doripenem, one of the antibiotic recently used in clinics in our country, and other carbapenems on Gram-negative bacteria under in-vitro conditions.

Doripenem, imipenem, meropenem and ertapenem sensitivities were investigated on 70 *E. coli*, 36 *Enterobacter spp*, 71 *K. pneumoniae* and 71 *P. aeruginosa* strains which were isolated from the various clinical samples with Kirby-Bauer disk diffusion method according to the CLSI criteria by using antibiotic disks produced by Bioanalyse©.

We examined totally 248 clinical samples which were originated from 143 urine, 48 wound, 33 blood, 21 ear and 3 tracheal aspirate in our study. One hundred and twenty-nine (52.0%) of the total 248 specimens from obtained cases of inpatients and 119 (48.0%) outpatients. It is detected that 142 (57.3%) of the bacterial strains were community-based and 106 strains (42.7%) hospital-acquired. All of *E. coli* and *Enterobacter spp* were sensitive to carbapenems. On the other hand, doripenem and meropenem were detected the lowest resistance to carbapenems for *K. pneumoniae* and doripenem were detected the lowest resistance to antibiotics for *P. aeruginosa*.

Carbapenem resistance of *P. aeruginosa* strains was detected higher when compared with *E. coli*, *Enterobacter spp* and *K. pneumoniae* strains, in our region. Taking into account all the bacteria, it was detected that the rates of doripenem resistance was nearly same with the rates of other carbapenems resistance.

Key words: Gram-negative bacteria, carbapenems, doripenem, disk diffusion

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu
PBP	: Penisin Bağlayan Protein
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
MBL	: Metallo-Beta-Laktamaz
FDA	: Food and Drug Administration
DHP-1	: Dihidropeptidaz-1
EMB	: Eozin Metilen Blue
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. <i>Enterobacteriaceae</i> için Zon Çapı Yorumlama Standartları	30
Tablo 3.2. <i>P. aeruginosa</i> için Zon Çapı Yorumlama Standartları	30
Tablo 4.1. İzole Edilen Bakterilerin Kliniklere Göre Dağılımı	31
Tablo 4.2. Örnek Türüne Göre İzole Edilen Bakterilerin Cinsiyet Gruplarındaki Dağılımı	32
Tablo 4.3. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.....	32
Tablo 4.4. Hastaların Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı	32
Tablo 4.5. Suşların Toplum / Hastane Kökenli Olarak Dağılımı	33
Tablo 4.6. <i>E. coli</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları	33
Tablo 4.7. <i>Enterobacter spp</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları.....	33
Tablo 4.8. <i>K. pneumoniae</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları.....	34
Tablo 4.9. <i>P. aeruginosa</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları.....	34
Tablo 4.10. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli <i>E. coli</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	34
Tablo 4.11. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli <i>Enterobacter spp</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.12. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli <i>K. pneumoniae</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.13. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli <i>P. aeruginosa</i> Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	35

1. GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları, insanların tarih sahnesine çıkışlarından beri onlar üzerindeki etkisini gerek tek bir birey, gerekse geniş toplum kitleleri üzerinde göstererek günümüze kadar gelmiştir. Tüberküloz, kolera, veba salgınları gibi çeşitli bulaşıcı hastalıklar birçok toplumu etkilemiş olup insanoğlu yıllardır bu saydığımız hastalıklarla beraber daha sayamadığımız birçok hastalıkla sürekli bir mücadele halindedir. Eski çağlarda Çin'de çeşitli yaraların üzerine küflü soya fasulyesinin uygulanması yöntemi, Anadolu'da hastalanan askerlere küflü peynir yedirilmesi gibi örnekler modern kemoterapi öncesinde insanoğlunun enfeksiyon hastalıklarına karşı yapmış olduğu mücadele yöntemlerinden sadece bir kaçıdır.⁽¹⁾

Modern kemoterapi ilk olarak, sifiliz tedavisinde kullanılan ve "Salvarsan" adı verilen bir arsenik bileşimini 1910 yılında bildiren Paul Ehrlich ile başlamıştır. Daha sonraki yıllarda, Alexander Fleming tarafından 1929'da penisilin; Domagk tarafından 1935'de ilk sülfonamid olan prontosil gibi bakteriyel hastalıkların tedavisinde etkili antimikrobiyallerin keşfedilmesi ve 20. yüzyılın ikinci yarısına doğru hastalıkların patolojileri hakkında önemli bilgilerin elde edilmesi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır.⁽²⁾

Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerop mikroorganizmalara karşı etkili olan karbapenemler, beta-laktam sınıfının geniş bir etkinlik spektrumuna sahip üyeleri olup 1970'lerin sonlarına doğru geliştirilmişlerdir.⁽³⁾ Günümüzde sık karşılaşılan çoğul dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. İmipenem ve meropenem uzun yıllardır kullanılan karbapenemler olup doripenem bu grubun en yeni üyesidir.⁽⁴⁾

Yakın zamanda ülkemizde de klinik uygulamaya giren doripenemin antimikrobiyal etkinliği üzerine yöremizde daha önce bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nin çeşitli klinik ve polikliniklerine başvuran hastalardan izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram-negatif bakteri suşlarına karşı doripenemin yanı sıra diğer karbapenemlerden imipenem, meropenem

ve ertapenemin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması planlanmış ve uygun antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler; bakteriler ve mantarlar gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen veya onları öldüren kimyasal maddelerdir. Günümüzde doğada bulunmayan ve ilaç üreticileri tarafından laboratuvar ortamında yapay olarak üretilen antimikrobiyal etkili kemoterapötikler de antibiyotik olarak kabul edilmektedir.⁽⁵⁾ Antibiyotikler, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki grupta incelenir;

Bakteriyostatik antibiyotikler: Bu grup ilaçlar bakterileri direkt öldürmezler fakat bakterilerin gelişmesini ve üremesini engelleyerek vücudun savunma sistemleri tarafından daha kolay bir şekilde etkisiz hale getirilmesine yardımcı olurlar. Sülfonamidler, tetrasiklinler ve kloramfenikol gibi antibiyotikler bu gruba örnek olarak verilebilir.⁽⁵⁾ Sıvı veya katı besiyerlerinde yapılan çalışmalarda bakterilerin çoğalmasını inhibe eden veya durduran en düşük ilaç düzeyi minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak tanımlanmakta olup bu değer antibiyotiklerin etken mikroorganizmalara karşı gücünün bir göstergesidir. Bu değer artması antibiyotiğin bakteriyostatik gücünün de fazla olduğunu gösterir.^(1,5)

Bakterisidal antibiyotikler: Bu grup antibiyotikler bakterileri hücrelerini direkt olarak öldürürler. Sıvı besiyerinde 24 saatlik inkübasyonun ardından bakterilerin %99.9'dan fazlasını yok eden en düşük ilaç miktarı minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) olarak tanımlanmakta olup bu gruba örnek olarak penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotikler verilebilir.⁽⁵⁾ Tedavide uygulanan antibiyotik dozlarının plazmada oluşturdukları serbest konsantrasyonlarının, bakteriyostatik etki için MİK'in ve bakterisidal etki için ise MBK'nın üstünde olmaları halinde mikroorganizmalara karşı etkin bir tedavi gerçekleştirmiş oluruz.^(1,5)

Antibiyotikler etki mekanizmasına göre başlıca beş grupta sınıflandırılırlar;⁽⁶⁾

- 1- Hücre duvarı sentezini inhibe edenler
- 2- Protein sentezini engelleyenler

- 3- Hücre zarının bütünlüğünü ve geçirgenliğini bozanlar
- 4- Nükleik asit sentezine etki edenler
- 5- Bakterilerde antimetabolik etki oluşturanlar

Günümüzde beta-laktam antibiyotikler tıbbın en önemli ilaçlarından olup tedavilerde en sık kullanılan antibiyotik grubunun başında gelmektedir.⁽⁷⁾ Bu grup antibiyotikler penisilin bağlayan protein (PBP) olarak isimlendirilen ve bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikanın sentezinden sorumlu olan hedef proteinlerle birleşerek etkinliklerini gösterirler. Antibiyotik tarafından PBP'leri inhibe edilen bakterilerde peptidoglikan sentezi olamayacağından hücre duvar yapısı bozulur ve sonuçta ozmotik basınca duyarlı hale gelen bakteri ölür.⁽⁸⁾

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 ana grup altında incelenirler;⁽⁹⁾

- 1) Penisilinler,
- 2) Sefalosporinler,
- 3) Monobaktamlar,
- 4) Karbapenemler,
- 5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, tazobaktam, sulbaktam).

2.2. Karbapenemler

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan antimikrobiyal ajanların başında gelen beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı zaman içerisinde gelişen direnç, yeni beta-laktam antibiyotiklerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Bu gereklilik nedeniyle 1970'lerin sonlarında geniş etki spektruma sahip olan karbapenemler geliştirilmiştir.⁽³⁾ Günümüzde imipenem, meropenem, ertapenem gibi klinik kullanımda olan bir çok karbapenem grubu antibiyotik olmakla birlikte bu grubun ilk etken maddesi tienamisin olup *Streptomyces cattleya* 'dan üretilmiştir.⁽¹⁰⁾

Karbapenemlerin aktivitelere göre sınıflandırılması;⁽³⁾

GRUP 1: Non-fermantatif Gram-negatif basillere karşı etkinlikleri az olup, daha çok toplum kökenli enfeksiyonlarda kullanımı önerilen karbapenemlerdir (ertapenem ve panipenem).

GRUP 2: Non-fermantatif Gram-negatif bakterilere karşı etkili olup daha çok nasokomiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan karbapenemler bu gruba girmektedir (imipenem, meropenem, biapenem ve doripenenem).

GRUP 3: Bu grup karbapenemler yeni gelişmekte olup daha çok metisilin dirençli stafilokoklara (MRSA) karşı etkinlikleri olduğu bildirilmiştir (Razupenem).

Karbapenemlerin etki spektrumunu incelediğimizde ciddi enfeksiyon etkeni olan *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler (dirençli olanlar dahil), çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif anaerob bakteriler, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* gibi çeşitli non-fermantatif bakterilere karşı yüksek etkinlikleri olup genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve kromozomal AmpC beta-laktamaz gibi bakterilerin antibiyotiklere karşı gücünü arttırarak tedaviyi zorlaştıran enzimlere karşıda dirençlidir.⁽¹¹⁾

Karbapenemler bu kadar geniş bir bakteri grubuna etkisi olmakla beraber *Enterococcus faecium*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve *JK differoid*'lerine karşı etkisizdirler.⁽¹²⁾

Penisilin ve sefalosporinlerinden farklı olarak karbapenemler özellikle *Pseudomonas* ve *Proteus* başta olmak üzere bir çok Gram-negatif bakteriye karşı etkin bir postantibiyotik etki göstermektedir. Karbapenemlerin bu kadar geniş bakteri grubuna etkili olması, postantibiyotik etkilerinin bulunması gibi bir çok özelliğine rağmen bu antimikrobiklerin yaygın ve yanlış kullanımları sonucu zaman içinde bakterilerin bu antibiyotiklere karşı da direnç geliştirmesine yol açmıştır.⁽¹⁰⁾

2.2.1. Karbapenemlere direnç mekanizmaları

Karbapenemler; bakteri memranlarından hızlı geçişlerini sağlayan amfililik (hem hidrofilik hem de lipofilik) özellikleri, AmpC ve GSBL enzimlerine karşı dayanıklı olmaları ve geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip olmaları sayesinde özellikle çoklu direnç gösteren Gram-negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde öncelikli olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Fakat özellikle ampirik tedavide sıklıkla kullanılmaları, bunlara karşı gelişen bakteriyel direnç oranlarının artmasına yol açmıştır. Aşağıda karbapenemlere karşı direnç gelişimine yol açan mekanizmalar sunulmuştur.⁽⁸⁾

A. İlacın hücre içinde etkin seviyelere ulaşamaması

Antibiyotiğin hedef hücrede etkin seviyelere ulaşamamasına neden olan iki faktör vardır; (a) hücredeki porin kaybı gibi durumlarla ortaya çıkan porin değişimleri ve (b) yapısal özellikteki aktif pompa sistemleriyle antibiyotiklerin hücreden atılması.

