

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TOPLUM KÖKENLİ VE HASTANE KÖKENLİ
İNFEKSİYONLARDAN ELDE EDİLEN GRAM NEGATİF
BAKTERİLERİN
KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİNİN
ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Ayşe BAŞTOPÇU

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Halil YAZGI

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II-III
ONAY	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TOPLUM VE HASTANE KÖKENLİ İNFEKSİYONLAR	3
2.1.1. Toplum kökenli infeksiyon tanımı	3
2.1.2. Nozokomiyal infeksiyon tanımı	3
2.2. ANTİBİYOTİKLER	4
2.2.1. Antibiyotik direnci	4
2.2.2. Antibiyotik duyarlılık testleri	4
2.2.2.1. Dilüsyon metodu	5
2.2.2.2. Disk difüzyon metodu	5
2.2.3. Antibiyotikler hakkında	5
2.2.4. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları	6
2.3. KİNOLONLAR	6
2.3.1. Etki mekanizması	7
2.3.2. DNA giraz	7
2.3.3. Antimikrobiyal aktivite	7
2.3.4. İlaç etkileşimi	8
2.3.5. Direnç gelişme mekanizmaları	8
2.3.6. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	10
2.3.7. Klinik kullanımları	10
2.4. GRAM OLUMSUZ BAKTERİLER	11
2.4.1. ENTEROBACTERİACEAE	11
2.4.1.1. Sınıflandırma	11
2.4.1.2. Genel özellikleri	11
2.4.1.3. Virulans ve patojenite	14
2.4.1.4. Enterik bakterilerin identifikasyonunda kullanılan bazı yöntemler	15
2.4.1.5. Enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar	19
A. Laktoz pozitif bakteriler ve nozokomiyal infeksiyonlar	19

III

A.1. ESCHERICHIA	20
E.coli	20
A.2. ENTEROBACTER	21
A.3. KLEBSİELLA	21
B. Laktoz negatif bakteriler ve nozokomiyal infeksiyonlar	22
B.1. SALMONELLA	22
B.2. SHİGELLA	23
B.3. CİTROBACTER	23
B.4. PROTEUS	24
B.5. SERRATIA	24
2.4.2. NON-FERMENTATİF GRAM OLUMSUZ BASİLLER	24
2.4.2.1. PSEUDOMONAS	24
P. aeruginosa	25
2.4.2.2. STENOTROPHOMONAS	26
S. maltophilia	26
2.4.2.3. ACİNETOBACTER	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Kullanılan gereçler	28
3.2. Kullanılan besiyerleri	28
3.3. Kullanılan kit ve antiserumlar	28
3.4. Yöntem	29
3.4.1. Çalışmaya dahil edilen bakterilerin identifikasyonu	29
3.4.2. Antibiyotik duyarlılık deneyi	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	54

ONAY

“Toplum Kökenli Ve Hastane Kökenli İnfeksiyonlardan Elde Edilen Gram Negatif Bakterilerin Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direncinin Araştırılması” isimli çalışmamız Sağlık Bilimleri Etik Kurulu’nun 24.10.2007 tarih ve 2007.3.1/ 24 sayılı kararı ile etik değerlere uygun görülmüştür.

KISALTMALAR

- CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute
MİK : Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
WHO : World Health Organization
ÜSİ : Üriner Sistem İnfeksiyonu
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
NSAİİ : Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
CIP : Siprofloksasin
LEV : Levofloksasin
OFX : Ofloksasin
NOR : Norfloksasin
NA : Nalidiksik Asit
PEF : Pefloksasin
MXF : Moksifloksasin
TSS : Toplum Suş Sayısı
DSS : Dirençli Suş Sayısı

ÖZET

İnfeksiyonlarda sadece tedavi amaçlı değil, antibiyotiğin bakteri direncini artırabileceği düşünülerek uygun olan antibiyotiği reçetelemek gerekmektedir. Kısa zaman öncesine kadar dirençli mikroorganizmaları tedavi edecek antibiyotikler olmasına rağmen, günümüzde bakteri direnci hızla geliştiği için artık antibiyotik tedavisi yetersiz kalmaktadır. Toplum ve hastane kökenli infeksiyonlarda öncelikli olarak antibiyotik kullanımının gerekliliğine, eğer gerekli ise hangi antibiyotiğin kullanılacağına doğru karar vermek gerekir.

Biz çalışmamızda toplum ve hastane kökenli infeksiyonlarda gram olumsuz çomakların dağılımını ve kinolonlara direncini araştırmayı amaçladık. Bunun için hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarına ayaktan ve yatan hastalardan gelen materyallerden gram olumsuz çomakları çeşitli yöntemlerle izole ettik ve isimlendirdik. Cins veya tür seviyesinde tanımladığımız 196 örneği CLSI kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile kinolonlara duyarlılıklarını araştırmak amacıyla antibiyotik duyarlılık testine aldık. Bunun için siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, nalidiksik asit, pefloksasin ve moksifloksasin antibiyotiklerini kullandık.

Elde ettiğimiz 205 örneğin 122'si yatan hastalardan 74'ü poliklinik hastalarından gelmiş olup, bunların 106'sı toplum, 90'ı hastane kökenli bulunmuştur. Ayrıca materyalin 120'si 16 yaş altı çocuklara aitti. 115 örnek laboratuvara en fazla gelen ve infeksiyonların en sık izole edildiği idrardan elde edildi. Çalışmaya aldığımız bu örneklerin 79'u *E.coli*, 39'u *Enterobacter spp*, 36'sı *Pseudomonas aeruginosa*, 8'i *Salmonella spp*, 13'ü *Citrobacter freundii*, 11'i *Proteus spp*, 5'i *Acinetobacter spp*, 3'ü *Stenotrophomonas maltophilia* ve 2'si de *Shigella flexneri* olarak tanımlandı.

Kinolonlara direnç durumlarına göre ise en dirençli *Pseudomonas*, en duyarlı olan mikroorganizmalar ise *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Salmonella* ve *Shigella*'dır. Kinolonlardan toplum kökenli mikroorganizmalara en etkili antibiyotik moxifloksasin, en etkisiz olanı ise nalidiksik asittir. Hastane kökenli olanlarda ise en etkili olan antibiyotik etki dereceleri aynı bulunan levofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin, en etkisiz olanı ise yine nalidiksik asit olmuştur.

Sonuç olarak gram negatif enterik bakteriler söz konusu olduğunda kinolonlar güvenilir bir seçenek olmasına rağmen, non fermentatifler için kinolonlar etkili antibiyotikler değildi.

SUMMARY

INVESTIGATION OF RESISTANCE TO QUINOLONE GROUP ANTIBIOTICS IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA DERIVED FROM POPULATION BASED AND HOSPITAL BASED INFECTIONS

In infectious diseases, the prescription of appropriate antibiotic is needed due to not only for therapeutic purpose but also reduce the risk of developing resistance. Until recently, effective antibiotics were available for the treatment of resistant microorganisms, whereas today, antibiotherapy is often ineffective because of rapidly developing resistance. In population and hospital-acquired infections, primarily, it is extremely important that making true decision to whether or not antibiotic use is mandatory and if so, which one is the most accurate antibiotic for using.

In our study, we aimed to investigate the distribution of gram-negative bacilli in population and hospital acquired infections and their resistance status to quinolones. For this purpose, we isolated gram negative bacilli from the specimens coming from in-patient and out-patient departments to microbiology laboratory, and defined by various methods. Antibiotic sensitivity testing according to CLSI criteria by Kirby-Bauer disc diffusion system was applied to 196 samples defined as genus or species for testing quinolone sensitivity. For this purpose ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, norfloxacin nalidixic acid, pefloxacin and moksifloksasin were used.

In 196 samples 122 were obtained from hospitalised patients whereas 74 were obtained from out-patients. One hundred and six of those were found as population, 90 were hospital based microorganisms. One hundred and twenty specimens were taken from the children under sixteen. One hundred and sixteen samples were isolated from urine which most frequently coming to laboratory and mostly infectious agents isolated specimen. Seventy nine of samples included in the study were defined as E. Coli, 39 were Enterobacter, 36 were Pseudomonas, 15 were Salmonella, 13 were Citrobacter, 11 were Proteus, 5 were Acinetobacter, 5 were Stenotrophomonas and 2 were Shigella.

With regard to quinolone resistance, the most resistant microorganism was pseudomonas whereas the most sensitive ones were Enterobacter, Proteus, Citrobacter, Salmonella and Shigella. From the quinolones, the most effective quinolone against to population based microorganism was moxifloxacin whereas the most ineffective one was nalidixic acid. On the other hand, in hospital acquired microorganisms, the most effective quinolones were levofloxacin, ofloxacin and pefloxacin which were equally effective whereas the most ineffective one was also nalidixic acid.

As a conclusion, although quinolones are effective and reliable antibiotics in case of gram negative enteric bacterial infections whereas they are not effective against non fermentative microorganisms.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde infeksiyonlar ve özellikle hastane infeksiyonları önemini korumaya devam etmektedir. Çeşitli nedenlerle hastaneye yatıştan, ilk 48 saat geçtikten sonra ortaya çıkan infeksiyonlara "hastane infeksiyonu (=nozokomiyal infeksiyon)" adı verilir. WHO, dünyada her yıl 190 milyondan daha fazla insanın hastaneye yattığını ve bunlarında yaklaşık 10 milyonunun hastane infeksiyonuna yakalandığını bildirmektedir.

