

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DİYARBAKIR ÇOCUK HASTALIKLARI  
HASTANESİNDE, KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE  
EDİLEN, KOLAY ÜREYEN GRAM NEGATİF  
BAKTERİLERİN PREVELANSI VE ANTİBİYOTİĞE  
DUYARLILIKLARI**

**Engin TURAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

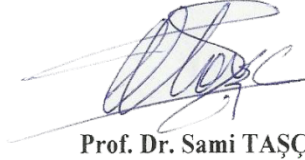
**Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR**

**ŞANLIURFA**

**2012**

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

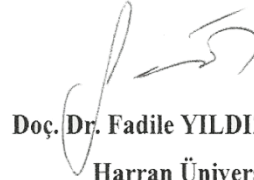
Engin TURAN'nın hazırladığı "Diyarbakır Çocuk Hastahkları Hastanesinde, Kan Kültüründen İzole Edilen, Kolay Üreyen Gram Negatif Bakterilerin Prevelansı ve Antibiyotiğe Duyarlılıkları" konulu çalışma, 09.05.2012 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Mikrobiyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Sami TAŞCI  
Harran Üniversitesi  
BAŞKAN



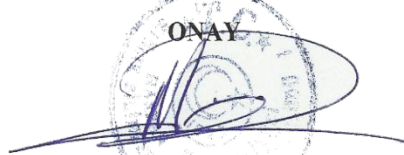
(Danışman)  
Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR  
Harran Üniversitesi  
ÜYE



Doç. Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK  
Harran Üniversitesi  
ÜYE

06/06/2012

ONAY



Prof. Dr. Nurten AKSOY  
Enstitü Müdürü V.

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini gördüğüm, hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübesiyle bana yön veren, saygıdeğer hocam Mikrobiyoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Sami TAŞÇI'ya, bu tezin başlangıcından en son cümlesine kadar ki her aşamasında çok büyük emeği, bilgisi, tecrübesi, fedakarlığı, özverisi olan; bu süreç zarfında kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR'a, eğitimim boyunca hoşgörüsünü, sevgisini, tecrübesini benimle paylaşan ve bilgisinden çok istifade ettiğim değerli hocam Doç. Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezin başlangıcından sonuna kadar bana çok destek olan ve bilgisini, tecrübesini benimle paylaşan Mikrobiyoloji Uzmanı Dr. Ekrem YAŞAR'a, bu süreçte bana her türlü fedakarlığıyla destek olan, bilgi ve deneyimlerinden çok istifade ettiğim değerli arkadaşım Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Doktora öğrencisi Fatih ÇAKIR'a, eğitim süreci boyunca bana her türlü desteğini, yardımını ve sevgisini sunan Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Başhekimi Dr. Atilla YAZICIOĞLU'na ve bu süreçte bana desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

**AMAÇ:** Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yatan hastaların kan örneklerinden izole edilen Gram Negatif Bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeyi ve hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Nisan 2010-2011 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yatan hastalardan alınan kan kültürleri Bactec 9120 otomasyon sistemi ile değerlendirildi. Gram negatif olan bakteriler Konvansiyonel yöntemler, API 20 NE ve Vitek 2 Compact (bioMérieux, France) ile test edildi. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) varlığı E-testi ile doğrulanarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** İzole edilen 101 Gram Negatif Bakteriler arasında en sık *Klebsiella* spp. (%22.7), *Acinetobacter* spp. (%20.8), *Salmonella* spp. (%14.8) ve *E. coli* (%13.9) tespit edilmiştir. Diğerlerinin sıklıkları ise; *Enterobacter* spp. (%7.9), *Sphingomonas* spp. (%5.9), *Pseudomonas* spp. (%4), *Serratia* spp. (%3), *Burkholderia* spp. (%3), 2 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Proteus mirabilis* ve 1 *Pantoea agglomerans* tespit edilmiştir. Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) direnci *Klebsiella* spp. için %56.5, *E. coli* için %57.1 pozitif bulunmuştur.

İzole edilen suşların antibiyotik direnç oranları *Klebsiella* spp. için; seftazidim, sefepim ve seftriaksona (%52.5) dirençli, imipenem, meropenem ve amikasin (%100) duyarlı, *Acinetobacter* spp. en çok seftriaksona (%71.4) dirençli, bu bakteriye en etkili antibiyotikler ise kolistin ve tigesiklin (95.2) saptanmıştır. *Salmonella* spp. en çok levofloksasine (%53.3) dirençli, diğer antibiyotiklere (%100) duyarlı bulunmuştur. *E.coli* en çok piperasilin ve tikarsiline(%71.4) karşı dirençli iken, bu bakteriye en etkili antibiyotikler imipenem ve meropenem (%100) bulunmuştur. Diğer bakterilere karşı karbapenemler, aminoglikozitler, ve kinolon grubu antibiyotikler (%100) etkili bulunmuştur.

**SONUÇ:** Bu çalışmada kan kültüründen izole edilen Gram Negatif Bakteriler arasında en sık *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Salmonella* ve *E. coli* bulunmuştur. Antibiyotik direnci izole

edilen patojen bakteriler arasında yüksek oranlarda bulundu. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesindeki bu yüksek direnç en çok Sefalosporinlere, penisilinlere, ko-trimaksazole ve kinolon grubu antimikrobiallere karşı saptanmış ve bu dirençli suşlara en etkili antimikrobialler; karbapenemler ve aminoglikozidler bulunmuştur. GSBL varlığı E-testi ile doğrulanmalıdır. Tam ve etkili tedavi, kültür antibiyogram sonuçlarına göre planlanmalıdır. Özellikle prematüre ve yenidoğan hastalarının ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesinde güncel direnç profillerinin incelenerek dikkate alınması gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Kolay Üreyen Gram Negatif Bakteriler, Kan Kültürü, Çocuk Toplumunu, Antibiyotik Direnci, Vitek 2, GSBL, E-testi

## ABSTRACT

### **Prevalance and Antimicrobial Susceptibilities of Non-fastidious Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Samples of Patients in Diyarbakır Pediatric Hospital**

**AIM:** We aimed to determine antimicrobial resistance rates to of Gram Negative Bacteria isolated from blood samples of hospitalized patients different antimicrobials in Diyarbakır Pediatric for proper and appropriate therapy.

**METHOD:** Blood cultures were obtained from hospitalized patients in Diyarbakır Pediatric Hospital between April 2010 and December 2011 and evaluated by Bactec 9120 automatised system. Gram negative bacteria tested by conventional methods, API 20 NE and Vitek 2 Compact (bioMérieux, France). The presence of the Extended Spectrum Beta Laktamase was verified and assessed by E-test.

**RESULTS:** Among 101 Gram Negative Bacteria isolated from blood cultures, The following bacteria were identified *Klebsiella* spp. (22.7%), *Acinetobacter* spp. (20.8%), *Salmonella* spp. (14.8%) ve *E. coli* (13.9%), *Enterobacter* spp. (7.9%), *Sphingomonas* spp. (5.9%), *Pseudomonas* spp. (4%), *Serratia* spp. (3%), *Burkholderia* spp. (3%), 2 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Proteus mirabilis* ve 1 *Pantoea agglomerans*. Extended spectrum beta lactamase (ESBL) positivity in *Klebsiella* spp was 56.5 % and in *E. coli* was 57%, The antimicrobial resistance rates were as follows: *Klebsiella* spp 52.5 % for each of ceftazidime, cefepim and ceftriaxone, antibiotics mostly effective on *Klebsiella* spp were imipenem, meropenem and amikacin (100%), *Acinetobacter* spp resisted mostly (71.4%). To Ceftriaxone, The most effective antibiotics for *Acinetobacter* spp were found to be colistin and tigecyclines (95.2%). *Salmonella* spp resisted mostly (53.3%) to levofloxacin. Other antibiotics were highly effective on *Salmonella* 100% susceptible. Among *E.coli* strains, the resistance rates were 71.4 % for piperacillin and ticarcillin. Antibiotics such as imipenem and meropenem were very effective on *E.coli*. Other pathogens were highly susceptible (100%) against carbapenemler, aminoglicosides and quinolones.

**CONCLUSION:** *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Salmonella* and *E coli* were the most frequent pathogens isolated from blood culture in this study. Antibiotic resistance was found to be high among isolated pathogens in Diyarbakır Pediatric Hospital. The high rate of antibiotic resistance was seen in cephalosporins, penisilins, co-trimaxazole and quinolones. Generally speaking, the most effective antibiotics were carbapenems and aminoglycosides. The presence of ESBL should be confirmed by E-test. Complete and efficient treatment must be planned according to antibiogram policy. Studying newly resistance profiles of antibiotics are to be taken into account especially in empiric therapy of premature and neonatal patients,

**KEY WORDS:** Non-fastidious Gram Negativ Bacteria, Blood Culture, Pediatric population Antibiotic Resistance, Vitek 2, ESBL, E-test

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>VI</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>X</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Gram Olumsuz Bakteriler.....	3
2.1.1. Enterobacteriaceae.....	3
2.1.1.1. Sınıflandırma.....	3
2.1.1.2. Genel Özellikleri.....	4
2.1.1.3. Virulans ve Patojenite.....	7
2.1.1.4. Enterik Bakterilerin İdentifikasyonunda Kullanılan Bazı Yöntemler.....	8
2.1.1.5. Enterik Bakterilere Bağlı İnfeksiyonlar.....	12
2.1.2. Laktoz Pozitif Bakteriler ve Nozokomiyal İnfeksiyonlar.....	12
2.1.2.1. Escherichia.....	13
E. coli .....	13
2.1.2.2. Enterobacter.....	14
2.1.2.3. Klebsiella.....	15
2.1.3. Laktoz Negatif Bakteriler ve Nozokomiyal İnfeksiyonlar.....	16
2.1.3.1. Salmonella.....	16
2.1.3.2. Proteus.....	18
2.1.3.3. Serratia.....	18



2.1.4. Gram Negatif Non-Fermentatif Bakteriler(GNNFB).....	19
2.1.4.1. Pseudomonas.....	20
P. aeruginosa.....	21
2.1.4.2. Stenotrophomonas.....	22
S. maltophilia.....	22
2.1.4.3. Acinetobacter.....	24
2.1.4.4. Burkholderia Cepacia.....	25
2.1.4.5. Sphingomonas Paucimobilis.....	26
2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz.....	26
2.3. Kan Kültürü Alma Prosedürü.....	27
Kültür İçin Kan Volümü.....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1. Laboratuarda Kullanılan Gereç ve Malzemeler .....	30
3.2. Kullanılan Besiyerleri.....	31
3.3. Test Edilen Antibiyotikler.....	31
3.4. Yöntem.....	32
3.4.1.Vitek 2 Cihazı ile Gram Negatif Bakterilerin İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılığı.....	32
3.4.2. Konvansiyonel Yöntemler.....	33
3.4.2.1. Mikroorganizmaların Tanımlanması.....	33
3.4.2.2. Mikroorganizmaların Antibiyotik Direncinin Saptanması.....	33
3.5. VITEK 2 Otomatize Sistem.....	34
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>

<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>64</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>

## ŞEKİLLER

### Sayfa no

Resim 1. Çeşitli bakterilerin TSI besiyerine gösterdikleri etki.....	9
Resim 2 : Oksidaz testi.....	10
Resim 3 : Üreaz testi.....	10
Resim 4: İndol deneyi .....	11
Resim 5: Metil Red testi .....	11
Resim 6: Voges-Proskauer deneyi .....	11
Resim 7: Sitrat deneyi.....	11
Resim 8: EMB agar'da laktoz pozitif ve laktoz negatif kolonilerin görünümü.....	12
Resim 9: MacConkey agar'da laktoz pozitif ve laktoz negatif kolonilerin görünümü.....	12

## TABLULAR

### Sayfa no

Tablo 2. 1. Enterobacteriaceae'nin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. 2. Gram Negatif Non Fermentatif Bakterilerin Sınıflanması.....	19
Tablo 4. 1. Bakterilerin kliniklere göre dağılımı.....	35
Tablo 4. 2. Bakterilerin yaş/cinsiyet özelliklerine göre dağılımı.....	36
Tablo 4. 3. <i>Klebsiella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	37
Tablo 4. 4. GSBL Pozitif <i>Klebsiella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	38
Tablo 4. 5. GSBL Negatif <i>Klebsiella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	39
Tablo 4. 6. <i>Acinetobacter spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	40
Tablo 4. 7. <i>Salmonella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	41
Tablo 4. 8. <i>E. coli</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	42
Tablo 4. 9. GSBL pozitif <i>E.coli</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	43
Tablo 4. 10. GSBL Negatif <i>E.coli</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	44
Tablo 4. 11. <i>Enterobacter cloacae</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	45
Tablo 4. 12. <i>Sphingomonas paucim</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	46
Tablo 4. 13. <i>Pseudomonas spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	47
Tablo 4. 14. <i>Serratia spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	48
Tablo 4. 15. <i>Burkholderia cepacia</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	49
Tablo 4. 16. GSBL Dağılımları.....	50
Tablo 4. 17. Disk difüzyon yöntemi ile <i>Acinetobacter spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	50

Tablo 4. 18. Disk difüzyon yöntemi ile <i>E. coli</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	51
Tablo 4. 19. Disk difüzyon yöntemi ile 15 <i>Salmonella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	51
Tablo 4. 20. Disk difüzyon yöntemi ile <i>Klebsiella spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	52
Tablo 4. 21. Disk difüzyon yöntemi ile <i>Enterobacter spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	52
Tablo 4. 22. Disk difüzyon yöntemi ile <i>Pseudomonas spp.</i> suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	53
Tablo 4. 23. E-testi ile GSBL pozitif olan suşların bakterilere göre dağılımı.....	54

## KISALTMALAR

**GNB:** Gram Negatif Bakteriler

**GSBL:** Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz

**MIK:** Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute

**PYB:** Prematüre Yoğun Bakım,

**GYB:** Genel Yoğun Bakım,

**TK:** Ticarcillin,

**PIP:** Piperacillin,

**SXT:** Sulphamethox-Trimethoprim

**CL:** Colistin,

**TGC:** Tigecycline,

**TE:** Tetracycline,

**LEV:** Levofloxacin,

**CIP:** Ciprofloxacin,

**TOB:** Tobramycin,

**CN:** Gentamicin,

**AK:** Amikacin,

**MEM:** Meropenem,

**IPN:** Imipenem,

**FEP:** Cefepime,

**CPZ/SUL:** Cefoperazone/Sulbactam,

**CRO:** Ceftriaxone,

**CAZ:** Ceftazidime,

**PTZ:** Piperacillin-Tazobactam,

**SAM:** Ampicillin-Sulbactam

**FOX:** Cefoxitin

**AMC:** Amoxicillin-klavulanik asit

**AM:** Ampicillin

**ATM:** Aztreonam

**CT:** Cefotaxime

**CTL:** Cefotazime-klavulanik asit

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakterilerdeki artan antimikrobiyal direnç bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Buna bağlı olarak mortalite ve morbiditedeki artışın yanı sıra tedavi maliyetindeki artış gün geçtikçe daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. Özellikle nozokomial enfeksiyonlardan Gram Negatif Bakteriler (GNB) önemli oranlarda sorumludur. Çoğu zaman pnömoni, sepsis gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Gram negatif enterik bakteriler toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da sıklıkla izole edilmektedir.

Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte antibiyotik direnç gelişimi artmakta ve bu direnç, bakteri türleri arasında genler aracılığı ile aktarılmaktadır. Bu nedenle antibiyotik seçimi önemlidir. Tedavide ideal seçeneğin belirlenmesi için ilgili merkezdeki antibiyotik direncinin düzenli olarak sürveyansının yapılması gereklidir. Ampirik antibiyotik seçiminde antibiyotik direnç paternindeki değişikliğin bölgesel olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Direnç gelişimi tüm antibiyotikler için geçerli olan bir sorundur. Hastanede gelişen enfeksiyonlardan sorumlu olan bakterilerin, hastane dışında gelişen enfeksiyon etkenlerine göre daha dirençli olduğu bilinmektedir. GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç giderek yaygınlaşmakta tedavi seçimi ve etkinliğinde sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık sonuçları bölgesel olarak değişebilmekte, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin birimleri arasında dahi farklılıklar göstermektedir. Ayrıca antibiyotik kullanım prensiplerine göre yıllar içerisinde oranlar değişmektedir. Bu nedenle belirli aralıklarla duyarlılık testleri yapılarak bölgesel antibiyotik direnç paternleri belirlenmelidir.

Gram negatif bakteriler hastanede ve toplumda kazanılmış enfeksiyonların en önemli nedenlerindedir. Çocuklarda sıklıkla karşılaşılan gram negatif nosokomial etkenler *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Enterobacter* türleri), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* dir. Bu organizmaların sebep olduğu



enfeksiyonların birçoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelir. Malignite, immünsüpresif hastalıklar, yanık, prematurite gibi altta yatan hastalıklar, intravasküler ve/veya santral sinir sistemi kateteri, mekanik ventilasyon ve üriner kateterizasyon bu organizma enfeksiyonlarının gelişmesi için başlıca risk faktörleridir. GNB'ler arasındaki çoğul ilaç direnci nedeniyle tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı giderek azalmakta, tedavi sırasında direnç gelişimi kimi zaman problem yaratmakta ve neredeyse tedavisi imkansız enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yatan hastaların kan örneklerinden izole edilen GNB'lerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeyi ve hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gram Olumsuz Bakteriler

#### 2.1.1. Enterobacteriaceae

##### 2.1.1.1. Sınıflandırma

*Enterobacteriaceae* Prokaryotlar alemi, Gracilicutes bölümü (division) ve Scotobacteria sınıfına aittir(1).

*Enterobacteriaceae*'lerin sınıflandırma ve adlandırılmasında son zamanlara kadar biyokimyasal, fizyolojik ve antijenik fenotip özellikleri kullanılmaktaydı. Günümüzde bu fenotip özelliklerini güçlendirmek için, DNA benzerlik verileri kullanılmaktadır (2).

*Enterobacteriaceae* ailesinin Ewing tarafından yapılan sınıflandırması Tablo 1'deki gibidir (3).

Tablo 2.1. Enterobacteriaceae'nin sınıflandırılması

Kabile	Cins	Tür
Escherichieae	1.Escherichia 2.Shigella	<i>coli, blatae, vulneris, fergusonii, hermanii</i> <i>dysenteriae, flexneri, boydii, sonnei</i>
Edwardsiellae	Edwardsiella	<i>tarda, hoshina, ictaluri</i>
Salmonelleae	Salmonella	<i>typhi, choleraesuis, paratyphiA, enteritidis,</i> <i>gallinarum, pullorum</i>
Citrobacteriaceae	Citrobacter	<i>freundii, diversus, amalonaticus</i>
Klebsielleae	1.Klebsiella 2.Enterobacter 3.Hafnia 4.Serratia	<i>pneumoniae, ozananae, oxytoca</i> <i>aerogenes, cloacae, agglomerans</i> <i>alvei</i> <i>marcescens, ique, liquefaciens, rubidaea</i>
Proteae	1.Proteus 2.Morganella 3.Providencia	<i>mirabilis, vulgaris, pennei, myxofaciens</i> <i>morganii</i> <i>alcalifaciens, stuartii, rettgeri, rustigianii</i>
Yersinieae	Yersinia	<i>pseudotuberculosis, pestis, enterocolitica</i>
Erwinieae	Erwinia	<i>amylovora, carotovora</i>

### 2.1.1.2.Genel Özellikleri

*Enterobacteriaceae* ailesi ya da kısaca Enterik bakteriler geniş, karma gram olumsuz basiller içinde tıbben en önemli olanlarıdır. Bu aile içinde önemli bağırsak patojenleri *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*'dır. Ailenin bazı üyeleride gastrointestinal sistemde normalde kolonize olurlar. Bunlar *Esherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* gibi bakteriler olup “ Enterik bakteri ” olarak da adlandırılırlar.

*Enterobacteriaceae* ailesi içindeki bakterilerin çoğu şu ortak özellikleri paylaşırlar:

1. Gram olumsuz basil olmaları
2. Sporsuz olmaları
3. Peritriş kirpiklerle hareketli veya hareketsiz olmaları
4. Pepton veya etözlü besiyerlerinde, NaCl veya başka madde ilave etmeden üreme özelliğinde olmaları
5. Mac Conkey agarda iyi üremeleri
6. Fakültatif üremeleri (Aerop ve Anaerop)
7. Katalaz pozitif olmaları
8. Oksidaz negatif olmaları
9. Nitratları nitrite çevirmeleri
10. DNA'da G+C oranları %39 – 59 arasında olmaları
11. Erwinia cinsi dışındaki tüm enterik bakteri türlerinde ortak *Enterobacteria* antijeni (ECA=Enterobacterial Common Antigen) bulundurmaları.

Enterik bakteriler toprakta, suda, bitkilerde yaygın olarak buldukları gibi insan ve hayvanların bağırsaklarında da bulunurlar. İnsanların gastrointestinal yolunun %99 dan fazlasını anaerop bakteriler oluşturur ve çoğunluğuda *Bacteroides*'lerdir. Fakat dışkı kültürleri aerop inkübe edildiğinden rutin kültürlerde en çok enterik bakteriler üremektedir. *E.coli* dışkıda en çok bulunan fakültatif bakteridir.

Enterik bakteriler, sporsuz basiller olup genel olarak 0.5–3.0 µm eninde 1.0–6.0 µm boyunda mikroorganizmalardır. Enterik bakterilerin hücre duvarları çok tabakalı bir yapı gösterir. Hücre duvarını oluşturan Peptidoglikan, Lipoprotein, Fosfolipit, Protein ve Lipopolisakkaritler (LPS) tabakalar halindedir. Lipopolisakkaritler taşıdıkları özel polisakkarit yan zincirlerle çeşitli cinslerin antijenitesini belirler. Ayrıca hücrenin endotoksik

aktiviteden sorumlu kısmıdır. Hücre duvarından dışarı uzanan organeller vardır. Bu organeller diğer bakterilere konak hücrelere ve bakteriyofajlara tutunmada rol oynarlar.

Enterik bakteriler en iyi 35–37°C de ve CO<sub>2</sub>'siz ortamda ürerler. Bazı cinsler *Serratia* ve *Yersinia* düşük ısılarda 1-5°C'de üreyebilirler. Koloniler 18–24 saate görünür hale gelir.

Enterik bakterilerin üretimi için Kanlı agar, Mac Conkey, EMB, Hektoenterik (HE) agar, Xylose Lysine Deoxcholate (XLD) agar kullanılır. Mac Conkey veya EMB agarda laktozu fermente eden türler, laktoz fermentasyon sonucu oluşan asit nedeniyle pembe–kırmızı koloniler meydana getirirler. Kristal viyole çöker ve nötral kırmızısı asit pH'da kırmızıya döner. Laktoz negatifler Mac Conkey agarda renksiz koloniler oluşturur. Safra ve kristal viyole Gram olumlu bakterilerin üremesini engeller. HE agarda laktoz pozitif türler sarı koloniler oluşturur, laktoz negatif olanlar ise yeşil koloni yaparlar. H<sub>2</sub>S oluşturan türler (*Proteus*) yeşil ortası siyah koloni oluşturur.

Enterik bakterilerin çoğu glikozu karmaşık asit fermentasyon yolu ile fermente ederler. Glukoz Embden–Meyerhof yolu ile piruvik asit gibi ara ürünler oluşturarak Yıkılır, karmaşık asitler oluşur.