Porin kaybı ve kromozomal AmpC beta-laktamazların aşırı üretimine bağlı olarak *Enterobacter spp.* suşlarında imipenem direnci gelişebilmektedir. *K. pneumonia* da ise karbapenem direnci porin kaybı ve plazmid aracılığı ile AmpC beta-laktamazın varlığına bağlı olarak gelişir. *P. aeruginosa* suşlarında ise OprD'nin kaybı karbapenemlere karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bir hafta uygulanan imipenem tedavisi sonunda *P. aeruginosa* izolatlarının yaklaşık yarısında OprD geninde mutasyonlar geliştiği saptanmıştır. OprD'nin kaybı imipeneme karşı dirence ve meropeneme karşı duyarlılığın azalmasına yol açmaktadır.⁽⁸⁾

Yapısal özellikteki aktif dışı pompa sistemleri ise hemen her hücrede bulunur ve çeşitli substratların yanı sıra çoğunluğu amfilik molekül karakterindeki ilaçlardan da hücreleri korurlar. Bu sistemler yapısal olup bunları kontrol altında tutan genlerdeki mutasyonlar bunların aşırı çalışmasına yol açarak antimikrobialerin hücre dışına atılmasını sağlarlar.⁽¹³⁾ Yapılan çalışmalarda aktif dışı pompa sistemleri en fazla *P. aeruginosa* suşlarında araştırılmış olup MexAB-OprM, MexEF-OprN, MexCD-OprJ ve MexXY-OprM türleri tanımlanmıştır.⁽¹⁴⁾

B. Karbapenemleri hidrolize eden enzimlerin varlığı

Karbapenemler yapısında beta-laktam halkası içermekte olup beta-laktam grubu antibiyotikler içerisinde değerlendirilirler. Fakat diğer beta-laktam antibiyotiklerden 1 pozisyonunda yer alan karbon atomunun bir sülfür atomu ile yer değiştirmesi ile ayrılırlar. Bir diğer farklılık ise beta-laktamaz stabilitesinden sorumlu olan hidroksietil yan zincirinin penisilin ve sefalosporinlerde cis konfigürasyonunda olup karbapenem moleküllerinde ise trans konfigürasyonda olması ve buna bağlı olarak da diğer beta-laktam antibiyotiklere oranla daha güçlü bir beta-laktamaz aktivitesine sahip olmasıdır.⁽¹⁰⁾

Abraham ve Chain adlı araştırmacıların 1940 yılında penisilinazı bulmalarından başlayarak her yıl yeni eklenen enzimlerle beraber günümüze kadar yaklaşık 400 civarında beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Beta-laktamazlar Ambler tarafından 1980 yılında moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılmıştır.⁽¹⁵⁾

Sınıf A: Bu grup enzimler daha çok penisilinleri hidroliz ederler ve aktif bölgelerinde serin aminoasidi taşırlar.⁽¹⁵⁾

Sınıf B: Aktif bölgelerinde çinkoya bağlı tiyol grubu bulduran enzimlerdir.⁽¹⁵⁾

Sınıf C: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan bu grup enzimlerin kodlandığı gen kromozomal AmpC olup bu sebeple AmpC enzimler olarak da isimlendirilirler.⁽¹⁵⁾

Sınıf D: Oksasilini hidroliz edebilme özellikleri olup aktif bölgelerinde serin aminoasidi taşıyan beta-laktamazlar bu grupta yer alırlar.⁽¹⁵⁾

Beta-laktamazların biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre yapılan en yeni sınıflandırma şeması 1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios tarafından 4 gruba ayırdıkları fonksiyonel sınıflandırmadır.⁽⁸⁾

Grup 1 beta-laktamazlar: Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen, indüklenbilir veya kontrolsüz olarak yüksek düzeylerde üretilebilen kromozomal enzimlerdir. Moleküler sınıflandırmada Sınıf C içerisinde yer alırlar. Karbapenemler bu enzimlere karşı güçlü bir etkinlik oluşturur. Klavulanik asit ve sulbaktam tarafından zayıf olarak, aztreonam ve kloksasilin tarafından ise güçlü bir şekilde inhibe olma özelliğindedirler. AmpC, FOX, LAT, MIR, MOX, BIL, CMY beta-laktamazlar da bu grupta yer alırlar.⁽¹³⁾

Grup 2 beta-laktamazlar: Çok sayıda değişik enzimlerin yer aldığı bir grup olup bir çok alt gruba ayrılmıştır. Diğerlerinden farklı olarak Grup 2'de yer alan oksasilinazlar Ambler Sınıf D içerisinde olup, bunun dışındakilerin hepsi Ambler Sınıf A grubunda bulunurlar.⁽¹³⁾

Grup 3 beta-laktamazlar: Ambler Sınıf B'de yer alan bu enzimler aktif bölgelerinde çinko iyonu bulduran metallo-enzimlerdir. Karbapenemler de dahil

olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerin tümüne etkili olan bu grup enzimler monobaktamlara karşı etkisizdirler. Beta-laktam inhibitörlerinden etkilenmeyen bir metal şelatörü olan EDTA ile inhibe olmaktadır. Bu grup beta-laktamazlar 3a, 3b ve 3c olarak alt gruplara ayrılırlar.⁽¹³⁾

Grup 4 beta-laktamazlar: *Alcaligenes faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium butyricum*'un kromozomal enzimleri ve *Burkholderia cepacia*'da bulunan penisilinazların oluşturdukları bu grup enzimler klavulanik asit ile inhibe olmazlar.⁽⁸⁾

Karbapenem hidrolizine neden olan enzimler (karbapenemazlar) intrinsek olarak (bakteri kromozomu aracılığıyla) sentezlenebildiği gibi ekstrinsek olarak da kazanılmaktadır.

İntrinsek (kromozomal) karbapenemazlar *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Myroides (Flavobacterium) odoratum*, *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Legionella gormanii* ve *Bacillus cereus* gibi bakterilerin kromozomları tarafından kodlanırlar. Moleküler sınıflandırmada Ambler Sınıf B'ye ait olan karbapenemazlar bu grup içinde incelenmektedir. İntrinsek karbapenemazların tümünde çinko iyonlarına bağlı bir katalitik aktivite vardır ve EDTA ile birleştiklerinde bu etkilerini kaybederler.⁽¹⁶⁾

Ekstrinsek (kazanılmış) karbapenemazlar Ambler moleküler Sınıf A, B ve D grubunda bulunan enzimleri içermektedir. Kazanılmış Sınıf A karbapenemazlar bir kaç *Enterobacteriaceae* türünde, Sınıf B karbapenemazlar *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* türlerinde, Sınıf D karbapenemazlar ise sadece *Acinetobacter* türlerinde görülmektedir.⁽¹⁶⁾

Sınıf A karbapenemazların tümü serin beta-laktamaz yapısında olup klavulanik asit ile inhibe olurlar. Bu grup enzimler karbapenem direncinin yanında penisilin ve aztreonam direncine de neden olurlar.⁽¹⁶⁾ Meropenem göre imipenem direnci daha belirgindir. Bu sınıfta yer alan karbapenemazlardan SME-1 ve SME-2 *Serratia marcescens*, NMC-A ve IMI-1 *Enterobacter cloacae*, KPC-1 ve GES-1 *K. pneumoniae*, GES-2 ise *P. aeruginosa* suşlarından izole edilmiştir.⁽⁸⁾

Kazanılmış sınıf B karbapenemazlar klinik olarak en önemli gruptur. Metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak da bilinen bu karbapenemazlar Ambler Sınıf B veya Bush Grup 3'de yer alırlar.⁽¹⁴⁾ Güneydoğu Asya ve Avrupa'da daha sık olmakla birlikte tüm dünyada yaygın bir şekilde görülürler. Bu enzimlerin aktif bölgelerinde çinko iyonu bulunur. Klavulanat, tazobaktam, sulbaktam gibi klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmeyip bir metal şelatörü olan EDTA ile inhibe olurlar. Aztreonam dışında kalan tüm beta-laktam antibiyotikleri parçalama özellikleri ile oldukça geniş etki spektrumuna sahiptirler. Ayrıca aminoglikozid direncine yol açan genler ile MBL'leri kodlayan genlerin çoğu zaman beraber taşınması sonucu bu antibiyotiklere de direnç gelişimi olmaktadır.⁽¹³⁾ IMP, VIM, SPM, GIM olarak 4 tip MBL tanımlanmış olup bunlar aminoasit dizilim homolojisi esas alınarak yapılan çalışmalarda belirlenmiştir.⁽¹⁴⁾ Fonksiyonel olarak MBL'ler 3a, 3b, 3c alt gruplarına ayrılırlar. Grup 3a imipenem ve penisilinlerin hidrolizini yüksek, meropenem hidrolizini değişken ve sefalosporin hidrolizini ise düşük oranlarda gerçekleştiren enzimlerden oluşur. Grup 3b enzimleri karbapenemlere özel olup gerçek karbapenemazlar olarak adlandırılırlar. Grup 3c enzimleri ise sadece *Legionella gormanii*'de bulunur.^(8,13,14)

Kazanılmış sınıf D karbapenemaz grubu enzimleri ise oksasilinaz aktivitesi gösterir ve OXA tipleri olarak sınıflandırılırlar. OXA-23 İskoçya, OXA-24 ve OXA-25 İspanya, OXA-26 Belçika, OXA-27 ise Singapur'daki *Acinetobacter* suşlarında tanımlanmıştır.⁽¹⁶⁾ İmipenem ve meropeneme etkinlikleri Sınıf A ve B karbapenemazların aksine daha zayıftır.⁽¹³⁾ Ayrıca genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı etkinlikleri yoktur. OXA-23 dışındaki enzimler klavulanik asit ve tazobaktam tarafından inhibe edilebilirler.⁽¹³⁾

C. Hedef PBP değişimleri

PBP'de oluşabilecek değişiklikler kromozomal mutasyonlara bağlı olarak gelişmekte olup; PBP'nin beta laktam antibiyotiklere karşı afinitesinin azalması, sayısında azalma olması ve düşük afiniteli yeni PBP'lerin sentezlenmesine bağlı olarak antibiyotiğin hedef hücreye bağlanamaması sonucu direnç gelişebilmektedir.⁽¹⁴⁾

2.2.2. Doripenem

Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2007 yılında onaylanarak ABD'de klinik kullanıma giren doripenem, karbapenem grubu antibiyotiklerin en yeni üyesidir. Doripenemin etki mekanizması diğer beta-laktam antibiyotikler gibi olup PBP'lere bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkinlik göstermektedir.⁽¹⁷⁾

Doripenemin Gram-pozitif ve negatif bakterilere karşı etkinliği imipenem ve meropeneme benzemekle beraber, karbapenem grubu antibiyotikler içinde metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve metisiline duyarlı koagülaz-negatif stafilokokların çeşitli suşlarına karşı en güçlü etkiye sahip olan antibakteriyel ajandır. *Enterococcus faecium* dışında kalan diğer enterokoklara karşı, meropenem ve ertapeneme göre iki kat daha etkin olup imipenemin ise yarısı kadar etkinlik göstermektedir. *Streptococcus pneumoniae*, viridans streptokoklar, çeşitli beta-hemolitik streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve çeşitli anaerob bakterilere karşı güçlü etkinliği vardır. *Stenotrophomonas maltophilia* ve enterokok grubu bakteriler içinde vankomisine direnç gösteren *Enterococcus faecium* suşlarının tümü doripeneme dirençlidir.⁽⁴⁾ Genel olarak Gram-negatif bakterilere karşı meropenem kadar etkili olmakla birlikte *P. aeruginosa*'ya karşı en etkili karbapenem doripenemdir.^(3,18)

Yapılan çalışmalarda bazı PBP'lerin değişikliğe uğraması, eflüks pompasının fazla çalışması, dış zar porin proteini olan OprD üretiminin yetersiz olması veya hiç olmaması gibi nedenler doripeneme karşı duyarlılığın azalmasına yol açmaktadırlar.⁽⁴⁾

Karbapenem grubu antibiyotikler sadece konsantrasyona bağımlı etki gösterirler. Fakat doripenem bunlardan farklı olarak zamana bağımlı bir bakterisidal etki gösterir. Buna bağlı olarak da serbest ilaç konsantrasyonunun MIC üzerinde kaldığı sürenin uzaması o antibiyotiğin bakterisidal etkisini de o ölçüde artırır.⁽¹⁹⁾

Doripenemin yapısında bulunan 1- β -metil yan zinciri onu renal dihidropeptidazlara karşı korumaktadır ve bu sayede herhangi bir inhibitör madde eklenmesine gerek kalmamaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma oranları diğer karbapenemler gibi düşük değerlerde olup yaklaşık %8 düzeyindedir. Renal

dihidropeptidaz-I (DHP-1) enzimi ile tepkimeye girerek %70'i değişime uğramadan ve %15'i ise inaktif metabolitlerine dönüşerek böbrekler yoluyla vücuttan atılır.⁽⁴⁾

Plazma yarı ömrü doripenem için yaklaşık 1 saat kadar olup uygulama dozu böbrek fonksiyonları normal değerlerde olan hastalarda 24 saatte 3 eşit doz olarak ve 1 saat boyunca intravenoz infüzyon şeklinde 500'er mg'dır.⁽⁴⁾

Doripenem ile yapılan çeşitli çalışmalarda erişkinlerde karın içi enfeksiyonların, ventilatör kaynaklı pnömoniler dahil hastane kaynaklı pnömonilerin ve piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı klinik sonuçlar alınmıştır. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, ishal gibi çeşitli gastrointestinal rahatsızlıklar ile baş ağrısı, flebit, döküntü ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir.^(20,21)

2.2.3. İmipenem

Karbapenem grubu antibiyotiklerin klinik kullanıma ilk giren üyesi imipenemdir.⁽³⁾ Etki spektrumu çok geniş olup Gram-pozitif, negatif aerob ve anaerob bir çok bakteri enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan oldukça güçlü bir antibakteriyel ajandır.⁽²²⁾ Bu güçlü ve geniş etkinliğine bağlı olarak bir çok tedavi merkezinde ciddi enfeksiyon düşünülen durumlarda kültür ve antibiyogram testlerinin sonuçlanması beklenmeden ampirik olarak tedaviye başlanmaktadır.⁽⁸⁾

İmipenem dihidropeptidaz-1 enzimine karşı oldukça dayanıksızdır. Bu sebeple inhibitör bir ajan olan silastatin ile birlikte verilerek DHP-1 enziminin hidrolizinden korunur ve nefrotoksik etkili olan metabolitlerinin oluşması engellenmiş olur.^(23,24) Etkinliklerini PBP'lere bağlanıp hücre duvar sentezini inhibe ederek gösterirler ve molekül ağırlıklarının düşük olması ile diğer beta-laktam grubu antibiyotiklere göre bakterilerin hücre duvarına daha hızlı penetre olurlar.⁽⁸⁾