Hastane infeksiyonlu bir hasta hastanede ortalama olarak 7 gün daha fazla yatmakta, bu da hastane infeksiyonu nedeni ile yatak işgalinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Ekonomik kayıplar insan yaşamı ve sağlığı karşısında önemsiz olmasına rağmen hasta kaybı da ciddi boyutlardadır. Ülkemizde de her yıl yaklaşık 15 bin insan hastane infeksiyonları nedeniyle ölmektedir.¹

Hastane infeksiyonu oranlarının yüksekliği antibiyotik kullanımını yaygınlaştırmış, özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı dirençli bakterilerin artmasına yol açmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi ve toplumdan kazanılmış infeksiyonların tedavisinde bilinçsiz antibiyotik kullanımı direnç sorununu önemli hale getirmiştir.² Direnç sorununda, hastane ve toplum kökenli infeksiyonların birbirinden kesin bir çizgiyle ayrılması da mümkün görünmemektedir. Bunun nedeni ise iki kaynaktan birinde ortaya çıkan mikroorganizmanın diğerine taşınmasının mümkün olmasıdır.³

Antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilememiş olması sonucu kontrolsüz antibiyotik kullanımı da bakterilerde antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç gelişimine neden olmuştur. Bu durum tedavi seçeneklerini azalttığı için ampirik tedavide başarısızlığa yol açmaktadır.²

Tedavide başarı için infeksiyona neden olan mikroorganizmaların dağılımının ve direnç oranlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Hastaneler kendi direnç oranlarını düzenli olarak değerlendirip antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmak durumundadırlar.⁴

Gram olumsuz bakteriler gerek hastane gerekse toplum kökenli infeksiyonların en önemli etkenlerindedir. Hücre duvarlarındaki dış membran yapısı nedeniyle gram olumlulara kıyasla antibiyotiklere daha dirençli olan bu mikroorganizmalar, genetik madde aktarımı ve antibiyotiklerin baskısı ile çoklu direnç özelliği kazanmıştır.⁵

Nonfermentatif gram olumsuz çomaklar genellikle hastane infeksiyonu etkenleri olmakla birlikte, başta *Pseudomonas*'lar olmak üzere, immün bağışıklığı yetersiz veya

altta yatan önemli bir hastalığı olanlarda toplum kökenli infeksiyon etkeni olarak da rol oynayabilmektedirler.⁶

Kinolonlar yaygın şekilde kullanılan anti-bakteriyel ilaçlardır. Bu ilaçların geliştirilmesi 1960'lı yılların başlarında, yapısında flor ihtiva etmeyen ilk üyesi olan nalidiksik asit ile başlamıştır. 1980'lerde yapılarında 6-flor grubu bulunduran ve antibakteriyel etki spektrumları gram olumsuz bakterileri de kapsayacak şekilde genişletilmiş türevleri (norfloksasin, oflaksasin, siprofloksasin gibi) geliştirilmiştir. Daha sonraki dönemde Gram olumlu bakterilere karşı etkisi arttırılan florokinolonlar (moksifloksasin, gatifloksasin) terapötik amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda ise yüksek aktiviteye sahip, 6 numaralı C atomlarında flor grubu taşımayan ancak yan zincirde flor ihtiva eden türevleri geliştirilmiştir. Bu şekliyle hazırlanan ilaçlar nalidiksik asit gibi klasik ilaçlardan belirgin farklılıklar gösterirler ve genel bir terim olarak da florokinolon yerine kinolonlar olarak adlandırılabilirler. Florokinolonlar direk olarak DNA sentezini inhibe ettikleri için antimikrobiyal ajanlar içerisinde klinik kullanımı açısından önemlidirler.⁷

Bu çalışmada laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerden üretilen enterik ve non fermentatik bakterilerin dağılımının ve kinolon dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TOPLUM ve HASTANE KÖKENLİ İNFEKSİYONLAR

2.1.1. Toplum kökenli infeksiyon tanımı: Kişinin günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan, infeksiyon etkeninin toplumdan edinildiği ve kişide bağışıklığı baskılayan bir durumun olmadığı infeksiyonlara toplum kökenli infeksiyon adı verilir.

2.1.2. Nozokomiyal infeksiyon tanımı: Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastalarda, burada yattığı zaman süreci içinde, hastanedeyken meydana gelen (bulaşan veya gelişen) veya hastanede gelişmesine rağmen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen infeksiyonlar hastane infeksiyonu, diğer bir deyimle nozokomiyal infeksiyon olarak adlandırılır.⁸ Nozokomiyal infeksiyonlar genellikle kişi hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra veya taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkabilir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık % 5-15'inde ortaya çıkabilir. Nozokomiyal infeksiyonların gelişmesi konağın patojen veya potansiyel patojen olan mikroorganizmalarla kolonizasyonuna ve konağın savunma mekanizmalarının bozulmasına bağlıdır.⁹

Hastane dışında gelişen toplumsal infeksiyonlarda antibiyotik tedavisi ile iyi sonuçlar alınabilmekte, fakat nozokomiyal infeksiyonlar söz konusu olunca antibiyotik tedavisinin sonuçları o kadar başarılı olmamaktadır. Diğer yandan tedaviye direnç gelişmesi riski fazladır. Antibiyotik tedavisinin maliyetleri açısından bakıldığında, hastane dışında gelişen infeksiyonların tedavi maliyeti daha az, buna karşın nozokomiyal infeksiyonlar daha yüksek maliyetlidir. Başka bir önemli husus da bu tür infeksiyonların, altta yatan sorunları nedeniyle hastanede yatmakta olan, bu sorunların tedavisi amacıyla invaziv girişimlere maruz kalan, hastanede kalış süreleri uzamış hastalarda meydana gelmiş olmasıdır. Nozokomiyal infeksiyonlar çoğunlukla; cerrahi yara infeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis, akciğer infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. İleri yaş, prematürite, geçirilmiş operasyon, diabetes mellitus, malignite ya da invaziv bir girişimin varlığı, nozokomiyal infeksiyonların gelişmesinde önemli risk faktörleridir.¹⁰⁻¹²

Ampirik antibiyotik seçiminde infeksiyonun geliştiği yer (yoğun bakım ünitesi, yanık ünitesi, cerrahi klinikler gibi), primer infeksiyon odağı, infeksiyonun geliştiği klinikte daha önce izole edilen nozokomiyal infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır.¹³ Bu infeksiyonlar yeni dezenfeksiyon-sterilizasyon ve antibiyoterapi uygulamalarına ve gerekli önlemlerin alınması için

yapılan tüm uğraşlara rağmen günümüzde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.¹⁴

2.2. ANTİBİYOTİKLER

2.2.1. Antibiyotik direnci

Antibiyotiklerin kullanımı sonucunda mikroorganizmaların direnç geliştirmesi antibiyotiklerin keşfi kadar eskidir. Önceleri hastanelerde sorun olan dirençli bakteriler günümüzde toplum kökenli infeksiyonların tedavisinde de ciddi sorun yaratır hale gelmiştir. Yakın zamana kadar dirençli patojenleri tedavi edecek antibiyotikler sürekli gelişim içinde olduğundan klinisyenler her zaman tedavi edici ilaçları elde edebiliyorken günümüzde bakteri direnci öyle hızlı gelişmektedir ki ilaç endüstrisi bu hıza yetişemez hale gelmiştir. İnfeksiyon kontrol önlemleri ve akılcı antibiyotik kullanım politikaları ile alternatif yaklaşımlar geliştirilinceye kadar ilaç direncini yavaşlatmak ümit edilmektedir. Toplum kökenli infeksiyonlarda her şeyden önce antibiyotik kullanımının gerekli olup olmadığına doğru karar vermek gerekmektedir.¹⁴⁻¹⁷

Hastane infeksiyonlarında zaman zaman gram olumlu bakterilerle gram-olumsuzlar arasında dengeler değişse de her zaman gram olumsuz basiller sorunlu mikroorganizmalar olarak önemlerini korumuştur. Dirençli bakterilere özellikle antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıldığı yoğun bakım ünitelerinde daha sık rastlanmaktadır.

Hastanede sorun yaratan gram olumsuz basillerden en önemlileri Enterobacteriaceae'den *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* ve *E. coli* suşları ile nonfermentatif gram olumsuz basillerden *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* (özellikle *A. baumannii*), *Stenotrophomonas maltophilia* ve daha az sıklıkla *Burkholderia cepacia*'dır. Bu bakterilerde her geçen gün artan direnç nedeniyle sorunlar da giderek artmaktadır.¹⁸ Dolayısıyla artan antibiyotik direnciyle paralel olarak antibiyotik duyarlılık testlerinin değeri de artmaktadır.¹⁹

2.2.2. Antibiyotik duyarlılık testleri

İnfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kemoterapötiklerin, etkene yönelik seçilmesinde duyarlılık deneylerine gerek vardır. Bu deneyler standardize edilmişlerdir. İlki, petri kutusunda hazırlanan besiyerine önce bakteri sulandırımının sürülmesi ve antibiyotik disklerin yerleştirilmesi esasına dayanan "disk difüzyon yöntemi", ikincisi ise "tüp sulandırım yöntemi" dir. Bu yöntem çok pratik olmaması nedeniyle daha çok araştırma amaçlı kullanılır. Deneyler sonucunda duyarlı ve dirençli antibiyotikler ile MİK(minimum inhibisyon konsantrasyonu) saptanması mümkündür.