Enterik bakterilerin cins ve türlerinin karbohidrat fermentasyonları farklıdır. Fermente edilebildikleri karbohidratların ve oluşan son ürünlerin farklı oluşu cins ve türlerin identifikasyonunda kullanılır. Ayrıca indol oluşumu (Tryptofan aminoasitinin yıkım ürünü) ve sitrat kullanımı değerlendirilir. Tryptofanaz enzimi indol, piruvik asit ve amonyak oluşur. Paradimetil aminobenzaldehit (PDAB) eklenmesi ile kırmızı renk meydana gelir. Sitrat testi, bakterilerin metabolizması için karbon kaynağı olarak sitratı kullanıp kullanmadığı ortaya çıkar. Sitratın kullanılması ile oluşan alkali pH, bromtimol indikatörünün yeşilden maviye dönmesine yol açar.

Enterik bakterilerin identifikasyonunda genel olarak IMVIC testi kullanılır. İndol reaksiyonu(I), metil kırmızısı testi(M), Voges–Proskauer reaksiyonu(V) ve sitrat reaksiyonu(C)'dur. Örneğin *E.coli* IMVIC testi (++++), *Klebsiella* IMVIC testi (---+)'dir.

Enterik bakterilerin antijen yapısı, epidemiyoloji ve sınıflandırmada önemli rol oynar. Genel olarak;

1. Somatik (O) ag.
2. Kirpik (H) ag
3. Kapsül (K) ag.
4. ECA (*Enterobacteriaceae Common Antigen*) antijenleri temel antijenlerdir.

Somatik antijenler bütün gram olumsuz bakterilerde bulunan zarf lipopolisakkaritin (LPS) yan zinciridir. Üç bölgeden oluşur: 1. bölge tekrarlayan oligosakkarit parçalarından oluşmuştur. Belli cinslerde bu oligosakkaritler farklılık gösterir. 2. bölge kor polisakkaritten oluşur. Bu yapı her bir cins bakteri için özeldir. 3.bölge disakkarittir (5–6 yağ asidine tutunmuştur). LPS'nin 1. bölgesindeki karbonhidratlar infeksiyon sırasında bakteri hücrelerinin konak dokuya tutunmasını sağlar ve bakteriyi serumun bakterisit etkisinden korur. Somatik antijenler ısıya, alkole ve asitlere dayanıklıdır. Antiserumdaki antikorlar IgM niteliğindedir. Formaldehite duyarlıdır. Kirpik antijenleri (H=flagella) protein yapısındadır. Hareketli türlerde bulunur. Anti H antikorları da immunglobulinG yapısındadır. Isıya, alkole ve asite duyarlıdır. Formaldehite dirençlidir. Kapsül antijenleri polisakkarit yapısındadır (4).

*Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan bakteriler gram olumsuz basiller içinde tıbbi mikrobiyoloji yönünden en önemli bakterilerdir (4). Klinik laboratuvarlarda en çok izole edilen etkenlerden sayılır (5). Başka bir deyişle laboratuvarlardaki klinik öneme sahip izolatların %50'sini oluşturmaktadır. Bu ailenin üyeleri klinik laboratuvarlarda izole edilen Gram olumsuz basillerin yaklaşık olarak %80'inden, bakteriyel gastroenteritlerin %65-70'inden ve septisemilerin %50'sinden sorumludur. Ayrıca idrar yolu infeksiyonlarında da %70'in üzerinde etkilidir (6). Bunun dışında hastane infeksiyonlarının da en büyük sorumlusu olarak kabul edilmektedir (4).

Sadece ABD'de yıllık olarak 73,000'inin O157:H7 ile oluştuğu 100,000 Shiga toksini üreten *E. coli* (STEC) infeksiyon olgusu bildirilmektedir. Bunun dışında üropatojenik *E.coli*'de toplum kökenli idrar yolu infeksiyonların %70-95'inde ve hastane kökenli olguların ise %50'sinde etken olarak karşımıza çıkmaktadır (7). *Salmonella typhi* dünyada yılda 16 milyon olgusunun ve 600.000 ölüm vakasının görülmesiyle insanlarda önemli bir sağlık problemi olarak boy göstermektedir (8).

ETEC (*Enterotoksinojenik E. coli*) gelişmekte olan ülkelerde yılda bir milyar ishal olgusuna yol açmaktadır. Özellikle bu olguların 300- 400 milyonu ise beş yaş altı çocuklarda görülmektedir. Ayrıca Afrika, Asya ve Latin Amerika turist diyarelerinin de 1/3-1/2'sinden sorumludur. Bu hastalık (özellikle küçük çocuklar başta olmak üzere) yılda 300.000- 400.000 cana mal olmaktadır (9).

### 2.1.1.3. Virulans ve Patojenite

Gram negatif bakterilerin çoğunda adezin olarak görev yapan fimbria veya pili denen yüzey organelleri vardır. Bunlar bakterinin mukozalara tutunmasını sağlar. Endotoksin hücre duvarının LPS'inin Lipid A kısmı toksik aktiviteden sorumludur.

Enterotoksin genellikle ince bağırsakları etkileyip barsak boşluğuna bol sıvı atımına ve diyareye neden olan toksinlerdir. *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* ve *Enterobacter* suşları enterotoksin salgılar. Shiga toksin ve Shiga toksin benzeri toksinler bazı *Shigella* suşları ve *E.coli* suşlarınca salgılanır. Hemolizinler, çeşitli *enterobacteriaceae* türlerince (suşlarınca) salgılanan hücre dışı ürünlerdir.

Hemolizinlerin sitotoksik etkileri yalnız eritrositlere sınırlı olmayıp lenfositlere de etkindirler. Demir esansiyel bir gelişme faktörüdür. Demiri siderofor denen düşük molekül ağırlıklı moleküller ile bağlar, dolayısıyla konak organizmada canlı kalabilmek ve barsak dışı dokulara yayılabilmek için kullanır. Birçok *Enterobacteriaceae* üyeleri (*Salmonella*, *Esherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Enterobacter*, vs) siderofor sentezlerler. *Enterobacteriaceae*'de antibiyotik direncinden sorumlu olan direnç plazmidleride vardır (R-Plazmidler). Kapsül enterik bakterilerde antikörlerin bakteriye bağlanma ve lökositlerin bakteriyi fagosite etme özelliğini azaltarak bakterinin virulansına katkıda bulunur.

*Enterobacteriaceae* bakteriyosin adı verilen protein yapısında maddeler üretirler, bu maddeler duyarlı bakterilerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak ölümüne yol açarlar. Örneğin: *E.coli*'nin yaptığı bakteriyosine colisin, *Serratia*'ninkine marcescin ve *Yersinia pestis*'inkine ise pesticin adı verilir.

Enterik bakteriler gastrointestinal yol dışında vücudun başka anatomik bölgelerinde normalde bulunmazlar. Gastrointestinal yol dışındaki infeksiyonlara en çok: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* türleri, *Serratia marcescens* neden olurlar. Diyare etkeni olan başlıca Enterik bakteriler: çeşitli *E.coli* serotipleri, *Shigella* türleri, *Salmonella* türleri, *Yersinia enterocolitica*'dır. Hastane infeksiyonuna yol açan enterobakteriler: en başta *E.coli*, *Enterobacter* türleri, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* türleri, *Serratia marcescens*'tir. Enterik bakteriler klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında klinik önemi olan izolatların %50'inden, izole edilen gram olumsuz basillerin yaklaşık %80'inden, bakteriyel gastroenteritlerin %65- 70'inden, septisemilerin %50'inden ve üriner sistem izolatlarının %70'inden sorumludur (4).

#### 2.1.1.4. Enterik Bakterilerin İdentifikasyonunda Kullanılan Bazı Yöntemler

*Enterobacteriaceae*'lerin bulunduğundan şüphelenilen hastalık materyallerinin ekiminde **ilk adım** en az bir adet zengin ve seçici olmayan bir besiyerine (Örn: kanlı agar), bir de orta derece seçici özellikteki besiyere (Örn: MacConkey veya Endo agar ) yapılmasıdır. Oluşan koloniler incelenmelidir. Eğer *Salmonella* veya *Shigella*'dan şüpheleniliyorsa çoğaltma besiyerine ( Selenit F tetrathionatlı besiyeri ) ekim yapılmalı, sonuç alınmazsa çoğaltma besiyerinden daha seçici besiyerlerine (Örn: XLDA=Xylose Lysine Deoxycholate Agar, HA=Hektoen Agar ) ekim yapılmalı ve koloniler elde edilmelidir. **İkinci adım** ise oluşan kolonilerin iyice incelenmesi temeline dayanır. MacConkey ve EMB agar besiyerleri laktozu parçalayan bakterilerin parçalamayanlara göre farklı görünmesi amacını taşır. Laktozu parçalayanlar (*Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ) MacConkey ve Endo'da kırmızı, EMB'de mor parlak refle veren koloniler oluştururlar. Laktozu parçalamayanlar (*Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*) ise bu besiyerlerinde renksiz koloniler oluştururlar. Yalnız bu yöntemleri kullanırken laktozu geç fermente edenleri göz önünde bulundurmak gereklidir. **Üçüncü adım** kuşkulu kolonilerden oksidaz deneyi yapmaktır. Bu deneyin seçici besiyerlerinde yapılmaması önem taşır, çünkü yanlış sonuç verebileceği bilinmelidir. Kanlı agar plağının bir köşesinde yapılabilir. Sitokrom oksidaz olumlu olan bakteriler kullanılan ayıraçla mor renk oluştururlar. *Enterobacteriaceae* bakterileri oksidaz negatiftir. **Dördüncü adım** seçilen kolonilerden saf kültürler elde edilmesi ve bunlardan biyokimyasal testler yapılmasıdır.

*Enterobacteriaceae*'lerin identifikasyonunda çok sayıda biyokimyasal deneyler kullanılır. Bunlardan en ön planda önem taşıyanlar: Laktoza/sükroza etki, gaz oluşturma, hareket deneyi, IMVIC (İndol, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer, Citrat deneyi), H<sub>2</sub>S oluşturma, üreaz oluşturma, vs dir.

Enterik bakterilerin identifikasyonunda kullanılan biyokimyasal yöntemlerin bazıları resim 1,2,3,4,5,6,7,8 ve 9'da görüldüğü gibidir (10).



Resim 1. Çeşitli bakterilerin TSI besiyerine gösterdikleri etki

TSI besiyerine ekim yapılmasında amaç; glikozdan asit ve gaz oluşumunu, sükroz ve laktoza etkiyi, H<sub>2</sub>S oluşmasını incelemektir. Bunun için önce besiyerinin dip kısmına batırma ekimi, daha sonra yatık kısım yüzeyine sürterek çizgi ekimi yapılır. Besiyerinde bulunan fenol kırmızısı asit ortamda sarıya dönüşür. Sonuç olarak glikoz fermentasyonu sebebiyle dip kısımda sarı renk, gaz oluşumu nedeniyle besiyerinde parçalanma, laktoz/sükroza etki halinde besiyerinin yatık kısmında sarı renk, H<sub>2</sub>S oluşumunda besiyerinde siyahlanma oluşur (11).

Hareket incelemesi için lam lamel arası inceleme ya da hareket besiyerine batırma yöntemi ile ekim yapılarak ekim hattında oluşabilecek kabarcıklar incelenebilir.

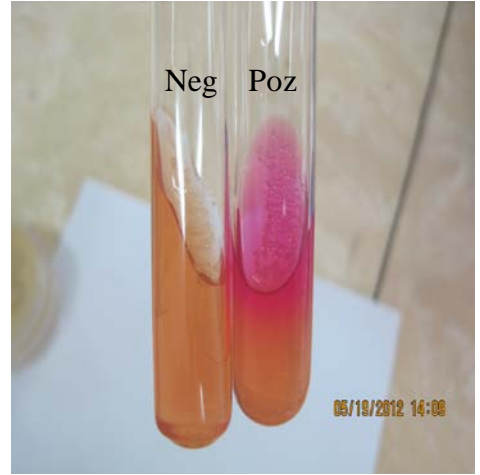
24 saatte fakat genellikle 4-5 saatte yeterli miktarda üreyen kültürlerden kanlı plaktan alınarak oksidaz deneyi yapılır. Oksidaz pozitif olanlar *Enterobacteriaceae* olmadıkları için ona göre işleme alınırlar. Oksidaz negatif olanlar *Enterobacteriaceae* olabileceklerinden bunların saf kültürleri incelemeye alınır.

Oksidaz deneyi için ayıraç olarak saf su içindeki %1.0 tetrametil diamin dihidroksiklorid eriyiği kullanılır. Bu eriyikle ıslatılmış olan steril emici kağıda saf koloniden eküvyon ile sürülür. 10-60 sn sonra süzgeç kâğıdının koyu mor renk alması oksidaz pozitif, aksi halde olumsuz kabul edilir (11).





Resim 2 : Oksidaz testi



Resim 3 : Üreaz testi

IMVIC testleri için:

1. İndol deneyinde sıvı ve triptofan içeren besiyerine ekim yapılarak 18-24 saat inkübasyondan sonra Kovacs ayıracağı ile indol bakılır. Besiyerinin yüzeyinde kırmızı halka oluşması indol pozitif olarak yorumlanır (11).

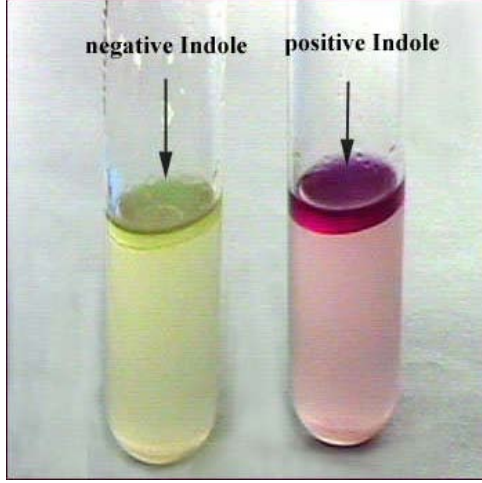
2. Metil kırmızısı ve Voges-Proskauer deneyleri için Clarks Lups besiyerine ekim yapılır. 18-24 saat inkübasyondan sonra kültür ikiye bölünür ve birisine Metil kırmızısı diğerine Voges-Proskauer deneyleri yapılır. Metil kırmızısı deneyinde ilke bakterinin besiyerindeki glukozu fermente edip kuvvetli asit oluşturup oluşturmadığının anlaşılmasıdır. Pozitif olanlar kırmızı renk oluştururlar. Voges-Proskauer deneyinde ise amaç bakterilerin glikozdan asetil metil karbinol oluşturup oluşturmadıklarının anlaşılması ilkesine dayanır. Bunun için alfa naftol ve KOH içeren ayıracağılar kullanılır. Pozitif olanlar kırmızı renk oluştururlar (11).

3. Simon's sitrat deneyinde saf kültürden aynı isimli besiyerinin yüzeyine çizgi ekim yapılır. 18-24 saat inkübasyondan sonra pozitif olanlar (sitratı tek karbon kaynağı olarak kullananlar) besiyerindeki bromtimol mavisine etki ederek prusya mavisine dönüştürürler (11).

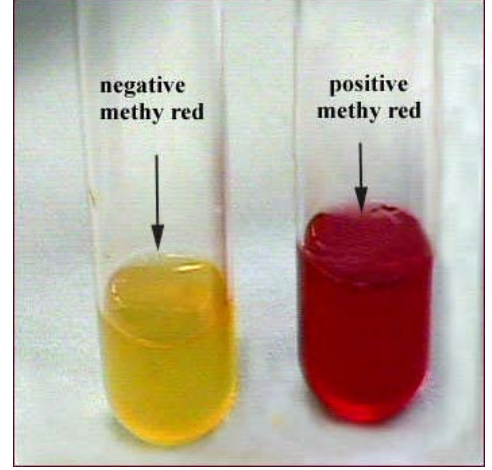
4. Üreaz deneyi için Crystensen Üre agar besiyerine yüzeye ekim yapılarak 24 (bazen 48) saatlik inkübasyondan sonra pozitif (üreyi hidrolize edenler) olanlar besiyerindeki fenol kırmızısı ayıracağına sarı rengini kırmızıya çevirirler(Şekil 3).(12,13).

Ayrıca EMB ve MacConkey agarda laktoz pozitif ve negatif bakterilerin görünümü Resim 8 ve Resim 9’da görüldüğü gibidir (11).

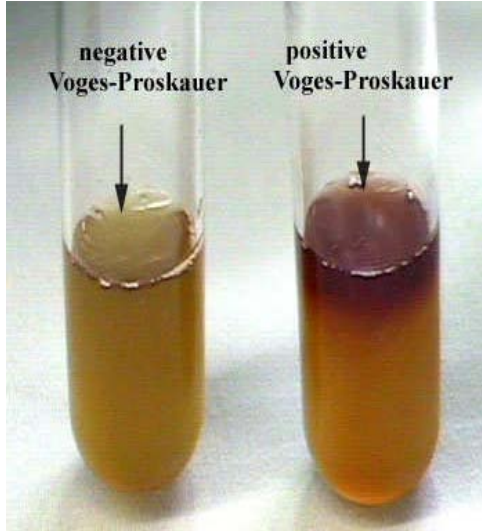
### IMVIC testi



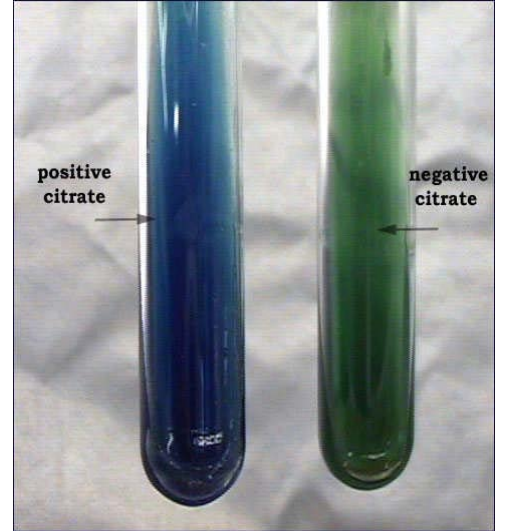
Resim 4: İndol deneyi



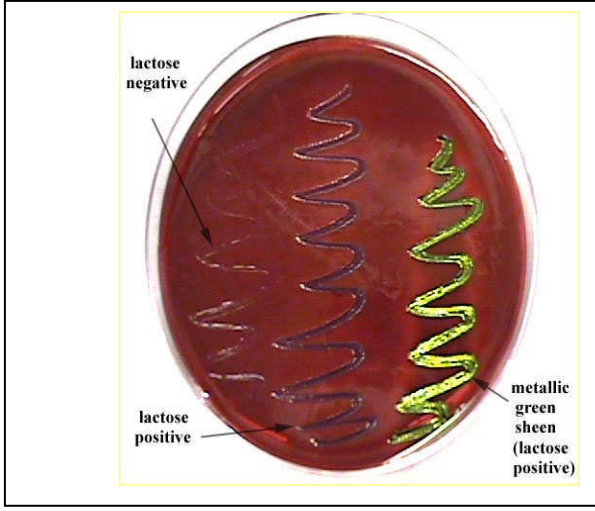
Resim 5: Metil Red testi



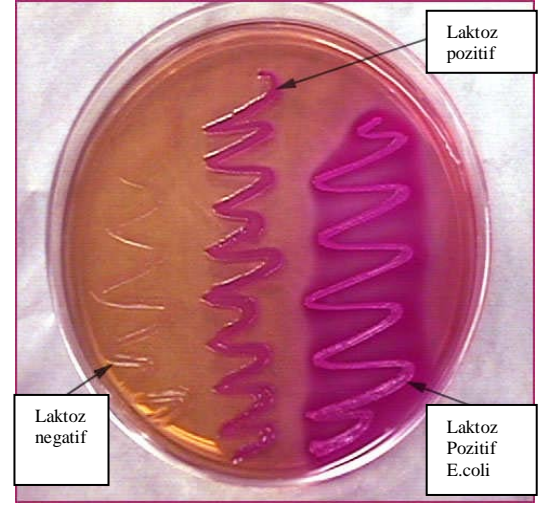
Resim 6: Voges-Proskauer deneyi



Resim 7: Sitrat deneyi



Resim 8: EMB agar'da laktoz pozitif ve laktoz negatif kolonilerin görünümü



Resim 9: MacConkey agar'da laktoz pozitif ve laktoz negatif kolonilerin görünümü

#### 2.1.1.5. Enterik Bakterilere Bağlı İnfeksiyonlar

Bu aile şu an yaklaşık 100 türü içermektedir. Bunların yalnızca dörtte biri ya insan patojenidir veya insandan giderek izole edilmektedir. *Enterobacteriaceae*'nin sistematığı metabolik etkinliklere ilişkin çeşitli farklılıklara dayanmaktadır. Genel özellikleri glukozu fermente eden, nitratı redüksiyona uğratabilen ve Mac Conkey besiyerinde üreyebilen mikroorganizmalar olmalarıdır. Oksidaz negatif olmaları ise karakteristiktir ve diğer gram olumsuz basillerden ayırıcıdır. Bu aile kapsamında tanımlanmış, tipik klinik belirtilerle seyreden hastalıkların (tifo, basilli dizanteri, veba) etkeni olan cinsler ve türlerle, özellikle hastane infeksiyonlarına (idrar yolu infeksiyonları, pnömoniler, yara infeksiyonları, sepsisemiler) neden olan fırsatçı bakteriler bulunmaktadır. Bu bakterilerin etken oldukları infeksiyonlar gelişmekte olan ve özellikle üçüncü dünya ülkeleri toplumlarında en sık rastlanan hastalıkların başında gelirler (12,14).

#### 2.1.2. Laktoz Pozitif Bakteriler ve Nozokomiyal İnfeksiyonlar

Bu ailenin önemli bir özelliği, sahip oldukları lac-A, lac-Y ve Lac-Z operonları sayesinde laktozu fermente edebilmeleridir. Laktoz pozitif *Enterobacteriaceae* üyeleri "koliform *Enterobacteriaceae*" olarak gruplandırılırlar (14).

### 2.1.2.1. *Escherichia*

#### *E. coli*

*Escherichia coli* normal barsak florasında, zorunlu anaerop bakterilerden 100 kat daha az bulunmasına rağmen rutin dışkı kültürlerinde en sık izole edilen bakteri olup, barsak dışı vücut bölgelerinde önemli bir fırsatçı patojendir. 1960'lardan itibaren bazı *E. coli* kökenlerinin barsakta da patojen olduklarına ilişkin bilgiler artmaya başlamıştır (14).

Genel kullanım besiyerlerinde 37-44 °C'de üreyebilen, çoğu hareketli ve laktoz pozitif bakterilerdir. Karbonhidratlardan gaz oluşturabilir fakat nişastadan gaz oluşturamazlar. Triptofandan indol oluştururlar. IMVIC testleri (+ + - -)'tir. TSI'de H<sub>2</sub>S oluşturmazlar. Laktozu parçalayamayan bazı türleri hariç *E.coli* bakterileri McConkey agarda pembe kırmızı, EMB'de mor ve madeni parlaklık(röfle) veren koloniler oluştururlar (12). Sindirim sistemi florasında büyük oranda bulunur ve bağırsaklardaki gram olumsuz aerobik bakterilerin en büyük kısmını oluştururlar. *Escherichia coli* hastane ortamında güç yaşayan bir bakteri olduğundan, bu bakteriye bağlı hastane infeksiyonlarının çoğu endojendir (barsak florasından köken almaktadır) ve konak direncinin düşmesine bağlı olarak oluşur (13,15).