İmipenemin plazma yarılanma süresi yaklaşık bir saat olup etkin bir tedavi sağlamak için gün içerisinde bir çok kez verilmesi gerekmektedir. Serum proteinlerine bağlanma oranları düşük olup solüsyonlar içerisinde uzun süre dayanamazlar. Bu sebeple infüzyon süreleri 30-60 dakikayı aşmamalıdır.⁽³⁾

Tedavi dozu böbrek fonksiyonları normal olan erişkin hastalarda 6-8 saatte bir uygulanmak üzere 250 mg-1 gr'dır. Osteomyelit, pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlarda 3-4 gr'a kadar günlük doz yükseltilebilmektedir.⁽⁴⁾ Pediatrik hastalar için verilmesi gereken dozlar ise 6-8 saat ara ile 15-25 mg/kg üzerinden hesap edilerek verilmektedir.⁽³⁾

İmipenemin en önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal, psödomembranöz enterokolit, infüzyon yeri problemleri sayılabilir.⁽²⁵⁾ Ayrıca renal yetmezliği olanlarda ve yüksek doz imipenem tedavisi alanlarda santral sinir sistemi toksisitesi (konfüzyon, huzursuzluk, konvülsiyon, tremor) de görülebilir. Bulantı, kusma yapması ve konvülsiyon riski nedeniyle yavaş infüzyon şeklinde uygulanması gerekmektedir.⁽²⁶⁾

2.2.4. Meropenem

İmipenem ve panipenemden sonra klinik kullanıma giren diğer bir üyesi de meropenemdir. C1 pozisyonundaki metil grubu sayesinde böbrek DHP-1 enzimine karşı dayanıklı bir yapıya sahiptir.⁽²⁷⁾ İmipenem gibi inhibitör bir maddeye gerek duymamaktadır.⁽³⁾ Diğer karbapenemler gibi bir çok Gram-pozitif, negatif aerob ve anaerob bakteri enfeksiyonlarına karşı kullanılmakta olup özellikle *P. aeruginosa* suşlarına imipenemden daha etkilidir. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Enterococcus faecium*'a karşı ise diğer karbapenemler gibi etkisizdir.⁽²⁷⁾

Bakteri PBP'lerine bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. *E. coli*'de PBP2, *P. aeruginosa*'da PBP2 ve PBP3'e karşı afinitesi yüksek olmakla birlikte meropenemin asıl hedef proteini PBP3'dür.⁽²⁷⁾

Meropenem vücut sıvılarında iyi bir dağılım göstermekte olup *Serratia marcescens*'e bağlı gelişen menenjit enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilirler. Meropenemin yarılanma yaklaşık ömrü yaklaşık 1 saat'dir.⁽³⁾ Renal fonksiyonları normal olan hastalarda 8 saatte bir 0,5-1 gr. olacak şekilde tedavi önerilmektedir. Atılımı böbrekler yoluyla olduğu için renal bir hasarı olan hastalarda doz ayarı mutlaka yapılmalıdır.⁽²⁶⁾

Yan etkileri imipeneme benzer olup diare, bulantı, kusma, döküntü, kaşıntı ve karaciğer enzimlerinin hafif yükselmesi şeklinde olabilmektedir. Fakat yapılan

çalışmalarda meropenemin imipeneme göre daha az sıklıkta bulantı, kusma ve konvülsiyona neden olduğu gözlenmiştir.⁽²⁶⁾

2.2.5. Ertapenem

Doripenem ve meropenem gibi ertapenem de 1-β-metil yan zincirine sahiptir. Bu yan zincir ona renal dihidropeptidazlara karşı dayanıklı bir yapı sağlar ve bu sayede imipenem ve panipenem de kullanılan inhibitör maddeye gereksinim duymazlar. Ayrıca yapısında bulunan 6-hidroksietil grubu beta-laktamaz enzimlerine karşı ertapenemin dayanıklılığını artırır. Benzoat anyonik yan zincir sayesinde diğer karbapenemlerden farklı olarak proteinlere daha yüksek oranlarda bağlanırlar.⁽²⁸⁾ Bu sayede yarılanma süreleri de uzarken bu özelliği ertapeneme günde tek doz (1 gr/gün) uygulanabilme olanağı sağlar.^(3,28,29)

Ertapenemin çok uzun bir geçmişi olmayıp 2001 yılında yetişkinler, 2005 yılında ise 3 aydan büyük çocuklar için klinik kullanıma girmiştir.⁽³⁾ Özellikle GSBL ve AmpC beta-laktamaz enzimlerini üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi Gram-negatif enterik bakterilere karşı güçlü bir etkiye sahiptir.^(28,29) *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, metisilin dirençli stafilokoklar ve enterokok suşlarına karşı ise etkisizdirler. Gram-pozitif bakterilerde yapılan çalışmalarda MİK düzeyleri imipeneme göre daha yüksek bulunmuştur.⁽²⁹⁾ Çocuk ve yetişkinlerde ortaya çıkan toplum kökenli pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavilerinde tek doz kullanım avantajıyla güvenli bir şekilde kullanılabilmesi ifade edilmektedir.^(2,30)

Kullanım şekli 13 yaşından büyük hastalara günde 1gr tek doz olup 3 ay-13 yaş arasındaki çocuk hastalara ise 15 mg/kg/doz olacak şekilde günde 2 doz (maksimum 1 gr/gün) verilebilmektedir. Henüz 3 aydan küçük çocuklar için yeterli çalışmalar olmadığı için tedavide verilmesi uygun değildir.⁽³⁾ En sık görülen yan etkileri, ishal, baş ağrısı, bulantı, tromboflebit gibi etkilerdir. Ayrıca karaciğer enzimlerinin yüksekliği de yan etkiler arasında görülmekte olup imipeneme göre konvülsiyon yapma riski daha düşüktür.⁽²⁸⁾

2.3. Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae ailesi *Prokaryotlar* alemi, *Gracilicutes* bölümü (division) ve *Scotobacteria* sınıfına dahil olup klinik laboratuvarlardan en sık izole edilen bakterilerin başında gelmektedir. Bu ailedeki bakteriler primer olarak bağırsak florasında kolonize oldukları için enterik bakteriler olarak isimlendirilirler.⁽³¹⁾ Genel olarak incelediğimizde hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer alırlar ve özellikle idrar yolları enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilirler.⁽³²⁾ Ayrıca tüm gastroenterit vakalarının yaklaşık %65-70'inden ve septisemilerin ise %50'sinden *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler sorumludurlar.⁽³¹⁾

2.3.1. Escherichia coli

Enterobacteriaceae ailesinin en önemli üyesidir. İlk olarak 1885 yılında ishal şikayetleri olan süt çocuklarının dışkılarından Theodor Escherich tarafından keşfedilmiş olup Castellani ve Chalmer'in 1919'da *Escherichia* adını vermesine kadar *Bacterium coli commune* olarak bilinmiştir. Bu tarihten sonra artık bilim dünyasında bu bakteriler *Escherichia coli* olarak isimlendirilmişlerdir. *E. coli*'nin ilk alt türü olarak *Enteropatojenik E. coli* suşu 1950'lerde keşfedilmiş olup, önemli alt gruplarından olan *Enterohemorajik E. coli* ise 1980'li yıllarda ise ABD'de tanımlanmıştır.⁽³³⁾ *Escherichia* cinsi sadece *E. coli*'den oluşmayıp *E. adecarboxylata*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris* gibi türleri de vardır. Ayrıca bu saydıklarımızdan farklı olarak insanlarda enfeksiyon etkeni olmayan *E. blattae* türü de bulunmaktadır.⁽³⁴⁾

Üreme, biyokimyasal özellikleri ve direnç

E. coli'ler besiyerlerinde koka benzer veya dallanmış flamanlar şeklinde üreyebilmektedir. Bakteri boyutları yaklaşık 2-6 µm boyunda ve 1.0-1.5 µm eninde olup mikroskopik incelemesinde düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklinde görülmektedir. Sahip oldukları peritrik kirpikler bakteriye hareket özelliği vermesine rağmen yavaş hareket ederler. Oksijen etkinliklerine fakültatif anaerob gruba giren bu bakteriler 15-45°C ısı değerlerinde ve pH 5-8 arasında yavaş da olsa üremekle birlikte en iyi 37°C ısı ve pH 7.2'de ürerler.⁽³⁵⁾

Koyun kanlı ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar gibi besiyerlerinde düzgün, yuvarlak, yüzeyden hafif kabarık, 1-2 mm. çapında, parlak, S (smooth) koloniler yaparlar. Nadiren de olsa bazı *E. coli* suşları besiyerlerinde hafif M (mukoid) ve R (rough) kolonileri şeklinde de üreyebilirler.⁽³⁵⁾ Laktozu fermente etme özelliklerinden dolayı (*Enteroinvaziv E. coli* hariç) MacConkey agar besiyerinde düz, parlak, kabarık kırmızı renkli koloniler şeklinde ürerler.⁽³⁶⁾ Ayrıca EMB agar besiyerinde de laktozu fermente etme yeteneğini kullanarak metalik refle veren yeşil siyah koloniler şeklinde ürerler.⁽³⁵⁾ Bu özellikleri sayesinde besiyerinde üremiş olan Salmonella ve Shigella gibi laktoza etki etmeyen *Enterobacteriaceae* üyelerinden kolaylıkla ayrılırlar.⁽³⁴⁾

E. coli cinsi bakteriler sadece laktoza etkili olmayıp bunun dışında birçok şekere karşıda etkilidir. Maltoz, glikoz, mannitol, ksiloz, mannoz, ramnoz, sorbitol, arabinoz, trehaloz, ve gliserole etki göstererek bunları asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Adonitol, inozitol ve sellobiyoz fermantasyonları oldukça nadir görülmekte olup, sükroz, salisin, rafinoz ve dulsitole karşı olan etkileri ise oldukça değişkendir.⁽³⁵⁾ Bunların dışında *E. coli* suşlarının triptofanı parçalayarak indol oluşturması, Voges Proskauer testinin olumsuz olması, Simons'un sitratlı besiyerinde ürememesi, metil kırmızısı testinin pozitif olması, Fenilalanin deaminaz ve jelatini hidrolize edememesi, üreyi paçalayamaması, TSI besiyerinde H₂S oluşturamaması, potasyum siyanürlü besiyerinde üreyememesi gibi bir çok biyokimyasal özellik sayesinde laboratuvar ortamında diğer bakterilerden kolaylıkla ayırt edilirler.⁽³⁷⁾

E. coli suşları antijenik özellikleri esas alınarak O (somatik) antijenlerine göre serogruplara, H (kirpik) ve K (kapsül) antijenlerine göre ise serotiplere ayrılırlar.⁽³⁶⁾ O antijenleri lipopolisakkarit yapıda olup ısıya ve alkole dayanıklı, formole ise dayanıksızdır.⁽³⁷⁾ Ayrıca Salmonella, Shigella, Citrobacter, Yersinia ve Providencia bakterilerin O antijenleriyle çapraz reaksiyon verebilirken; H antijenin ise böyle bir çapraz reaksiyon riski yoktur. Ayrıca H antijeni protein yapıda olup ısıya ve alkole dayanıksız, formole dayanıklıdır.⁽³⁵⁾

E. coli cinsi bakteriler dezenfektan maddelere karşı dayanıksız olup aksine ortam koşullarına karşı ise oldukça güçlü bir yapıya sahiptir. Oda ısısında uzun süreler yaşamını sürdürebilmekte olup, 60°C ısıda ise 30 dakika kadar dayanabilmektedirler. Ayrıca soğuğa dayanıklı olup düşük ısılarda da yaşamını devam ettirebilirler.⁽³⁵⁾

Virülans Faktörleri, Patogenez ve Patoloji

E. coli suşlarında virülans faktörü olarak kapsül oluşturma, siderofor üretimi, üroepitelyal hücrelere yapışma yeteneği (adezyon), P fimbriya varlığı, sitotoksik nekrotizan faktör-1, hemolizin varlığı, belirli O ve K serogrubuna ait olma, kolisin V üretimi ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimi gibi bir çok etken sayılabilmektedir.⁽³⁷⁾

Hemoliziner: Isıya dayanıksız olup, filtre edilebilir özellikleri dışında düşük oranda fosfolipid komponente sahip olan protein yapılı makro moleküllerdir. Eritrosit, monosit, lökosit ve fibroblast gibi hücrelere karşı toksik etkiye sahip olan bu protein molekülleri ekstrasellüler salgılanmakta olup ortamda demir oranı arttığında üretimleri azalır. Hemolizin salgılayan *E. coli* suşları savunma hücrelerine karşı daha dirençli olup lökositler tarafından yok edilmek istendiğinde bir çoğunun canlı kaldıkları görülmüştür.^(31,32) Salgılanan hemoliziner 4 tip olup bunlar sırasıyla;

Alfa hemolizin ısıya duyarlı olup suda eriyebilmektedir.⁽³⁶⁾ Bu toksinler hücre dışı olup hücreye bağlı değildir.⁽³⁸⁾ Sıklıkla idrar yolu ve bağırsak dışı enfeksiyonlara yol açan suşlar tarafından üretilmektedir. Sitolizin olarak da adlandırılan bu moleküller eritrositleri parçalayabilmektedirler.⁽³⁹⁾

Beta hemolizin de eritrositleri parçalar ve alfa hemolizinle benzer hemolitik özelliklere sahiptir.⁽³⁶⁾ Fakat bu moleküller alfa hemolizinin farklı olarak hücreye bağlıdır.⁽³⁸⁾

Gama hemolizin bir diğer alt grup hemoliziner olup daha çok nalidiksik aside dirençli mutant *E. coli* bakterilerinin yaptığı moleküllerdir.⁽³⁶⁾