Antimikrobiyal aktivite invitro koşullarda 2 yöntemle belirlenir:

2.2.2.1. Dilüsyon metodu: Genellikle tüpte ya da agar içine antimikrobik katılarak da yapılabilir.

Tüp dilüsyon (sulandırım) metodunda, antimikrobiyal maddenin belirli bir bakteriye karşı MİK değerleri saptanır. Bir dizi tüpte soldan sağa sırasıyla antimikrobik maddenin sulandırımı yapılır. Standart bakteri süspansiyonu eklenerek dirençlilik, duyarlılık ve MİK değerleri belirlenir.

2.2.2.2. Disk difüzyon metodu: Antibiyotik emdirilmiş kâğıt diskler kullanılarak, mikroorganizmaların üremelerinin önlenmesi belirlenir. Petri kutusuna dökülen özel agarlı besiyeri üzerine antibiyotik duyarlılık durumu saptanacak bakterinin standart sulandırımı yayılır. Üzerine belirli aralıklarla antibiyotik içeren diskler yerleştirilir. Her bir diskte bilinen dozda ($\mu\text{gr/ml.}$) antibiyotik bulunur. Değerlendirme, disk etrafında oluşan ürememe alanının çapının mm. olarak ölçülmesiyle yapılır. Her antibiyotik için sözü edilen çapın (zon) milimetrik değerine göre "dirençli", "orta duyarlı" veya "duyarlı" olarak belirtilir.²⁰⁻²³

Teorik olarak patojenlerin izolasyonu, identifikasyonu ve özellikle antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının hızlı ve zamanında belirlenmesi hastanın morbidite, mortalite, ekonomik kayıp ve hastanede yatış süresinde bir hayli azalmaya neden olduğu bilinmektedir.²⁴

Yukarıda belirtilen dilüsyon ve disk difüzyon yöntemlerinden başka 4-6 saat gibi kısa bir sürede sonuç verebilen Autobac disc elution sisteminden, identifikasyon da dahil 4 saatte sonuç verebilen Abbott MS-2 sistemi, Vitek sistemi vs. gibi hızlı antibiyotik duyarlılık metodları da geliştirilmiştir.²⁵

Söz konusu otomatize metotlarda manual sistemlere göre daha az iş gücü ile hızlı sonuç verilir, ancak çok pahalı olması nedeniyle bugün klinik laboratuvarlarda en çok disk difüzyon metodu gibi manual yöntemlerden yararlanılmaktadır.²⁶ Fakat bu yöntemin sonuç verebilmesi için 18-24 saat gibi uzunca bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır.²⁷

2.2.3. Antibiyotikler hakkında

Hastalık yapıcı mikroorganizmaların büyümelerini önleyen ve tahrip edebilen bazı mikroplar ya da mantarların meydana getirdiği maddelere verilen genel addır. Genellikle bakteriler, funguslar ve aktinomiçesler gibi mikroorganizmalardan elde edilirler.²⁸ Ana ilke konakçıda hiç veya çok az toksik etki yapıp bununla beraber hedef mikroorganizma üzerinde yeteri kadar toksik veya letal etki oluşturmaktır.²⁹

Antibiyotikler etki şekillerine göre bakteriyostatik ve bakterisid olmak üzere 2'ye ayrılır: Bakteriyostatik olanlar (sülfonamidler, tetrasiklinler), bakteri hücresinin gelişmesini ve üremesini engellemektedir. Bakterisid olanlar (penisilinler, streptomisin, florokinolonlar, aminoglikozidler) ise bakterileri yok etmektedirler.

Antibiyotikler etki alanlarına göre tanımlanmaktadır. Gram olumlu ve gram olumsuz bakterileri öldüren veya inhibe eden antibiyotiklere geniş spektrumlu, gram olumlu ya da gram olumsuz bakterilere karşı etkili olanlara dar spektrumlu, basit organizma veya hastalığa karşı etkili olanlara ise sınırlı spektrumlu antibiyotikler adı verilmektedir.

2.2.4. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları

1. Bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederler.
2. Sitoplazmik membranı etkilerler.
3. Protein sentezini inhibe ederler.
4. Bakterinin genetik yapısını (DNA, m-RNA sentezi) bozarlar.
5. Bakterilerde ara metabolizmayı bozarlar.³⁰

2.3. KİNOLONLAR

Tablo 1. Kinolonlar

1.kuşak	2.kuşak	3.kuşak	4.kuşak
Nalidiksik Asit	Siprofloksasin	Grepafloksasin	Travofloksasin
Oksolinik Asit	Ofloksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Pipedimik Asit	Pefloksasin	Levofloksasin	
Sinoksasin	Norfloksasin		
	Efloksasin		
	Fleroksasin		

Kinolonlar, nalidiksik asitin sentetik analogu olan antibakteriyel ajanlardır. Bazı gram olumlu ve gram olumsuz bakterilere etkilidirler. Bakterisid etki gösterirler. Kinolonlar, bakterinin büyüme ve üreme döneminde, DNA giraz (topoizomeraz II) enziminin aktivitesini etkileyerek bakterinin DNA replikasyonunu bozarlar. Topoizomerazlar, DNA'nın primer baz dizilimini bozmadan, üç boyutlu yapısını (konfigürasyon ve topolojisini) değiştiren enzim grubudur.³¹

2.3.1. Etki mekanizması

Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Etkileri bakterisidaldir.³²

Bilindiği gibi bakteriler ikiye bölünerek ürerler. Bu üreme sırasında bakterilerin kromozomal DNA'sı da replike olur. Bakterilerde zarla çevrili bir çekirdek olmadığından kromozom sitoplazma içinde yerleşmiştir. Kromozom çift sarmallı bir DNA iplikçığı olup bakteri hücresinin 200 - 300 katı uzunluğundadır. Bu nedenle; kromozom kendisinden çok daha küçük olan bakteri içine yerleşebilmek için kendi etrafında kıvrımlar oluşturur. Bu olay bile kromozomun bakteri hücresi içine yerleşmesine yetmez ve kıvrımlar bir RNA çekirdeği etrafına ikinci kez bu defa ters yönde sıkışmaya uğrarlar. Bu olaya süpercoiling adı verilir. Bunun sonucunda kromozom ancak bakteri içine yerleşebilir. DNA işlevlerinin devam ettirilebilmesi ve bakterilerin yaşamı için süpercoiling olayı son derece önemlidir. Bakteri hücresinde bu olayı yöneten, kromozom halkalarını önce açıp daha sık kıvrım yapılmasını sağlayan ve sonra açılan uçları yapıştıran enzim DNA-giraz enzimidir.

İşte kinolonlar bakteri hücresi ile karşılaştıklarında DNA-giraz enzime bağlanırlar ve enzim fonksiyonlarını inhibe ederler. Bunun sonucunda da DNA'nın olumsuz yöndeki süpercoilingi engellenir ve bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürler.³³⁻³⁷

2.3.2. DNA giraz

Bu enzim, kromozomal çift sarmallı bakteri DNA'sında reversibl kesme ve tekrar bağlama fonksiyonu ile DNA'da negatif kıvrımlara neden olur ve DNA molekülünün boyutunu küçültür, DNA'yı hücre içine sığdırır. Ayrıca DNA replikasyonunda, tamirlerde, transkripsiyon ve rekombinasyonda rol oynar. DNA giraz İki A alt birimi ve iki B alt biriminden oluşur.

2.3.3. Antimikrobiyal aktivite

Genel olarak yeni kinolonlar Enterobacteriaceae ailesinin üyelerine, *H. influenza*, *M.catarrhalis*, *gonokoklar*, *meningokoklar* gibi gram olumsuz bakterilere son derece etkili, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *stafilokoklara* orta derece etkilidir. Anaerop bakterilere, *pnömokoklar* da dahil *streptokoklara*, *enterokoklara*, diğer *pseudomonas* türlerine, *M.tuberculosis* dışındaki mikobakterilere, *Nocardia* ve *Actinomyces*'lere ise pratik anlamda etkisizdirler.

Kinolonlar arasında etkinlik açısından farklılıklar mevcuttur. Siprofloksasin, gram olumsuz enterik basillere nalidiksik aside oranla 28 kat daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir. Diğer yandan yeni bazı türevler, *P.aeruginosa*'ya,

Acinetobacter türlerine, *pnömokoklar* da dahil *streptokoklara* ve diğer gram olumlu koklara olduğu kadar anaeroplara da diğerlerine göre invitro daha etkilidir.

Daha önce belirtildiği gibi; klinik kullanıma ilk giren kinolon olan nalidiksik asit sadece gram olumsuz enterik bakterilere etkili ve kullanımını üriner sistem infeksiyonları ile kısıtlı dar etkili bir ajandır.

Florokinolonlar veya 2. kuşak kinolonlar ise (norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, ve siprofloksasin) nalidiksik asite nazaran 100-200 kat daha potent antibiyotik olarak antibakteriyel tedavide çok önemli yer edinmişlerdir.

Genel olarak aralarında küçük farklılık olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü Enterobacteriaceae ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *P. aeruginosa*'ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasinde görülür. Diğerlerinin antipseudomonal etkinlikleri iyi değildir. Ayrıca hiçbiri diğer *Pseudomonas*'lara etkin değildir.^{33,36,38,39}

İkinci kuşak kinolonların antianaerobik etkinlikleri de iyi değildir. Kendi aralarında kıyaslandığında siprofloksasin ofloksasinden daha etkindir.^{40,41}

2.3.4. İlaç etkileşimi

Kinolonların beta laktam antibiyotiklerle ve aminoglikozidlerle kombinasyonu genellikle herhangi bir etkileşime yol açmamakta, bazen aditif olmakta, nadiren sinerjizm göstermektedir. Kinolonlarla rifampin, kloramfenikol, tetrasiklin veya vankomisin kombine edildiğinde bazen antagonistik etki görülebilmektedir.