*Escherichia coli* hastane infeksiyonlarında önemli bir etkidir. Üriner sistem infeksiyonlarında (ÜSİ) en sık rastlanan etkidir ve nozokomiyal sepsislerin yaklaşık %15' den sorumludur. *Escherichia coli* ' nin neden olduğu diğer infeksiyonlar arasında cerrahi alan infeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni sayılabilir. İmmün kompromize hastalarda primer bakteriyemi tablosuyla karşımıza çıkabilirler. İmmün kompetan hastalarda ise *E. coli* infeksiyonları sekonder bakteriyemi nedeni olabilirler. Beyin cerrahisi girişimlerine bağlı ve bir hastane infeksiyonu olarak ortaya çıkan gram olumsuz basil menenjitlerinden en sık izole edilen bakterilerdir (16,17).

Hastane kökenli *E. coli* ' lerde direnç problemi giderek büyümektedir ve izole edilen *E. coli* ' lerin %50' den fazlası ampisiline dirençli bulunmaktadır (18). Bu direnç büyük oranda TEM-1 ve daha nadir olarak da TEM-2 beta-laktamazına bağlıdır ve bu bakterilerde ampisilin direncine karşılık sefalosporinler, kinolonlar ve aminoglikozidler etkili olabilmektedir (19). Kinolonlara dirençte rol oynayan bölge (QRDR) deki mutasyonlar GyrA'nın aminoterminalinde 67 ve 106. aminoasitler arasında oluşmaktadır.

Sonuçta enzimin kinolona bağlandığı bölgede değişim oluşmakta enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalmaktadır. Sadece GyrB'deki mutasyonlara bağlı direnç düşük düzeydedir. ParC mutasyonları yüksek düzeyde dirençli mutantlarda gösterilmiştir (20,21).

### 2.1.2.2. *Enterobacter*

*Klebsiella*' ya göre daha küçük mukoid koloniler oluşturan ve yine laktoz pozitif, hareketli bakterilerdir. Başta glikoz olmak üzere şekerleri gaz oluşturarak parçalarlar. IMVIC testleri (- - + +)'tir. McConkey ve Endo agarda pembe, EMB agarda morumsu koloniler yaparak ürerler.

*Enterobacter* türleri toprakta, suda, bitkilerde, su ürünlerinde, insan ve hayvanların kalın bağırsaklarında ve dolayısıyla dışkısında bulunurlar. Fırsatçı bir patojen olup yeni doğan, prematüre çocuklarda, yanıklı, immünosüpresif ve immünyetmezliği olan kişilerde patojen olarak idrar yolları, üst solunum, yara, yanık enfeksiyonları, septisemi ve menenjit oluşturabilirler. *Enterobacter* cinsi, toplum kökenli enfeksiyonlarda da karşımıza çıkmakla birlikte, bu mikroorganizma ile oluşan enfeksiyonların büyük bir kısmı nazokomiyal enfeksiyondur (11,22,23).

*Enterobacter* cinsi içerisindeki türler arasında insanlardaki enfeksiyonlardan en sık olarak izole edilenler *Enterobacter aerogenes* ve *E.cloaca*' dır. *Enterobacter* türleri de *Klebsiella* türleri gibi deri ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilir bunun yanında en sık olarak %5 dekstroz gibi enerji değeri az olan sıvılar (kontamine olmuş damar içi sıvılar) aracılığıyla epidemilere yol açtığı bilinmektedir. ABD'de *Enterobacter spp.* gram olumsuz nozokomiyal enfeksiyonlarda sefalosporinlerin artan kullanımına bağlı olarak *E.coli* ve *Pseudomonas*'dan sonra üçüncü sırayı almıştır (19). YBÜ'lerinde ise solunum yolları, cerrahi alan, üriner sistem ve bakteriyemilerden en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir. Türkiyede ise en sık izole edilen 4. veya 5. nozokomiyal etken konumundadır (16).

Bakteriyemi için en önemli risk faktörü altta yatan ciddi bir hastalığın olmasıdır. Hemen hemen tüm araştırmacılar, önceden antibiyotik kullanımının bakteriyemiye eğilim yaratan bir etmen olduğunu ortaya koymuşlardır ve bu antibiyotikler arasında beta laktam grubu antibiyotikler ve aminoglikozidler en sık bildirilenler arasındadır (24).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere, geniş spektrumlu penisilinlere ve aztreonama karşı oluşan dirençteyse, bu antibiyotiklerle tedavi sırasında ortaya çıkan ve kromozomal olarak

yapılan tip 1 beta laktamaz enzimini sürekli olarak yüksek düzeyde sentezleyen konstitütif mutantlar rol oynarlar. Ayrıca plazmid aracılığıyla sentezlenen beta laktamaz enzimleri de beta laktam grubu antibiyotiklere dirençte rol oynarlar. Beta laktam grubu antibiyotikler içinde *Enterobacter* türlerine en etkili olanlar sefepim gibi 4. Kuşak bir sefalosporin ve karbapenemlerdir. *E. cloacae*'de kromozomal olarak yapılan, sefoksitin ve karbapenemle indüklenen karbapenemaz da bildirilmiştir. *Enterobacter* türlerinde aminoglikozid direnci enzim aracılığı ile inaktivasyon şeklindedir (24).

*Enterobacter spp*, *E. coli* ve *Klebsiella* türleri ile karşılaştırıldığında daha sık olarak polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde seyretmektedir (17).

### 2.1.2.3. *Klebsiella*

*Klebsiella* türleri doğada, insan ile hayvan bağırsaklarında, üst solunum yolu floralarında (geçici olarak), toprak ve sularda oldukça yaygındır. Hareketsiz, laktoz pozitif bakterilerdir. *Klebsiella* diğer enterik bakterilerden farklı olarak belirgin bir kapsüle sahiptir. Besiyerlerinde geniş, M tipi mukoid koloni yaparlar. Şekerleri asit ve gaz oluşturarak parçalarlar (12,25). *Klebsiella pneumoniae*, önemli nozokomiyal infeksiyon etkenlerinden biridir. Nişastayı en geç 4 gün içerisinde parçalayıp gaz oluşturması ile diğer bağırsak bakterilerinden ayrılır. IMVIC testleri (- - + +)'tir. McConkey agar besiyerinde pembe mukoid, EMB'de morumsu koloniler oluştururlar.

Nozokomiyal infeksiyonlarda sık karşılaşılan ve son yıllarda giderek artan bir önem kazanan *Klebsiella* türlerinden biri de *Klebsiella oxytoca*'dır (11,15,26).

*Klebsiella* türleri hastane infeksiyonlarının yaklaşık olarak %8'inden sorumlu tutulmaktadır. En yaygın odaklar ise üriner sistem, alt solunum yolu, safra yolları ve cerrahi alandır (27). Hastanede kalış süresinin uzaması ve antibiyotik tedavisi *Klebsiella* türleri ile kolonizasyonu arttırmaktadır (19). *Klebsiella spp.*'nin deri ve kuru yüzeylerde *E.coli* 'den daha dayanıklı olmaları, sık olarak hastane infeksiyonlarına yol açmalarında etkindir. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) sağlık personelinin elleri aracılığıyla hastadan hastaya geçişi önemli bir bulaş yoludur. Bu bakteriler hastaneler arasında geçiş gösterebilmekte ve bazen hastanelerde endemik olarak diğer *Klebsiella* ve *Enterobacter* türlerinde çoğul direncin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (27).

Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere karşı dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu önemli rol oynamaktadır (28,29).

TEM ve SHM tipi beta laktamazların mutasyonları ile oluşan GSBL'ler, ilk olarak 1982 yılında bu bakterilerde tanımlanmıştır. Bu enzimlerin yapımı plazmid aracılığı ile kontrol edilmekte ve sıklıkla aminoglikozidleri modifiye eden enzimleri kodlayan direnç genleri ile kombinasyon halinde bulunmaktadır (30,31).

Kinolon direnci ile GSBL üretimi arasında da güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir. Plazmid kontrolünde yapılan bu GSBL enzimini yapan bakteriler Sefotaksim, seftazidim, seftriakson, aztreonama dirençlidirler. GSBL pozitif izolatlarının yaklaşık %40'ı in vitro çalışmalarda en azından bir üçüncü kuşak sefalosporine duyarlı görünmektedir. Bu duyarlılık farklılığı, üçüncü kuşak sefolosporin beta laktamazların hidrolizine karşı koymadaki ve bakteri içine geçme hızlarındaki farklılıklardan kaynaklanır. Ayrıca GSBL yapan bu suşlarda sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşı da yüksek direnç oranları saptanmıştır (32).

Ülkemizde GSBL sentezleyen *Klebsiella* türleri ilk kez 1992 yılında Gür ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(33). 1998 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım kökenli *klebsiella spp.* suşlarında seftazidim direnci % 67 olarak bulunmuş ve bu dirençli suşların % 55.7'sinde GSBL pozitif saptanmıştır(34).

### **2.1.3. Laktoz Negatif Bakteriler ve Nozokomiyal İnfeksiyonlar**

Bu infeksiyonlar, yalnızca konakta uygun koşullar bulunduğunda oluştuğu için, sıklıkla hastanede yatan hastalarda görülürler. Laktoz negatif enterik bakteriler nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak laktoz pozitif olanlara göre çok daha az oranda karşılaşılan bakterilerdir.

#### **2.1.3.1. *Salmonella***

*Salmonella*'lar dünyada gelişmekte olan yöreler ve ülkemizde endemik nozokomiyal gastroenterite yol açan bir ajan olmanın yanı sıra, epidemilerin en sık nedenlerinden biridir.

Etkenler fekal oral yolla geçmektedir. Endemik vakalar çoğu temas yolu ile infeksiyonu almaktadır. Ortak bir kaynak ise epidemilerde görülebilmektedir (25).

Bazıları yalnız insanlar bazıları da insanlar ve hayvanlar için patojendir. İnsanlarda 4 klinik tablo oluştururlar: Genel infeksiyon niteliğindeki hastalıklar (tifo ve paratifo), enterit ve enterokolit niteliğindeki hastalıklar, sepsis ve lokal organ hastalıkları ile taşıyıcılık(35).

*Salmonella* bakterileri gram olumsuz, sporsuz, kapsülsüz, 2-5 µm boyunda çomakçıklardır. Genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürerler. *Salmonella paratyphi A* dışındakiler genellikle H<sub>2</sub>S yaparlar. IMVIC testleri (- + - +) olup üreyi parçalamazlar. Hem oksidatif hem de fermentatif metabolizmalıdır. McConkey, Endo ve EMB agarda renksiz Kanlı agarda ise gri, düzgün, nemli görünümlü koloniler oluştururlar. *Salmonella*' ların çok iyi antijen yapıları vardır. O antijenleri ile gruplara, H antijenleri ile serovarlara ayrılırlar(4,11).

*Salmonella*' lar fakültatif anaerobik olup en ideal üreme ısısı 37 °C'dir, fakat 20-42 °C arasında da üreyebilirler. Üreme ortamında kan, serum, glukoz gibi zenginleştirici maddelere gereksinim duymadıkları için kolay ürerler. *Salmonella*' lar barsaklara yerleştiğinden neden oldukları infeksiyonlarda dışkı örnekleri incelenir ve dışkıdan izolasyonu gerekir. Bunun için MacConkey ve EMB agar ya da biraz daha seçici özellikte SS (*Salmonella-Shigella*) agar, HE agar veya XLD agardan biri de ilave edilebilir(4).

Antibiyotik direnci, özellikle çoklu ilaç direnci çeşitli tifo dışı *Salmonella* serotiplerinde dikkat çekmiştir. 1990'ların sonunda önem kazanan *Salmonella* serotip *Typhimurium* faj tip DT104 suşu, beş antimikrobiyale (ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamid ve tetrasiklin veya ACSSuT) dirençlidir. 2002'de ABD'de izole edilen *Salmonella* serotip *Typhimurium* izolatlarının % 21'i ACSSuT direnç profiline sahiptir(36). ACSSuT direnç belirleyicisi *Salmonella* serotip *Agona* suşlarında bulunmuştur(37). Bu ACSSuT belirleyicisini taşıyan genomik elementin, çeşitli serotiplerdeki bu ve diğer direnç belirleyicilerini barındırdığı saptanmış, elementin horizontal olarak diğer serotiplere yayılabildiği ve ilave direnç belirleyicilerini kazanabildiği gösterilmiştir(38).

Genişletilmiş spektrumlu en az dokuz antimikrobiyale dirençli olan *Salmonella* serotip *Newport* kolonunun önem kazanması ilk kez 2000 yılında ABD'nin kuzeydoğusunda dikkat çekmiştir(39).



### 2.1.3.2. *Proteus*

Bu cinste insanlar için patojen olan türler *P.mirabilis* ve *P.vulgaris* 'tir. Bu türler kanlı agar gibi katı besiyerlerine ekildiklerinde yüzeye dalgalar oluşturarak yayılan (swarming) koloniler oluşturduklarından laboratuvarında kolaylıkla izole edilirler. Ayrıca kültürleri lağım gibi kokar. Glikozdan gaz oluştururlar. IMVIC testleri değişik sonuçlar verir. Her iki tür bol H<sub>2</sub>S oluşturur ve üreyi çok hızlı hidrolize ederler. *P.vulgaris* indol yapar *P.mirabilis* yapmaz. Bu 2 tür mikrobiyoloji laboratuvarında *E.coli* 'den sonra en sık izole edilen türdür. Özellikle üriner sistem infeksiyonlarında, idrar kültürlerinden çok önemli miktarda izole edilirler. Ayrıca diyabetik ve bağışık yanıtı zayıflamış hastalarda fırsatçı infeksiyonlar yaparlar. İdrar yolları infeksiyonları, menenjit, septisemi, yara, yanık, yumuşak doku infeksiyonları, yeni doğanlarda göbek kordonu infeksiyonu ve buna bağlı septisemi yaptıkları başlıca infeksiyonlardır(4,11)

*P. mirabilis* kökenleri genellikle ampisilin ve sefalosporinlere duyarlı iken *P. Vulgaris* kökenleri dirençlidir. İndol pozitif *proteus* türlerinde indüklenebilir tip 1 beta-laktamaz mevcuttur(40,41). Erdemoğlu ve arkadaşları 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada 230 *proteus* kökeninin 182'sinin (%79.1) beta-laktamaz enzimi yaptığını saptamışlardır(42). *P. mirabilis* kökenleri, indol pozitif *Proteus* türleri kadar dirençli olmasalarda, her geçen gün direnç oranları artmaktadır. İndol pozitif *Proteus* türlerinde aminoglikozid direncinin gittikçe arttığı gözden kaçırılmamalıdır(43).

### 2.1.3.3. *Serratia*

Fırsatçı enfeksiyonlarda rol oynayan ve besiyerlerinde oluşturdukları kırmızı pigmente sahip küçük kolonilerle tanınan bakterilerdir. Laktoza etki etmez, glikozdan gaz oluşturmazlar. IMVIC testleri (- - + +) olup H<sub>2</sub>S oluşturmazlar. Üreazları yoktur. McConkey ve Endo besiyerinde 1 günde renksiz 2 günde pembe renkli, EMB'de hafif morumsu renkte koloniler oluştururlar. *Serratia* nemli ortamları tercih etmektedir. Sıklıkla solüsyonları ve tıbbi cihazları kontamine etmektedir. İnsanlarda tercih ettiği yerler üriner sistem ve solunum sistemi gibi sıklıkla kateter ya da endotrakeal tüp girişimlerine maruz kalan sistemlerdir. Yetişkinlerin tersine infantlarda ve çocuklarda gastrointestinal sistem *Serratia*' ların en sık

rezervuarını oluşturmaktadır. Oluşturdukları primer direnç nedeniyle tedavileri güç olan bakterilerdir. Bazı türleri bilinen tüm antibiyotiklere karşı dirençli bulunmuştur(11,44).

#### 2.1.4. Gram Negatif Non-Fermentatif Bakteriler(GNNFB)

Gram negatif non fermentatif bakteriler doğada toprakta ve nemli ortamlarda yaygın olarak bulunan, gram negatif boyanma özelliğinde olan ve son yıllarda hastane enfeksiyonu etkeni olarak giderek artan sıklıkta izole edilen bakterilerdir. GNNFB başlıca 15 aile altında sınıflandırılabilir Bu aileler içerisindeki cinslerden en önemli hastane enfeksiyon etkenleri ise *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia* ve *Stenotrophomonas* cinslerine ait türler sayılabilir (Tablo 2.2.).

Tablo 2. 2. Gram Negatif Non Fermentatif Bakterilerin Sınıflanması (45).

Aile	Cins sayısı	Alt tür sayısı	Klinik öneme sahip türler
<i>Alcaligenaceae</i>	5	16	<i>Alcaligenes faecalis</i>
<i>Alteromonadaceae</i>	2	23	<i>Shewanella</i> <i>Putrefaciens</i> <i>Shewanella algea</i>
<i>Brucellaceae</i>	1	2	<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Burkholderiaceae</i>	5	31	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Caulobacteraceae</i>	1	2	<i>Brevundimonas vesicularis</i> <i>Brevundimonas diminuta</i>
<i>Comamondaceae</i>	2	7	<i>Delftia acidovarans</i>
<i>Delftia acidovarans</i>	6	50	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
<i>Methylobacteriaceae</i>	2	19	<i>Methylobacterium mesophilicum</i>
<i>Moraxellaceae</i>	3	24	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Moraxella lacunata</i> <i>Moraxella nonliquefaciens</i>
<i>Oceanospirillaceae,</i>	1	1	<i>Balneatrix alpica</i>
<i>Pseudomonadaceae</i>	1	9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Rhizobiaceae</i>	1	1	<i>Rhizobium radiobacter</i>
<i>Sphingobacteriaceae</i>	1	7	<i>Sphigobacterium multivorum</i> <i>Sphingobacterium spiritivorum</i> <i>Sphingobacterium thalpophilum</i>
<i>Sphingomonadaceae</i>	1	23	<i>Sphingomonas puacimobilis</i>
<i>Xanthomonadaceae</i>	1	5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Sağlıklı bireylerde nadiren enfeksiyona yol açarken, immünitesi baskılanmış (örneğin diyabet ve immünsüpresif ajan kullanımı), yoğun bakımda yatan, invaziv aygıt uygulanan (örneğin mekanik ventilasyon) ve ciddi morbiditesi (örneğin kistik fibrozis) olan hastalarda tedavisi son derece güç enfeksiyonlara yol açar.

Gram negatif non fermentatif bakteriler' in ortak biyokimyasal özelliği, enerji kaynağı olarak karbohidratları kullanmamaları veya fermentasyon dışındaki metabolik yollarla karbohidratları yıkmalarıdır. Yirmidört saatte Kligler demir agar (KIA) veya üç şekerli agar (triple sugar iron [TSI] agar) yüzeyinde üreyebilmeleri, buna karşın dibinde ürememeleri ve asit oluşturmamaları GNNFB' in ayırt edici özelliklerindedir (45).

Laboratuarda izole edilen bir bakterinin non fermentatif olabileceğinin ilk bulguları, glikoz fermentasyonu yapmaması (TSI agar ve Krigler iron agar' da dipte ve eğik kısımda kırmızı [alkali] renk), sitokrom oksidaz enziminin varlığının saptanması ve McConkey agarda zor üremesidir. Ancak TSI agar ve KIA' daki yalancı pozitifliklerin önüne geçilmesi için Hugh- Leifson' un OF besiyeri kullanılabilir (45). GNNFB' in *Enterobacteriaceae* ailesinden en önemli farkı sitokrom oksidaz testi pozitifliğidir. Ancak bazı GNNFB sitokrom oksidaz testinde negatif olarak izlenebilir. Bunlar arasında klinik öneme sahip olanlar *Stenotrophomonas* ve *Acinetobacter* türleridir (45).

#### **2.1.4.1. *Pseudomonas***

Gerek nozokomiyal, gerekse toplumsal kaynaklı enfeksiyonlarda *Pseudomonas* cinsi bakteriler önemli bir yer tutmaktadır.

*Pseudomonas* cinsi bakteriler; toprakta ve suda yaşayan, gram olumsuz, fermentasyon yapmayan, aerobik basillerdir. Doğada yaygındırlar ve çoğu türler bitki ve hayvanlar için patojendir. Fakat çoğu *Pseudomonas*' lar insanları enfekte eder ve immun sistemi zayıflamış insanlarda önemli bir fırsatçı patojendir. İnfeksiyonları ağır ve tedavisi zordur. Katalaz ve oksidaz pozitif ve şekerleri oksidasyon yoluyla parçalayan ve fermentasyon yapmayan bakterilerdir.

Bu cins içerisinde en sık izole edilen insan patojeni *P.aeruginosa*'dır. *Pseudomonas aeruginosa* esas olarak konak savunmasının azalmış olduğu durumlarda sepsis, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıklara sebep olmaktadır. Bu cinste yer alan bakteriler

incelenirken en çok kullanılan sınıflandırmalarda, başta *Pseudomonas aeruginosa* türü olmak üzere *P.cepacia*, *P. maltophilia*, *P. mallei* ve *P. pseudomallei* türlerinin adı geçmektedir.

*Pseudomonas* cinsinde bulunan bakteriler, rRNA homolojilerine göre önceleri 5 gruba ayrılmışlardır(4,46)

### ***P. aeruginosa***

Gram olumsuz basil veya kokobasil şekilde, sporsuz ve hareketsizdir. Zorunlu aeropturlar ve en iyi 37 °C'de ürerler fakat 41 °C'de de üreyebilirler. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında çok kullanılan besiyerlerinde kolay üredikleri için izolasyonları kolaydır. Kanlı agarda beta hemolitikdir ve piyosiyonin pigmentine bağlı olarak yeşil metalik parlaklık oluşturur. MacConkey agarda mavi-yeşil koloniler oluşur. Karbonhidratları fermente etmez, TSI'de H<sub>2</sub>S yapmazlar. *P. aeruginosa* fırsatçı bir patojendir ve hastalık oluşturmada çeşitli yapıları ve hücre dışı enzimleri rol oynar. Piluslar ve tutunucu hücre yüzeyi yapıları olmak üzere 2 protein adezini vardır. Bu yapılar epitellere tutunmayı sağlar. *P. aeruginosa* suşları bazı durumlarda polisakkarit kapsül yapar. Hücre dışında bulunan bu yapı slime tabaka olarak adlandırılır. Bu tabaka bakteriyi konak savunmasından korur. *Pseudomonas* endotoksini lipit A organizmanın biyolojik etkisini düzenler.

*P. aeruginosa* vejetatif bakteriler içinde çevreye en iyi uyum sağlayan bakterilerdendir. Ortada yeterli nem varsa, az miktarda besinle uzun süre canlı kalabilir. Hastane ortamında birçok yerden izole edilebilir. Dezenfektanlara çok dirençlidir. Sıklıkla kullanılan çoğu antibiyotikler *Pseudomonas*'lara etkili değildir.

Yaptığı en önemli infeksiyonlar şunlardır: endokardit, solunum sistemi, merkezi sinir sistemi ve kulak infeksiyonları, bakteriyemi, göz, kemik ve eklem infeksiyonları, ürüner ve gastrointestinal infeksiyonlar ile deri ve yumuşak doku infeksiyonları. *Pseudomonas* infeksiyonlarının patogenezi çok faktörlü ve karmaşıktır. *P. aeruginosa* hem invaziv hem de toksijeniktir. İnfeksiyonları 3 aşamada gerçekleşir:

1. Bakteriyel tutunma ve kolonizasyon,
2. Lokal yerleşme,
3. Sistemik yayılım ve sistemik hastalık.

Her bir basamak için bir önceki gereklidir. Fakat hastalık gelişimi bu aşamalardan birinde durabilir(4,11).