Enterohemolizin alfa hemolizinden farklı olarak hücreye bağlı moleküller olup aynı zamanda "Phosphate buffered saline" (PBS) ile yıkanmış eritrositlerin oluşturduğu kanlı agar besiyerinde tespitleri yapılmaktadır. Ayrıca kanlı agar besiyerinde alfa ve beta hemoliz zonlarına göre daha küçük zonlar oluştururlar.⁽³⁶⁾

Siderofor : Demir bakterinin konak hücrede yaşayabilmesi için çok gerekli maddelerden birisidir. Bakterilerde bu demirle bağlanıp bileşik yapan maddelere

siderofor denmektedir. *E. coli*'ler enterobaktin ve aerobaktin olarak iki tip siderofor sentezlerler.⁽³⁷⁾

Endotoksin: Gram-negatif bakterilerin bir çoğunda olan bu toksin önemli virülans faktörlerinden birisidir. Bu moleküller lipopolisakkarit yapıda olup bakteri hücre duvarının parçalanması sonucu ortaya çıkarlar. Lipid A bu toksinin asıl aktivitesini oluşturur. Üriner sistem ve yara infeksiyonlarında etkisi tam olarak bilinmemekle beraber Gram-negatif bakteriyemili hastalarda ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir.⁽³⁷⁾

Antijenik faz değişikliği: K ve H antijenlerinin ekspresyonu sonucu *E. coli* suşları antikor aracılığı ile oluşan hücre ölümünden korunurlar.⁽³⁹⁾

Kapsül: *E. coli* suşlarında kapsül polisakkarit yapılı olup, bazı suşlarda tam bir kapsül olmayıp serolojik yöntemlerle tesbit edilebilen ve antijenik özelliği olan yüzeye yakın yerleşimli yapılar da kapsül olarak değerlendirilmektedir. Kapsül antijeni (K antijeni) A, B ve L olarak 3 tipe ayrılır. Ayrıca K antijenleri esas alınarak K1, K2, K3.....K80 şeklinde ayrı bir sınıflandırmaya da alınmışlardır. *E. coli* suşlarında kapsül önemli bir virülans faktörü olup bakteriyi fagositozdan korur.⁽³⁹⁾ K1 suşunda farklı olarak N-asetil nöraminik asit polimeri olan siyalik asit yapısındadır.⁽³⁷⁾ Bu sayede konak dokuya benzer yapı teşkil ederek immün yanıt oluşturmazlar. Ayrıca kapsül antijen, somatik antijeni örterek bunların anti-serumlarla aglutinasyonunu engellerler.⁽³⁹⁾

Adezinler: Bazı bakteriler yapısında fimbria olmadan bile adezyon yapabilirken özellikle üropatojen *E. coli* suşları için fimbrialar önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı yapı ve özellikleri olan bir çok fimbria gösterilmiştir.⁽⁴⁰⁾

Tip 1 fimbria mannoza duyarlı fimbria olarak da bilinmekte olup eritrositleri aglütine etme özellikleri ortamda bulunan mannoz tarafından inhibe edilmektedir. Üriner sistem başta olmak üzere farklı dokularda da D-mannoz reseptörlerinin çok sayıda oldukları bildirilmiştir. Tip 1 fimbria *E. coli* suşlarının özellikle üretral mukoza epiteline yapışmasını sağlar. Ayrıca idrarda bulunan protein yapıdaki Tamm-Horsfall moleküllerinin mannozdan zengin olması bakterilerin bu proteinlere de bağlanmasını sağlar.⁽³⁹⁾

P fimbria insan eritrositlerini aglütine ederken tip 1 fimbriadan farklı olarak mannoza direnç gösterir. Bu fimbrialar bazı *E. coli* suşları tarafından yapılmakta olup eritrosit ve üroepitelyal hücrelerdeki P kan grubu antijenlerine bağlanması sebebiyle P fimbria olarak isimlendirilmişlerdir.⁽³⁹⁾

Dr fimbria yapan *E. coli* suşları çocuklara gelişen sistitlerden ve hamile bayanlarda oluşan piyelonefrit enfeksiyonlarında rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda epitel hücrelerine invaze olması kompleman regülatör proteini ile fimbrianın etkileşimi sonucu olduğu düşünülmektedir.⁽³⁹⁾

Klinik

Yeryüzünde en fazla bakteriyel ishale neden olan etken *E. coli* olup, 5 farklı grup ishal etkeni tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla;

EPEC (*Enterotoksijenik E. coli*): Daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülür. Turist ishallerinin en sık sebebidir. Dünya genelinde her yıl 5 yaş altında yaklaşık 380.000 çocuk EPEC enfeksiyonlarına bağlı olarak öldüğü bildirilmektedir. Hastalık daha çok kontamine su ve yiyeceklerle olup hastalık yapabilmesi için 10^8 kadar bakterinin vücuda alınması gerekmektedir. Enfeksiyon barsak mukozasında herhangi bir harabiyete yol açmaz. İshal mekanizması bakterinin LT (ısıya duyarlı) ve ST (ısıya dayanıklı) enterotoksinlerinin salgılanması sonucu kansız, bol sulu ishal şeklinde olup karın ağrısı, bulantı ve kusma hastalığa eşlik edebilir. Hastalık çok nadir 1 hafta sürmekle birlikte genelde 3-5 gün içerisinde iyileşme olur.⁽⁴¹⁾

EPEC (*Enteropatojenik E. coli*): Ateşli, kusmalı, mukuslu, kansız sulu ishalleri yol açan EPEC grubu bakteri enfeksiyonları daha çok 2 yaş altı çocuklarda görülür. İlk olarak 1955 yılında tanımlanmış olan bu *E. coli* türü, bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açabilmektedirler.⁽⁴¹⁾ Yaptığı diyareye süt çocuğu sürgününde denmektedir.⁽³⁵⁾

EIEC (*Enteroinvazif E. coli*): Barsak mukozasını invaze etmesi ve Shigella ile aynı virülans genlerine sahip olması nedeniyle dizanteri benzeri enterit yaparlar. Hastalık daha çok ateşli, karın ağrılı, sulu-kanlı-mukuslu diyare şeklinde görülür.⁽³⁷⁾

EHEC (*Enterohemorajik E. coli*): Bu tür bakterilerin yaptığı hastalık asemptomatik geçirilebileceği gibi ciddi hemorajik kolite kadar giden ağır durumlara da yol açabilmektedir. Genelde komplikasyon gelişmeden iyileşirken çocuklarda %5-10 oranında kanlı ishali takip eden böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hemolitik anemi ile seyreden Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) gelişebilmektedir. İyi pişmemiş hamburger, salam, pastörize edilmemiş süt, su gibi kaynaklarla bulaşma olabildiği gibi insanlar arası yayılım da olabilmektedir.⁽⁴¹⁾ Daha çok Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülen bu EHEC türünde, en sık görülen serotipi O157:H7'dir.⁽³⁷⁾ Shiga benzeri bir toksin olan verotoksin salgırlar ve sorbitolü fermente etmeyerek diğer *E. coli* türlerinden ayrılırlar.⁽⁴¹⁾

EAEC (*Enteroagregatif E. coli*): Tipik olarak kusmanın nadir olduğu ve ateşin çok fazla yükselmediği, sulu, mukuslu, kanlı, sekretuar diyare şeklindedir. Barsak mukozasına invaze olmayıp daha çok mukus üretiminde artış ve mukozal inflamasyon ile etkisini göstermektedir.⁽⁴¹⁾

E. coli suşlarının yol açtığı enfeksiyonlar sadece gastrointestinal sistemle sınırlı olmayıp;

Üriner Sistem Enfeksiyonları: Bu tür enfeksiyonlara yol açan bakterilerin başında *E. coli* suşları gelmektedir. Özellikle yapılarında bulunan P fimbrialar önemli bir virulans faktörü olup adezyonda görev alırlar.⁽⁴⁰⁾

Yenidoğan Menenjit: Yenidoğanda *Grup B streptokok* menenjitinden sonra en sık görülen etkenlerden birisi de K1 kapsül antijeni taşıyan *E. coli* suşlarıdır.⁽⁴²⁾

Diğer Enfeksiyonlar: Peritonit, yara enfeksiyonları, septik artrit, endoftalmit, intraabdominal apseler, osteomyelit, endokardit, prostatit, pnömoni, sinüzit ve tromboflebit gibi bir çok enfeksiyona yol açmaktadır.⁽³⁷⁾

2.3.2. *Klebsiella pneumoniae*

Alman bir bilimadamı olan Edwin Klebs'den *Klebsiella* cins ismini alan bu bakterilerin yol açtığı ağır seyirli pnömoni tablosu Carl Friedlander tarafından detaylı bir

şekilde irdelendiği için uzun yıllar 'Friedlander basili' olarak kabul edilmiş olup günümüzde bu bakteriler *K. pneumoniae* olarak adlandırılmaktadır.⁽³⁷⁾

Üreme, biyokimyasal özellikleri ve direnç

Enterobacteriaceae grubunun *E. coli*'den sonra en fazla klinik öneme sahip bakterilerden birisi de *K. pneumoniae*'dir. Bu bakteriler yaklaşık 1-2 µm boy ve 0.5-0.8 µm eninde olup, hareketsiz ve sporsuz basillerdir. Genel olarak çoğu suş polisakkarit yapıda bir kapsüle sahip olup bu özelliklerinden dolayı katı besiyerlerinde büyük mukoid yapıda koloniler oluştururlar. Ayrıca oksijen kullanımına göre fakültatif anaerob olup en iyi 37°C ve ph 7'de ürerler. Isıya ve nemli ortamlara karşı dayanıksız olup, kuruluğa karşı oldukça dayanıklı bakterilerdir. Oda ısısında haftalarca, +4°C soğukta aylarca canlı kalabilen bu bakteriler ayrıca organik maddeler içinde kurutulduğunda çok uzun süreler canlılıklarını sürdürebilirler.⁽³⁵⁾

K. pneumoniae suşları glukoz, laktoz ve sükroz gibi bir çok şekeri fermente edebilirler.⁽⁴³⁾ Ayrıca en geç 4 gün içerisinde nişastayı parçalaması ile diğer enteriklerden ayrılırlar.⁽³⁵⁾ IMVIC testleri (- - + +) olması, üreyi yavaş parçalamaları, karbon kaynağı olarak sitrat ve malonat kullanmaları diğer biyokimyasal özelliklerindedir.⁽³⁷⁾ Bunların dışında adonitol, mannitol, ve trehalozu da fermente edebilirler.⁽³⁴⁾

K. pneumoniae suşlarında TEM 1, TEM 2 gibi plazmid kaynaklı beta-laktamazlara ve GSBL'lere bağlı direnç oluşumları görülmektedir. GSBL üreten suşlarda beta-laktam antibiyotikler dışında piperasilin-tazobaktam, sefoperazon sulbaktam, amikasin ve siprofloksasin gibi antibakteriyel ajanlara karşı da yüksek direnç oranları saptanmıştır.⁽⁴²⁾

Virulans faktörleri, Patogenez ve Patoloji

K. pneumoniae suşlarının virülansında polisakkarit yapıdaki kapsülü önemli bir etken olup lökositlerin göçünü yavaşlatır ve bakteriyi fagositoza karşı korur. Bakterinin salgıladığı ısıya duyarlı ve dirençli enterotoksinleri, lipopolisakkarit yapıdaki O antijenleri, yapısındaki fimbrialar sayesinde çeşitli dokulara kolaylıkla kolonize olması,

sideroforları ile konak organizmadan demir iyonu sağlayabilmesi gibi mekanizmalar *K. pneumoniae*'nin diğer önemli virülans özellikleridir.⁽³⁶⁾

Klinik

Sağlıklı insanların bağırsak ve solunum yolları florasında bulunabilen *K. pneumoniae* önemli bir fırsatçı enfeksiyon etkenidir.⁽⁴⁴⁾ Özellikle diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi immün sistemin bozulduğu durumlarda kendini gösterir. Solunum yollarında daha çok lobar pnömoni şeklinde görülmekle beraber bronkopnömoni ve bronşit şeklinde de enfeksiyonlara yol açabilir. Akciğerlerde apse, ampiyem ve plevral sıvı oluşumu sıklıkla görülebilir.⁽³⁷⁾

K. pneumoniae suşlarının yaptığı hastalıklar sadece pnömoni ile sınırlı olmayıp üriner sistem ve nazokomiyal enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Ayrıca çeşitli nedenlere bağlı olarak bakteriyemilere, cerrahi yara enfeksiyonlarına, organ apselerine, safra kesesi enfeksiyonlarına ve menenjitlere de neden olabilmektedir.^(1,36)

2.3.3. Enterobacter spp

Enterobacteriaceae ailesinin bir diğer önemli üyesi olan *Enterobacter spp*'ler 0.6-1.0 µm en ve 1.2-3.0 µm boyunda, hareketli çomakçıklardır.⁽³⁵⁾ Katı besiyerlerinde *K. pneumoniae* suşları gibi mukoid koloniler oluşturmalarına rağmen koloni büyüklükleri daha küçük yapıdadır. Endo ve McConkey agarda pembe, EMB agarda ise morumsu renk koloniler oluştururlar.⁽³¹⁾ Bu bakteriler hareketli bir yapıya sahip olup laktoz, glikoz gibi şekerleri gaz oluşturarak fermente ederler.⁽⁴⁴⁾ Ayrıca triptofanı parçalayamamaları, metil red testinin negatif olması, sitrata etkisinin pozitif olması gibi çeşitli biyokimyasal özelliklere de sahiptirler.⁽³¹⁾