2.3.5. Direnç gelişme mekanizmaları

Kinolonlara karşı duyarlı bakterilerde direnç gelişimi tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Dolayısıyla yeni kinolonlar için tek basamaklı mutasyona bağlı direnç çok duyarlı bakterilerde klinik olarak önemli olmamakta, ancak MIC düzeylerinin birkaç dilüsyon artmasına neden olmaktadır.

Diğer birçok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir. Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar: hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir.^{35,40,42-45}

Hedef enzimde değişiklik oluşması Gyr A genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir ve yüksek düzeyde kinolon direncine neden olur. Dirençli bakterilerin Gyr A alt üniteleri ele alındığında, dirence neden olan aminoasit değişimlerinin genellikle amino ucundaki enzim aktif bölgesinde bulunan bir tirozin (Tyr-122) molekülünün çevresinde yer aldığı görülmektedir. Bu tirozin molekülü topoizomerizasyon sırasında kesilmiş DNA uçlarına kovalan olarak bağlanmaktadır. Kristallografik analizler de dirence yol

açan aminoasit değişimlerinin kinolonların bağlandığı kısmı oluşturan üç boyutlu bir bölgede toplandığını göstermektedir. Bu bölgeye kinolon direncini belirleyen bölge (Quinolone resistance Determining Region=QRDR) adı verilmektedir.^{46,47}

Özellikle *Escherichia coli*, *P.aeruginosa* ve *H.influenzae*'da görülen bu tür direnç genellikle tüm kinolonlara karşı oluşmaktadır. GYR-B geninde oluşan mutasyonlara bağlı gelişen direnç ise daha nadir olup tüm kinolonlara karşı olmayabilir.^{48,49}

Ayrıca topoizomeraz IV genindeki mutasyonda rezistansa yol açabilir.⁴⁹ Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak gram olumsuz bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken Gram olumlu bakterilerde ise topoizomeraz IV'tür.^{43,45}

İlacın hücre içine alımının azaltılması şeklinde gelişen direnç kromozomal mutasyonlar sonucu gram olumsuz bakterilerin dış membran porinlerinde oluşan değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan bir dirençtir. Dış membran porininin (Omp F proteininin) sentezinin iki genetik lokustaki mutasyonu sonucu dış membran proteinlerinin sentezi değişir.⁴⁸ Bu direnç söz konusu olduğunda sadece kinolonlara karşı değil başka grup antibiyotiklere karşıda direnç görülmektedir.

Kinolonlarda direnç oluşumu ya yavaş yavaş gelişir, ya da bir defa da ortaya çıkar. Üçüncü ve dördüncü kuşak yeni florokinolonlarda ise direnç gelişimi en az iki basamakta geliştiğinden direnç gelişiminin daha az olduğu öne sürülmektedir.

Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir.

Bakterilerdeki pompa sistemleri substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olur. Kinolon grubu antibiyotiklerin atılımı ile ilgili pompalar *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Burkholdria cepacia*, *S.maltophilia*, *S.aureus*, *S.pneumoniae* gibi insan sağlığı yönünden önemli bir çok türde bulunmaktadır.

Genellikle kinolon direncinin görülebilmesi için pompa sistemlerinin aşırı üretilmesi gereklidir. Bu da pompa proteinlerinin ekspresyonunu arttıran ve genellikle kontrol genlerini ilgilendiren kromozomal bir mutasyondan kaynaklanmaktadır.

Pompa sistemlerinin indüklenmesi ile sadece florokinolonlara değil, pompanın substratları olan beta laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler, trimetoprim gibi farklı antibiyotiklere karşı çoğul direnç görülmektedir.^{50, 51}

Klinikte kullanım sıklığı ile orantılı olarak bütün florokinolonlara karşı bir direnç gelişebildiği bildirilmiştir. Görece daha sık direnç kazandığı bildirilen bakteriler *P.aeruginosa*, *S.marcescens*, *S.aureus* ve *E.coli* suşlarıdır. Bazı durumlarda direnç gelişmesi sonucu MIC'te yükselme görülmüş, fakat klinik etkinlik azalmamıştır. Halen

florokinolonlara karşı toplam direnç sıklığı düşük derecededir. İdrarda genellikle yüksek konsantrasyonda bulduklarından kateterli hastalar hariç, idrar yolunun enfeksiyonlarının tedavisi sırasında direnç gelişmesi çok seyrek görülen bir olaydır.^{42,52}

Kinolon direnci için risk faktörleri olarak önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, altta yatan hastalığı olmak, bakterinin GSBL üretimi sayılabilir.

İlk florokinolonların çoğu benzer mutasyonlardan beraber etkilenmektedir. Bu nedenle bu tip bir kinolona dirençli izolatta benzer nitelikteki bir başka kinolona çapraz direnç görülmektedir. Bu tip dirence örnek olarak siprofloksasin ve ofloksasin veya levofloksasin arasındaki direnç verilebilir.

Ancak yeni florokinolonların özellikle de C8 metoksi türevlerinin geliştirilmesi ile yeni bir kinolon direnç paterni ortaya çıkmıştır. Bu yeni kinolonların eski türevlere direnç gelişimine neden olan mutasyonlardan eşit derecede etkilenmediği öne sürülmektedir. Özellikle Gram olumlu bakterilerde gözlenen bu durum, dikotom (ayrık) direnç olarak tanımlanmaktadır. Dikotom dirençte iki kinolonun direnç gelişim paterni dallanan bir ağaca benzemektedir, oluşan mutasyonlar ajanlardan birini etkilerken diğerini eşit derecede etkilememektedir. Dikotom direncin olası nedenleri arasında ilacın hücredeki primer hedefinin değişik olması, hem DNA giraz, hem topoizomeraz IV'e eşit derecede bağlanması, hücredeki letal etkinin fazla olması sayılabilir.^{53,54}

2.3.6. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Sindirim kanalından emilimleri son derece iyidir. Oral alındıktan 12 saat sonra serum tepe düzeyine ulaşırlar. Eliminasyon yarı ömürleri nispeten uzundur, bu da günde tek doz veya iki kez uygulanabilmelerine izin verir. Serum proteinlerine bağlanma oranları %14-25 arasında değişir. Yeni kinolon türevleri vücut sıvılarına ve dokularına çok iyi dağılır, dağılım hacmi oldukça geniştir.

Akciğerler, karaciğer, kalp, kemik, prostat dokusuna iyi etkili oldukları bakterilere karşı MIC değerinin üzerindeki yoğunluklarda ulaşırlar. Polimorf nüveli lökositlerde ve makrofajlarda konsantre olurlar. BOS'na geçişleri çok iyi değildir. En iyi BOS düzeyini pefloksasin ve ofloksasin sağlar.

2.3.7. Klinik kullanımları

Yeni kinolon türevlerinin kullanıldığı başlıca enfeksiyonlar şöyle sıralanabilir: Genitoüriner enfeksiyonlar, Gastrointestinal enfeksiyonlar (Tifo ve Paratifo dahil), Akciğer enfeksiyonları, Osteomyelitler ve diğer bazı enfeksiyonlar (Menjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, oftalmik enfeksiyonlar).

2.4. GRAM OLUMSUZ BAKTERİLER

2.4.1. ENTEROBACTERIACEAE

2.4.1.1. Sınıflandırma

Enterobacteriaceae Prokaryotlar alemi, Gracilicutes bölümü (division) ve Scotobacteria sınıfına aittir.⁵⁵

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.⁵⁶

Enterobacteriaceae ailesinin Ewing tarafından yapılan sınıflandırması Tablo 2'deki gibidir.⁵⁷

Tablo 2: Enterobacteriaceae'nin sınıflandırılması

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

2.4.1.2. 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 baska 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 yerleşirler. 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 CO₂'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 formente 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. H₂S 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 kullanımını değerlendirilir. Tryptofanaz enzimi indol, piruvik asit ve amonyak oluşur. Paradimetil aminobenzaldehyt (PDAB) eklenmesi ile kırmızı renk meydana gelir. Sitrat testi, bakterilerin metabolizması için karbon kaynağı olarak sitrati kullanıp kullanmadığı ortaya çıkar. Sitratin 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 karbohidratlar 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.⁵⁸

Enterobacteriaceae ailesinde bulunan bakteriler gram olumsuz basiller içinde tıbbi mikrobiyoloji yönünden en önemli bakterilerdir.⁵⁸ Klinik laboratuvarlarda en çok izole edilen etkenlerden sayılır.⁵⁹ Başka bir deyişle laboratuvarlardaki klinik öneme sahip izolatların %50'sini oluşturmaktadır. Bu ailenin üyeleri klinik laboratuvarlarda izole edilen basillerin yaklaşık olarak %80'inden, gastroenteritlerin %65-70'inden ve septisemilerin %50'sinden sorumludur. Ayrıca idrar yolu infeksiyonlarında da %70'in üzerinde etkilidir.⁶⁰ Bunun dışında hastane infeksiyonlarının da en büyük sorumlusu olarak kabul edilmektedir.⁵⁸

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.⁶¹ *Salmonella typhi* dünyada yılda 16 milyon olgusunun ve 600.000 ölüm vakasının görülmesiyle insanlarda önemli bir sağlık problemi olarak boy göstermektedir.⁶²