*P. aeruginosa* birçok antibiyotiğe dirençlidir. Bu çoğul dirençten sorumlu en önemli mekanizma antibiyotiğe karşı bakteriyel dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa

sistemiyle antibiyotiğin dışarı atılmasıdır(47). *P. aeruginosa*'da indüklenebilir kromozomal AmpC tipi beta-laktamaz mevcuttur. Bu beta-laktamazlar penisilin ve sefalosporinlere dirençte önemli rol oynarlar. MexAB-OprM aktif pompa sisteminin aktivasyonu; florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve meropenem direnç gelişimine neden olabilir. MexCD-OprJ ve MexEF-OprN pompa sisteminin aktivasyonu florokinolonlara ve bazı beta laktamlara, MexXY-OprM aktivasyonu ise aminoglikozidlere karşı direnç gelişimine neden olabilir. Florokinolon ve beta laktamlara direnç gelişiminde permeabilite mutasyonları da önemli rol oynamaktadır. Mutasyona bağlı olarak permeabilitede azalma, karbapenemlere direnç gelişiminde önemlidir ve burada OprD porin kaybı söz konusudur. OprD porini, karbapenemleri içeri alan fakat diğer beta laktamları içeri almayan bir özelliğe sahiptir. OprD kaybı imipenem direncine ve meropenem duyarlılık azalmasına yol açar. MexEF-OprN aktivasyonu OprD porin kaybına neden olur ve florokinolonlar bu pompa sistemini aktive ederler. *P. aeruginosa*'da birçok kazanılmış beta laktamaz ve aminoglikozid modifiye edici enzim tanımlanmıştır. En sık saptanan beta laktamazlar PSE-1 ve PSE-4'tür. PER-1 ve OXA gibi GSBL'ler, ülkemizdeki *P. aeruginosa* suşlarında saptanmışlardır. PER-1'in ülkemizdeki hastane kökenli izolatlarda görülme oranı %10 civarındadır. *P. aeruginosa*'da saptanmış olan IMP ve VIM gibi metallo beta laktamazlar; penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize ederler, fakat aztreonama etkisizdirler. Karbapenem direnci için aynı zamanda OprD porin kaybı gereklidir. *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci primer olarak OprD2 porin kaybı sonucu olur(48).

#### **2.1.4.2. *Stenotrophomonas***

##### ***S. maltophilia***

*Pseudomonas maltophilia*, rRNA homolojisine göre yapılan bu sınıflandırmada önceleri 5. grupta yer almakta iken, özellikle genetik alandaki moleküler biyolojik gelişmeler yardımı ile başka cins içerisinde yer alması gerektiği düşünülmüş ve buna uygun olarak önce *Xanthomonas* cinsine, daha sonra da *Stenotrophomonas* cinsine alınmıştır. Günümüzde *S. maltophilia* olarak adlandırılan bakteri *Stenotrophomonas* cinsinde yer alan tek türdür(46).

*S. maltophilia*, tüm *Pseudomonadeceae* ailesi üyeleri gibi Gram olumsuz, aerob bir basildir. Normal şartlarda ve rutin besiyerlerinde pigment üretmez. Bazı suşlar, bazı özel agarlarda (deoxycholate) gri bir renk oluştururlar. Kanlı agarda hemolize neden olmazlar.

Suşların çoğu trypticase soy agar veya kanlı agarda 37 °C’de 24 saat içinde belirgin koloni oluştururlar. Laktoz, glikoz, ksiloz ve maltoza oksidatif yoldan etkili olan bakteri, katalaz, lipaz, esteraz, musinaz ve hyaluronidaz gibi enzimlere sahiptir(49).

*S. maltophilia*, sıklıkla erişkinlerin orofarinkslerinden ve balgamlarından izole edilebildiği gibi içinde yaşadığımız birçok ortamdan da izole edilebilir. Bu bakterinin neden olduğu klinik tablolar içerisinde en sık üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonları dikkat çekmektedir. Yapılan benzer çalışmada özellikle menenjitli hastaların serebrospinal sıvılarından, bacak ülserleri ve yanak mukozası lezyonlarından da izole edilmiştir(46,49).

*S. maltophilia* bazı kaynaklarda fırsatçı psödomonalar arasında ele alınıp incelenmekte ve esas olarak hastane ortamlarında infeksiyonlara yol açtıkları gerekçesi ile nozokomiyal bir patojen olarak kabul edilmektedir(50). *S.maltophilia*, periton dializi almakta olan hastalarda meydana gelen peritonitlerde de etken olarak izole edilebilmektedir(51). Sadece insanlarda değil hayvanlarda da hayatı tehdit eden infeksiyonlar oluşturmaktadır. *S.maltophilia* suşlarının neden olduğu nozokomiyal infeksiyonlardan bakteriyemilerde mortalite oranı %26,7 olarak verilmekte olup, bu oran diğer fırsatçı mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen bakteriyemilerde gözlenen mortalite oranlarına yakındır(52). Nozokomiyal infeksiyonlarda *S.maltophilia* suşlarının etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma da, Marmara depremi sonrası İstanbul’da yapılmış ve % 4,2 oranında izole edilmiştir(53).

*S. maltophilia* birçok antibiyotiğe dirençli olmasına rağmen, direnç mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Beta laktam antibiyotiklere karşı dirençten öncelikle L1 ve L2 isimli iki adet kromozomal enzim sorumlu tutulmaktadır. L1 çinko bağımlı bir metallo beta laktamazdır, beta laktamaz inhibitörlerine dirençlidir, aztreonamı yıkmaz ve hemen hemen bütün izolatlar tarafından salgılanmaktadır. L2 ise özellikle sefalosporinaz aktivitesi gösterir, bir serin proteazdır, beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olur (54,55). Beta laktam antibiyotiklere direnç gelişiminde hücre zarından azalmış geçişinde rolü olabilir (56).

Aminoglikozitlere direnç gelişiminde özellikle hücre zarının azalmış geçirgenliği sorumludur. (56). Bunun hücre zarındaki liposakkaritin fosfat konsantrasyonunu değiştirerek yaptığı düşünülmektedir (57).

Florokinolonlara direnç gelişiminde dış membran proteinlerindeki değişimler ve son yıllarda ortaya konan değişik çoklu ilaç direncine neden olan eflüks pompa sistemleri sorumludur. *P. aeruginosa*’daki MexABOprM eflüks pompa sisteminin homologu *S.*

*maltophilia* izolatlarında da gösterilmiş ve florokinolonların yanı sıra beta laktamlara ve aminoglikozitlere de gelişen dirençten sorumlu olduğu saptanmıştır (56,58).

### 2.1.4.3. *Acinetobacter*

Üremelerinin sabit olduğu dönemde yuvarlak görünen hareketsiz basillerdir. İlk izolasyonlarında ve taze kültürlerinde kokobasil olup, subkültürlerinde çomak şeklinde gözüktürler. Tüm türleri 30-35 0C'de ürer. Oksidaz(-), katalaz(+), aerop bakterilerdir. Her türlü besiyerinde ürerler ve laktoza etki göstermediklerinden dolayı MacConkey besiyerinde Enterobacteriaceae'ler ile karıştırılabilirler. TSI besiyerlerinde dip kısımda ürememe özellikleri ayırıcıdır.(59,60)

Doğada yaygındırlar, insanlarda deri florasından izole edilebilirler. Bazen fırsatçı patojen olarak infeksiyon yaparlar. Genitoüriner sistem infeksiyonları cerrahi operasyon sonrası gelişebilen menenjit, solunum sistemi infeksiyonları yumuşak doku infeksiyonları *Acinetobacter*'in neden olduğu bazı infeksiyonlardandır(60)

*Acinetobacter* türleri içerisinde hastane enfeksiyonları açısından en önemli yere *A. baumannii* sahiptir. *A. baumannii* yoğun bakım hastalarında birçok enfeksiyona neden olmakla beraber neden olduğu en önemli hastalık nozokomial pnömonidir (61). Yanık yarası enfeksiyonlarında giderek artan sıklıkta bildirilmeye başlanmış ve bazı merkezlerde yanıktan ikinci günden sonra en sık enfeksiyona neden olan bakteri konumundadır (62). *A. baumannii* pnömonisi, mekanik ventilasyon, yoğun bakımda takip edilme ve önceden geniş spektrumlu antibiyotik (3. kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemler) kullanımı gibi risk faktörleri olan hastalarda ortaya çıkar (63).

*Acinetobacter* suşlarında beta laktam direnci başlıca kromozomal veya plazmid kaynaklı beta laktamaz üretimi sonucu gelişir. Bununla beraber dış membran geçirgenliğinde azalma ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik diğer etkili mekanizmalardır.

Kromozomal Amp-C sefalosporinaz üretimi beta laktamlara dirençte önemli bir rol oynar. Plazmid kaynaklı beta laktamaz üretimine örnek olarak; TEM-1, TEM-2, OXA-21 ve OXA-37 ile PER-1, VEB-1 gibi GSBL enzimleri sayılabilir. Bu enzimler karbapenemleri parçalayamaz. Ancak yine plazmid kaynaklı dirençte giderek artan öneme sahip metallo beta laktamazlar karbapenemaz aktiviteleri ile dikkat çekmektedir. Yine OXA grubundan D sınıfı bazı enzimlerin de karbapenem direncine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (64,65). Dış

kaynaklı (örneğin plazmid kaynaklı) direnç genlerinin bakteri tarafından alınması antibiyotiklerin seçici baskısına bağlıdır. *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde, hastane ortamında sürekli antibiyotik baskısına maruz kalmaları sonucu GSBL sıklığı son derece yaygındır (66).

Aminoglikozitlere karşı *Acinetobacter* türlerindeki başlıca direnç mekanizması enzimatik olarak antibiyotiğin hidroksil veya amino gruplarının değiştirilmesidir. Bu enzimler aminoglikozit sınıfındaki tüm antibiyotikleri, amikasin dahil, inaktive eder. Diğer direnç mekanizmaları arasında ribozomal hedef proteininin değişimi, hücre içine taşımada azalma ve eflüks pompa sistemi sayılabilir (67).

*Acinetobacter* türleri 1988 yılına kadar florokinolonlara aminoglikozitlerden ve geniş spektrumlu sefalosporinlerden daha duyarlı iken, hızlı direnç gelişimi nedeni ile kinolonlar günümüzde etkinliklerini yitirmişlerdir (61). DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerindeki kromozomal mutasyonlar florokinolonların bu bölgelere etkinliğini ortadan kaldırmaktadır. Aynı zamanda ilacın hücre içine alım ve eflüks pompa sistemi de direnç gelişiminde rol oynayan diğer mekanizmalardır. Penisilinlerin, sefalosporinlerin ve aminoglikozitlerin *A. baumannii* enfeksiyonlarında etkinliği çok azdır ya da hiç etkinliği yoktur (61).

#### **2.1.4.4. *Burkholderia cepacia***

*Burkholderia cepacia* aerobik, hareketli, glukozu fermente etmeyen, sporsuz Gram negatif çomaktır(68,69). *B.cepacia* kompleksi olarak en az 9 farklı genomik tür tanımlanmıştır ve bunlar genellikle insan veya hayvan patojeni olarak bilinmektedir(70). Bu bakteriler su, toprak, sebze ve meyveler gibi doğal çevrede yaşayabilmekte, ayrıca besinsel çok yönlülüğü nedeniyle kontamine toprakların temizlenmesinde de olumlu etkileri olmaktadır(71,68). Fırsatçı insan patojeni olarak bilinen *B.cepacia*, bakteriyemi, septik artrit ve özellikle kistik fibrozlu hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır(72,73). Hastane ortamından izole edilen *B.cepacia* kompleksinin % 20'sinin klinik izolatlarla genetik olarak ilişkili olduğu bildirilmektedir(74). Bu nedenle nozokomiyal patojen olarak da öneme sahip olan *B.cepacia* kompleksi ile kontamine musluk suları, nebulizatörler, enteral beslenme amacıyla kullanılan kaplar ve diğer kontamine hastane ekipmanları kaynak oluşturarak hastane salgınlarına neden olabileceği vurgulanmaktadır(68,75). *B.cepacia* kompleksi, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda % 83'e varan



mortaliteye neden olmaktadır(76). Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde hastane kaynaklı salgınlara neden olduğu bilinmektedir(77,68).

Doğal olarak pek çok antibiyotiğe intrensek direnç gösterir. Karbapenem, sefalosporinler gibi beta-laktamlara (iki indüklenebilir ve bir çinko bağımlı beta-laktamaz) ve aminoglikozitlere (permeabilite) karşı doğal dirençlidir. Tedavi esnasında kullanılan antimikrobik maddelere direnç gelişebilir. Aktif pompa sistemi (Sme pompalar) ve geçirgenlik değişimi nedeniyle direnç kazanabilir. Dış membran proteinlerindeki mutasyonel değişiklikler aminoglikozit ve florokinolonlara karşı direnç sağlar(78,79,80,81). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kotrimoksazol dışında denenen diğer antibiyotiklere % 60 üzerinde direnç saptanmıştır(82).

#### **2.1.4.5. *Sphingomonas paucimobilis***

*Sphingomonas paucimobilis* sarı pigment oluşturan, aerobik, non-fermentatif, spor oluşturmeyen oksidaz ve katalaz pozitif Gram negatif bir çomaktır. Toprakta ve suda bulunur. Eskiden *Pseudomonas* grubunda yer alan bu bakteri nadiren hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlara neden olur. Literatürde distile sular, hemodiyaliz sıvıları, steril ilaç solusyonları gibi kontamine solüsyonların neden olduğu infeksiyonlar bildirilmiştir. Özellikle hastane su sisteminin kolonizasyonu ile ilişkilendirilen bu bakterinin hematoloji ve onkoloji ünitelerinde immunsupresif hastalarda salgınlara yol açtığı rapor edilmiştir(83). *S.paucimobilis* sıklıkla immunsupresyon, malignite, diyabet gibi ek hastalığı olan kişilerde olabileceği gibi sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir(84).

*S.paucimobilis* virulansı düşük bir bakteridir ve literatür incelendiğinde bu bakterinin etken olduğu mortalite ile seyreden bir infeksiyon bildirilmemiştir(85). *S.paucimobilis* tetrasiklin, kloramfenikol, kotrimoksazol, karbapenem ve aminoglikozitlere genellikle duyarlıdır(85).

#### **2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL)**

Beta-laktam antibiyotiklere karşı Gram negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır. Gram negatif organizmalarda beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direncin en önemli mekanizması beta-laktamaz üretimidir(132-134). Beta-laktamaz enzimleri beta-laktam grubu antibiyotikleri parçalayarak inaktif hale

getirirler(134,135). Ancak sefotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi geniş spektrumlu beta-laktam ajanlara karşı aynı etkiyi göstermezler(136).

Beta-laktamazlar arasında yaygın olanlar TEM-1 ve SHV-1 enzimleridir. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki spesifik nokta mutasyonları sonucu oluşan geniş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) oksimino-sefalosporinleri (sefotaksim, sefpodoksim ve seftazidim gibi) ve aztreonamları da inaktif hale getirebilirler(135,136). GSBL'ler yoluyla mikrobiyal direnç ilk kez 1980'de Avrupa ve daha sonra ABD'de 3. kuşak sefalosporinlerin klinikte kullanılmaya başlamasından sonra bildirilmiştir. Bazı bakteriler GSBL'yi plazmidler ile de aktarabilirler; bu nedenle infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması zorunlu hale gelmektedir(135).

GSBL üreten suşlar in-vitro deneylerde beta-laktam antibiyotiklere karşı duyarlı saptansa da klinikte bu ilaçlarla tedaviye dirençli olabilirler. Bu nedenle GSBL üreten suşların tüm geniş spektrumlu penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli olarak rapor edilmeleri gerektiği bildirilmiştir(138).

Tanıda GSBL direncini saptamadaki eksiklik tedaviyi olumsuz etkileyebilir ve GSBL üreten organizmaların kontrolsüz yayılımına neden olabilir. GSBL pozitifliğine en fazla *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında rastlanılmaktadır(134,137). GSBL pozitifliğine neden olan suşların tespitinde çift disk sinerji testi, E test, üç boyutlu test ve otomatize sistemler kullanılmaktadır(133,134).

### **2.3. Kan Kültürü Alma Prosedürü**

Her kliniğin kontaminasyon oranını en aza indirmek için, uygun biçimde ve doğru zamanda kan kültürü alınması ile ilgili politika ve prosedürlere ihtiyacı vardır. Kan kültürü alınmadan önce deri temizliğinin iyi yapılmaması kontaminasyonun en sık nedenidir (86,87). Kan kültürlerinde en fazla üreyen kontaminantlar insanın doğal mikrobiyal florasında bulunan mikroorganizmalardır ve kan kültür kontaminasyon oranını azaltmada en önemli faktör dikkatli deri temizliğidir (87). Yetersiz deri antiseptisi ile ilişkili olarak kan kültür kontaminasyonundan sorumlu primer organizmalar, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium* spp, *Bacillus anthracis* dışındaki *Bacillus* spp, *Micrococcus* spp. ve viridans streptokoklardır (7-9).

Kan tıbbi teknolojistler, eğitilmiş flebotomistler, hemşireler ve diğer sağlık personeli tarafından alınmalıdır. Kan kültürü alınırken steril eldiven giyilmelidir. Kan alınırken ilk girişim başarısız olmuşsa yeni bir enjektör kullanılmalıdır. Kan periferik venlerden venöz ponksiyon yoluyla alınabilir. Venöz ponksiyondan önce, kan kültür şişesinin kauçuk başlığı %70 alkolle dezenfekte edilmelidir. İyot kauçuğun yapısını bozacağından tercih edilmemelidir. Venöz ponksiyon için uygun bölge seçildikten sonra, turnike uygulanmalı ve ven palpe edilmeli, %70'lik isopropyl alkol/etil alkolle deri temizlenmeli, kurduktan sonra merkezden periferik doğru %10'luk povidon iyot veya %1-2'lik tendüriyot, uygulanmalıdır (87,90,91,92).

İyotun antiseptik özelliği zamana bağımlı olduğundan etkili dezenfeksiyon yapıldığından emin olmak için venöz ponksiyondan önce kuruyana kadar beklenilmelidir (yaklaşık bir dakika). Maksimum antibakteriyel etki için iyodofor veya iodin 1.5-2 dakika deri üzerinde kalmalıdır(86,90,91). Kan alan sağlık personeli genelde kan alırken acele ettiği için antiseptikle temas süresini gözardı etmekte ve beklemeden kanı almaktadır (89). Kanı alan kişi dezenfeksiyondan sonra steril eldiven giymemişse tekrar cildi palpe etmemelidir. Kan birçok değişik yolla alınabilir. Tercih edilen yöntem fazla volüm alan enjektörlerle kan almaktır. Birçok flebotomist enjektörle birlikte kelebek kullanmayı tercih etmektedir. Fakat bu yöntem pıhtılaşmayı artırmaktadır. Kan kültür şişelerine direkt kan alımı önerilmemektedir, çünkü kan kültür şişelerindeki vakum önerilen kan volümünden daha fazlasının kan kültür şişesine aspire edilmesine neden olur. İstenilen miktarda kan alındıktan sonra iğne damardan çekilmeli, şişe veya transport tüpüne inoküle edilmelidir. Eğer ikincisi kullanılmışsa bu tüpler laboratuvara en kısa zamanda ulaştırılmalıdır. Pıhtılaşmayı önlemek için inoküle edilen şişeler birkaç dakika yavaşça çalkalanmalıdır. Kan alma işlemi bittikten sonra iyot artıklarından irritasyon oluşmaması için hastanın derisi %70 alkol ile temizlenmelidir(86,90,91).

Diğer tüm örneklerde olduğu gibi laboratuvar istem kâğıdına hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, bölümü, istenen test, istek yapan doktorun adı-soyadı, örneğin alındığı tarih ve saat, protokol numarası, örneğin nereden alındığı, kataterden alınıp alınmadığı yazılıp, hemen laboratuvara ulaştırılmalıdır. Şişenin dışarıda bekleme süresi ne kadar uzarsa bakteri izolasyon şansı o kadar azalmaktadır, maksimum 4 saate kadar oda derecesinde bekleyebilir. Kan kültürleri buzdolabına konulmamalıdır (91).

## **Kültür İçin Kan Volümü**

Hem erişkinlerde hem de pediatrik hastalarda mikroorganizmanın saptanmasında yeterli kan volümü olması önemlidir. Erişkinlerde bakteriyemik epizod sırasında kan kültüründeki mikroorganizmaların sayısı genellikle düşüktür (<1-10 cfu/ml) (86). Erişkinler için her ilave bir mililitre kan alınması mikroorganizma saptanmasını %3 artırmaktadır. Otörlerin çoğu kan kültürlerinin her bir seti için 10-30 ml kan alınmasını tavsiye etmektedirler. Bununla birlikte maksimum sonuç için en az 20-30 ml kan alınması önerilmektedir(86,90,91,93). Pediatrik hastalarda kanın her mililitresinde daha fazla miktarda mikroorganizma vardır (sıklıkla >1000 cfu/ml), bu nedenle kültür için daha az kan volümü gereklidir (86,90). Bir yaşına kadar olan bebekler için en az 1 ml, bebekler için 2-3 ml ve çocuklar için 3-5 ml kan alınmalıdır (86,91).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Laboratuarda Kullanılan Gereç ve Malzemeler**

##### **Gereçler:**

1. Petri kabı 10 mm, tek kullanımlık
2. Öze ve öze ucu (igne ve 10 µl kalibre)
3. Pamuklu eküvyon
4. Etüv
5. Otoklav
6. Pastör fırını
7. Balon joje, 100 ml, 1000 ml
8. Tartı, 1/1000 gr
9. Mikropipet ve steril pipet uçları, 1-10 µl, 5-100 µl, 100-1000 µl.
10. Çok uçlu mikropipet 50-200 µl.
11. Pipet ucu, DNaz, RNaz içermeyen steril, 0-10 µl, 10-100 µl
12. Cam tüp, 120X10 mm
13. Cetvel
14. Pens
15. Vorteks cihazı
16. McFarland ölçüm cihazı
17. Derin dondurucu, -20 °C
18. Ependorf saklama godeleri
19. Bactec 9120
20. Mikroskop
21. VITEK 2 Compact (bio-Merieux Faransa)
22. Lam, lamel
23. API 20 NE (bio-Merieux Faransa)
24. E-test (AB Biodisk İsveç) şeritleri

### **3.2. Kullanılan Besiyerleri**

1. Mueller Hinton Agar besiyeri
2. EMB Agar
3. Kanlı Agar
4. SS Agar
5. TSI besiyeri
6. İndol besiyeri
7. Üreaz besiyer
8. Sitrat besiyeri
9. Hareket Besiyeri
10. Metil red besiyeri
11. Gliserollü Brain Hearth Agar (saklama besiyeri)

### **3.3. Test Edilen Antibiyotikler**

1. İmipenem (IPM)
2. Meropenem (MEM)
3. Siprofloksasin (CIP)
4. Levofloksasin (LEV)
5. Tobramisin (TOB)
6. Amikasin (AK)
7. Gentamisin (CN)
8. Seftazidim (CAZ)
9. Seftriakson (CRO)
10. Piperacillin/Tazobactam (PTZ)
11. Cefoperazone/Sulbactam (CPZ/SUL)
12. Cefepime (FEP)
14. Tigecycline (TGC)
15. Tetracycline (TE)
16. Colistin (CL)
17. Ticarcillin (TK)

18. Piperacillin (PIP)
19. Trimethoprim/Sulfamethox (SXT)
20. Cefoxitin (FOX)
21. Ampicillin-Clavulanic asit(AMC)
22. Aztreonam(ATM)
23. Ampicillin(AM)

### **3.4. Yöntem**

Nisan 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yatan hastalardan alınan kan kültürleri çalışıldı. Çalışmaya alınma kriterleri; Yatan hasta olması, kanlı agar ve EMB gibi besiyerlerinde kolay üreyebilmesi, Gram negatif olması ve izolatin kolonizasyon, kontaminasyon veya tekrarlayan hasta olmaması olarak belirlendi.