Enterobacter genusu doğada, toprakta, suda yaygın bir şekilde görülürler. İmmün sistemi zayıflamış kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadırlar.⁽³⁵⁾ Sıklıkla nazokomiyal enfeksiyon şeklinde görülen üst solunum yolları, idrar yolları, yara, yanık enfeksiyonları yapabilmekte olup septisemi, menenjit gibi ağır tablolara da yol açabilmektedir. Dış ortamlarda, kuru yüzeylerde ve deride yaşamını uzun süre sürdürebilen bu bakteriler, kontamine damar içi sıvılarıyla epidemilere yol açabilmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda hastane enfeksiyonu etkeni Gram-negatif

bakteriler arasında 3.sırada yer almış olup, ülkemizde de nazokomiyal enfeksiyonlar arasında en sık görülen bakteriler arasında bulunmaktadır.⁽³¹⁾

2.4. Gram-negatif non fermentatif bakteriler

Bu bakteriler özellikle immün sistemi zayıflamış hasta gruplarında fırsatçı nazokomiyal enfeksiyonlara, sağlıklı kişilerde ise toplum kökenli enfeksiyonlara yol açarlar. *P. aeruginosa* bu grup içinde en sık görülen bakteridir.^(15,45) Hastane enfeksiyonlarının %10-25'inden sorumlu olup yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.⁽⁴⁶⁾

2.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonadaceae ailesinde bulunan, *Pseudomonas* cinsinin en sık izole edilen bakterisi *P. aeruginosa* olup ilk olarak 1882 yılında Gessard adlı araştırmacı tarafından mavi yeşil irin etkeni olarak tanımlanmıştır. Yenidoğan kanında 1886, erişkin kanında ise 1899 yılında tanımlanan bu bakteri; 19. yüzyıl bittiğinde artık insan vücudunun neredeyse bütün bölgelerinden enfeksiyon etkeni olarak tespit edilebilmiştir.⁽¹⁴⁾

Üreme, biyokimyasal özellikleri ve direnç

P. aeruginosa 1.5-3.0 µm boyunda, 0.5-0.8 µm eninde, Gram-negatif, sporsuz, düz veya hafif kıvrık bir bakteridir.⁽⁴⁷⁾ Polar flagellaları sayesinde hareket yeteneğine sahip olup zorunlu aerop basillerdir.⁽⁴⁸⁾ En iyi ürediği ısı 37°C olup 42°C'de üreyebilme özelliği *P. fluorescens* ve *P. putida* suşlarından ayırımında önemlidir.⁽⁴⁷⁾ Mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan bir çok besiyerinde 24-48 saat içinde kolaylıkla ürerler. Katı besiyerlerine yapılan ekimlerde 3-5 mm boyutlarında yuvarlak koloniler yaparken, koyun kanlı agar besiyerinde beta-hemoliz zonu oluştururlar.⁽¹⁴⁾

Yapılan kültürlerinde tatlı üzüm kokusunun alınması ve piyosyanin pigmentine bağlı gelişen mavi-yeşil renk oluşumu *P. aeruginosa* suşlarının diğer bakterilerden ayırımında kullanılır. Bunların dışında piyoverdin (sarı-yeşil), piyorubin (kırmızı), piyomelanin (siyah) pigmentleri de bazı *P. aeruginosa* suşları tarafından üretilir.⁽⁴⁷⁾

P. aeruginosa oksidasyon ile glikoz ve ksiloza etki edebilirken maltoz şekerine karşı etkinliği yoktur. Bu bakteriler katalaz ve oksidaz testlerinin olumlu reaksiyon vermesi, nitratlardan gaz yapması, sitrata etki etmesi, üreyi parçalaması, jelatini hidrolize edebilmesi, triptofana etki edememesi, üç şekerli demir besiyerinde H₂S oluşumunun görülebilmesi, metil kırmızısı ve Voges Proskauer testlerinin negatif oluşu gibi biyokimyasal özellikleri sayesinde kolaylıkla diğer bakterilerden ayrılırlar.⁽¹⁴⁾

P. aeruginosa suşlarına bağlı gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik dirençlerine bağlı olarak tedavi giderek zorlaşmaktadır. Dış membran geçirgenliğinin azalması, aktif pompa sisteminin uyarılması bu bakterilerde dirence yol açan etmenler arasındadır. Bunların dışında AmpC beta-laktamaz, GSBL, metallo-beta-laktamaz, aminoglikozid modifiye eden enzimler, DNA giraz ve DNA topoizomeraaz 4'de oluşan mutasyonlar sonucu beta-laktam, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı çoğul antibiyotik direnci görülmektedir.⁽⁴⁹⁾ Karbapenem direnci *P. aeruginosa* suşlarında önemli bir yer tutmakta olup OprD kanalının kaybı bu bakterilerde meropenem karşı duyarlılığın azalması, imipenem karşı direncin gelişmesi şeklinde ortaya çıkabilmektedir.⁽¹³⁾

Virülans faktörleri, Patogenez ve Patoloji

Fırsatçı bir bakteri olan *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında bir çok yapı ve enzim rol almaktadır. Polar flagellalar bakteriye hareket yeteneği sağlarken bir çok suşta bulunmaktadır.⁽⁴⁷⁾ Piluslar ise epitel hücre yüzeyinde kolonizasyonu sağlayan filamentöz yapılardır.⁽⁵⁰⁾ Özellikle bakteriyi fagositoza karşı koruyan ve antibiyotiklerin ölümcül etkilerini azaltıcı etkilere sahip polisakkarit yapıda kapsülü önemli virülans faktörü olup slime veya glikokaliks tabaka olarak da isimlendirilmektedir. Mannuronik ve glukuronik asit moleküllerinin tekrarlayan yapıları sonucu oluşan aljinat bakteriyi epitel hücresi yüzeyine sabitleme özelliği sayesinde *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen solunum yolları enfeksiyonlarında önemli bir yere sahiptir.⁽¹⁴⁾

P. aeruginosa duvarının dış kısmında bulunan lipopolisakkarit yapı vardır. Bu bileşiğin yapı taşlarını oluşturan Lipid A endotoksin özelliğine sahip olup inflamatuvar öncü hücre aktivasyonunu sağlarken, O-antijeni ise bakterinin antijenik özelliklerine göre tanımlanmasında rol alır.⁽⁵⁰⁾ Elastaz ve proteaz enzimleri *P. aeruginosa*'ya

bağlı gelişen akciğer enfeksiyonlarında önemli yer tutar.⁽⁴⁷⁾ Elastaz özellikle akciğerlerin genişleyip daralmasına olanak sağlayan elastin proteinlerini yıkarak dokuda hasara yol açar.^(47,50) Proteaz ise akciğer alveollerinde oluşan fibrini eriterek etki gösterir.⁽⁵⁰⁾

Ekzotoksin A *P. aeruginosa* suşları tarafından tip 2 salgı sistemi ile hücre dışına salgılanan bir toksindir. ADP-ribozil transferaz özelliği sayesinde elongasyon faktör 2 (EF2) inhibisyonu sonucu konak hücrede protein sentezini durdurarak ölümüne yol açar.^(48,50) Ayrıca bu toksinin doku hasarı, invazyon ve konak cevabını baskılayıcı özellikleri de bulunmaktadır. Bundan başka bir diğer önemli toksini de sitotoksin olup bunlar lökositlerin fonksiyonlarını bozarak işlev görmesini engellerler.⁽¹⁴⁾

Bu saydığımız etkenler dışında; siliyer fonksiyona etkisi olan piyosiyenin, protein sentezinin inhibe olmasını sağlayan ekzotoksin S ve inflamasyonun başlatılmasını sağlayan fosfolipaz C *P. aeruginosa* suşlarının diğer önemli virülans faktörleridir.⁽⁵⁰⁾

P. aeruginosa nemli ortamları seven bir bakteridir. Ayrıca ısıya ve bir çok antiseptiğe dayanıklı olması, özellikle hastaneler olmak üzere dış ortamlarda canlılığını sürdürmesini kolaylaştırır.^(51,52) Bu bakteriler solunum cihazları, göz damlaları, diyaliz sıvıları, uygun koşullarda bekletilmeyen dezenfektanlar, çeşitli sabunlar, lavabolar, duş başlıkları, havalandırma cihazları, diş fırçaları ve hasta odalarında bulunan çiçekler aracılığıyla kolaylıkla bulaşabilirler.⁽⁵¹⁾

Klinik

P. aeruginosa cerrahi servisler, yoğun bakım ve yanık ünitelerinde daha sık olmak üzere bir çok toplum ve hastane kökenli enfeksiyonun etkenidir.⁽⁴⁷⁾

Solunum sistemi enfeksiyonları daha çok kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan bir patolojiye bağlı gelişebildiği gibi solunum cihazı kullanan hastalar ile yoğun bakımda yatan kişilerde sıklıkla gelişebilmektedir.⁽⁴⁸⁾ Ayrıca nötropenik ve kistik fibrozlu hastalarda bu risk grubuna girmekte olup bu faktörlere bağlı olarak *P. aeruginosa* pnömonisi gelişebilmektedir.⁽⁵³⁾

Endokardit yapan suşlar için intravenöz ilaç kullanımı ve protez kalp kapağı taşıyan kişiler risk grubunu teşkil etmektedir.⁽⁴⁸⁾ Bakteri kişinin yapay kalp kapaklarına yerleşerek subakut bakteriyel endokardite yol açabilir.⁽⁴⁷⁾

Bakteriyemi gelişimi daha çok nötropeni, diyabet, organ nakli, ağır yanık, AIDS, hematolojik kanserler ve çeşitli immünglobulinlerin eksikliği gibi altta yatan bir sebebe bağlı olarak gelişmektedir. Klinik diğer Gram-negatif bakteriyemilere benzer fakat mortalite oranları daha yüksektir.⁽⁴⁸⁾

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak özellikle cilt bütünlüğünün zedelendiği travma, yanık, dekübit ülseri ve dermatit gibi durumlarda *P. aeruginosa*'ya bağlı olarak gelişebilmektedir.⁽⁵³⁾ Ektima gangrenozum bunlar içinde en önemlisi olup deri ve müköz membranların lezyonudur.⁽⁵⁴⁾ Bunun dışında görülen derin apseler, sellülit, püstüler lezyonlar, bül ve nekrotizan fasiit *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen diğer cilt enfeksiyonlarıdır.⁽⁵³⁾

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları olarak *P. aeruginosa* suşları menenjit veya beyin absesine neden olabilir. Etken bakteri kafa travması, invaziv girişimler gibi direk yolla enfeksiyon bulaşabileceği gibi paranazal sinüsler aracılığıyla komşuluk yoluyla da beyine ulaşarak enfeksiyonlara yol açabilmektedir.⁽⁴²⁾

Üriner sistem enfeksiyonları çoğunlukla kateterizasyon, sonda veya cerrahi girişime bağlı olarak hastane kökenli olarak gelişebilmektedir. *Pseudomonas* bakteriyemilerinde % 40 gibi yüksek oranda üriner sistem primer odağı oluşturur.⁽⁵⁵⁾

Kulak enfeksiyonları daha çok bir zedelenmeye bağlı olarak dış kulakta meydana gelir. Yetersiz klorlamaya bağlı olarak havuzlardan bulaşarak yüzücü kulağı da denilen dış kulak yolu iltihabına yol açar. *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen bir diğer dış kulak yolu enfeksiyonu da malign otit externadır. Bu enfeksiyon da daha çok yaşlılarda ve diyabetik hastalarda görülür.⁽⁴⁸⁾

Bakteriyel keratit yapan etkenler arasında *P. aeruginosa* önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle kontakt lens kullanan, göz radyasyonu alan, yoğun bakımda tedavi gören hastalar ile AIDS'li kişiler büyük risk altındadır. Keratit dışında endoftalmite,

blefarokonjunktivit, skleral apse ve orbital selülit *P. aeruginosa*'ya bağlı görülebilen diğer göz enfeksiyonlarıdır.⁽⁵³⁾

P. aeruginosa bu saydıklarımız dışında kemik, eklem ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren bir çok enfeksiyona da yol açmaktadır.⁽⁴²⁾

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Klinik Örnekler ve Kültür Yöntemleri

Doripenem, imipenem, meropenem ve ertapenemin antimikrobiyal etkinliklerinin araştırılması amacıyla incelenen *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp* ve *P.aeruginosa* suşları Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan, trakeal aspirat, idrar, yara, dış/orta kulak sürüntü örneklerinden izole edilmiştir.

Yukarıda sıralanan klinik örneklerde üretilen bakteriler geleneksel yöntemlerle tanımlandı. Bu mikroorganizmaların izole edildiği hastaların hastanede yatıp yatmadığı, yatıyor ise kaç gündür hastanede yatmakta olduğu sorgulandı. Klinik örneğin gönderildiği zaman, hastanede en az 72 saattir yatmakta olan hastalardan veya son 10 gün içerisinde hastanede yatma öyküsü olan poliklinik hastalarından izole edilen mikroorganizmalar hastane kökenli olarak değerlendirildi. Bunların dışında kalan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar toplum kökenli olarak kabul edildi.

Kan kültürü: Hastanın cilt antisepsisi yapılarak vacutainer yardımı ile BACTEC 9240 (Becton Dickinson) şişelerine alınan örnekler, otomatik kan kültürü cihazında uygun kuyucuklara yerleştirildi. Pozitif sinyal veren kültür şişelerinden koyun kanlı, çikolatamsı ve MacConkey agar besiyerlerine pasaj yapılarak bu besiyerleri 35-37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Üreyen bakteriler biyokimyasal özelliklerine göre tanımlandı.