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.⁶³

2.4.1.3. Virulans ve patojenite

Adezinler çoğu gram olumsuz bakterilerde 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* suşlarıncı salgılanır. Hemolizinler, çeşitli enterobacteriaceae türlerince (suşlarıncı) 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*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Enterobacter*, vs) siderofor sentezlerler. Enterobacteriaceae'de antibiyotik direncinden sorumlu olan direnç plazmidleride vardır (R-Plazmidler). Kapsül enterik bakterilerde antikorların bakteriyeye 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'nden, izole edilen gram olumsuz basillerin yaklaşık %80'inden, bakteriyel gastroenteritlerin %65-70'inden, septisemilerin %50'inden ve üriner sistem izolatlarının % 70'inden sorumludur.⁵⁸

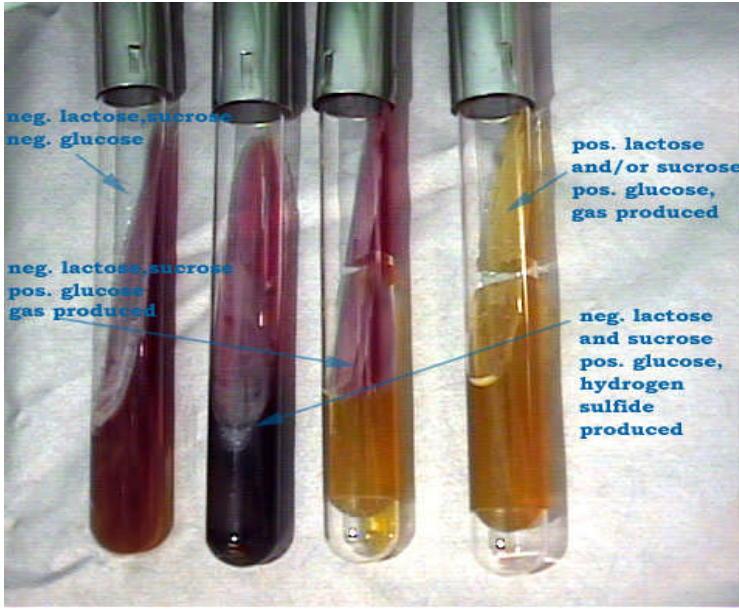
2.4.1.4. Enterik bakterilerin identifikasyonunda kullanılan bazı yöntemler

Enterobacteriaceae'lerin bulunduğu 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 oluşurlar. Yalnız bu yöntemleri kullanırken laktozu geç fermente edenleri göz önünde bulundurmamak 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 pozitifdir. **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, H₂S oluşturma, üreaz oluşturma, vs dir.

Resim 1. Çeşitli bakterilerin TSI besiyerine gösterdikleri etki



Enterik bakterilerin identifikasyonunda kullanılan biyokimyasal yöntemlerin bazıları resim 1,2,3,4,5,6,7,8 ve 9'da görüldüğü gibidir.⁶⁴

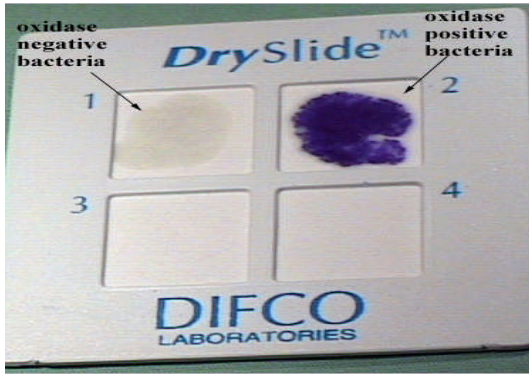
TSI besiyerine ekim yapılmasında amaç; glikozdan asit ve gaz oluşumunu, sükröz ve laktoza etkiyi, H₂S oluşmasını incelemektir. Bunun için önce besiyerinin dip kısmına batırma ekimi, daha sonra yatık kısım yüzeyine sürterek çizgi ekimi yapılır. Besiyerinde bulunan fenol kırmızısı asit ortamda sarıya dönüşür. Sonuç olarak glikoz fermentasyonu sebebiyle dip kısımda sarı renk, gaz oluşumu nedeniyle besiyerinde parçalanma, laktoz/sükroza etki halinde besiyerinin yatık kısmında sarı renk, H₂S oluşumunda besiyerinde siyahlanma oluşur.⁶⁵

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.⁶⁵

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 ayırıcı ile indol bakılır. Besiyerinin yüzeyinde kırmızı halka oluşması indol pozitif olarak yorumlanır.⁶⁵

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 ayıraçlar kullanılır. Pozitif olanlar kırmızı renk oluştururlar.⁶⁵

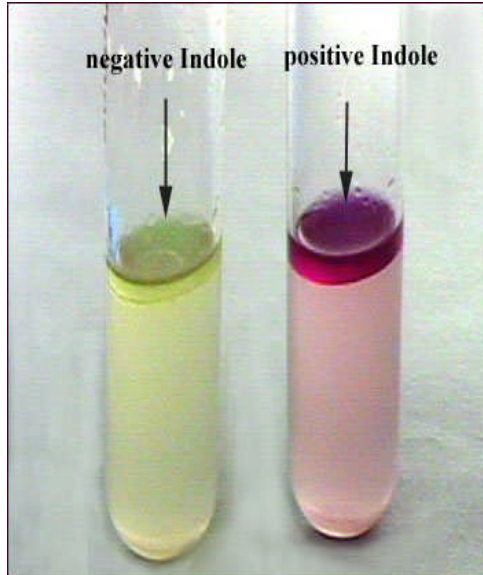
3. Simon's sitrat deneyinde saf kültürden aynı isimli besiyerinin yüzeyine çizgi ekim yapılır. 18-24 saat inkübasyondan sonra pozitif olanlar (sitratı tek karbon kaynağı olarak kullananlar) besiyerindeki bromtimol mavisine etki ederek prusya mavisine dönüştürürler.⁶⁵

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 ayırıcının sarı rengini kırmızıya çevirirler.⁶⁷(Resim 3).⁶⁸

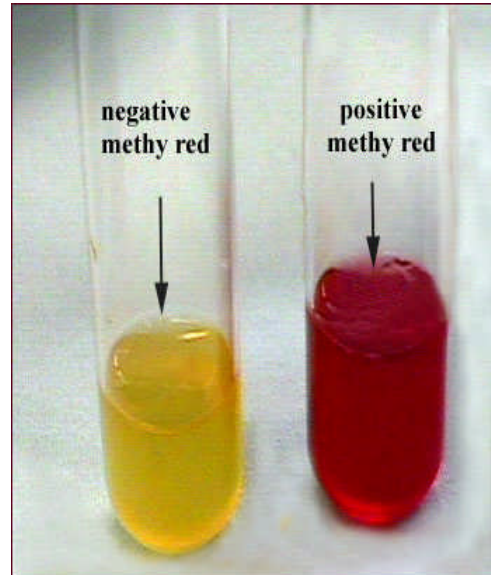
Ayrıca EMB ve MacConkey agarda laktoz pozitif ve negatif bakterilerin görünümü Resim 8 ve Resim 9'da görüldüğü gibidir.⁶⁵