- Kliniklerden gelen kan kültür şişeleri [BACTEC™ PLUS+ Aerobic/F ve BACTEC™ PED<sub>S</sub> PLUS/F kan kültür şişeleri (aerobic ve pediatrik şişeler )] BACTEC 9120 otomatize sisteme yerleştirildi.
- Pozitif sinyal veren şişeler cihazdan alındıktan sonra Kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerlerine ekildi.
- Tüm besiyerleri etüvde 37°C’de 18-24 saat bekletildikten sonra değerlendirildi.
- Koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelendi.
- Gram boyası yapıldı.
- Vitek 2 cihazı ile bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı yapıldıktan sonra -20 °C de saklandı.
- Daha sonra saklanan izolatalar Harran Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarında konvansiyonel yöntemlerle çalışıldı.

#### **3.4.1.Vitek 2 Cihazı ile Gram Negatif Bakterilerin İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılığı**

- Dispenser’den 3.0 ml tuzlu su tüplere aktarıldı.

- Taze plaklardan (besiyeri) benzer koloniler seçilerek ID (İdentification)) tüplerinde süspanse edildi.
  - ID tüpleri vorteks ile karıştırılarak Mcfarland cihazına bırakıldı.
  - Süspanse edilen ID tüpünün Mcfarland 0,5-0,63 göre ayarlananlar kasete yerleştirildi.
  - ID tüpünden AST (Antibiyotik Sensitivity Test) tüpüne 145 µl pipetlendi.
  - ID ve AST kartları hazırlanan tüplere yerleştirilerek, kaset üretici firma talimatları doğrultusunda Vitek 2 Compact (*Biomerieux fransa*) cihazında Gram Negative ID panel ile identifiye edildi ve AST N090 panel ile antibiyotik duyarlılıkları test edildi.
- Daha sonra Vitek 2 cihazı yazılımı kullanılarak CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun antibiyotik duyarlılık sonuçları farklı opsiyon seçenekleriyle kaydedildi. Bu veriler SPSS Statistics 17.0 programına aktarıldı ve istatistiki olarak değerlendirildi.

### **3.4.2. Konvansiyonel Yöntemler**

#### **3.4.2.1. Mikroorganizmaların Tanımlanması:**

-20 °C de saklanan izolatlar uygun koşullarda Harran Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarına götürüldü. Kanlı ve EMB besiyerlerine ekildi ve etüvde 37°C'de 18-24 saat bekletildi. Belirtilen sürelerde üreme olan besiyerlerindeki kolonilerden gram boyama, oksidaz testi, antibiyogram için pasaj ve konvansiyonel biyoşimik testler için besiyerlerine (TSI, üre, metil red, indol, hareket ve sitrat) ekim yapıldı ve *Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler bu biyoşimik testlerle adları ve türleri belirlendi. Gram boyamada gram negatif basil ve kok (bazı Acinetobacter türleri) morfolojisi gösteren, TSI besiyerinde dipte ve yatık alanda asit oluşumu (sarı renk) gözlenmeyen bütün izolatlar olası gram negatif non-fermentatif bakteri olarak değerlendirildi. Bu izolatlar API 20 NE (bio-Merieux france) identifikasyon sistemleri kullanılarak adları ve türleri doğrulandı.

#### **3.4.2.2. Mikroorganizmaların Antibiyotik Direncinin Saptanması**

##### **Kirby-Bauer Disk Difüzyon Testi**

Antibiyotik duyarlılığı test edilecek bakterinin kanlı agardaki 24 saatlik kolonileri salin solüsyonu içinde 0,5 McFarland Bulanıklığına ayarlandı. Steril pamuklu eküvyon



kullanılarak hazırlanmış olan Mueller-Hinton agar yüzeyine antibiyogram ekimi yapıldı. Ekim işlemi biten petri kabı kapağı üstte olacak şekilde fazla nemi emmesi için 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Antibiyotik diskleri belirli aralıklarla ve petri basına en fazla 10 disk olacak şekilde yerleştirildi. 37°C’ de 18 saat inkübasyondan sonra oluşan zon çapları ölçülerek değerlendirildi.

### **E-testi**

GSBL pozitif saptanan etkenlerde doğrulama amacıyla E-test yöntemiyle MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri araştırıldı. Ticari olarak hazırlanmış ve tek stripin bir tarafına sefotaksim diğer tarafına sefotaksim-klavulanik asit (CT/CTL) emdirilmiş olan E-test (AB Biodisk, İsvec) şeritleri kullanıldı. 18-24 saatlik kanlı agardaki bakteri kolonileri steril salin solüsyonu içinde homojen karıştırılarak yapılan antibiyotik konsantrasyonunda, bulanıklık 0,5 McFarland olacak şekilde süspanse edildi. Daha sonra oda ısısındaki Mueller Hinton agar besiyerine pamuklu eküvyon yardımı ile disk difüzyon duyarlılık testinde olduğu gibi ekildi. E-testi rakamları üste gelecek şekilde plağın ortasına steril bir şekilde bırakıldı. 37°C’ de 16-20 saat inkübasyondan sonra plaklardaki inhibisyon zonları değerlendirildi. Sefotaksim MİK değerinin, sefotaksim/klavulanik asit MİK değerinden en az 8 kat fazla olması GSBL pozitif, aksi ise GSBL negatif kabul edildi.

### **3.5. VITEK 2 Otomatize Sistem**

VITEK 2 sistemi’nde organizmaların identifikasyonu için biyokimyasal test ve seçici besiyerlerini mikrolitre oranlarında içeren çok küçük özel plastik kartlar tasarlanmıştır. VITEK 2 (*bioMèrieux Fransa*) otomasyonu, başlangıç inokulum dilüsyonu, dansite değişimi, ve kart doldurma ve kart belirleme işlemlerini içeren örnek işlemini içermektedir. VITEK 2 kartları 64 kuyucuktan oluşmaktadır. Bu kartlar barkodlama sistemi ile seviyelendirilmiş ve cihaza girmeden önce kartları alıp tanımlayan “smart taşıyıcı” bilgisayar çipi kullanılmaktadır. Cihaz otomatik olarak kartlarını dolun yerinden okuyucu-inkübatöre taşır ve testin sonunda bir kutuya atmaktadır. VITEK 2 bir defada toplam 60 tane duyarlılık veya identifikasyon kartını uygulamaktadır(94).

#### 4. BULGULAR

Çalışmada 23 (%22,7) *Klebsiella spp.*, 21 (%20,8) *Acinetobacter spp.*, 15 (%14,8) *Salmonella spp.*, 14 (%13,9) *E. coli*, 8 (%7,9) *Enterobacter spp.*, 6 (%5,9) *Sphingomonas spp.*, 4 (%4) *Pseudomonas spp.*, 3 (%3) *Serratia spp.*, 3 (%3) *Burkholderia spp.*, 2 *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 *Proteus mirabilis* ve 1 *Pantoea agglomerans* suşu olmak üzere toplam 101 suş incelendi. Bu bakterilerin kliniklere göre dağılımları ve diğer demografik bilgileri Tablo 4. 1. ve 4. 2. de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Bakterilerin kliniklere göre dağılımı

KLİNİKLER	PYB	GYB	HEM	PED	İNT	YD	BÇ	ACİL	ONK.	TOPLAM
<b>BAKTERİLER</b>										
<i>Klebsiella spp.</i>	4	3	1	8	1	4	1	0	1	<b>23</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>	13	0	0	3	2	1	1	1	0	<b>21</b>
<i>Salmonella spp.</i>	0	0	2	3	3	0	7	0	0	<b>15</b>
<i>E.coli</i>	4	2	0	3	2	3	0	0	0	<b>14</b>
<i>Serratia spp.</i>	1	0	0	0	0	2	0	0	0	<b>3</b>
<i>E. cloacae</i>	1	0	0	1	1	4	1	0	0	<b>8</b>
<i>S. paucimobilis</i>	0	0	0	1	0	3	2	0	0	<b>6</b>
<i>Burkholderia spp.</i>	0	0	0	2	1	0	0	0	0	<b>3</b>
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	0	0	0	1	0	0	0	1	<b>4</b>
<i>S. maltophilia</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	<b>2</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
<i>Pantoea agglomerans</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>1</b>
<b>TOPLAM (n / %)</b>	<b>26/25,8</b>	<b>7/6,9</b>	<b>3/2,9</b>	<b>21/20,8</b>	<b>11/10,9</b>	<b>18/17,9</b>	<b>12/11,8</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>101/100</b>

**PYB:** Prematüre Yoğun Bakım, **GYB:** Genel Yoğun Bakım, **HEM:** Hematoloji, **PED:** Pediatri, **İNT:** İntaniye, **YD:** Yenidoğan, **BÇ:** Büyük Çocuk, **ONK:** Onkoloji, **T:** Toplam

Çalışmamızda, izolatların 26 (%25,8) tanesi PYB ünitesinden, 21 (%20,8) tanesi pediatri kliniklerinden, 18 (%17,9) tanesi YD servisinden, 12 (%11,8) tanesi Büyük Çocuk servisinden, 11 (10,9) tanesi intaniye servisinden, 7 (%6,) tanesi GYB ünitesinden, 3 (%2,9) tanesi HEM servisinden, 2 (%2) tanesi ONK servisinden, 1 tanesi Acil servisinden elde edilmiştir.

Tablo 4. 2. Bakterilerin yaş/cinsiyet özelliklerine göre dağılımı

BAKTERİ	YAŞ/CİNSİYET								Toplam/ (%)
	0-3 Aylık		4-60 Aylık		5-10 Yaş		11-18 Yaş		
	K	E	K	E	K	E	K	E	
<i>Klebsiella spp.</i>	3	10	3	5	1	-	1	-	23 / 22,7
<i>Acinetobacter spp.</i>	4	12	2	3	-	-	-	-	21 / 20,8
<i>Salmonella spp.</i>	-	-	-	3	2	3	4	3	15 / 14,8
<i>E.coli</i>	2	5	4	3	-	-	-	-	14 / 13,9
<i>Serratia spp.</i>	-	2	-	1	-	-	-	-	3 / 3
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	5	-	2	1	-	-	-	8 / 7,9
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	2	-	1	1	1	-	-	6 / 5,9
<i>Burkholderia spp.</i>	-	-	-	3	-	-	-	-	3 / 3
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	1	-	1	-	-	-	1	4 / 4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	2 / 2
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	1 / 1
<i>Pantoea agglomerans</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	1 / 1
<b>TOPLAM (n / %)</b>	12	39	9	23	5	4	5	4	101 / 100

Kan kültürü alınan hastalarımızın 12'si (%11,9) kız, 39'u (%38,6) erkek olmak üzere toplam 51 (%50,5) tanesi 0-3 aylık, 9'u(%8,9) kız 23'ü(%22,8) erkek olmak üzere toplam 32'si (%31,7) 4-60 aylık, 5'i (%4,9) kız, 4'ü (%4) erkek olmak üzere toplam 9'u (%8,9) 5-10 yaş grubunda, 5'i (%4,9) kız, 4'ü (%4) erkek olmak üzere toplam 9'u (%8,9) da 11-18 yaş grubunda yer almaktadır.

İncelenen 23 *Klebsiella spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. *Klebsiella spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>TK</b>	0	0	0	0	23	100*	23	100
<b>PIP</b>	0	0	0	0	23	100*	23	100
<b>SXT</b>	16	69,6	0	0	7	30,4	23	100
<b>CL</b>	23	100	0	0	0	0	23	100
<b>TGC</b>	23	100	0	0	0	0	23	100
<b>TE</b>	21	91,3	0	0	2	8,7	23	100
<b>LEV</b>	22	95,7	0	0	1	4,3	23	100
<b>CIP</b>	22	95,7	0	0	1	4,3	23	100
<b>TOB</b>	18	78,3	1	4,3	4	17,4	23	100
<b>CN</b>	19	82,6	0	0	4	17,4	23	100
<b>AK</b>	20	87	3	13	0	0	23	100
<b>MEM</b>	23	100	0	0	0	0	23	100
<b>IPN</b>	23	100	0	0	0	0	23	100
<b>FEP</b>	10	43,5	0	0	13	56,5	23	100
<b>CPZ/SUL</b>	18	78,3	1	4,3	4	17,4	23	100
<b>CRO</b>	10	43,5	0	0	13	56,5	23	100
<b>CAZ</b>	10	47,8	0	0	13	56,5	23	100
<b>PTZ</b>	16	69,6	2	8,7	5	21,7	23	100
<b>SAM</b>	11	47,8	3	13	9	39,2	23	100

\* : Doğal dirençlidir.

( **n**: Suş sayısı, **S**: Duyarlı, **I**: Orta duyarlı, **R**: Dirençli, **TK**: Ticarcillin, **PIP**: Piperacillin, **SXT**: Sulphamethox-Trimethoprim, **CL**: Colistin, **TGC**: Tigecycline, **TE**: Tetracycline, **LEV**: Levofloxacin, **CIP**: Ciprofloxacin, **TOB**: Tobramycin, **CN**: Gentamicin, **AK**: Amikacin, **MEM**: Meropenem, **IPN**: Imipenem, **FEP**: Cefepime, **CPZ/SUL**: Cefoperazone/Sulbactam, **CRO**: Ceftriaxone, **CAZ**: Ceftazidime, **PTZ**: Piperacillin-Tazobactam, **SAM**: Ampicillin-Sulbactam).

*Klebsiella spp.* suşlarının yukarıdaki tabloda verilen antibiyotiklere olan duyarlılıkları incelendiğinde doğal dirençli olduğu (%100) TK ve PIP dışında en çok %56,5 oranında FEP, CRO ve CAZ'a direnç gelişmiştir. CL, TGC, AK, MEM, IPN'ye ise direnç gelişmemiştir.

İncelenen 23 *Klebsiella* spp. suşlarının 13'ü ESBL pozitif bulunmuştur. ESBL pozitif saptanan *Klebsiella* spp. suşları ve ESBL negatif olan *Klebsiella* spp. suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları sırayla Tablo 4. 4. ve Tablo 4. 5. de gösterilmiştir.

Tablo 4. 4. GSBL pozitif *Klebsiella* spp. suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>TK</b>	0	0	0	0	13	100 *	13	100
<b>PİP</b>	0	0	0	0	13	100*	13	100
<b>SXT</b>	6	46,2	0	0	7	53,8	13	100
<b>CL</b>	13	100	0	0	0	0	13	100
<b>TGC</b>	13	100	0	0	0	0	13	100
<b>TE</b>	11	84,6	0	0	2	15,4	13	100
<b>LEV</b>	11	84,6	0	0	2	15,4	13	100
<b>CIP</b>	11	84,6	0	0	2	15,4	13	100
<b>TOB</b>	8	61,5	1	7,7	4	30,8	13	100
<b>GN</b>	9	69,2	0	0	4	30,8	13	100
<b>AK</b>	10	76,9	3	23,1	0	0	13	100
<b>MEM</b>	13	100	0	0	0	0	13	100
<b>İPN</b>	13	100	0	0	0	0	13	100
<b>FEP</b>	0	0	0	0	13	100	13	100
<b>CPZ/SUL</b>	9	69,2	2	15,4	2	15,4	13	100
<b>CRO</b>	0	0	0	0	13	100	13	100
<b>CAZ</b>	0	0	0	0	13	100	13	100
<b>PTZ</b>	7	53,8	1	7,7	5	38,5	13	100
<b>SAM</b>	3	23,1	2	15,4	8	61,5	13	100

\* : Doğal dirençlidir.

Tablo 4.5. GSBL negatif *Klebsiella spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	0	0	0	0	10	100*	10	100
PIP	0	0	0	0	10	100*	10	100
SXT	10	100	0	0	0	0	10	100
CL	10	100	0	0	0	0	10	100
TGC	10	100	0	0	0	0	10	100
TE	10	100	0	0	0	0	10	100
LEV	10	100	0	0	0	0	10	100
CIP	10	100	0	0	0	0	10	100
TOB	10	100	0	0	0	0	10	100
GN	10	100	0	0	0	0	10	100
AK	10	100	0	0	0	0	10	100
MEM	10	100	0	0	0	0	10	100
IPN	10	100	0	0	0	0	10	100
FEP	10	100	0	0	0	0	10	100
CPZ/SUL	10	100	0	0	0	0	10	100
CRO	10	100	0	0	0	0	10	100
CAZ	10	100	0	0	0	0	10	100
PTZ	9	90	1	10	0	0	10	100
SAM	8	80	1	10	1	10	10	100

\* : Doğal dirençlidir.

GSBL pozitif ve GSBL negatif *Klebsiella spp.* suşlarının yukarıdaki tablolarda verilen antibiyotiklere olan direnç paternleri incelendiğinde GSBL negatif olan *Klebsiella* suşları doğal dirençli oldukları TK ve PIP dışında bütün antibiyotiklere duyarlı oldukları, GSBL pozitif olan *Klebsiella* suşlarının ise en çok %61,5 oranında SAM'a dirençli olmakla beraber diğer antibiyotiklere de dirençli bulunmuştur.

İncelenen 21 *Acinetobacter spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 6. da gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. *Acinetobacter spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	8	38,1	0	0	13	61,9	21	100
PIP	7	33,3	1	4,8	13	61,9	21	100
SXT	9	42,9	0	0	12	57,1	21	100
CL	20	95,2	0	0	1	4,8	21	100
TGC	20	95,2	0	0	1	4,8	21	100
TE	10	47,6	1	4,8	10	47,6	21	100
LEV	9	42,9	7	33,3	5	23,8	21	100
CIP	8	38,1	2	9,5	11	52,4	21	100
TOB	10	47,6	7	33,3	4	19,1	21	100
CN	18	85,7	2	9,5	1	4,8	21	100
AK	19	90,5	0	0	2	9,5	21	100
MEM	10	47,6	0	0	11	52,4	21	100
İPN	10	47,6	0	0	11	52,4	21	100
FEP	8	38,1	0	0	13	61,9	21	100
CPZ/SUL	8	38,1	1	4,8	12	57,1	21	100
CRO	5	23,8	1	4,8	15	71,4	21	100
CAZ	6	28,6	1	4,8	14	66,6	21	100
PTZ	7	33,3	1	4,8	13	61,9	21	100
SAM	10	47,6	1	4,8	10	47,6	21	100

*Acinetobacter spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en dirençli olduğu antibiyotik % 71,4 ile CRO'dur. En az dirençli olduğu antibiyotik ise %4,8 ile CL, TGC, CN görülmektedir.

İncelenen 15 *Salmonella spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 7. de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. *Salmonella spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	13	86,7	0	0	2	13,3	15	100
PIP	13	86,7	0	0	2	13,3	15	100
SXT	15	100	0	0	0	0	15	100
CL	15	100	0	0	0	0	15	100
TGC	15	100	0	0	0	0	15	100
TE	15	100	0	0	0	0	15	100
LEV	0	0	0	0	15	100*	15	100
CIP	0	0	0	0	15	100**	15	100
TOB	15	100	0	0	0	0	15	100
CN	15	100	0	0	0	0	15	100
AK	15	100	0	0	0	0	15	100
MEM	15	100	0	0	0	0	15	100
IPN	15	100	0	0	0	0	15	100
FEP	15	100	0	0	0	0	15	100
CPZ/SUL	15	100	0	0	0	0	15	100
CRO	15	100	0	0	0	0	15	100
CAZ	15	100	0	0	0	0	15	100
PTZ	15	100	0	0	0	0	15	100
SAM	15	100	0	0	0	0	15	100

\*:Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Vitek ile tekrarlandı ve *Salmonella typhi* (8 tane) suşları dışındaki suşlar duyarlı bulunmuştur.

\*\* : Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Vitek ile tekrarlandı ve tüm suşlar duyarlı bulundu.

*Salmonella spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda LEV ve CIP'e %100 dirençli olduğu, 2 (%13,3) suşun TK ve PIP'e dirençli olduğu, geriye kalan tüm suşlarda direnç olmadığı görülmektedir.



İncelenen 14 *E. coli* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 8. de gösterildiği gibidir.

Tablo 4. 8. *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>TK</b>	4	28,6	0	0	10	71,4	14	100
<b>PIP</b>	4	28,6	0	0	10	71,4	14	100
<b>SXT</b>	10	71,4	0	0	4	28,6	14	100
<b>CL</b>	13	92,9	0	0	1	7,1	14	100
<b>TGC</b>	14	100	0	0	0	0	14	100
<b>TE</b>	8	57,1	0	0	6	42,9	14	100
<b>LEV</b>	13	92,9	0	0	1	7,1	14	100
<b>CIP</b>	13	92,9	0	0	1	7,1	14	100
<b>TOB</b>	13	92,9	0	0	1	7,1	14	100
<b>CN</b>	11	78,6	1	7,1	2	14,3	14	100
<b>AK</b>	13	92,9	1	7,1	0	0	14	100
<b>MEM</b>	14	100	0	0	0	0	14	100
<b>IPN</b>	14	100	0	0	0	0	14	100
<b>FEP</b>	6	42,9	0	0	8	57,1	14	100
<b>CPZ/SUL</b>	6	42,9	6	42,9	2	14,2	14	100
<b>CRO</b>	6	42,9	0	0	8	57,1	14	100
<b>CAZ</b>	5	35,7	0	0	9	64,3	14	100
<b>PTZ</b>	11	78,6	0	0	3	21,4	14	100
<b>SAM</b>	6	42,9	0	0	8	57,1	14	100

*E. coli*. suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok % 71,4 ile TK ve PIP'e karşı direnç geliştiği ve onları takiben %64,3 ile CAZ'dır. En az direnç gelişen suşlar ise %7,1 ile LEV, CL, CIP ve TOB karşı olduğu, AK, TGC, MEM ve IPN'ye ise hiç direnç olmadığı görülmektedir.

İncelenen 14 *E. coli*. suşlarının 8'i GSBL pozitif bulunmuştur. GSBL pozitif saptanan *E. coli* suşları ve GSBL negatif olan *E. coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılık oranları sırayla Tablo 4. 9. ve Tablo 4. 10. da gösterilmiştir.

Tablo 4. 9. GSBL pozitif *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>TK</b>	0	0	0	0	8	100	8	100
<b>PIP</b>	0	0	0	0	8	100	8	100
<b>SXT</b>	4	50	0	0	4	50	8	100
<b>CL</b>	8	100	0	0	0	0	8	100
<b>TGC</b>	8	100	0	0	0	0	8	100
<b>TE</b>	4	50	0	0	4	50	8	100
<b>LEV</b>	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
<b>CIP</b>	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
<b>TOB</b>	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
<b>CN</b>	6	75	0	0	2	25	8	100
<b>AK</b>	7	87,5	1	12,5	0	0	8	100
<b>MEM</b>	8	100	0	0	0	0	8	100
<b>İPN</b>	8	100	0	0	0	0	8	100
<b>FEP</b>	0	0	0	0	8	100	8	100
<b>CPZ/SUL</b>	1	12,5	5	62,5	2	25	8	100
<b>CRO</b>	0	0	0	0	8	100	8	100
<b>CAZ</b>	0	0	0	0	8	100	8	100
<b>PTZ</b>	5	62,5	0	0	3	37,5	8	100
<b>SAM</b>	1	12,5	0	0	7	87,5	8	100

GSBL pozitif olan *E. coli* suşlarının yukarıdaki tabloda verilen antibiyotiklere olan duyarlılıkları incelendiğinde en çok TK ve PIP'e %100 oranında dirençli olduğu ve onları takiben %87,5 ile SAM ve %50 ile oranında SXT ve TE dirençli görülmüştür.