İdrar kültürü: Ayaktan hastaların uygun perineal temizliği yapıldıktan sonra verdikleri orta idrar; sonda kullanan hastaların sterilize yöntemlerle sondasından alınan idrar; symphysis pubis yakınından enjektörle steril olarak mesaneye girilerek alınan suprapubik aspirasyon gibi idrar örnekleri koyun kanlı agar ve MacConkey agara 0.01 ml hacimli standart öze ile ekildi. Etüvde 35-37°C ısı ve uygun nem koşullarında yaklaşık 18-24 saat kadar bekletilen besiyerleri incelemeye alındı. Biyokimyasal özelliklerine göre tanımlanan bakterilerin MacConkey agar üzerinde yaptıkları koloniler sayılarak idrarın mililitresindeki koloni sayısı (CFU/ ml) bulundu.

İdrar kültüründeki üremeler aşağıdaki durumlarda anlamlı kabul edilerek üreyen bakterilerin identifikasyonları ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı:

- Mililitrede 10^5 ya da daha fazla bakteri üremesi,
- Mililitrede 10^4 - 10^5 arasında bakteri bulunan hastaların klinik semptomlarının veya altta yatan bir hastalığının olması,
- Az sayıda bakteri ürettiği durumlarda idrar örneğinin suprapubik aspirasyon veya üriner kateter ile alınmış olması,
- Besiyerinde birden fazla etken bakteri üremişse kontamine olarak değerlendirildi. Fakat suprapubik aspirasyon veya üriner kateter yöntemleri kullanılarak alınan idrar numunelerindeki çoklu bakteri üremeleri anlamlı kabul edildi.

Diğer örnekler MacConkey besiyerine ekilerek $35-37^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı; üreyen bakterilerin tanısı biyokimyasal özelliklerine göre yapıldı.

3.2. Bakterilerin Tanımlanması

Bakteriler Gram boyanma, koloni morfolojileri ve pigment özelliklerine göre değerlendirildi. MacConkey agarda üreme varsa; üreyen bakteri şeffaf koloni oluşturmuşsa laktoz negatif, pembe-kırmızı renkte koloni oluşturmuşsa laktoz pozitif olarak değerlendirildi.

MacConkey agarda laktoz (+), TSI besiyerinde glikoz ve laktozu fermente etmiş, gaz oluşumu (+), H_2S (-), oksidaz (-), Simmons sitrat (-), Voges-Proskauer (-), metil red (+), indol (+), mannitol (+), üreaz (-) ve hareket besiyerinde hareketli olan bakteriler *E.coli* olarak tanımlandı.

MacConkey agarda laktoz (+), TSI besiyerinde glikoz ve laktozu fermente etmiş, gaz oluşumu (+), oksidaz (-), H_2S (-), Simmons sitrat (+), indol (-), mannitol (+) ve hareket besiyerinde hareketli olan bakteriler *Enterobacter spp* olarak adlandırıldı.

MacConkey agarda laktoz (+), TSI besiyerinde glikoz ve laktozu fermente etmiş, gaz oluşumu (+), oksidaz (-), Simmons sitrat (+), indol (-), metil red testi (-), Voges Proskauer (+), üreaz (+), mannitol (+) ve hareket besiyerinde hareketsiz olan bakteriler *K. pneumoniae* olarak tanımlandı.

Non-fermentatif Gram-negatif basillerden MacConkey besiyerinde laktoz (-), oksidaz testi (+) olan, TSİ besiyerinde dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, H₂S (-), indol (-), metil red reaksiyonu (-), Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde hareketli olan ve Mueller hinton agar besiyerinde yeşil renk veren bakterilere *P.aeruginosa* tanısı konuldu.

3.3. Antibiyotik Duyarlılık Deneyi

Antimikrobiyal duyarlılığın tespiti amacıyla üretilen suşların Mc Farland 0,5 bulanıklığına karşılık gelen süspansiyonları hazırlandı. Ucu pamuk sarılı steril eküvyon çubuğu bakteri süspansiyonunun bulunduğu deney tüpüne daldırılıp çıkarılır ve pamuklu kısım tüpün kenarında hafifçe bastırılarak fazlalığı alındıktan sonra Mueller Hinton agarı yüzeyine homojen biçimde sürüldü. Bu şekilde ekim yapılan plak yüzeyine daha sonra 'Bioanalyse' firması tarafından üretilen doripenem (DOR), imipenem (İMP), meropenem (MER) ve ertapenem (ETP) antibiyotik diskleri kenardan 15 mm, birbirinden 25-30 mm uzaklıkta yerleştirildi. Plaklar daha sonra 35-37°C ısı ve uygun nem ortamında 18-24 saat inkübe edilerek antibiyotik disklerinin çevresinde oluşan zon çapları ölçüldü. Bulunan değerlere göre Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) döküman M100-S22'nin önerileri doğrultusunda bakterilerin doripenem, imipenem, meropenem ve ertapenem için antibiyotik duyarlılıkları bulunarak, duyarlılık paternlerinin karşılaştırılması yapıldı.⁽⁵⁶⁾

Tablo 3.1. *Enterobacteriaceae* için Zon Çapı Yorumlama Standartları

Anti mikrobik İlaç	Disk İçeriği	Dirençli	Orta Derecede Duyarlı	Duyarlı
Doripenem	10µg	≤19	20-22	≥23
İmipenem	10µg	≤19	20-22	≥23
Meropenem	10µg	≤19	20-22	≥23
Ertapenem	10µg	≤18	19-21	≥22

Tablo 3.2. *P. aeruginosa* için Zon Çapı Yorumlama Standartları

Anti mikrobik İlaç	Disk İçeriği	Dirençli	Orta Derecede Duyarlı	Duyarlı
Doripenem	10µg	≤15	16-18	≥19
İmipenem	10µg	≤15	16-18	≥19
Meropenem	10µg	≤15	16-18	≥19

4. BULGULAR

Çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen 143 idrar, 21 kulak, 48 yara, 33 kan ve 3 balgam örneğinden 70 *E. coli*, 36 *Enterobacter spp*, 71 *K. pneumoniae* ve 71 *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 248 suş izole edildi. İzolasyon sağlanan örneklerin kliniklere göre dağılımı Tablo 4.1, izole edilen bakterilerin erkek ve kadın olgulara dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İzole Edilen Bakterilerin Kliniklere Göre Dağılımı

Klinikler	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Toplam
Üroloji	21	15	10	6	52
Çocuk Hastalıkları	13	18	6	5	42
Dahiliye	10	12	3	11	36
Yoğun Bakım	5	5	3	11	24
Acil	7	6	5	2	20
KBB	2	1	1	15	19
Plastik cerrahi	2	-	-	7	9
Kalp-Damar Cerrahi	-	3	1	3	7
Kadın Hast-Doğum	3	-	3	-	6
Organ Nakli	-	3	-	3	6
Genel Cerrahi	-	4	1	-	5
Ortopedi	-	1	1	3	5
Çocuk Cerrahi	1	-	1	2	4
İntaniye	2	1	-	1	4
Kardiyoloji	2	1	-	-	3
FTR	2	-	-	-	2
Göğüs Hastalıkları	-	-	1	1	2
Göğüs Cerrahi	-	-	-	1	1
Nöroloji	-	1	-	-	1
Toplam	70	71	36	71	248

Tablo 4.2. Örnek Türüne Göre İzole Edilen Bakterilerin Cinsiyet Gruplarındaki Dağılımı

Klinik örnekler	n	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>Enterobacter spp</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		E	K	E	K	E	K	E	K
İdrar	143	18	39	19	24	12	16	10	5
Kulak	21	1	1	0	1	0	1	10	7
Yara	48	3	1	12	3	3	1	18	7
Kan	33	1	6	4	8	1	2	6	5
T. Aspirat	3	0	0	0	0	0	0	3	0
Toplam	248	23	47	35	36	16	20	47	24

(n: Suş sayısı, T. Aspirat: Trakeal Aspirat)

Bakterilerin izole edildiği olguların 68'i 16 yaşından küçük yaşlara 180'i ise daha büyük yaşlara aitti. Erişkin ve çocuk hastaların dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş	Sayı	%
Çocuk (0-16 yaş)	68	27.4
Yetişkin (16 yaş üzeri)	180	72.6
Toplam	248	100.0

Bakterilerin izole edildiği hastaların klinik/polikliniklere göre dağılımı birbirine yakın oranlarda (%52/48) olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Klinik		Poliklinik	
	n	%	n	%
Erkek (n:122)	66	54.1	56	45.9
Kadın (n:126)	63	50.0	63	50.0
Toplam (n: 248)	129	52.0	119	48.0

Toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilen toplam 142 (%57.3); hastane enfeksiyonlarından izole edilen 106 (%42.7) bakteri izolatu karbapenemlere direnç yönünden araştırılmıştır.

Tablo 4.5. Suşların Toplum / Hastane Kökenli Olarak Dağılımı

	Toplum kökenli		Hastane kökenli	
	n	%	n	%
<i>E. coli</i> (n: 70)	43	61.4	27	38.6
<i>Enterobacter spp</i> (n: 36)	25	69.4	11	30.6
<i>K. pneumoniae</i> (n: 71)	38	53.5	33	46.5
<i>P. aeruginosa</i> (n: 71)	36	50.7	35	49.3
Toplam (n: 248)	142	57.3	106	42.7

Dört farklı karbapenemin *E. coli*, *Enterobacter spp*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı etkinlik oranları Tablo 4.6-4.9'da verilmiştir. Buna göre *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarının tümünün çalıştığımız karbapenemlere duyarlı oldukları; *K. pneumoniae* suşlarının ertapenem ve *P. aeruginosa* suşlarının da imipeneme daha yüksek oranda direnç gösterdikleri saptanmıştır.

Tablo 4.6. *E. coli* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları

	(S)		(I)		(R)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Antibiyotik								
Doripenem	70	100	-	-	-	-	70	100
İmipenem	70	100	-	-	-	-	70	100
Meropenem	70	100	-	-	-	-	70	100
Ertapenem	70	100	-	-	-	-	70	100

(S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli)

Tablo 4.7. *Enterobacter spp* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları

	(S)		(I)		(R)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Antibiyotik								
Doripenem	36	100	-	-	-	-	36	100
İmipenem	36	100	-	-	-	-	36	100
Meropenem	36	100	-	-	-	-	36	100
Ertapenem	36	100	-	-	-	-	36	100

Tablo 4.8. *K. pneumoniae* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları

Antibiyotik	(S)		(I)		(R)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Doripenem	61	85.9	4	5.6	6	8.5	71	100
İmipenem	61	85.9	3	4.2	7	9.9	71	100
Meropenem	61	85.9	4	5.6	6	8.5	71	100
Ertapenem	61	85.9	1	1.4	9	12.7	71	100

Tablo 4.9. *P. aeruginosa* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıkları

Antibiyotik	(S)		(I)		(R)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Doripenem	49	69	10	14	12	17	71	100
İmipenem	44	62	13	18.3	14	19.7	71	100
Meropenem	49	69	9	12.7	13	18.3	71	100

E. coli, *Enterobacter spp*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarının toplum veya hastane kökenli oluş durumlarına göre karbapenemlere karşı duyarlılık oranları Tablo 4.10-4.13'de görülmektedir. Buna göre *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarının hastane ve toplum kökenli tüm suşlarının karbapenemlere duyarlı oldukları; *K. pneumoniae* suşlarında tüm dirençli suşların hastane kökenli oldukları; Hastane kökenli *P. aeruginosa* suşlarındaki karbapenem direncinin ise toplum kökenli suşlara oranla yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli *E. coli* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Toplum kökenli						Hastane kökenli					
	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%
Doripenem	43	100	-	-	-	-	27	100	-	-	-	-
İmipenem	43	100	-	-	-	-	27	100	-	-	-	-
Meropenem	43	100	-	-	-	-	27	100	-	-	-	-
Ertapenem	43	100	-	-	-	-	27	100	-	-	-	-

Tablo 4.11. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli *Enterobacter spp* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Toplum kökenli						Hastane kökenli					
	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%
Doripenem	25	100	-	-	-	-	11	100	-	-	-	-
İmipenem	25	100	-	-	-	-	11	100	-	-	-	-
Meropenem	25	100	-	-	-	-	11	100	-	-	-	-
Ertapenem	25	100	-	-	-	-	11	100	-	-	-	-

Tablo 4.12. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli *K. pneumoniae* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Toplum kökenli						Hastane kökenli					
	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%
Doripenem	38	100	-	-	-	-	23	69.7	4	12.1	6	18.2
İmipenem	38	100	-	-	-	-	23	69.7	3	9.1	7	21.2
Meropenem	38	100	-	-	-	-	23	69.7	4	12.1	6	18.2
Ertapenem	38	100	-	-	-	-	23	69.7	1	3	9	27.3

Tablo 4.13. Toplum Kökenli / Hastane Kökenli *P. aeruginosa* Suşlarının Çeşitli Karbapenemlere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Toplum kökenli						Hastane kökenli					
	S	%	I	%	R	%	S	%	I	%	R	%
Doripenem	26	72.2	3	8.4	7	19.4	23	65.7	7	20	5	14.3
İmipenem	24	66.7	7	19.4	5	13.9	20	57.1	6	17.2	9	25.7
Meropenem	26	72.2	4	11.1	6	16.7	23	65.7	5	14.3	7	20