IMVIC testi

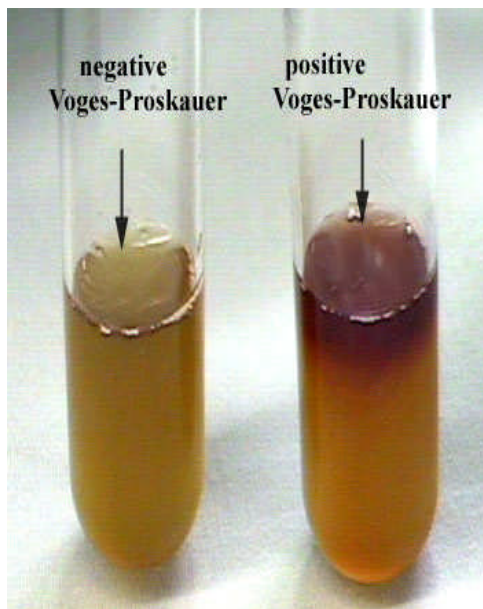
Resim 4: İndol deneyi



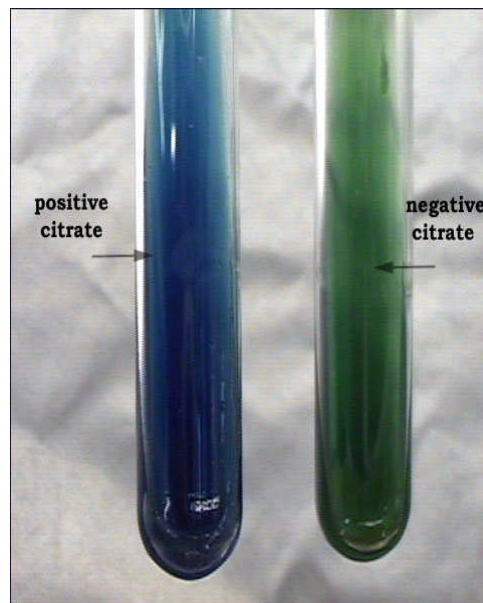
Resim 5: Metil Red testi



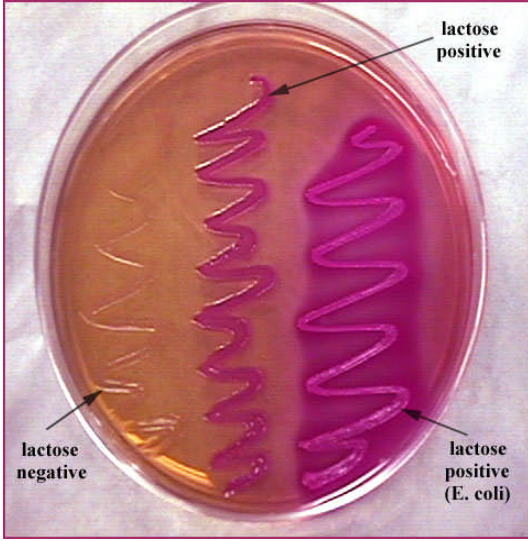
Resim 6: Voges-Proskauer deneyi



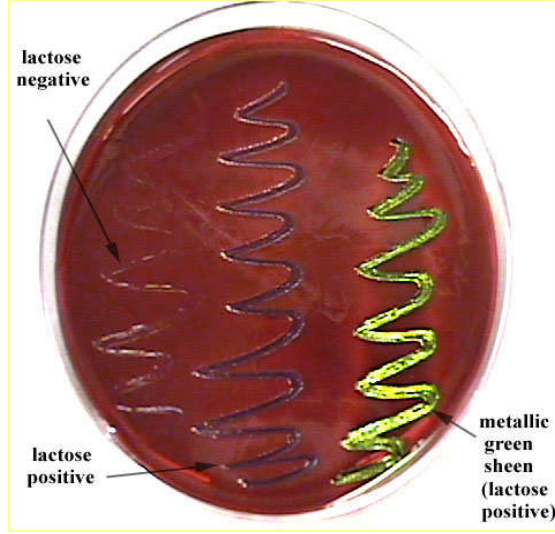
Resim 7: Sitrat deneyi



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



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



2.4.1.5. Enterik bakterilere bağlı infeksiyonlar

Bu aile şu an yaklaşık 100 türü içermektedir. Bunların yalnızca dörtte biri ya insan patojenidir veya insandan giderek izole edilmektedir. Enterobacteriaceae'nin sistematiği 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 ayırımında önemlidir. Bu aile kapsamında tanımlanmış, tipik klinik belirtilerle seyreden hastalıkların (tifo, basilli dizanteri, veba) etkeni olan cinsler ve türlerle, özellikle hastane infeksiyonlarına (idrар 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.^{66,67}

A. Laktoz pozitif bakteriler ve nozokomiyal infeksiyonlar

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.⁶⁶

A.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.⁶⁶

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 H₂S oluşturamazlar. Laktozu parçalayamayan bazı türleri hariç *E.coli* bakterileri McConkey agarda pembe kırmızı, EMB'de mor ve madeni parlaklık(röfle) veren koloniler oluştururlar.⁶⁷ Sindirim sistemi florasında büyük oranda bulunur ve bağırsaktaki 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.^{68,69}

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.^{70,71}

Hastane kökenli *E. coli* lerde direnç problemi giderek büyümektedir ve ayrıştırılan *E. coli* ' lerin %50' den fazlası ampisiline dirençli bulunmaktadır.⁷² 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.⁷³ 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.^{74,7}

A.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, immünoşüpresif ve immünyetmezliği olan kişilerde patojen olarak idrar yolları, üst solunum, yara, yanık enfeksiyonları, septisemi ve menenjit oluşturabilirler. Bu enfeksiyonların büyük bir kısmı ise hastane enfeksiyonu şeklindedir.^{65,76,77}

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.⁷³ 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.⁷⁰

Enterobacter spp., *E. coli* ve *Klebsiella* türleri ile karşılaştırıldığında daha sık olarak polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde seyretmektedir.⁷¹

A.3. KLEBSIELLA

Klebsiella türleri 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.^{67,81} *Klebsiella pneumoniae*, önemli nozokomiyal enfeksiyon 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 enfeksiyonlarda sık karşılaşılan ve son yıllarda giderek artan bir önem kazanan *Klebsiella* türlerinden biri de *Klebsiella oxytoca'* dır.^{65,69,79}

Klebsiella türleri hastane infeksiyonlarının yaklaşık olarak %8'inden sorumlu tutulmaktadır. En yaygın odaklar ise üriner sistem, alt solunum yolu, safra yolları ve cerrahi alandır.⁸⁰ Hastanede kalış süresinin uzaması ve antibiyotik tedavisi Klebsiella türleri ile kolonizasyonu arttırmaktadır.⁷³ *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.⁸⁰

B. Laktoz negatif bakteriler ve nozokomiyal infeksiyonlar

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

B.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.⁸¹

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.⁸²

Salmonella bakterileri gram olumsuz, sporsuz, kapsülsüz, 2-5 µm boyunda çomakçıklardır. Genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürerler. *Salmonella paratyphi A* dışındakiler genellikle H₂S 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.^{58,65}

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.⁵⁸

B.2. SHIGELLA

Shigella türleri tüm dünyada basilli dizanteriye yol açan en bulaşıcı diyare etkenleridir. Enterobacter ailesi içinde Escherichia cinsine çok yakın özellikler taşır. Shigella cinsinde 4 tür bulunur:

1. *S.dysenteriae* (Grup A)
2. *S.flexneri* (Grup B)
3. *S.boydii* (Grup C)
4. *S.sonnei* (Grup D)

Gram olumsuz, hareketsiz ve kapsülsüz basillerdir. Fakültatif anaeropturlar ve en iyi üreme ısıları 37 °C'dir. Enterik bakterilerin ürediği besiyerlerinde kolayca ürerler. Kanlı agarda gri, düzgün ve nemli, MacConkey agarda ise kolonileri renksiz ve düzgündür. Shigella'lar oksidatif ve fermentatif metabolizmalıdır. Glukoz ve diğer karbonhidratları fermente eder ve asit oluştururlar, gaz yapmazlar. Laktozu fermente edemezler fakat *S.sonnei* geç de olsa edebilir. A, B ve C gruplarına ait suşlar indol oluştururken *S.sonnei* indol yapmaz. IMVIC testi (D+ - -)'tir (D:değişken). İyi antijen yapıları vardır. Antijenleri *E.coli* ile birlik gösterir.^{58,65}

B.3. CITROBACTER

Bu cinste insan için hastalandırıcı olabilenler *C.freundii* ve *C.diversus'* dur. Glikozu asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. IMVIC testleri (- + - +)'tir ve H₂S oluştururlar. McConkey ve Endo'da 1 günde renksiz 2 günde pembe, EMB'de hafif mor veya renksiz koloniler yaparlar. Dışkı florasında bulunabilirler. Özellikle immün yetmezliği olan konakta sepsis, yara infeksiyonları, ÜSİ'ları, solunum sistemi infeksiyonları şeklinde nozokomiyal infeksiyonlara neden olabilmektedir. Nadir karşılaşılma ile birlikte çoğul antibiyotik direnç özellikleri nedeniyle sorun oluşturabilmektedirler.

Citrobacter diversus sıklıkla genitoüriner hastalıklarla birlikte. *Citrobacter freundii* ise dışkıda en sık saptanan *Citrobacter* türü olup safra kesesi hastalıkları ve peritonitlerle ilişkilidir. Citrobacter bakteriyemisi öncesinde primer infeksiyon yerinde sıklıkla bir enstrümental girişim öyküsü mevcuttur. Citrobacter bakteriyemisinin mortalitesi oldukça yüksektir (%50 dolayında) ve altta yatan hastalığın şiddetiyle yakından ilişkilidir.^{65,83}

B.4. 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 H₂S 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.^{58,65}

B.5. SERRATIA

Fırsatçı infeksiyonlarda rol oynayan ve besiyerlerinde oluşturdukları kırmızı pigmente sahip küçük kolonilerle tanınan bakterilerdir. Laktoza etki etmez, glikozdan gaz oluşturmazlar. IMVIC testleri (- - + +) olup H₂S oluşturmazlar. Üreazları yoktur. McConkey ve Endo besiyerinde 1 günde renksiz 2 günde pembe rekli, 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.^{65,83}

2.4.2. NON-FERMENTATİF GRAM OLUMSUZ BASİLLER

2.4.2.1. PSEUDOMONAS

Gerek nozokomiyal, gerekse toplumsal kaynaklı infeksiyonlarda *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 infeksiyonu 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.^{58,84}

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 H₂S 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. Bakteryel 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.^{58,65}

2.4.2.2. *STENETROPHOMONAS*

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.⁸⁴

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.⁸⁵

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.^{84,85}

S. maltophilia bazı kaynaklarda fırsatçı psödomonaslar arasında ele alınıp incelenmekte ve esas olarak hastane ortamlarında infeksiyonlara yol açtıkları gerekçesi ile nozokomiyal bir patojen olarak kabul edilmektedir.⁸⁶ *S. maltophilia*, periton dializi almakta olan hastalarda meydana gelen peritonitlerde de etken olarak izole edilebilmektedir.⁸⁷ 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.⁸⁸ Nozokomiyal infeksiyonlarda *S. maltophilia* suşlarının etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma da, Marmara depremi sonrası İstanbul'da yapılmış ve % 4,2 oranında izole edilmiştir.⁸⁹

2.4.2.3. ACINETOBACTER

Üremelerinin sabit olduğu dönemde yuvarlak görünen hareketsiz basillerdir. İlk izolasyonlarında ve taze kültürlerinde kokobasil olup, subkültürlerinde çomak şeklinde gözükürler. Tüm türleri 30-35 °C'de ürer. Oksidaz(-), katalaz(+), aerob bakterilerdir. Her türlü besiyerinde ürerler ve laktoza etki göstermediklerinden dolayı MacConkey besiyerinde Enterobacteriaceae'ler ile karıştırılabilirler. TSI besiyerlerinde dip kısımda ürememe özellikleri ayırimda önemlidir.^{36,90}