Tablo 4. 10. GSBL negatif *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	4	66,7	0	0	2	33,3	6	100
PIP	4	66,7	0	0	2	33,3	6	100
SXT	6	100	0	0	0	0	6	100
CL	5	83,4	0	0	1	16,7	6	100
TGC	6	100	0	0	0	0	6	100
TE	4	66,7	0	0	2	33,3	6	100
LEV	6	100	0	0	0	0	6	100
CIP	6	100	0	0	0	0	6	100
TOB	6	100	0	0	0	0	6	100
GN	5	83,3	1	16,7	0	0	6	100
AK	6	100	0	0	0	0	6	100
MEM	6	100	0	0	0	0	6	100
İPN	6	100	0	0	0	0	6	100
FEP	6	100	0	0	0	0	6	100
CPZ/SUL	5	83,3	1	16,7	0	0	6	100
CRO	6	100	0	0	0	0	6	100
CAZ	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
PTZ	6	100	0	0	0	0	6	100
SAM	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100

GSBL negatif olan *E. coli* suşlarının yukarıdaki tabloda verilen antibiyotiklere olan duyarlılıkları incelendiğinde en çok %33,3 oranında TK, PIP ve TE'ye dirençli bulunmuştur.

İncelenen 8 *Enterobacter cloacae* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 11. de gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. *Enterobacter cloacae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	6	75	0	0	2	25	8	100
PIP	6	75	0	0	2	25	8	100
SXT	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
CL	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
TGC	7	87,5	0	0	1	12,5	8	100
TE	7	87,5	1	12,5	0	0	8	100
LEV	8	100	0	0	0	0	8	100
CIP	8	100	0	0	0	0	8	100
TOB	8	100	0	0	0	0	8	100
CN	8	100	0	0	0	0	8	100
AK	8	100	0	0	0	0	8	100
MEM	8	100	0	0	0	0	8	100
IPN	8	100	0	0	0	0	8	100
FEP	8	100	0	0	0	0	8	100
CPZ/SUL	6	75	0	0	2	25	8	100
CRO	6	75	0	0	2	25	8	100
CAZ	6	75	0	0	2	25	8	100
PTZ	6	75	1	12,5	1	12,5	8	100
SAM	0	0	0	0	8	100*	8	100

\*: Doğal dirençlidir.

*Enterobacter cloacae* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda doğal dirençli olduğu (%100) SAM dışında %25 oranında TK, PIP, CPZ/SUL, CRO ve CAZ'a dirençli olduğu, TE, LEV, CIP, TOB, CN, AK, MEM, IPN ve FEP'e karşı ise direnç olmadığı görülmektedir.

İncelenen 6 *Sphingomonas paucimobilis* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 12. de gösterilmiştir.

Tablo 4. 12. *Sphingomonas paucimobilis* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	5	83,3	1	16,7	0	0	6	100
PIP	6	100	0	0	0	0	6	100
SXT	6	100	0	0	0	0	6	100
CL	2	33,3	0	0	4	66,7	6	100
TGC	6	100	0	0	0	0	6	100
TE	6	100	0	0	0	0	6	100
LEV	4	66,7	2	33,3	0	0	6	100
CIP	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
TOB	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
CN	6	100	0	0	0	0	6	100
AK	6	100	0	0	0	0	6	100
MEM	6	100	0	0	0	0	6	100
IPN	6	100	0	0	0	0	6	100
FEP	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
CPZ/SUL	6	100	0	0	0	0	6	100
CRO	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
CAZ	5	83,3	0	0	1	16,7	6	100
PTZ	6	100	0	0	0	0	6	100
SAM	6	100	0	0	0	0	6	100

*Sphingomonas paucimobilis* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda CL'ye %66,7 oranında dirençli olduğu, TK, PIP, SXT, TGC, TE, LEV, CN, AK, MEM, IPN, CPZ/SUL, PTZ ve SAM'a karşı ise direnç olmadığı görülmektedir.

İncelenen 4 *Pseudomonas spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 13.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 13. *Pseudomonas spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	4	100	0	0	0	0	4	100
PIP	4	100	0	0	0	0	4	100
SXT	1	25	0	0	3	75*	4	100
CL	3	75	0	0	1	25	4	100
TGC	1	25	0	0	3	75	4	100
TE	1	25	0	0	3	75	4	100
LEV	4	100	0	0	0	0	4	100
CIP	4	100	0	0	0	0	4	100
TOB	4	100	0	0	0	0	4	100
CN	3	75	1	25	0	0	4	100
AK	4	100	0	0	0	0	4	100
MEM	4	100	0	0	0	0	4	100
IPN	4	100	0	0	0	0	4	100
FEP	4	100	0	0	0	0	4	100
CPZ/SUL	4	100	0	0	0	0	4	100
CRO	1	25	0	0	3	75*	4	100
CAZ	4	100	0	0	0	0	4	100
PTZ	4	100	0	0	0	0	4	100
SAM	1	25	0	0	3	75*	4	100

\*: Bu antibiyotiklere doğal dirençli olan bakteri *P. aeruginosa*'dır. Duyarlı olan bakteri *P. luteola*'dır.

*Pseudomonas spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda TGC ve TE'ye %75 oranında dirençli olduğu, TK, PIP, LEV, CIP, TOB, CN, AK, MEM, IPN, FEP, CPZ/SUL, CAZ ve PTZ'ye karşı ise direnç olmadığı görülmektedir.

İncelenen 3 *Serratia spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 14. *Serratia spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TK	3	100	0	0	0	0	3	100
PIP	3	100	0	0	0	0	3	100
SXT	3	100	0	0	0	0	3	100
CL	0	0	0	0	3	100*	3	100
TGC	2	66,7	1	33,3	0	0	3	100
TE	3	100	0	0	0	0	3	100
LEV	3	100	0	0	0	0	3	100
CIP	3	100	0	0	0	0	3	100
TOB	3	100	0	0	0	0	3	100
CN	3	100	0	0	0	0	3	100
AK	3	100	0	0	0	0	3	100
MEM	3	100	0	0	0	0	3	100
İPN	3	100	0	0	0	0	3	100
FEP	3	100	0	0	0	0	3	100
CPZ/SUL	3	100	0	0	0	0	3	100
CRO	3	100	0	0	0	0	3	100
CAZ	3	100	0	0	0	0	3	100
PTZ	3	100	0	0	0	0	3	100
SAM	1	33,3	0	0	2	66,7	3	100

\*: Doğal dirençlidir.

*Serratia spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda doğal dirençli (%100) olduğu kolistin dışında, %66,7 oranında SAM'a dirençli olduğu, geriye kalan diğer antibiyotiklere karşı direnç gelişmediği görülmektedir.

İncelenen 3 *Burkholderia spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 15.'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 15. *Burkholderia cepacia* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	N	%	n	%	n	%	n	%
TK	1	100	0	0	0	0	1	100
PIP	1	100	0	0	0	0	1	100
SXT	3	100	0	0	0	0	3	100
CL	0	0	0	0	1	100*	1	100
TGC	1	100	0	0	0	0	1	100
TE	1	100	0	0	0	0	1	100
LEV	1	100	0	0	0	0	1	100
CIP	1	100	0	0	0	0	1	100
TOB	1	100	0	0	0	0	1	100
CN	1	100	0	0	0	0	1	100
AK	1	100	0	0	0	0	1	100
MEM	3	100	0	0	0	0	3	100
İPN	1	100	0	0	0	0	1	100
FEP	1	100	0	0	0	0	1	100
CPZ/SUL	1	100	0	0	0	0	1	100
CRO	1	100	0	0	0	0	1	100
CAZ	2	100	0	0	0	0	2	100
PTZ	1	100	0	0	0	0	1	100
SAM	1	100	0	0	0	0	1	100

\*: Doğal Dirençlidir.

*Burkholderia spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda doğal dirençli olan (%100) kolistin dışında, diğer tüm antibiyotiklere karşı duyarlı görülmüştür.

*Stenotrophomonas maltophilia* suşunun antibiyotik duyarlılığında sadece SXT ve LEV çalışıldı ve her iki antibiyotiğe karşı direnç saptanmadı.

Çalışmamızda 1 tane *Preteus mirabilis* ve 1 tane *Pantoea agglomerans* izole edilmiştir. *Pantoea agglomerans*'ın antibiyotiklere olan duyarlılığını incelediğimizde TK ve CL'ye dirençli olduğu, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu görülmektedir. *Preteus mirabilis* TK, PIP, CL ( kolistine doğal dirençlidir), TGC, TE, TOB, CN, FEP, CRO, CAZ ve SAM'a dirençli, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı görülmüştür.



GSBL pozitif olan suşların bakterilere göre dağılımı tablo 4. 16. Gösterilmiştir.

Tablo 4. 16. GSBL Dağılımları

	GSBL (+)		GSBL (-)		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
<i>Klebsiella spp.</i>	13	56,5	10	43,5	23	100
<i>E.coli</i>	8	57,1	6	42,9	14	100
<b>TOPLAM</b>	21	56,8	16	43,2	37	100

*Klebsiella spp.* ve *E. coli*'nin GSBL dağılımlarını incelediğimizde, *Klebsiella spp.* %56,5, *E. coli* %57,1 pozitif bulunmuştur.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 17 *Acinetobacter spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 17.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 17. Disk difüzyon yöntemi ile *Acinetobacter spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>AK</b>	12	70.5	0	0	5	29.5	17	100
<b>SXT</b>	6	35.3	0	0	11	64.7	17	100
<b>CPZ-SUL</b>	15	88.2	0	0	2	11.8	17	100
<b>FOX</b>	4	23.5	0	0	13	76.5	17	100
<b>CL</b>	17	100	0	0	0	0	17	100
<b>CIP</b>	6	35.5	0	0	11	64.7	17	100
<b>PTZ</b>	16	94.1	0	0	1	5.9	17	100
<b>IPN</b>	8	47.1	0	0	9	52.9	17	100
<b>CRO</b>	4	23.5	0	0	13	76.5	17	100
<b>AMC</b>	9	52.9	0	0	8	47.1	17	100

FOX: Cefoxitin, AMC: Ampicillin-Clavulanic asit

*Acinetobacter spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok CRO ve FOX'a %76,5 oranında dirençli, kolistine ise %100 duyarlı bulunmuştur.

Saklanan *Acinetobacter spp.* suşlarının 4 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 12 *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 18.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 18. Disk difüzyon yöntemi ile *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PIP	5	41.6	0	0	7	58.4	12	100
SXT	8	66.6	0	0	4	33.4	12	100
CL	11	91.7	0	0	1	8.3	12	100
FOX	12	100	0	0	0	0	12	100
SAM	6	50	0	0	6	50	12	100
CIP	10	83.3	0	0	2	16.7	12	100
ATM	7	58.4	0	0	5	41.6	12	100
AM	5	41.6	0	0	7	58.4	12	100
CRO	6	50	0	0	6	50	12	100
AMC	5	41.6	0	0	7	58.4	12	100

ATM: Aztreonam, AM: Ampisillin

*E. coli* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok PIP, AM ve AMC'ye %58,4 oranında dirençli, FOX'a ise %100 duyarlı bulunmuştur. Saklanan *E. coli* suşlarının 2 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 15 *Salmonella spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 19.'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 19. Disk difüzyon yöntemi ile 15 *Salmonella spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PIP	15	100	0	0	0	0	15	100
SXT	15	100	0	0	0	0	15	100
CL	15	100	0	0	0	0	15	100
FOX	15	100	0	0	0	0	15	100
SAM	15	100	0	0	0	0	15	100
CIP	15	100	0	0	0	0	15	100
ATM	15	100	0	0	0	0	15	100
AM	15	100	0	0	0	0	15	100
CRO	15	100	0	0	0	0	15	100
AMC	15	100	0	0	0	0	15	100

*Salmonella spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda tüm antibiyotiklere %100 duyarlı bulunmuştur.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 11 *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 21.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 20. Disk difüzyon yöntemi ile *Klebsiella spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PIP	2	18.2	0	0	9	81.8	11	100
SXT	6	54.5	0	0	5	45.5	11	100
CL	11	100	0	0	0	0	11	100
FOX	11	100	0	0	0	0	11	100
SAM	6	54.5	0	0	5	45.5	11	100
CIP	10	90.9	0	0	1	9.1	11	100
ATM	10	90.9	0	0	1	9.1	11	100
IPN	11	100	0	0	0	0	11	100
CRO	2	18.2	0	0	9	81.8	11	100
AMC	9	81.8	0	0	2	18.2	11	100

*Klebsiella spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok PIP ve CRO'ya %81,8 oranında dirençli, FOX, CL ve IPN'ye ise %100 duyarlı bulunmuştur.

Saklanan *Klebsiella spp.* suşlarının 12 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 5 *Enterobacter spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 22.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 21. Disk difüzyon yöntemi ile *Enterobacter spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PIP	3	60	0	0	2	40	5	100
SXT	4	80	0	0	1	20	5	100
CL	5	100	0	0	0	0	5	100
FOX	0	0	0	0	5	100	5	100
SAM	3	60	0	0	2	40	5	100
CIP	4	80	0	0	1	20	5	100
ATM	3	60	0	0	2	40	5	100
IPN	5	100	0	0	0	0	5	100
CRO	3	60	0	0	2	40	5	100
AMC	5	100	0	0	0	0	5	100

*Enterobacter spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok FOX'a %100 oranında dirençli, CL, IPN ve AMC'ye ise %100 duyarlı bulunmuştur.

Saklanan *Enterobacter spp.* suşlarının 3 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 2 *Pseudomonas spp.* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 4. 23.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 22. Disk difüzyon yöntemi ile *Pseudomonas spp.* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AK	2	100	0	0	0	0	2	100
SXT	1	50	0	0	1	50	2	100
CPZ-SUL	2	100	0	0	0	0	2	100
FOX	0	0	0	0	2	100	2	100
CL	1	50	0	0	1	50	2	100
CIP	2	100	0	0	0	0	2	100
PTZ	2	100	0	0	0	0	2	100
IPN	0	0	0	0	2	100	2	100
CRO	1	50	0	0	1	50	2	100
AMC	0	0	0	0	2	100	2	100

*Pseudomonas spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıklarına baktığımızda en çok FOX, IPN ve AMC'ye %100 oranında dirençli, AK, CPZ-SUL, CIP ve PTZ'ye ise %100 duyarlı bulunmuştur.

Saklanan *Pseudomonas spp* suşlarının 2 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

Disk difüzyon yöntemi ile çalışılan *Proteus mirabilis* ve *Pantoea agglomerans* suşunun çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılığını incelediğimizde her ikisinde IPN, SXT, FOX ve CIP'e karşı duyarlı, ATM, CL, SAM, PIP, CRO ve AMC'ye karşı dirençli bulunmuştur.

Disk difüzyon yöntemi ile çalışılan *Serratia marcescens* suşunun çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılığını incelediğimizde Doğal dirençli olduğu kolitsin dışında diğer antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur.

Saklanan *Serratia spp* suşlarının 2 tanesinde üreme olmadığı için çalışılmamıştır.

*Sphingomonas paucimobilis*, *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşları Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Vitek 2 cihazı ile tekrarlandı. Sonuçlar önceki sonuçlarla aynı bulundu(bakınız; Tablo 4. 12., Tablo 4. 15. ve sayfa: 49).

Vitek ile GSBL pozitif olan suşlar E-testi ile doğrulandı. E-testi sonucu GSBL pozitif olan suşların bakterilere göre dağılımı tablo 4. 24. Gösterilmiştir.

Tablo 4. 23. E-testi ile GSBL pozitif olan suşların bakterilere göre dağılımı

	GSBL (+)		GSBL (-)		TOPLAM	
	n	%	n	%	n	%
<b>Klebsiella spp.</b>	6	54.5	5	45.5	11	100
<b>E.coli</b>	6	50	6	50	12	100
<b>TOPLAM</b>	12	52.2	11	47.8	23	100

Vitek ile GSBL pozitif olup E-testi yapılan *Klebsiella spp.* ve *E. coli* suşlarının GSBL dağılımlarını incelediğimizde, *Klebsiella spp.* %54.5, *E. coli* %50 pozitif bulunmuştur.

Saklanan *Klebsiella spp.* suşlarının 13 tanesinde, *E. coli* suşlarında 2 tanesinde üreme olmadığı için çalışmaya alınmamıştır. Saklanan suşlardan GSBL pozitif olan *E.coli* suşlarının tümünde üreme olmuş, *Klebsiella* türlerinin 6 tanesinde üreme olmuştur.

Vitek ile GSBL pozitif olan *E.coli* suşlarının 2 tanesi, E-testi ile negatif bulunmuştur. Vitek ile GSBL pozitif *Klebsiella* suşların tümü ( üreme olan 6 suşa) E-testi ile yine pozitif bulunmuştur.

#### 4. TARTIŞMA

Mikroorganizmalarla mücadelede en önemli silahımız gibi görünen antibiyotikler zaman zaman sorunlar yaşanmasına neden olmaktadır. Çünkü antibiyotiklerin özellikle hastane ortamında yoğun şekilde (ve bazen de gereksiz) kullanılması dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olmuştur. Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların çoğu, çeşitli dezenfektan, antiseptik maddelere, dış ortam koşullarına da dayanıklı bakterilerdir. Bu nedendir ki hastanenin çeşitli bölümlerinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yerleşerek zaman zaman salgınların çıkmasına neden olmaktadır.

Bir dönemler gram pozitif mikroorganizmalar hastane infeksiyonu etkeni olarak ön planda iken, 1970 yılı sonrasında gram negatif bakterilerle oluşan hastane infeksiyonları dikkati çekmeye başlamıştır. Günümüzde ise merkezlere göre değişmek üzere bazı merkezlerde gram pozitifler ön planda iken, bazılarında gram negatif bakterilerle infeksiyon ilk sırayı almaktadır. Bunda merkezlerin durumu, hasta popülasyonu, kullanılan antibiyotikler etkili olmaktadır.

Antibiyotik direnç paternleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı servislerinde sürekli değişiklikler gösterebilmektedir. Özellikle ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olması amacıyla direnç paternlerinin ortaya konması oldukça önem arz eder(95-97). Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında oldukça yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle hastanelerde antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı sonucu sıklıkla dirençli suşların artışına bağlı olarak hızla direnç gelişebilmektedir. Buna karşın kullanımı kısıtlanan antibiyotikler ise belirli bir zaman dilimi içerisinde yeniden etkin hale gelebilmektedir(96).

Pediyatrik popülasyonda sıklıkla karşılaşılan gram negatif nosokomial etkenler *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Proteus*, ve *Enterobacter* türleri), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, *Sphingomonas paucimobilis*'dir. Bu organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların birçoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelir. Malignite, immünsüpresif hastalıklar, yanık, prematurite gibi altta yatan hastalıklar, intravasküler ve/veya santral sinir sistemi kateteri,

mekanik ventilasyon ve üriner kateterizasyon bu organizma enfeksiyonlarının gelişmesi için başlıca risk faktörleridir. GNB'ler arasındaki çoğul ilaç direnci nedeniyle tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı giderek azalmakta, tedavi sırasında direnç gelişimi kimi zaman problem yaratmakta ve neredeyse tedavisi imkansız enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda en çok izole edilen bakterilerin ilk 4'ü sırasıyla *Klebsiella spp.* (%22.7), *Acinetobacter spp.* (%20.8), *Salmonella spp.* (%14.8) ve *E. coli*'dir (%13.9). Bu bakterilerin yaşlara göre dağılımına baktığımızda *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *E. coli* 5 yaş altı çocuklarda daha çok görülürken, *Salmonella spp.* ise 5 yaş üstü çocuklarda görülmüştür.

İzolatların 26 (%25,8) tanesi PYB ünitesinden, 21 (%20,8) tanesi pediatri kliniklerinden, 18 (%17,9) tanesi YD servisinden elde edilmesi bu servislerin yoğun bir hasta popülasyonuna, yaş ortalamasının düşük olmasına ve invaziv girişimlerin çok olmasından kaynaklanmaktadır.

Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda uygulanan invaziv girişimler ve antibiyotik kullanımı, *Acinetobacter* suşlarının kolonize olmasına ve enfeksiyonlara neden olmasına zemin hazırlamaktadır(98). Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarının %61,9'u Prematüre Yoğun Bakımda yatan hastalardan elde edilmiştir. Balcı ve ark.(99) *Acinetobacter* suşlarının en sık izole edildiği servisin % 63 ile yoğun bakım ünitesi olduğunu bildirmişlerdir.

*Acinetobacter* cinsi bakteriler nazokomiyal enfeksiyonların önemli nedenlerinden biridir ve sıklıkla bir çok antibiyotiğe direnç göstermektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonları 1970'li yıllarda ampisilin, 2. kuşak sefalosporinler, minoksilin, karbenisilin, gentamisin gibi antibiyotiklerle tedavi edilmekte iken, bugün bu antibiyotiklerin bir çoğuna direnç gösterdiği bildirilmektedir.(100)

Seftazidim, sefotaksim gibi geniş spektrumlu sefolosporinler, imipenem, tobramisin ve florokinolonların son yıllarda MIC değerlerinin yükseldiği gözlenmektedir(101).

Çalışmamızda *Acinetobacter spp.* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik % 71,4 ile seftriakson'dur. Bunu % 66,6 ile seftazidim, %61,9 ile sefepime, piperasilin ve tikarsilin izlemektedir. F.KÖKSAL'ın(102) 2001'de İstanbul'da yaptığı çalışmasında setazidim % 87, trimetoprim-sulfametoksazole % 83, piperasilin % 75, siprofloksasine % 62, sefepime % 60 oranında dirençli tespit edilmiştir.

Balcı ve ark.(99) çalışmalarında sırasıyla seftazidim, seftriakson için direnç oranlarını % 99 ve % 97 bulmuşlardır. Gazi ve ark.(103)'nin izole ettiği 402 *A.baumannii* suşunun % 20.9'u amikasine, % 36.3'ü meropeneme, % 40.5'i imipeneme, % 57.2'si siprofloksasine, %

66.4'ü piperasilin-tazobaktama, % 69.4'ü seftazidime, % 69.7'si ampisilin-sulbaktama, % 71.1'i gentamisine ve % 84.6'sı seftriaksona dirençli bulunmuştur. Aral ve ark.( 104)'nın izole ettiği 130 *Acinetobacter* suşlarının % 100'ü seftriaksona, % 97'si seftazidime, % 91'i levofloksasine, % 85'i gentamisine, % 85'i trimetoprim-sulfametoksazole, % 81 amikasine ve %72'si imipeneme dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarına en etkili antibiyotikler % 95,2 ile kolistin ve tigesiklin bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarının birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli bulunması, *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisini ciddi anlamda güçleştirmektedir. Direnç oranlarının bu kadar yüksek bulunmasının sebebi CLSI standartlarına göre kısıtlı bildirim yapılmasına rağmen doktorların çoğunlukla bu bildirim dikkate almamaları olabilir. Halen hastanelerde kullanılmakta olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrollü ve akılcı şekilde kullanılmaması, daha dirençli suşların oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.