5. TARTIŞMA

Antibiyotikler yurdumuzda ve dünyada en fazla tüketilen ilaç grubunu oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde antibiyotiklere harcanan para toplam sağlık bütçesinin %35 kadarını oluşturmaktadır.⁽⁵⁷⁾ Yeni bir antibiyotiğin bulunup klinik kullanıma girmesine kadar geçen sürenin uzun yıllar aldığı dikkate alınacak olursa bu ilaçların doğru bir şekilde kullanılmasının ne kadar önemli olduğu anlaşılacaktır.^(58,59) Etken bakteri türü, antibiyotik duyarlılığı, enfeksiyon bölgesi, konak faktörleri ve ilacın farmakolojik özellikleri gibi ölçütler doğru tedavide dikkate edilmesi gereken en önemli hususlar olmakla birlikte dünyada ve yurdumuzda uygun antibiyotik kullanımına gereken önem verilmemektedir.^(58,60) Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastanede yatarak tedavi gören hastaların %36-62.3'üne antibiyotik verildiği ve bunların yaklaşık %34-58'inin uygun olmayan kullanımlar olduğu tespit edilmiştir.⁽⁵⁷⁾ Yanlış antibiyotik kullanımı dirençli bakteri suşlarının oluşmasına, olası yan etkilerin artmasına ve tedavi maliyetlerinde yükselmeye yol açarak bütün toplumları ilgilendiren bir soruna dönüşmektedir.⁽⁵⁸⁾

Karbapenemler oldukça geniş bir etkinlik spektrumuna sahip olup özellikle hayatı tehdit edici enfeksiyonlarda ve çoklu ilaç direnci gösteren Gram-negatif bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yeri vardır.^(8,61) Bakteri dış membran proteinlerinde değişikliklere bağlı olarak geçirgenliğin azalması, antibiyotiğin hücre dışına pompalanması, AmpC tipi beta-laktamaz yapımının artması ve MBL'lerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalarla Gram-negatif bakteriler karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç göstermektedirler.^(8,62,63) Direnç gelişimine yol açabilecek enzimler ve direnç oranları her coğrafya ve sağlık kurumu için farklı olabilirken yapılan çalışmalarda ortak kanaat bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarının giderek artmakta olduğudur.⁽⁸⁾

Enterobacteriaceae grubu bakterileri ile gelişen enfeksiyonlarda karbapenem direnci çok fazla görülmemektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda karbapenem dirençli veya karbapenemaz üreten suşlara bağlı gelişen enfeksiyonlar klinik açıdan giderek daha fazla önemsenmeye başlanmıştır.⁽⁶⁴⁾

Kılıç ve ark.⁽⁶⁵⁾ 2001 yılındaki çalışmalarında farklı örneklerden elde ettikleri 47 *E. coli* ve 9 *Enterobacter spp* suşu incelenmiş olup her iki bakterinin de imipenem ve meropenem %100 duyarlı olduğu bildirilmiştir. Yine, Türkmen ve ark.⁽⁶⁶⁾ 2000-2002 tarihleri arasında idrar örneklerinden izole ettikleri 42 *E. coli*, 18 *K. pneumoniae*, 13 *Enterobacter cloacae* suşlarının tümünün imipenem duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir. Altoparlak ve ark.⁽⁶⁷⁾ bölgemizde yaptıkları çalışmada idrar örneklerinden izole ettikleri 156 *E. coli*, 18 *Klebsiella spp* ve 10 *Enterobacter spp* suşunda sırasıyla imipenem için %98.7, %88.9, %100 meropenem için %89.7 / %77.8 / %80 duyarlılık oranları bulmuşlardır. Bu çalışmamızda sadece idrar örneklerinden izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Enterobacter spp* suşları dikkate alındığında sırasıyla imipenem %100 / %97.7 / %100, meropenem %100 / %97.7 / %100 duyarlı bulunmuştur. Sonuçlarımız Türkmen ve ark. ile yakın değerlerde olmasına rağmen, Altoparlak ve ark. çalışmalarına göre özellikle meropenem karşı daha düşük direnç oranları görülmüştür.

Karaoğlan ve ark.⁽⁶⁸⁾ farklı klinik örneklerden izole edilen 81 *E. coli* suşunda imipenem dirençli 1, ertapenem dirençli 3 suş, 39 *K. pneumoniae* suşunda ise imipenem ve ertapenem dirençli 1'er suş tespit edilmiş olup dirençli suşların hepsi GSBL pozitif bulunmuştur. Uyanık ve ark.⁽⁶⁹⁾ yöremizde yaptıkları çalışmada tamamı kan kültürlerinden izole edilen 88 *E. coli* ve 34 *K. pneumoniae* suşunda imipenem ve ertapenem de dahil çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarını araştırmışlardır. İncelenen GSBL pozitif ve negatif bakterilerin tümü her iki karbapenem de duyarlı bulunmuştur. Kuzucu ve ark.⁽⁶⁴⁾ GSBL üreten 239 *E. coli* ve 28 *K. pneumoniae* izolatının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılığını araştırmışlar ve *E. coli* suşlarında ertapenem duyarlılığını %99.2, imipenem ve meropenem duyarlılığını %100 olarak; *K. pneumoniae* suşlarında ise imipenem, meropenem ve ertapenem duyarlılığının aynı oranlarda (%96.4) olduğunu bildirmişlerdir. Aral ve ark.⁽⁷⁰⁾ yaptıkları çalışmada idrar örneklerinden izole ettikleri Gram-negatif bakterilerin imipenem ve ertapenem de dahil çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarını araştırmışlar ve incelenen *Enterobacter cloacae* ve *Enterobacter aerogenes* suşlarının her iki karbapenem de %100 duyarlı olduklarını görmüşlerdir. Ece ve ark.⁽¹⁷⁾ yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole ettikleri 37 *K. pneumoniae* ve 40 *E. coli* suşunun imipenem, meropenem ve doripenem karşı etkinliklerini araştırmışlardır. İncelenen tüm suşların GSBL ürettikleri tespit edilen bu çalışmada; her üç antibiyotik içinde duyarlılık oranlarını %100 bulmuşlardır. Tekin ve ark.⁽⁷¹⁾ yakın zamanda yaptıkları

çalışmada 334 *E. coli* suşunda ertapenem duyarlılıkları çalışılmıştır. GSBL negatif suşların tümü ertapeneme duyarlı iken, GSBL pozitif suşlarda ise %12.4 direnç oranı bulunmuştur. İki bakteri grubu arasındaki direnç oranları farkının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür($p<0.001$).

Çalışmamızda 70 *E. coli*, 36 *Enterobacter spp* suşu incelenmiş olup toplum ve hastane kökenli *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarının tümü karbapenemlere duyarlı bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında aynı veya yakın değerlerde oldukları görülmektedir.

İncelenen 71 *K. pneumoniae* suşunda; toplum kökenli olanlarda karbapenem direnci görülmezken, hastane kökenlilerde karbapenem direnci saptanan tüm suşlar GSBL pozitif olup doripenem ve meropeneme %18.2, imipeneme %21.2, ertapeneme %27.3 direnç oranları bulunmuştur. Toplum kökenli ve hastane kökenli *K. pneumoniae* suşları beraber değerlendirildiğinde ise doripenem ve meropeneme %8.5, imipeneme %9.9, ertapeneme %12,7 direnç oranları bulunmuştur. Yukarıda sonuçlarını verdiğimiz çalışmalarla karşılaştırdığımızda hastane kökenli *K. pneumoniae* suşlarımızda karbapenem direnç oranlarımızın daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca karbapenemlerin çalışmamızdaki *K. pneumoniae* izolatlarına karşı etkinliklerini kendi aralarında incelediğimizde; suşlarımız doripeneme ve meropeneme eşit direnç oranlarına sahipken, en dirençli oldukları karbapenemin ertapenem olduğu görülmektedir.

P. aeruginosa doğada yaygın bir şekilde bulunabilen, hastane enfeksiyonlarının %8-25'inden sorumlu ve mortalitesi oldukça yüksek bir bakteridir.⁽⁷²⁾ Birçok antibiyotiğe karşı doğal direnci olmasının yanında çoklu ilaç direnci kazanma yetenekleri önemli bir sorundur. Günümüzde *P. aeruginosa* suşlarının dış membran geçirgenliğinin azalması, pompa sistemlerinin fazla çalışması ve karbapenemaz üretimi gibi mekanizmalar ile kazandığı karbapenem direnci önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.^(73,74)

P. aeruginosa suşlarının çeşitli çalışmalarda izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımını incelediğimizde; Çiftçi ve ark.⁽⁷⁵⁾ 101 *P. aeruginosa* suşunu 49 idrar, 26 pü, 12 balgam, 5 yara, 6 bronko alveolar lavaj, 2 kan kültürü ve 1 aspirasyon

mayisinden; Kireççi ve Sevinç⁽⁷⁶⁾ ise çalıştıkları 92 *P. aeruginosa* suşunun 36'sını idrar, 18'ini apse, 16'sını kulak sürüntüsü, 9'unu katater, 6'sını yara ve 2'sini de balgamdan izole etmişlerdir. Çalışılan suşlar daha çok idrar, apse ve kulak sürüntü örneklerinden izole edilmişlerdir. Çalışmamızda ise apse örnekleri yara kültürü içerisinde değerlendirilmiş olup incelediğimiz toplum kaynaklı 36 *P. aeruginosa* suşunun 16'sı kulak, 10'u idrar, 7'si yara ve 3'ü kan kaynaklıdır. Hastane kökenli olan 35 *P. aeruginosa* suşunun ise 18'i yaradan, 8'i kandan, 5'i idrardan, 3'ü trakeal aspirattan ve 1'i de kulak sürüntülerinden izole edilmiştir. Toplam sayı olarak incelediğimizde izole ettiğimiz suşlar daha çok kulak sürüntüsü, idrar ve yara örneklerinden izole edilmiş olup diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Akçay ve ark.⁽⁷⁷⁾ hastane enfeksiyonu etkeni 100 *P. aeruginosa* suşunda imipenem ve meropenem için direnç oranlarını sırasıyla %19 ve %32 bulmuşlardır. Dündar ve ark.⁽⁷⁸⁾ 2005-2007 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 665 *P. aeruginosa* suşunun imipenem direnç oranlarını sırasıyla %24, %23, %19; meropenem için ise sırasıyla %23, %21, %19 bulmuştur. Yaptığımız çalışmada hastane kökenli *P. aeruginosa* örneklerinde imipenem ve meropenem için direnç oranları sırasıyla %25.7 ve %20 olarak tespit edilmiştir. Akçay ve ark.⁽⁷⁷⁾ çalışmasına göre bizim suşlarımızda imipenem direnci daha yüksek, meropenem direnci ise daha düşük çıkmaktadır. Hastane ve toplum kökenli olarak ayırt etmeden baktığımızda ise direnç oranları sırasıyla %19.7 ve %18.3 olarak bulunmuştur. Dündar ve ark.⁽⁷⁸⁾ çalışması ile karşılaştırdığımızda her iki antibiyotik içinde yakın direnç değerleri görülmektedir.

Pillar ve ark.⁽⁷⁹⁾ yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının diğer servislerde yatan hastalara oranla doripenem ve meropeneme karşı MİK₉₀ düzeyinde daha yüksek konsantrasyonlardaki antibiyotik dozlarından etkilendiğini gözlemişlerdir. Mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkinliklerinin araştırıldığı bu çalışmada toplamda *P. aeruginosa* suşlarının doripeneme %88.3, meropeneme %85.3 ve imipeneme %76.3 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir. Castanheira ve ark.⁽⁸⁰⁾ 8 µg/mL MİK₉₀ düzeyinde *P. aeruginosa* suşlarının %93.3'ünün doripeneme, %87.6'sının meropeneme ve %83.8'inin de imipeneme duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Keten ve ark.⁽⁸¹⁾ nazokomiyal enfeksiyon etkeni *P. aeruginosa* izolatlarının doripenem, imipenem ve meropenem için duyarlılık oranlarını sırasıyla %64, %61 ve %58 olarak rapor etmişlerdir. Yaman ve ark.⁽¹⁹⁾ hastane kökenli *P. aeruginosa* örneklerinde doripenem, imipenem ve meropenem için direnç oranlarını sırasıyla %40 , %60, %51 olarak bulmuşlardır. Ece ve ark.⁽¹⁷⁾ yaptıkları çalışmada yoğun bakımdan izole edilen 52 *P. aeruginosa*, GSBL pozitif 37 *K. pneumoniae* ve GSBL pozitif 40 *E. coli* çalışıldı. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının tümü imipenem, meropenem ve doripeneme duyarlı bulunmuşlardır. Aynı çalışmada *P. aeruginosa* suşlarının doripeneme %75, meropeneme %53.8, imipeneme %53.8 oranlarında duyarlı olduğu bildirilmiş; kan kültüründen izole edilen izolatların imipeneme %54, meropeneme %55, doripeneme %79 duyarlı olduğunu; doripenemin imipeneme duyarlı olmayan bazı *P. aeruginosa* izolatlarına etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Yaptığımız çalışmadaki *P. aeruginosa* suşlarında doripenem, imipenem ve meropenem için duyarlılık oranlarını sırasıyla toplum kökenlilerde %72.2, %66.7 ve %72.2, hastane kökenlilerde %65.7, %57.1 ve %65.7 ve hastane/toplum kökenli olarak ayırt etmediğimizde ise %69, %62, %69 olarak bulunmuştur. Ülkemizde *P. aeruginosa* ile yapılan çalışmalarda karbapenem direnç oranları incelendiğinde; imipenem için %19-60, meropenem için %19-51, doripenem için ise %17-40 gibi geniş bir aralıkta oldukları görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları önceki çalışmalarda saptanan direnç aralıklarında olup daha çok direncin düşük olarak rapor edildiği çalışmalara yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızdaki karbapenemlerin kendi aralarında *P. aeruginosa* suşlarına etkinlikleri incelendiğinde; doripenem ve meropenem duyarlılıklarının eşit olduğu, imipenemin ise en yüksek direnç oranına sahip antibiyotik olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Toplum kökenli 132 ve hastane kökenli 106 olmak üzere 248 Gram-negatif enterik ve non-fermentatif bakterinin 4 farklı karbapenem grubu antibiyotiğe karşı duyarlılıklarını araştırdığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir;

1. Yöremizden izole edilen *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarında karbapenemlere direnç saptanmamıştır.