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.⁹⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan gereçler

- Etüv
- Buzdolabı
- Bunsen beki
- Otoklav
- Vorteks karıştırıcı
- Kapaklı cam tüpler
- Plastik petri kapları
- Halka öze
- Steril eküvyon çubukları
- Antibiyotik diskleri (Oxoid)
- Derin dondurucu

3.2. Kullanılan besiyerleri

- Mueller Hinton Agar besiyeri
- EMB Agar
- MacConkey Agar
- Kanlı Agar
- TSI besiyeri
- İndol besiyeri
- Üreaz besiyeri
- Mannit besiyeri
- Hareket besiyeri
- Sitrat besiyeri
- Gliserollü Brain Hearth Agar (Stok besiyeri)

3.3. Kullanılan antibiyotik diskleri, kit ve antiserumları

- Siprofloksasin (CIP, 5 µg, Oxoid)
- Levofloksasin (LEV, 5 µg, Oxoid)
- Ofloksasin (OFX, 5 µg, Oxoid)
- Norfloksasin (NOR, 10 µg, Oxoid)
- Nalidiksik Asit (NA, 30 µg, Oxoid)
- Pefloksasin (PEF, Oxoid)
- Moksifloksasin (MXF, 1 µg, Oxoid)

- API 20 NE (Bio-Merieux)
- API 20 E (Bio-Merieux)
- Salmonella spesifik O ve H Antiserumları (Denka-Seiken)
- Shigella Antiserumları (Denka-Seiken)

3.4. Yöntem

Çalışma, Eylül 2007 ile Şubat 2008 tarihleri arasında, Süleyman Demirel Tıp Merkezi Yakutiye ve Aziziye Araştırma Hastanelerinde yatmakta olan ya da polikliniklere ayaktan başvuran hastalardan alınan çeşitli klinik örneklerden gerçekleştirildi. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin kültürü yapıldı. Kültür sonucunda üretilen gram negatif basiller çalışma kapsamına alındı. Bu basiller, konvansiyonel yöntemlerle ve gerektiğinde API 20 NE (Bio-Merieux) veya API 20 E identifikasyon kitleri cins ya da tür seviyesinde tanımlandı.

Bu mikroorganizmaların izole edildiği hastaların hastanede yatıp yatmadığı, yatıyor ise kaç gündür hastanede yatmakta olduğu sorgulandı. Klinik örneğin gönderildiği zaman hastanede en az 72 saattir yatmakta olan hastalardan üretilen mikroorganizmalar hastane kökenli olarak kabul edildi. Üreme olan örnekler poliklinik hastası ise son 10 gün içerisinde hastanemizde yatıp yatmadığı sorgulandı. Son 10 gün içerisinde hastanede yatma öyküsü olmayan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar toplum kökenli olarak değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan tüm gram negatif bakterilere CLSI kriterleri doğrultusunda, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, nalidiksik asit, pefloksasin ve moksifloksasin içeren diskler (Oxoid, UK) kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile, duyarlılık deneyi yapıldı. Bir hastadan birden fazla örnek gönderilmişse bunlardan yalnızca biri değerlendirildi.

3.4.1. Çalışmaya dahil edilen bakterilerin identifikasyonu

MacConkey agarda laktoz (+), oksidaz (-), TSI besiyerinde glikoz ve laktozu fermente etmiş, gaz oluşumu (+), H₂S (-), Simmons sitrat (-), hareket besiyerinde (+), indol (+), üreaz (-), mannitol (+) olan bakteriler *Escherichia coli* olarak adlandırıldı.

MacConkey agarda laktoz (+), oksidaz (-), TSI besiyerinde glikoz ve laktozu fermente etmiş, gaz oluşumu (+), H₂S (-), Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde (+), indol (-), mannitol (+) olan bakteriler *Enterobacter aerogenes* olarak adlandırıldı.

MacConkey agarda laktoz (-), oksidaz (-), TSI'de dipte sarı yatıkta asit veya alkali görünüm, gaz oluşumu (+), H₂S (+), hareket besiyerinde (+), üreaz (+), mannitol

(-), eğer indol (+) ise *Proteus vulgaris*, indol (-) ise *Proteus mirabilis* olarak adlandırıldı.

MacConkey agarda laktoz (-), oksidaz (-), TSI besiyerinde sarı görünüm, gaz oluşumu (+), Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde (+), mannitol (+) olan bakteriler eğer H₂S (+), indol (-) ise *Citrobacter freundii*, H₂S (-), indol (+) ise olarak *Citrobacter diversus* olarak adlandırıldı.

MacConkey agarda laktoz (-), oksidaz (-), TSI'de dip sarı yatık kırmızı ise, Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde (+), indol (-), üreaz (-) ve eğer H₂S (+), gaz oluşumu (-) ise *Salmonella typhi*, eğer H₂S (+), gaz oluşumu (+) ise *Salmonella paratyphi B* olarak adlandırıldı ve spesifik antiserumlar kullanılarak tür adları olarak doğrulandı.

MacConkey agarda laktoz (-), oksidaz (-), TSI'de dip sarı yatık kırmızı ise, gaz oluşumu (-), H₂S (-), Simmons sitrat (-), hareket besiyerinde (-), üreaz (-) ise bakteriler *Shigella* olarak tanımlandı ve tür tayini Shigella antiserumları kullanılarak gerçekleştirildi.

Non-fermentatif Gram olumsuz basillerden MacConkey besiyerinde laktoz (-), oksidaz testi (+) olan, TSI besiyerinde dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, H₂S (-), Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde (+), indol (-) bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* olarak isimlendirildi. API 20 NE ile doğruluğu teyit edildi.

MacConkey besiyerinde laktoz (-), oksidaz (-), TSI besiyerinde dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, Simmons sitrat (+), hareket besiyerinde (-), indol (-) ve gram boyamada kok ya da kokobasil görünümlü bakteriler *Acinetobacter spp* olarak isimlendirildi. API 20 NE ile doğruluğu teyit edildi.

MacConkey besiyerinde laktoz (-), oksidaz (-), TSI besiyerinde dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, gaz oluşumu (-), H₂S(-), hareket besiyerinde (+), indol (-), mannitol (-), karbapenem dirençli ve trimetoprim-sulfametoksazola duyarlı olan bakteriler de *Stenotrophomonas maltophilia* olarak adlandırıldı. API 20 NE ile doğruluğu teyit edildi.

3.4.2. Antibiyotik duyarlılık deneyi

Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırmak için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Deney için yukarıda belirtilen şekilde tanımlanan ve çalışmada kullanılmak üzere sarf kültür halinde stok besiyerlerinde saklanan suşlardan Mc Farland 0.5 bulanıklığında süspansiyonlar hazırlandı. Ucu pamuk sarılı steril eküvyon çubuğu bakteri süspansiyonunun bulunduğu deney tüpüne daldırılıp, daha sonra Mueller Hinton agarı yüzeyine homojen biçimde sürüldü. Bu şekilde ekim yapılan plak yüzeyine daha sonra siprofloksasin (CIP), levofloksasin (LEV), ofloksasin (OFX),

norfloksasin (NOR), nalidiksik asit (NA), pefloksasin (PEF) ve moksifloksasin (MXF) diskleri eşit aralıklarla ve dikkatlice yerleştirildi. NA rutin çalışmalarda idrar dışındaki izolatlarda kullanılmamasına rağmen, çalışmanın bütünlüğünü bozmamak için diğerlerinden ayırt etmeksizin tüm izolatlarda kullanıldı.

Plaklar daha sonra 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi ve oluşan zon çapları ölçülerek CLSI doküman M2-A9'da önerilen kriterlere göre değerlendirildi.⁹¹

4. BULGULAR

Çalışmada 79 *E.coli*, 39 *Enterobacter spp*, 36 *Pseudomonas aeruginosa*, 13 *Citrobacter freundii*, 11 *Proteus spp*, 5 *Acinetobacter spp*, 3 *Stenotrophomonas maltophilia*, 8 *Salmonella spp* ve 2 *Shigella flexneri* suşu olmak üzere toplam 196 suş incelendi. Bu bakterilerin izole edildiği klinik örnekler ve bunlara ilişkin diğer bilgiler Tablo 3,4 ve 5'te verilmiştir.

Tablo 3. Bakterilerin izole edildiği materyaller ve dağılımları.