*Salmonella*'lar farklı klinik tablolara sebep olan *Enterobacteriaceae* ailesinden bakterilerdir. Asemptomatik gastrointestinal taşıyıcılık, gastroenterit, tifo veya paratifo ve lokal organ enfeksiyonlarına sebep olabilmektedirler(105). Son yıllarda *Salmonella* serotiplerinde antimikrobilyallere direnç artışı bir çok merkezden bildirilmektedir. Bu sorunun en önemli nedeni ateşli olguların ampirik tedavisinde antibiyotiklerin yaygın kullanılmasıdır.(106)

Zer ve ark.'nın(107) kan kültüründen izole ettikleri 56 *salmonella spp.* suşlarının %34'ü ampisiline,% 21'i tetrasikline ve % 4'ü de gentamisin ve tigesikline direnç göstermiştir. Baysallar ve ark.'nın(108) yaptığı bir çalışmada *Salmonella spp.* izolatlarının % 83,5'i tetrasikline, % 48,4'ü ampisiline, % 36'sı trimetoprim-sulfametoksazole, % 15,4'ü seftazidime ve % 8'i gentamisine dirençli bulunmuştur. Şenses ve ark.'nın(109) yaptığı bir çalışmada *salmonella spp.* suşlarının % 50'si ampisiline, %6,7'si trimetoprim-sulfametoksazole ve % 3,3'ü Seftazidim, tetrasiklin, gentamisin ve piperasilin-tazobaktama dirençli bulunmuştur.

Diarybakırda Vitek 2 cihazı ile yaptığımız çalışmada; *Salmonella spp.* suşları LEV ve CIP'e %100 dirençli olduğu, 2 (%13,3) suşun TK ve PIP'e dirençli olduğu, geriye kalan diğer tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmektedir. Ancak Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Vitek 2 cihazı ile yapılan tekrarda CIP'e %100 duyarlı LEV'e ise 53.3 dirençli bulunmuş. Literatürler incelendiğinde *salmonella* suşlarının kinolonlara karşı olan direncinin düşük olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızdaki salmonella suşlarının neden bu kadar dirençli olduğu ayrıca araştırılması gerekir. Ayrıca test edilen izolatlarda GSBL üretiminin



saptanmamış olması yüz güldürücü bir sonuç olmakla birlikte, bu durumun korunması için tedavilerin antibiyogram sonuçlarına göre yönlendirilmesi uygun olacaktır.

Üriner sistem enfeksiyon etkenleri arasında en sık rastlanan patojen olan *E.coli*'nin etken olarak görülme oranı %80-95'dir(110). *E.coli*'nin virulans faktörleri olan; fimbria, uroepitelyal adherans yeteneği, serumun bakterisidal etkisine direnç, K antijeni ve adezinleri ve hemolizin hastalık yapma yeteneğini artırmaktadır(111). Diğer bir sorun ise enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere direnç sorunudur(112). Direnç nedeniyle üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınılması ve duyarlılığın iyi incelenmesi üzerinde önemle durulmalıdır.

Köksal ve ark.'nın (113) yaptığı bir çalışmada kan kültüründen izole ettikleri 73 *E.coli* suşlarında imipenem ve meropeneme hiç direnç bulunmazken, piperasiline % 56, trimetoprim-sufametoksazole %52, seftazidime %21, siprofloksasine %15, tobramisin % 12, gentamisin %11 ve sefepime % 4 bulunmuştur. Yüce ve ark.'nın(114) yaptığı bir çalışmada kan kültüründen izole ettikleri 48 *E.coli* suşlarında meropeneme ve amikasine % 2, siprofloksisin ve gentamisine % 27 ve seftriaksona % 29 dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda *E.coli* suşları en çok direnç % 71,4 ile piperasilin ve tikarsiline karşı oluşmuş bunları takiben %64,3 ile seftazidime, % 57,1 ile seftriakson, sefepim ve ampisilin-sulbaktama karşı direnç gelişmiştir. Amikasin, meropenem ve imipeneme karşı hiç direnç gelişmemiştir. Bu sonuçlar önceki çalışmalara göre çoklu ilaç direncinin artmış olduğunu göstermektedir. Özellikle sefalosporinlere direncin yüksek olması dikkat çekmektedir. Her hastanede olduğu gibi hastanemizde de hekimlerimiz antibiyogram sonuçlarına göre bilinçli antibiyotik vermeleri gerekmektedir.

Enterobacter suşları hastane enfeksiyonu etkenleri arasında baş sıralarda yer almakta ve insanlarda akciğer, cerrahi yara, üriner sistem enfeksiyonu ve bakteriyemi başta olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlara sebep olmaktadır(115,116)

Tunçbilek ve Arslan'nın(117) yaptığı bir çalışmadaki 12 *Enterobacter cloacae* suşlarında % 46 seftazidim ve aztreonama, % 17 ofloksasine, % 8 sefepime direnç saptanırken, imipenem ve meropeneme direnç saptanmamıştır.

Yazıcı ve ark.'nın (118) yatan hastalardan elde ettikleri 42 *Enterobacter cloacae* suşlarında piperasilin ve seftazidim %54.8, seftriakson %54.4, tetrasiklin %42.9, tobramisin % 28, gentamisin % 23, trimetoprim-sulfametoksazol % 19, siprofloksasin %14,3, imipenem ve amikasine %9,5 dirençli bulmuşlardır.

Çalışmamızda *Enterobacter cloacae* suşları doğal dirençli olduğu ampisilin-sulbaktama % 100 dirençli bulunmuş, tigesiklin, levofloksasin, siprofloksasin, tobramisin, gentamisin, amikasin, meropenem, imipenem ve sefepime karşı direnç saptanmamıştır. Diğer çalışılan antibiyotiklere olan duyarlılık oranları, yapılan çalışmalardaki duyarlılık oranlarından daha az dirençli (%12-25) görülmüştür.

*S.paucimobilis* toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olabilmektedir(84). *S.paucimobilis* sıklıkla immunsupresyon, malignite, diyabet gibi ek hastalığı olan kişilerde olabileceği gibi sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir(84)

*S.paucimobilis* tetrasiklin, kloramfenikol, kotrimoksazol, karbapenem ve aminoglikozitlere genellikle duyarlıdır(120). Kıvrak ve ark.'nın(121) yaptığı bir çalışmada *S. paucimobilis*, aminoglikozidlere, kinolonlara, karbapenemlere ve sefepime duyarlı, seftazidim ve kolistine dirençli olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda *S. paucimobilis* suşları kolistine %66,7, siprofloksasine, tobramisine, sefepime, seftriaksona ve seftazidime %16,7 oranında direnç saptanmış, çalışılan diğer antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında *P.aeruginosa* pek çok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle özel bir yer tutar. Antibiyotiklere direnç gelişim oranı o hastanenin yapısı, hastaların özellikleri, hastanedeki invaziv girişim spektrumu ve sıklığı ve en önemlisi antibiyotik kullanım politikasına göre değişmektedir(122). *P.aeruginosa*'ya bağlı bakteremi kliniği diğer Gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteremilerden farksız olmakla birlikte bu olgularda mortalite oranları daha yüksektir(123).

Türkdağı ve ark.'nın(124) kan kültürlerinden izole ettikleri 92 *P.aeruginosa* suşlarında amikasine ve piperasilin/tazobaktama % 18, piperasiline % 25, siprofloksasine % 28, imipeneme % 30, seftazidime % 32, gentamisine % 35, sefepime % 41 ve sefotaksime % 91 oranında direnç saptanmış, kolistine dirençli suş saptanmamıştır. Paköz ve ark'nın(125) yaptığı bir çalışmada izole edilen suşlar seftriakson ve piperasilin-tazobaktama % 97, sefepime % 40, levofloksasine % 37, imipeneme % 36, seftazidime % 32, gentamisine % 23, amikasine % 13 oranında direnç göstermiştir.

Çalışmamızda *Pseudomonas spp.* suşları, tetrasikline ve tigesikline %75, kolistine ise %25 oranında direnç görülmüştür. Çalışılan diğer antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır. *P. aeruginosa*, trimetoprim-sulfametoksazole, seftriaksona ve ampisilin-sulbaktama doğal dirençlidir (%100). *P. luteola* kolistin dışında tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Yapılan çalışmalara göre hastanemizde direnç oranları düşük bulunmuş olmasına rağmen direnç gelişimi periyodik olarak takip edilmelidir.

*Serratia spp.* bakteriyemi, alt solumum yolları, cerrahi yaralar ve deri ve yumuşak dokularda infeksiyonlara yol açmakta ve nosokomiyal infeksiyonların %2'sinden sorumlu tutulmaktadır. *Serratia* kaynaklı nosokomiyal infeksiyonlarda mortalite hızı %26 oranlarında bildirilmektedir (126). Şahin ve ark.'nın(127) yaptığı bir çalışmada 7 *serratia spp.* suşlarında ampisilin ve sefuruksime %100, seftazidim, gentamisin ve trimetoprim-sulfameoksazole %71,4 ve amikasine %57,1 oranında direnç saptanmış, imipenem ve siprofloksasine direnç tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda *serratia spp.* suşları, doğal dirençli olduğu (%100) kolistin dışında, %66,6 oranında ampisilin-sulbaktama direnç saptanmış, çalışılan diğer antibiyotiklere direnç görülmemiştir.

Fırsatçı insan patojeni olarak bilinen *B.cepacia*, bakteriyemi, septik artrit ve özellikle kistik fibrozlu hastalarda solunum yolu infeksiyonlarına neden olmaktadır(72,73). *B.cepacia* kompleksinin antibiyotik ve dezenfektanlara karşı intrensek dirençleri nedeniyle hastaların tedavilerinde kullanılacak antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Özellikle kistik fibroz tanılı hastalarda hayatı tehdit eden, tedavisi zor infeksiyonlara neden olmaktadır(128).

Dizbay ve ark.'nın(129) yaptığı bir çalışmada izole ettikleri 39 *B.cepacia* suşları, %53,8 amikasine, %46,1 imipeneme, %48,7 meropeneme, %38,4 piperasilin-tazobaktama, %61,5 seftazidime, %76,9 sefataksime, %56,4 seftriaksona ve trimetoprim-sulfametoksazole ve %53,5 siprofloksisine direnç saptamıştır.

Çalışmamızda *B. cepacia* suşları verilen antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır.

Klebsiella spp.'ler çoğunlukla fırsatçı enfeksiyonlara yol açan gram negatif bakterilerdir( 90). Bu mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç gösterirler. Özellikle beta laktam inhibitörü içeren tüm penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidirler(153). Demirci ve ark.'larının 2000 yılında Isparta'dan yaptıkları çalışmada Klebsiella spp.'lerde seftriaksona %25, amikasine % 6, kabapenemlere ve siproflaksasine direnç bulunmamıştır( 97). Ziyaretli Şanlı ve ark.'nın ( 130) yaptığı bir çalışmada 32 Klebsiella spp. suşlarının, %89,1 amikasine, %32,4 piperasilin-tazobactama, %70,2 sefalotine, % 67,5 seftriakson ve sefepime direnç belirlenmiş, imipenem ve meropeneme direnç saptanmamıştır. Kaya ve ark.'nın (131) yaptığı bir çalışmada 10 Klebsiella spp.

suşlarının %74,1'i ampisiline, %28,5'i seftazidim ve seftriaksona, %12,5'i oflaksasine, %10'u trimetoprim-sulfametoksazole direnç gelişmiş olup amikasine hiç direnç gelişmemiştir.

Çalışmamızda 23 *Klebsiella spp.* suşlarının verilen antibiyotiklere olan duyarlılıkları incelendiğinde doğal dirençli olduğu (%100) TK ve PIP dışında en çok %56,5 oranında FEP, CRO ve CAZ'a direnç gelişmiştir CL, TGC, AK, MEM, IPN'ye ise hiç direnç gelişmemiştir. *Klebsiella* suşlarında GSBL pozitifliği %56,5 bulunmuş, GSBL negatif olan suşlar tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular yapılan çalışmalardaki bulgulara yakın çıkmıştır.

*S.maltophilia* son yıllarda hastane infeksiyonlarında önemi giderek artan bir mikroorganizmadır. *S.maltophilia* beta-laktamaz, aminoglikozid asetiltransferaz ve eritromisini inaktive eden enzimleri ve efluks pompaları kodlayan genleri nedeni ile birçok antibiyotiğe intrensek olarak dirençlidir. Karbapenemler dahil günümüzde kullanılmakta olan birçok antibiyotiğe direnç gösterebildiğinden, tedavisi sorun olan bakterilerdendir(151). Türk dağı ve ark.(152) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, 41 *S.maltophilia* suşu; Amikasin, İmipenem, ve Meropenem %100, Sefotaksime %98, Piperasilin-tazobaktam %80, Seftazidime %78, Siprofloksasine %61, Levofloksasine %20 ve TMP-SXT'ye %10 dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda 2 tane *Stenotrophomonas maltophilia* suşu izole edildi ve antibiyotik duyarlılığında sadece SXT ve LEV çalışıldı ve her iki antibiyotiğe karşı hiç direnç saptanmadı.

Çalışmamızda 1 tane *Preteus mirabilis* ve 1 tane *Pantoea agglomerans* izole edilmiştir. *Pantoea agglomerans*'ın antibiyotiklere olan duyarlılığını incelediğimizde TK ve CL'ye dirençli olduğu, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu görülmektedir. *Preteus mirabilis* doğal dirençli olduğu kolistin dışında TK, PIP, TGC, TE, TOB, CN, FEP, CRO, CAZ ve SAM'a dirençli, diğer antibiyotiklere karşı duyarlı görülmüştür.

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatiflerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır(141) Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta laktamaz enzimlerini üreterek direnç geliştirirler(142). Bu enzimler kromozomal veya plazmid kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılabilirler(143).

GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde seftaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam direnç görülmesi ile belirlenebilir. İnfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalarda GSBL varlığı tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemlidir(139).

GSBL üreten suşlar tüm geniş spektrumlu penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı olsalar bile dirençli rapor edilmesi gerektiği konusunda pek çok yayın mevcuttur.(144-146). GSBL üretimi bölgeden bölgeye değiştiği ve ampirik tedavide antibiyotik seçiminde yol gösterici olması nedeniyle, bir bölgede klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL oranının bilinmesi faydalı olacaktır(140).

Son yıllarda, GSBL üreten *Klebsiella* spp. de önemli bir artış olmuştur. Yapılan çalışmalarda *Klebsiella* suşlarında ABD %4,2-44, Kanada %4.9, İspanya %20.8, Tayvan %28.4, Türkiye %78.6, Cezayir %20, ve Çin %51 oranında GSBL pozitif tespit edilmiştir(154-162).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kan kültürlerinden soyutlanan *E.coli* suşlarındaki GSBL sıklığı % 22.5-36.8 arasında bildirilmiştir(163,164,166,167). Aynı örneklerden izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında ise GSBL sıklığı yapılan çeşitli çalışmalarda % 24.4 - % 63.7 arasında rapor edilmiştir(163,165,166). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada (HITIT-2) ise GSBL sıklığı hastane kaynaklı *E.coli* suşlarında % 42.0, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 41.4 olarak bulunmuştur(119).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve ark.(147) *E.coli* için %17, *Klebsiella* spp için %45, İpek ve ark.(148) *E.coli* için GSBL varlığını %20, *Klebsiella* spp için %44, Mehli ve ark.(149) *E.coli*'de % 49, *Klebsiella* spp.'de % 44, Güzel Tunçcan ve ark.(149) *E.coli* suşlarının % 38, *Klebsiella* spp. suşlarının % 32'sinde GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. Çalışmamızda Vitek 2 otomatize sistemle GSBL varlığı *Klebsiella* spp. için %56.5, *E. coli* için %57,1 pozitif bulunmuştur. E-testi ile GSBL varlığı *Klebsiella* spp. için %54.5, *E. coli* için %50 pozitif bulunmuştur. Yapılan çalışmalara oranla hastanemizde GSBL varlığı biraz yüksek çıkmıştır. Bu durum bölgede kullanılan geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik sıklığından kaynaklanmış olabilir.

Meryem IRAZ'ın (150) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada GSBL pozitif olan *Klebsiella* suşlarında ampisiline ve SAM'a %100, PTZ'ye %47, SXT'ye %40, GN'ye %13, CİP'e %27 oranlarında direnç saptamıştır. *E. coli* suşlarında ise ampisiline %100, SAM'a %86, PTZ'ye %5, SXT'ye %68, GN'ye %47, CİP'e %61 oranlarında direnç saptamıştır. Her iki bakteri için en etkili antibiyotik %100 oranında imipenem bulunmuştur.

Çalışmamızda GSBL pozitif ve GSBL negatif *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarının direnç paternleri incelendiğinde GSBL negatif olan *Klebsiella* suşları doğal dirençli oldukları tikarsilin ve piperasillin dışında bütün antibiyotiklere duyarlı oldukları, GSBL pozitif olan

*Klebsiella* suşları %61,5 oranında SAM'a, %53,8 SXT'ye, %38,5 PTZ'ye, %30,8 TOB ve GN'ye, %15,4 oranında TE, LEV, CİP ve CPZ/SUL'a dirençli bulunmuştur. MEM, İPN, CL, AK ve TGC'ye hiç direnç gelişmemiştir. GSBL negatif olan *E.coli* suşları %33,3 oranında TK, PİP ve TE, %16,7 oranında CL, SAM ve CAZ'a dirençli, diğer antibiyotiklere duyarlı oldukları, GSBL pozitif olan *E.coli* suşları %100 oranında TK ve PIP'e, %87,5 oranında SAM'a %50 oranında SXT ve TE'ye, %37,5 PTZ'ye, %25 GN ve CPZ/SUL'a, %12,5 oranında LEV, CİP ve TOB'a dirençli görülmüştür. GSBL pozitif *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarının tümü CRO, FEP ve CAZ'a %100 oranında dirençli bulunmuştur.

Hastanemizde izole edilen *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında GSBL oranının yüksek olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının çok olması, hastaların bakım ve tedavisi ile yakından ilgilenen sağlık çalışanlarının el hijyenine özen göstermemeleri, GSBL üreten suşlarla infekte hastaların izole edilmesi gibi bazı temel kuralların eksik uygulanması ile ilişkili olabilir.

. GSBL üreten mikroorganizmalar sıklıkla diğer antibiyotiklerde dirençli bulunmuştur. Bu dirençli mikroorganizmaların yaptığı infeksiyonlarda, tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan dolayı direnç profilinin mutlaka takip edilmesi ve izole edilen mikroorganizmaların GSBL üreten üretilmediğinin saptanması önemlidir. Özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitiflik oranlarının düzenli olarak izlenmesi ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin kullanımına avantajlar ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak karar verilmesi gerekir.

#### 4. SONUÇ

Hastanemizde kan kültürlerinden izole ettiğimiz GNB'lerde yüksek oranda antimikrobiyal direnç ve bazı suşlarda çoğul direnç özellikleri görülmektedir. Hastanemizdeki bu yüksek direnç en çok Sefalosporinlere, penisilinlere, Trimetoprim-Sulfamethoksazol (SXT) ve kinolon grubu antimikrobiyallere karşı %50 ile %100 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. *Acinetobacter* suşlarında bu antimikrobiyallere ek olarak %52'lere varan karbapenem direnci saptanmıştır. Saptanan bu direnç oranları göz ardı edilmeyecek boyutlardadır. Bu direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi önemlidir. Çalışmamızdaki bulgular değerlendirildiğinde *Acinetobacter* türleri dışında GNB'lerin dirençli suşlarına en etkili antimikrobiyaller olarak karbapenemlerin ve aminoglikozidlerin uygun bir seçenek olduğunu göstermiştir.

Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Antibiyotiklere karşı gelişen yüksek direnç göz önüne alındığında, hastanemizde antibiyotik kullanma alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi, akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının belirlenmesi ve bu kurallara sıkı uyulması gerekmektedir. Antibiyotikler bu veriler ışığında ve enfeksiyon kontrol komitelerinin önerileri doğrultusunda kullanılmalıdır. Direnç yayılımının önlenmesi için hastane enfeksiyon kontrol tedbirlerine titizlikle uyulması, dirençli suşların daha sık izole edildiği ve kronik hastaların takip edildiği ve invaziv girişimlerin çok fazla olduğu kliniklerde özellikle prematüre yoğun bakım ve pediatri yoğun bakım ünitelerinde, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması, hasta ile temas eden hastane personelinin el yıkayarak direnci yaymaktan kaçınması gerekmektedir.

Hastanemizdeki GSBL varlığı yapılan çalışmalardaki oranlardan biraz yüksek bulunmuştur. GSBL üretimini önlemek için, her şeyden önce hastanede yatan hastalara doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması için büyük bir titizlik gösterilmesi; özellikle GSBL varlığını doğru tespit etmek için otomatize sistemlerin yanında mutlaka E-testi yapılmalı, uzun süreli takip edilen kronik hastalarda enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımı iyi yapılarak antibiyoterapiye karar verilmesi, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

Sonuç olarak tam ve etkili tedavinin yapılması kültür antibiyogram sonuçlarına göre planlanmalıdır. Özellikle prematüre ve yenidoğan hastalarının ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesinde güncel direnç profillerinin incelenerek dikkate alınması gerekmektedir.



## 5. KAYNAKLAR:

1. Jahansson C. Bakterlerin sınıflandırılması. İn: Ustaçelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Günes Kitabevi; 1999: 23-33.
2. Cengiz T. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Mısırlıgil A, Aydın M. Güneş Kitabevi 2004: 445-451.
3. Mahon CR, Manuselis JrG: Enterobacteriaceae, Mahon and Manuselis Jr (eds) Textbook of Diagnostic Microbiology. WB Saunders Company, Philadelphia 1995: 447- 489.
4. Erdem B. Enterobacteriaceae. İn: Ustacelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Günes Kitabevi; 1999: 471-515.
5. Koneman E, Allen S, Janda J, Schreckenberger P, Winn W. Diagnostic Microbiology. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1992.
6. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Medical Microbiology. St. Louis London Philadelphia Sydney Toronto, Mosby; 1998.
7. Kucheri R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. Postgrad Med J 2005; 81 (952): 83-86.
8. Mastroeni P, Menager N. Development of aquired immunity to Salmonella. J Med Microbiology 2003; 52 (6): 453-459.
9. Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera an ETEC diarrhea. Current opinion in immunology 2005; 17: 388-398.
10. <http://images.google.com.tr/imgres?imgurl=http://www.shaheenpage.com/Lib/englishLib/mages/micro/indole.jpg&imgrefurl=http://www.shaheenpage.com/Lib/englishLib/virtualLab/html&h=350&w=350&sz=31&hl=tr&start=3&um=1&tbnid=wozGpM15CevBuM:&tbnh=120&tbnw=120&prev=/images%3Fq%3Dindol%26um%3D1%26hl%3Dtr>
11. Bilgehan H. Enterobacteriaceae Klinik Mikrobiyolojik tanı, 2.Baskı; Ankara; Şafak matbaacılık, 1995: 425-454.
12. Forbes B A, SAHM D F, Weissfeld A S eds. Enterobactericeae. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology 11th ed. Mosby, St. Louis, Missouri 2002: 365-376.
13. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 218-221.
14. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF eds. Enterobactericeae. In: Medizinische Microbiologie. 9th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998: 274-280.
15. Rozenberg-Arska M, Visser MR. Enterobactericeae. In: Infectious Diseases (Armstrong D, Cohen J eds.). Mosby, London 1999;17:1-12.
16. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and anrimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999; 29: 245-252.
17. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları 2000: 269- 287.
18. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4): 557-584.
19. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Hospital Epidemiology and Infection Control (Mayhall CG, ed.) 2nd ed. 1999.
20. Nicholas-Chanoine MH. Inhibitor resistant beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1997; 40:1-3.