2. *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında doripenem, meropenem, imipenem ve ertapeneme karşı direnç oranları yurdumuzda farklı bölgelerden bildirilen oranlara yakın olduğu görülmüştür.

3. *P. aeruginosa* suşlarında enterik basillere göre karbapenemlere daha yüksek oranda direnç tespit edilmiştir.

4. *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci gösteren suşların tümünde GSBL üretimi saptanmıştır.

5. Enterik bakteriler arasında *K. pneumoniae* suşları *E. coli* ve *Enterobacter spp* suşlarına göre karbapenemlere daha dirençlidir.

6. Hastane kökenli bakteri izolatlarının toplum kökenli olanlara oranla karbapenemlere daha dirençli olduğu tespit edilmiştir.

7. *K. pneumoniae* suşlarında en dirençli karbapenem ertapenem bulunmuştur.

8. *P. aeruginosa* suşlarında doripenem ve meropenem eşit duyarlılıkta bulunmuş, imipenem ise en dirençli antibiyotik olmuştur.

Sonuç olarak hastanemizde *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatları arasında karbapenem direncinin önemli bir sorun olduğu görülmektedir. Özellikle hastane kökenli suşlarda karbapenem direnç oranları toplum kökenli suşlara oranla daha yüksek çıkmaktadır. Bakteri grubumuzda doripenem direnç oranları diğer karbapenemlere gösterilen direnç oranlarına yakın veya daha düşük düzeyde bulunmuş olup bu çalışmamız doripenemin Gram-negatif bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavilerinde diğer karbapenemlere alternatif bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilgin Y. *Escherichiae Coli, Klebsiella Pneumoniae, Pseudomonas Aeruginosa, Acinetobacter Baumannii* ve *Staphylococcus Aureus* Suşlarında Çesitli Aminoglikozidlerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2002.
2. Hare R. The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin. *Med Hist* 1983; 27(4): 347-372.
3. Alhan E. Yeni karbapenemler. *J Pediatr Inf* 2011; 5(Suppl 1): 90-94
4. Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik uygulamada yeni bir karbapenem. *Klimik Derg* 2010; 23(1): 2-5.
5. Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Çeviri: Anđ Ö. Hastane ve Muayene Hekimliğinde Antibiyotik Tedavisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti. 2008: 3-9
6. Teker B. Mikrobiyoloji. Ankara. Tusem Tıbbi Yayıncılık, 2007: 47-74
7. Akova M. Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamazlara bağlı direnç gelişimi. *Ankem Derg* 1994; 8(4): 305-310
8. Sarı H. Karbapenemlere Dirençli Gram-negatif Basil İzolatlarında İmipenem-Edta / Meropenem-Edta Disk Yöntemi ve Modifiye Hodge Testi ile Metallo-Beta-Laktamaz (MBL) Varlığının Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
9. Gülay Z, Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2001; 5: 210-229
10. Öncül O. Antibiyotikler I. İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Eriřkinde Toplumdan Edinilmiř Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, Kasım 2002; No: 31; s:23-38
11. şenol E. Karbapenemlerin yeni ağılımları. *Ankem Derg* 2009; 23(Ek 2): 14-16
12. Mülazımođlu L. 1986'dan günümüze karbapenemler. *Ankem Derg* 2010; 24(Ek 2): 33-35
13. Borsa BA. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Acinetobacter Baumanni* Suşlarında Metallo-Beta-Laktamaz Üretiminin Fenotipik Yöntemlerle Gösterilmesi. Sağlık Bakanlığı şişli Etfal Eğitim ve Araştırma

- Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
14. Albayrak GT. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan *Pseudomonas Aeruginosa* Kökenlerinde Çift Disk Sinerji Testi ve Kombine Çift Disk Sinerji İle Metallo-Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
 15. Tetik T. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İzole Edilen Gram Negatif Nonfermenter Bakterilerde Metallo Betalaktamaz Enzim Aktivitesinin Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2008
 16. Livermore DM , Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3(5): 489-95
 17. Ece G, Şamlıoğlu P, Köse Ş, Ersan G, Atalay S, Gönüllüm, Köse I. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif suşlarda doripenem duyarlılığı. Yoğun Bakım Derg 2013; 11(1): 21-26
 18. Drzewiecki A, Bulanda M, Talaga K, Sodo A, Adamski P. Comparison of in vitro activity of doripenem, imipenem and meropenem against clinical isolates of enterobacteriaceae, pseudomonas and acinetobacter in southern poland. Pol Przegł Chir 2012; 84(9): 449-453
 19. Yaman G, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Bektaş A, Berktaş M. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında doripenem duyarlılık oranlarının e-test yöntemiyle araştırılması. Sakarya M J 2011; 1(3): 93-97
 20. Alvarez-Lerma F, Grau S, Ferrández O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. Drug Des Devel Ther. 2009; 3: 173-190.
 21. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. Infect Dis Clin North Am. 2009; 23(4): 983-996
 22. Özkuyumcu C. İmipenem: Antibakteriyel aktivitesi. Ankem Derg 1992; 6(2): 317-319
 23. Dalhoff A, Janjic N, Echols R. Redefining penems. Biochem Pharmacol. 2006; 71(7): 1085-1095.
 24. Birnbaum J, Kahan FJ, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Am. J. Med., 1985; 78 (6A): 3-21

25. Uzel S, Akça O, Çakar N, Esen F. Yoğun bakım birimi'nde imipenemin klinik etkinliği ve güvenilirliği. *Klimik Derg* 1994; 7(3): 149-152
26. Korten V. Karbapenemler ve Monobaktamlar. Febril Nötropeni 2. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Febril Nötropeni Derneği, 2000; 30-32
27. Keskin K, Özsoy FM, Koçak N, Çavuşoğlu Ş, Çakıcı N, Altunay H, Yenen ŞO. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* şuşlarına karşı meropenemin etkinliği. *Klimik Derg* 1998; 11(1): 26-29
28. Çalangu S. Yeni bir karbapenem: Ertapenem. *ANKEM Derg* 2003; 17(3): 260-262
29. Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* şuşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 2008; 22(4): 188-192
30. Tice AD. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53 (Suppl 2): 83-86
31. Baştopçu A. Toplum Kökenli ve Hastane Kökenli İnfeksiyonlardan Elde Edilen Gram Negatif Bakterilerin Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direncinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum, 2008
32. Ekim M, Kuloğlu Z, Aysev D, Cin Ş. *E.coli*'nin neden olduğu üriner enfeksiyonlarda antibiyotik duyarlılığında değişiklikler. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 1998; 3: 141-144
33. Karlı Ş. Toplum ve Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlardan İzole Edilen GSBL Pozitif *Escherichia Coli* Suşlarında Tigesiklin Duyarlılığının İn-Vitro Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009
34. Berkiten R. Fakültatif anaerop Gram-negatif çomaklar. İçinde: Bozkaya E.(editör). *Tıbbi Mikrobiyoloji-2*. İstanbul, Nobel tıp kitapçevleri, 2005; 51-97
35. Bilgehan H. "Enterobacteriaceae" Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 10. baskı. İzmir, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi. 2000; 1-102
36. Kepekçi SP. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia Coli* ve *Klebsiella* Suşlarında Fosfomisin Trometamol Duyarlılığı. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005

37. Erdem B. *Enterobacteriaceae*. İçinde: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş kitapevi. Ankara. 1999: 471-516
38. Küçükbasmacı Ö, Büyükbaba-Boral Ö, Ögüt T, Susever S, Anđ-Küçüker M, Anđ Ö. *Escherichia coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direncin hemolizin üretimi ve tipleri ile ilişkisi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33(3): 211-213
39. Taşdemir C. Toplum ve Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlardan İzole Edilen *Escherichia Coli* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Fenotiplerinin Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009
40. Emody L , Kerényi M , Nagy G . Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. nt J Antimicrob Agents. 2003; 22 (Suppl 2): 29-33
41. Arslan D. İshal oluşturan *Escherichia coli* infeksiyonları: Epidemiyoloji, klinik, tedavi. Ankem Derg 2008; 22(Ek 2): 192-196
42. Baştürk S. *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Acinetobacter Baumannii* Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, 2005
43. Çotuk A. Genel Mikrobiyoloji Laboratuvar Yöntemleri, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2003; 77-96
44. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı, 5. baskı. İzmir, Barış Yayınları, 2009: 428-429
45. Karlıkaya C. Göğüs Hastalıkları. İçinde: Kadayıfçı A (editör). Dahiliye, 7. Baskı. İstanbul, Tus Eğitim Yayıncılık ve Danışmanlık Ltd. Şti. 2009; 132-141
46. Özdemir M, Erayman İ, Türkdadı H, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni pseudomonas suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2009; 23(3): 122-126
47. Çakar A. Pseudomonas. İçinde: Özkuyumcu C. Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi-1 Klinik Bakteriyoloji El Kitabı. İstanbul, Güneş tıp kitapevleri, 2009:155-163
48. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. İzmir, Asya Tıp Kitapevi, 2005: 173-178
49. Öztürk R. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ile oluşan infeksiyon hastalıklarında antimikrobik tedavi. Ankem Derg 2008; 22(Ek 2): 36-43

50. Karatuna O, Yağcı A. *Pseudomonas aeruginosa*'da virülans faktörleri ve quorum sensing. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38(1) : 42-51
51. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Yaman G, Güdücüoğlu H. Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere direnç. Van Tıp Dergisi 2011; 18(4): 192-196.
52. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk Ce, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. Ankem Derg. 2006; 20(3): 152-155.
53. Yılmaz A. Üriner Sistem İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2007.
54. Alan S, Tezer H, Devrim İ, Kara A. Öncesinde sağlıklı olan pediatrik hastada ektima gangrenozum. Çocuk Enf Derg 2009; 3: 25-27
55. Azık TE, Doğru Ü, Güriz H, Aysev AD, İnce E, Çiftçi E. Çocuklarda *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları. Çocuk Enf Derg 2007; 1: 1-5
56. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22 CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2012: 41-78
57. Naz H, Aykın N, Çevik FÇ. Yunus Emre Devlet Hastanesi'nde yatan hastalarda antibiyotik kullanımına yönelik kesitsel araştırma. Ankem Derg 2006; 20(3): 137-140
58. Geyik MF. Antibiyotik kullanma kalitesi nasıl değerlendirilir ve iyileştirilir? Ankem Derg 2006; 20(Ek 2): 188-190.
59. McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(4): 271-88.
60. Gökalp O, Mollaoğlu H. Uygunsuz ilaç kullanımı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10(2): 17-20
61. Üstün C. Hastane kökenli karbapenem dirençli ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları. Ankem Derg 2010; 24(1): 1-6
62. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide

- SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 4): 276-S278.
63. Sasirekha B, Shivakumar S. Occurrence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care hospital in Bangalore. Indian J Microbiol 2012; 52(2): 174-179
64. Kuzucu Ç, Yetkin Y, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011; 45(1): 28-35
65. Dilek K, Kuzucu Ç, Erdinç Ş, Tülek N, Acar N. Hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen gram-negatif aerob basillerin antibiyotik duyarlılıkları. Hastane infeksiyonları Derg 2001; 5: 43-48
66. Türkmen L. İdrar örneklerinden izole edilen Gram-negatif bakterilerin değişik antibiyotiklere duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2002; 9(3): 85-189
67. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32 (3-4): 167-173
68. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M. Bazı *Enterobacteriaceae* türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği. Ankem Derg 2008; 22(4): 183-187
69. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karamişe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem Derg 2010; 24(2): 86-914
70. Aral M, Kireççi E, Doğan SŞ. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41(4):139-142,
71. Tekin A, Deveci Ö, Dal T, Tekin R, Bacalan, Akpolat N. Klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında ertapenemin in vitro etkinliği. Anatol J Clin Investig 2013; 7(1): 10-13
72. Dede BY. Hastane İnfeksiyonu Etkeni Olan *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Beta-Laktamaz Yapımı ve Çeşitli Antimikrobiyallere Duyarlılıkları. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006

73. Bayraktar B, Yıldız D, Bulut E. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında metallobetalaktamaz üretiminin araştırılması Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34(4): 248-252
74. Ögünç D, Öngüt G, Özen NS ve ark. Shall we report the carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains detected by BD phoenix system? Mikrobiyol Bul 2010; 44 (2): 197-202.
75. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındış M. Klinik Örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(2): 98-102
76. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem Derg. 2008; 22(4): 209-212
77. Akçay SŞ, Topkaya A, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Ertem SA, Gökteş P. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında imipenem ve meropenem duyarlılığı. İnfeks Derg (Turkish Journal of Infection) 2003; 17 (4): 465-469
78. Dündar D, Sönmez Tamer G. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas Aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. Ankem Derg. 2009; 23(1): 17-21
79. Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahm DF. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(12): 4388-4399
80. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 63(4): 426-433
81. Keten DT, Tunçcan ÖG, Dizbay M, Arman D. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında doripenemin diğer karbapenemlerle in-vitro karşılaştırmalı etkinliği. Ankem Derg 2010; 24(2): 71-75

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE
DORİPENEM VE DİĞER KARBAPENEMLERİN İN VİTRO ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Erkan ÖZMEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :02.07.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :02.07.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi :18.07.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halil YAZGI

Jüri üyesi : Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ

Jüri üyesi : Prof.Dr. A.Esin AKTAŞ

Jüri üyesi : Doç.Dr.M.Hamidullah UYANIK

Jüri üyesi : Doç.Dr.Bedri SEVEN

Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başk.V