21. <http://www.enderyarsan.net/florokinolon.php>
22. Sanders WE, Sanders CC. Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 1997;10: 220-241.
23. Bilgehan H. Enterobacter. Klinik Mikrobiyoloji. Özel bakteriyoloji ve bakteri infeksiyonları. Bilgehan Basımevi, İzmir, 1986: 71-72.
24. Sanders WE, Sanders CC. Enterobacter spp. Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin. Microbiol Rev 1997; 10: 220-41
25. Korten V. Hastane İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. Nobel Tıp Kitabevi, 1996: 281-288.
26. Gilchrist MJR. Enterobacteriaceae. Opportunistic pathogens and other genera. In: Manual of Clinical Microbiology. Murray PR, ed. ASM Press, Washington DC 1995: 457-464.
27. Gülsen F, Mamikoğlu L, Öztürk S, et al. A study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373-378.
28. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE phase 2. Clin Infect Dis 1999;29:245-52
29. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde P. aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor Gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999;3:202-11
30. Rozenberg. Arska M, Visser MR. Enterobacteriaceae. In: Armstrong D, Chon J (eds). Infectious Diseases. London: Mosby, 1999;17:1-12.
31. The Enterobacteriaceae. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1997:171-251.
32. Gür D, Gültekin M, Ögünç D, et al. Comparative in vitro activity of piperacillin-tazobactam against Gram negative nosocomial pathogens. 21st International Congress of Chemotherapy. 1999; Poster no:149.4-7 July, Birmingham, UK.
33. Gür D, Pitt TL, Hall LMC, Akalın HE, Livermore DM. Diversity of Klebsiella with extended-spectrum beta-lactamases at a Turkish University Hospital. J Hosp. Infect 1992;22:163-78.
34. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çalangu S and study group. Antimicrobial resistance of Gram negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. J Chemother 2000;12:294-8.
35. Cengiz T. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Mısırlıgil A, Aydın M. Güneş Kitapevi 2004: 467-473.
36. Centers For Disease Control and Prevention. 2004. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): 2002 Human Isolates Final Report. U.S. Department of Health and Human Service, CDC, Atlanta, Ga.
37. Cloeckart, A., K. Sidi Boumedine, G. Flaujac, H. Imberchts, I. D'Hooghe and E. Chaslus-Dancla. 2000. Occurrence of a Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104-like antibiotic resistance gene cluster including the floR gene in S. enterica serovar Agona. Antimicrob Agents Chemother. 44:1359-1361
38. Levings, R. S., D. Lightfoot, S.R. Partridge, R. M. Hall and S. P. Djordjevic. 2005. The genomic Island SGII, containing the multiple antibiotic resistance region of Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 or variants of it, is widely distributed in other S. enterica serovars. J. Bacteriol. 187:4401-4409
39. Gupta A., J. Fontana, C. Crowe, B. Bolstorff, A. Stout, S. Van Duyne, M. P. Hoekstra, j. M. Whichard, T.J. Barrett ve F.J. Angulo. 2003. Emergence of multidrug-resistant Salmonella

*enterica* serotyp Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *J. Infect. Dis.* 188:1707-1716.

40. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). The Enterobacteriaceae. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1997:171.

41. Spencer RC, Bauernfeind A, Garcia-Rodriguez J, et al. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials. *Clin. Microbiol Infect* 1997;3(suppl.1):21.

42. Erdemoğlu A, Gün H, Bilgin M. Proteus suşlarının beta laktamaz etkinlikleri ve beta laktam antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 1991;5:35.

43. Eisenstein BI. Enterobacteriaceae In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Newyork Churchill Livingstone;1995:1964.

44. Bonten MJM, Hariharan R, Weinstein RA. Enterobacteriaceae. Hospital Epidemiology and Infection Control 2nd ed. (Mayhall CG, ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999: 409-429.

45. Winn, W., Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore pp. 2006;303-391.

46. Kurtoğlu MG. 1997-1998 yıllarında hastanemizde gözlenen nozokomiyal infeksiyonlarda etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi. Van. 2000.

47. Pollack M, Pseudomonas aeruginosa. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2310-35.

48. Vahaboğlu H, Öztürk R, Aygün G, et al. Widespread detection of PER-1-type extended spectrum of beta lactamases among nosocomial Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa isolates of Turkey: A nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2265-9.

49. Bayraktar B, Kaygusuz A, Öngen B, Barlas N, Erturan Z, Gürler N, Töreci K. Xanthomonas maltophilia izolasyonları, *Türk Mikrobiyal Cem Derg* 1994; 24: 154-157.

50. Küçük MA, Tümbay E, Anđ Ö, Erturan Z. Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002.

51. Cheng VC, Lo WK, Woo PC, Chan SB, Cheng SW, Ho M, Yuen KY. Polymicrobial outbreak of intermittent peritoneal dialysis peritonitis during external wall renovation at a dialysis center, *Perit Dial Int* , 2001; 21: 296-301.

52. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of Stenotrophomonas maltophilia bacteremia, *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 1653-1656.

53. Öncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardalı Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Özk an S, Emek daş G, Çavuşlu S, Us MH, Pahsa A, Gök len M. Hospitalacq üred infections following the 1999 Marmara earthquake, *J Hosp Infect* 2002; 51: 47- 51.

54. Kataoka, D., Fujiwara, H., Kawakami, T., Tanaka, Y., Tanimoto, A., Ikawa, S., Tanaka, Y., The indirect pathogenicity of Stenotrophomonas maltophilia, *Int J Antimicrob Agents* 22:601-606, 2003.

55. Livermore, D.M., Woodford, N., Carbapenemases: a problem in waiting?, *Curr Opin Microbiol* 3:489-495, 2000.

56. Denton, M., Todd, N.J., Kerr, K.G., Hawkey, P.M., Littlewood, J.M., Molecular epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples, *J Clin Microbiol* 36:1953-1958, 1998.

57. Rahmati-Bahram, A., Magee, J.T., Jackson, S.K., Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*, *J Antimicrob Chemother* 39:19-24, 1997.
58. Poole, K., Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria, *Clin Microbiol Infect* 10:12-26, 2004.
59. Bilgehan H. Fermantasyon yapmayan gram olumsuz bakteriler. *Klinik Mikrobiyolojik tanı*, 2.Baskı; Ankara; Şafak matbaacılık, 1995: 465-475
60. Erdem B. Enterobacteriaceae. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö, Temel ve klinik mikrobiyoloji, 1. basım. Ankara, Güneş kitabevi, 1999: 541- 550
61. Ferrara, A.M., Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia, *Int J Antimicrob Agents* 27:183-195, 2006.
62. Murray, C.K., Infections in burns, *J Trauma* 62:S73, 2007.
63. Bergogne-Berezin, E., Treatment of *Acinetobacter* infections, *Expert Opin Investig Drugs* 6:119-127, 1997.
64. Clark, N.M., Patterson, J., Lynch, J.P., 3rd, Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit, *Curr Opin Crit Care* 9:413-423, 2003
65. Navon-Venezia, S., Ben-Ami, R., Carmeli, Y., Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting, *Curr Opin Infect Dis* 18:306-313, 2005.
66. Vahaboglu, H., Coskuncan, F., Tansel, O., Ozturk, R., Sahin, N., Koksall, I., Kocazeybek, B., Tatman-Otkun, M., Leblebicioglu, H., Ozinel, M.A., Akalin, H., Kocagoz, S., Korten, V., Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains, *J Med Microbiol* 50:642-645, 2001.
67. Van Looveren, M., Goossens, H., Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe, *Clin Microbiol Infect* 10:684-704, 2004.
68. Maschmeyer G, Göbel UB: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex, "Bennett JE, Mandell GL, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. baskı" kitabında s. 2861-9, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
69. Siddiqui AH, Mulligan ME, Mahenthalingam E et al: An episodic outbreak of genetically related *Burkholderia cepacia* among non-cystic fibrosis patients at a university hospital, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(7):419-22.
70. Coenye T, Vandamme P, Govan JR, LiPuma JJ: Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex, *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3427-36.
71. Govan JR, Hughes JE, Vandamme P: *Burkholderia cepacia*: medical, taxonomic and ecological issues, *J Med Microbiol* 1996;45(6):395-407.
72. LiPuma JJ: *Burkholderia cepacia*. Management issues and new insights, *Clin Chest Med* 1998;19(3):473-86.
73. Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants: Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission, *Am J Infect Control* 2003;31(Suppl 3):S1-62.
74. Baldwin A, Mahenthalingam E, Direvinek P et al: Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolates in human infections, *Emerg Infect Dis* 2007;13(3):458-61.
75. Nasser RM, Rahi AC, Haddad MF, Daoud Z, Irani-Hakime N, Almawi WY: Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia traced to contaminated hospital water used for dilution of an alcohol skin antiseptic, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(3):231-9.
76. Maningo E, Watanakunakorn C: *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* in lower respiratory tracts of patients in critical care units, *J Infect* 1995;31(2):89-92.

77. Estivariz CF, Bhatti LI, Pati R et al: An outbreak of Burkholderia cepacia associated with contamination of albuterol and nasal spray, Chest 2006;130(5):1346-53.
78. Al-Jasser AM: Stenotrophomonas maltophilia resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:23.
79. LiPuma JJ: Burkholderia cepacia. Management issues and new insights, Clin Chest Med 1998;19(3):473-86.
80. McGowan JE Jr: Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum, Am J Infect Control 2006;34(5 Suppl 1):S29-37.
81. Nicodemo AC, Paez JI: Antimicrobial therapy for Stenotrophomonas maltophilia infections, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(4):229-37.
82. Gulay Z: Gram negatif comaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası, ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):66-77.
83. Ryan MP, Adley CC: Sphingomonas paucimobilis: a persistent Gram-negative nosocomial infectious organism, J Hosp Infect 2010;75(3):153-7.
84. Bulut C, Yetkin MA, Koruk ST, Erdiñç FS, Karakoç EA: Nadir bir hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni, Mikrobiyol Bül 2008;42(4):685-8.
85. Kuo IC, Lu PL, Lin WR et al: Sphingomonas paucimobilis bacteraemia and septic arthritis in a diabetic patient presenting with septic pulmonary emboli, J Med Microbiol 2009;58(9):1259-63.
86. Mylotte JM, Tayara A. Blood culture: clinical aspects and controversies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 157-63.
87. Trautner BW, Clarridge JE, Darouiche RO. Skin antisepsis kits containing alcohol and chlorhexidine gluconate or tincture of iodine are associated with low rates of blood culture contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 397-401.
88. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. Clinical Microbiology Newsletter 2002;24:49-53.
89. Weinstein MP. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. J Clin Microbiol 2003; 41: 2275-8.
90. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 444-65.
91. Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook; 2nd ed. Washington, DC. 2004.
92. Munford RS. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed(s). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005:906-26.
93. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Jr Winn WC. Color Atlas of TextBook of Diagnostic Microbiology; 5th ed. Philadelphia.1997.
94. Murray PR, Baron BJ, Pfaller MA, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology, 8<sup>th</sup>, Washington: ASM Press, 2003: 209-210.
95. Paul RR, Ronald NJ, Helio SS and The Mystic programme (US) Study Group: Results from the meropenem yearly susceptibility test information collection programme: Report of the 2001 data from 15 United States medical centers, Int J Antimicrob Agent 2004;23:52.
96. Yaylı G, Aksoy S. Hastane infeksiyonlarından izole edilen Acinetobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 61.
- 97.
98. Çaylan R, Yılmaz G, Kaklaıkaya N, Aydın K, Aydın F, Köksal İ, Nazıkomiyal S maltophilia İnfeksiyonları. Klimik Kongresi 2003 İstanbul.

99. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Eraymen İ: Nozokomial Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılığı, ANKEM Derg 2010;24(1):28-33.)
100. Allen DM, Hartman BJ, Acinetobacter species, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 5. Baskı" kitabında s.2339, Churchill Livingstone Inc. Philadelphia (2000).
101. Özyurt M, Albay A, Kısa Ö, Başustaoğlu A, Gün H: Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter baumannii İzolatlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları, Infection Derg 12: 365 (1998).
102. Fatma KÖKSAL. Kan Kültüründen İzole Edilen Acinetobacter Suşlarında Antibiyotik Direnci. Ankem derg. 15 (no:4) 694-698(2001)
103. Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S: Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli Acinetobacter baumannii suşlarına in vitro etkileri, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007;37(1):11-4.)
104. Murat ARAL, Serpil DOĞAN, Nuriye İsmihan Ece PAKÖZ. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Derg 2010;24(4):215-219)
105. Erdem B: Salmonella türleri, "Willke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji " kitabında s.1586- 97, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (2002).
106. Miller SI, Pegues DA: Salmonella species, including Salmonella typhi, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5. baskı" kitabında s. 2344-63, Churchill Livingstone, New York (2000).
107. Kan Kültürlerinden izole edilen salmonella izolatlarında Tigesiklinin in-vitro etkinliği ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması. Ankem derg. 2008;22(4):198-202
108. Baysallar M, Küçükkaarslan A, Albay A, Başustaoğlu AC, Gün H. Dışkı ve kan örneklerinden izole edilen Salmonella serotiplerinin insidansı ve çoklu antibiyotik direnci. Klimik Dergisi 1995; 8: 32-35.)
109. Zeynep ŞENSES, Mehmet BAYSALLAR, Hakan AYDOĞAN, Aylin ÜSKÜDAR GÜÇLÜ, Levent DOĞANCI. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik dirençleri. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 141-146)
110. Wilkie ME, Almond MK, Marsh FP: Diagnosis and management of urinary tract infection in adults, BMJ 305:1137(1992)).
111. Sobel JD, Kaye D: Urinary tract infections .In ; Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 662-90(1995)).
112. Ozsan M, Aksoy A.M: Karaarslan A. Uriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suflarının ceflitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 23:3 (1993))
113. Fatma Köksal, Mustafa Samast. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Durumu. Klimik Dergisi • Cilt 15, Sayı:1 • 2002, s:25-28...)
114. Pınar YÜCE, Kutbettin DEMİRDAĞ, Ahmet KALKAN, Mehmet ÖZDEN, Affan DENK, S. Sırrı KILIÇ. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19(1):17-21.)
115. Sanders WE, Sanders CC: Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 10: 220 (1997).
116. Stock I, Gruger T, Wiedemann: Natural antibiotic susceptibility of strains of the *Enterobacter cloacae* complex. Inter Antimicrobial Agents 18: 537 (2001).)

117. SemraTUNÇBİLEK, Hande ARSLAN. Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olarak Saptanan Gram Negatif Bakterilerin Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları [www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org](http://www.hastaneinfeksiyonlaridergisi.org))
118. Yelda YAZICI, Faruk AYDIN, İlknur TOSUN, Neşe KAKLIKKAYA, Rahmet CAYLAN, İftihar KOKSAL. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Enterobacter* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnc Oranları. *Turk Mikrobiyol Cem Derg* (2004) 34:29-32)
119. Gür D, Haşçelik G, Aydın N et al: Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007, *J Chemother* 2009;21(4):383-9.
120. Kuo IC, Lu PL, Lin WR et al: *Sphingomonas paucimobilis* bacteraemia and septic arthritis in a diabetic patient presenting with septic pulmonary emboli, *J Med Microbiol* 2009;58(9):1259-63.).
121. Esra ERDEM KIVRAK, Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN, Anıl Murat ÖZTÜRK, Oğuz Reşat SİPAHİ, Alper TÜNGER, Hüsnü PULLUKÇU, M. Halit ÖZYALÇIN. Nadir Bir Cerrahi Alan İnfeksiyonu Etkeni: *Sphingomonas Paucimobilis*. *ANKEM Derg* 2010;24(4):234-236 )
122. Ersöz G, Otağ F, Bayındır İ, Kandemir Ö, Aslan G, Kaya A. Nozokomiyal *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnci ve karbapenemlere dirençli suşlar için meropenemin MİK değerleri, *ANKEM Derg* 2004;18(1):28-31.)
123. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*, 5th ed. p.357-67, Elsevier, Philadelphia (2005). PMID:15770020)
124. Hatice TÜRK DAĞI, Uğur ARSLAN, Duygu FINDIK, İnci TUNCER. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranları. *ANKEM Derg* 2011;25(2):107-110)
125. Nuriye İsmihan Ece PAKÖZ, Serpil ŞERİBAN DOĞAN, Murat ARAL. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları *ANKEM Derg* 2011;25(2):73-78.)
126. Ania B J: *Serratia*. Copyright 2002, eMedicine.com, Inc, 2002.)
127. İdris ŞAHİN, Şükrü ÖKSÜZ, Demet KAYA, İrfan ENCAN, Aynur GÜLCAN. Çocuk Yaş Grubunda Servis ve Poliklinik Kökenli Üropatojen Gram Negatif Çomakların Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2004;18(2):101-104.)
128. Speert DP, Henry D, Vandamme P et al: Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis, Canada, *Emerg Infect Dis* 2002;8(2):181-7.)
129. Murat Dizbay, Ozlem Guzel Tunccan, Busra Ergut Sezer, Firdevs Aktas, Dilek Arman. Nosocomial *Burkholderia cepacia* infections in a Turkish university hospital: a five-year surveillance. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3(4):273-277
130. Kamuran ZİYARETLİ ŞANLI, Özden TÜREL, Nevin HATIPOĞLU, Alev YILMAZ, Rengin ŞİRANECİ. Çocuk İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *JOPP Derg* 3(1):27-34, 2011)
131. Selçuk KAYA, Buket Cicioğlu ARIDOĞAN, Hasan ÇETİN, Mustafa DEMİRCİ. Çocuk Hastalardan Alman Kan Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Dirençleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(1): 34-36).
132. Bert F, Juvin M, Ould-Hocine Z et al: Evaluation and updating of the Osiris expert system for identification of *Escherichia coli* beta-lactam resistance phenotypes, *J Clin Microbiol* 2005;43(4):1846-50.
133. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K: Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy, *Korean J Lab Med* 2008;28(6):401-12.

- 134.** Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturma'nın ÇDST ve Vitek2 yöntemleri ile araştırılması, ANKEM Derg 2007;21(2):71-5.
- 135.** Färber J, Moder KA, Layer F et al: Extended-spectrum beta-lactamase detection with different panels for automated susceptibility testing and with a chromogenic medium, J Clin Microbiol 2008;46(11):3721-7.
- 136.** Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan kültürlerinden izole edilen Klebsiella pneumoniae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç yöntemin karşılaştırılması, ANKEM Derg 2007;21(3):165-70.
- 137.** Gavin PJ, Suseno MT, Thomson RB Jr et al: Clinical correlation of the CLSI susceptibility breakpoint for piperacillin-tazobactam against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(6):2244-7.
- 138.** Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri editörü D.Gür): Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onyedinci Bilgi Eki, M100-S17, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2007).
- 139.** Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat, Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51.
- 140.** Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2007;21(3):155-60.
- 141.** Günaydın M, Esen Ş, Saniç H, Leblebicioğlu H: Hastane infeksiyonları, Simad yayınları. Samsun(2002) Vol.1, s.191-9,
- 142.** Murray P, Baron E, Pfaller M, Jorgensen J, Tenover FC, Tenover KC. 7th ed. Manual of Clinical Microbiology Washington, DC.2005
- 143.** Philippon A, Labia R, Jacoby G: Extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1131-6
- 144.** Gold, H. S., and R. C. Moellering, Jr. 1996. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med. 1996; 355:1445-53.
- 145.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 4th ed., Approved Standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.1997.
- 146.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003
- 147.** Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N: Klebsiella Pneumoniae ve E.coli suşlarında değişik betalaktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması,ANKEM Derg1998;12:469
- 148.** İpek Mumcuoğlu, Turan Gündüz,Hakan Baydur:Escherichia, Klebsiella, ve Proteus suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu,ANKEM Derg 2004;18(1):9-11.
- 149.** Güzel Tunçcan Ö, Tozlu Keten D, Dizbay M, Hızal K: Hastane kaynaklı Escherichia coli ve Klebsiella suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı, ANKEM Derg 2008;22(4):188-92.
- 150.** İraz M: Malatya Devlet Hastanesi'nde Klinik Örneklerden İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella Spp. Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitifliği ile Antibiyotik Duyarlılığı, ANKEM Derg 2009;23(4):161-165.
- 151.** Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Canton R. Antimicrobial susceptibilities of unique Stenotrophomonas maltophilia clinical strains, Antimicrob Agents Chemother



2001;45(5):1581-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.5.1581-1584.2001> PMID:11302834  
PMCID:90512

**152.** Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ, Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Stenotrophomonas Maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Direnci, ANKEM Derg 2011;25(1):27-30  
doi:10.5222/ankem.2011.27

**153.** Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115: 942-9.

**154.** E. D.V. Romero, T. P. Padilla, A. H. Hernández et al., "Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* producing multiple extended-spectrum  $\beta$ -lactamases," *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 59, no. 4, pp. 433-437, 2007

**155.** K. C. Kuo, Y. H. Shen, and K. P. Hwang, "Clinical implications and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in children: a case-control retrospective study in a medical center in southern Taiwan," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 40, no. 3, pp. 248-254, 2007.

**156.** S. Hoşoğlu, S. Gundes, F. Kolaylı et al., "Extended -spectrum beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals," *Indian Journal of Medical Microbiology*, vol. 25, no. 4, pp. 346-350, 2007.

**157.** Y. Messai, H. Iabadene, T. Benhassine et al., "Prevalence and characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria)," *Pathologie Biologie*, vol. 56, no. 5, pp. 319-325, 2008.

**158.** G. Saurina, J. M. Quale, V. M. Manikal, E. Oydna, and D. Landman, "Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 45, no. 6, pp. 895-898, 2000.

**159.** D. Mathai, M. T. Lewis, K. C. Kugler, M. A. Pfaller, and R. N. Jones, "Antibacterial activity of 41 antimicrobials tested against over 2773 bacterial isolates from hospitalized patients with pneumonia: I-results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America, 1998)," *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 39, no. 2, pp. 105-116, 2001.

**160.** P. L. Winokur, R. Canton, J. M. Casellas, and N. Legakis, "Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 32, supplement 10, pp. S94-S103, 2001.

**161.** L. Cordero, R. Rau, D. Taylor, and L. W. Ayers, "Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 Years' experience in a neonatal intensive care unit," *American Journal of Infection Control*, vol. 32, no. 4, pp. 189-195, 2004.

**162.** Z. Xiong, D. Zhu, Y. Zhang, and F. Wang, "Extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates," *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 82, no. 21, pp. 1476-1479, 2002.

**163.** Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A: Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı, ANKEM Derg 2008; 22(4):175-82.

**164.** Çolakoğlu Ş, Turunç T, Alışkan H, Demiroğlu YZ, Timurkaynak F, Arslan H: Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s.220-1, Türk Mikrobiyol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008).

- 165.** Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bült* 2008; 42(1):131-6.
- 166.** Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA: Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):111-4.
- 167.** Nazik H, Öksüz L, Aktaş Gökalp A, Karayay S, Bal Kayacan C, Gürler N: İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, "Gür D (ed): 8. Antimikrobik Kemoterapi Günleri" Program ve Özet Kitabı s.224-5, *Türk Mikrobiol Cem yayını No: 57, İstanbul (2008).*