Cins	İdrar	Kan	Kulak	Yara	BOS	Gaita	Balgam	Diğer	Toplam
<i>Escherichia coli</i>	63	8	-	6	-	-	1	1	79
<i>Enterobacter spp.</i>	23	9	1	2	2	-	-	2	39
<i>Proteus spp.</i>	8	1	2	-	-	-	-	-	11
<i>Citrobacter spp.</i>	11	-	-	2	-	-	-	-	13
<i>Salmonella</i>	-	2	-	-	-	6	-	-	8
<i>Shigella</i>	-	-	-	-	-	2	-	-	2
<i>Pseudomonas spp.</i>	9	6	13	4	-	-	-	4	36
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	2	-	2	1	-	-	-	5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2	-	-	-	-	-	-	3
Toplam	115	30	16	16	3	8	1	7	196

Tablo 4. Örneklerin klinik/poliklinik dağılımı

	Sayı	Yüzde
Poliklinik	74	37,8
Klinik	122	62,2
Toplam	196	100.0

Tablo 5. Toplum Kökenli Ve Hastane Kökenli Örnek Sayısı

	Sayı	Yüzde
Toplum kökenli	106	54,1
Hastane kökenli	90	45,9
Toplam	205	100.0

Tablo 6. Hastaların yaş dağılımı

Yaş	Toplam (n)	Yüzde (%)
Çocuk (0-16 Yaş)	120	61,2
Yetişkin (16 Yaş üzeri)	76	38,8
Toplam	196	100

İncelenen 79 *E.coli* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. *E.coli* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranı

Ant.	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CIP	43	54.5	4	5.0	32	40.5	79	100
LEV	46	58.2	2	2.5	31	39.3	79	100
OFX	45	57.0	2	2.5	32	40.5	79	100
NOR	45	57.0	2	2.5	32	40.5	79	100
NA	40	50.6	1	1.3	38	48.1	79	100
PEF	43	54.5	2	2.5	34	43.0	79	100
MXF	49	62.1	-	0	30	37.9	79	100

(**Ant:** Antibiyotik, **n:** Suş sayısı, **S:** Duyarlı, **I:** Orta duyarlı, **R:** Dirençli, **CIP:** Siprofloksasin, **LEV:** Levofloksasin, **OFX:** Ofloksasin, **NOR:** Norfloksasin, **NA:** Nalidiksik Asit, **PEF:** Pefloksasin, **MXF:** Moksifloksasin)

E.coli suşlarının kinolonlara olan duyarlılıkları incelendiğinde en az dirençli olduğu kinolonlar %40.5 ile LEV ile MXF, en fazla dirençli olduğu kinolon ise %48.1 ile NA'dir.

İncelenen 39 *Enterobacter* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları Tablo 8'de gösterildiği gibidir.

Tablo 8. *Enterobacter spp.* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranı

Ant.	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	N	%	n	%
CIP	28	71.8	6	15.4	5	12.8	39	100
LEV	35	89.7	-	0	4	10.3	39	100
OFX	34	87.1	1	2.6	4	10.3	39	100
NOR	30	76.9	3	7.7	6	15.4	39	100
NA	24	61.6	10	25.6	5	12.8	39	100
PEF	33	84.6	1	2.6	5	12.8	39	100
MXF	32	82.0	3	7.7	4	10.3	39	100

Enterobacter türlerinin en az dirençli olduğu antibiyotik %10.3 ile LEV, OFX ve MXF, en fazla dirençli olduğu antibiyotik ise %15.4 oran898 ile NOR'dir.

İncelenen 11 *Proteus spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları ise Tablo 9'da gösterildiği gibidir.

Tablo 9. *Proteus spp.* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranları

	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CIP	10	90.9	1	9.1	-	0	11	100
LEV	10	90.9	1	9.1	-	0	11	100
OFX	10	90.9	-	0	1	9.1	11	100
NOR	10	90.9	-	0	1	9.1	11	100
NA	9	81.8	-	0	2	18.2	11	100
PEF	10	90.9	-	0	1	9.1	11	100
MXF	11	100	-	0	-	0	11	100

Proteus spp suşlarının kinolonlara direnç durumuna baktığımızda en dirençli olduğu antibiyotik %18.2 ile NA' tir ve CIP, LEV ile MXF'e hiç direnç gelişmemiştir.

İncelenen 13 *Citrobacter freundii* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları Tablo 10'da gösterildiği gibidir.

Tablo 10. *Citrobacter freundii* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranları

Ant.	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CIP	12	92.3	1	7.7	-	0	13	100
LEV	10	76.9	2	15.4	1	7.7	13	100
OFX	12	92.3	-	0	1	7.7	13	100
NOR	11	84.6	1	7.7	1	7.7	13	100
NA	10	76.9	1	7.7	2	15.4	13	100
PEF	12	92.3	-	0	1	7.7	13	100
MXF	10	76.9	1	7.7	2	15.4	13	100

Tabloya göre en dirençli oldukları antibiyotik %15.4 oran ile NA ve MXF'dir, fakat bu oran dirençli kabul edilecek kadar anlamlı değildir.

İncelenen 8 *Salmonella spp.* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları Tablo 11'de gösterildiği gibidir.

Tablo 11. *Salmonella spp.* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranları

Ant.	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CIP	8	100	-	0	-	0	8	100
LEV	8	100	-	0	-	0	8	100
OFX	8	100	-	0	-	0	8	100
NOR	8	100	-	0	-	0	8	100
NA	6	87.0	-	0	2	13.0	8	100
PEF	6	87.0	-	0	2	13.0	8	100
MXF	8	100	-	0	-	0	8	100

Salmonella spp. suşlarının kinolonlara direnç durumuna baktığımızda %13 ile NA ve PEF'e düşük bir direnç gözlenmiş olup, diğer antibiyotiklerin hiçbirine direnç görülmemiştir.

İncelenen 36 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılık deney sonuçları Tablo 13'de gösterildiği gibidir.

Tablo 13. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli kinolonlara direnç oranı

	S		I		R		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CIP	13	36.1	1	2.8	22	61.1	36	100
LEV	12	33.3	-	0	24	66.6	36	100
OFX	12	33.3	-	0	24	66.6	36	100
NOR	13	36.1	-	0	23	63.9	36	100
NA	4	11.1	-	0	32	88.9	36	100
PEF	9	27.8	-	0	27	72.2	36	100
MXF	11	30.6	-	0	25	69.4	36	100

Pseudomonas aeruginosa suşlarının kinolonlara direnç oranlarına baktığımızda diğer bakterilerden çok daha dirençli oldukları görülmektedir. En dirençli oldukları antibiyotik %94.4 ile NA'tir ve diğer antibiyotiklere dirençleri birbirine çok yakın ve yüksek bulunmuştur.

Tablo 13. Toplum ve Hastane kaynaklı *E. coli* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS*	DSS*	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	35	15	42.8	44	17	38.6
Levofloksasin	35	14	40.0	44	17	38.6
Ofloksasin	35	15	42.8	44	17	38.6
Norfloksasin	35	15	42.8	44	17	38.6
Nalidiksik Asit	35	15	42.8	44	23	52.2
Pefloksasin	35	15	42.8	44	19	43.1
Moksifloksasin	35	15	42.8	44	15	34.0

***TSS:** Toplam suş sayısı, ***DSS:** Dirençli suş sayısı

Tablo 14. Toplum ve Hastane kaynaklı *Enterobacter spp.* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS	DSS	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	21	2	9.5	18	3	16.6
Levofloksasin	21	2	9.5	18	2	11.1
Ofloksasin	21	2	9.5	18	2	11.1
Norfloksasin	21	2	9.5	18	4	22.2
Nalidiksik Asit	21	2	9.5	18	3	16.6
Pefloksasin	21	2	9.5	18	3	16.6
Moksifloksasin	21	3	14.2	18	1	5.5

Tablo 15. Toplum ve Hastane kaynaklı *Proteus spp.* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS	DSS	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	1	-	0.0	10	-	0.0
Levofloksasin	1	-	0.0	10	-	0.0
Ofloksasin	1	-	0.0	10	1	10.0
Norfloksasin	1	-	0.0	10	1	10.0
Nalidiksik Asit	1	-	0.0	10	2	20.0
Pefloksasin	1	-	0.0	10	1	10.6
Moksifloksasin	1	-	0.0	10	-	10.0

Tablo 16. Toplum ve Hastane kaynaklı *C.freundii* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS	DSS	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	4	-	0.0	9	-	0.0
Levofloksasin	4	-	0.0	9	1	11.1
Ofloksasin	4	1	25.0	9	-	0.0
Norfloksasin	4	1	25.0	9	-	0.0
Nalidiksik Asit	4	2	50.0	9	-	0.0
Pefloksasin	4	1	25.0	9	-	0.0
Moksifloksasin	4	1	25.0	9	1	11.1

Tablo 17. Toplum ve Hastane kaynaklı *Salmonella spp* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS	DSS	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	-	-	-	8	-	0.0
Levofloksasin	-	-	-	8	-	0.0
Ofloksasin	-	-	-	8	-	0.0
Norfloksasin	-	-	-	8	-	0.0
Nalidiksik Asit	-	-	-	6	2	25.0
Pefloksasin	-	-	-	6	2	25.0
Moksifloksasin	-	-	-	8	-	0.0

Tablo 18. Toplum ve Hastane kaynaklı *P.aeruginosa* suşlarının kinolonlara direnç oranları

Antibiyotikler	Hastane kökenli suşlar			Toplum kökenli suşlar		
	TSS	DSS	%	TSS	DSS	%
Siprofloksasin	21	13	61.9	15	9	60.0
Levofloksasin	21	15	71.4	15	9	60.0
Ofloksasin	21	15	71.4	15	9	60.0
Norfloksasin	21	14	66.6	15	9	60.0
Nalidiksik Asit	21	20	90.4	15	12	80.0
Pefloksasin	21	16	76.1	15	11	73.3
Moksifloksasin	21	15	71.4	15	10	66.6

Tablo 19. Toplum kökenli suşların çeşitli kinolonlara duyarlılıkları

Cins (n)	CIP			LEV			OFX			NOR			NA			PEF			MXF		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>E.coli</i> (n:44)	23	4	17	26	1	17	25	2	17	25	2	17	21	-	23	23	2	19	29	-	15
<i>Enterobacter spp.</i> (n:18)	12	3	3	16	-	2	15	1	2	13	1	4	13	2	3	14	1	3	14	3	1
<i>Proteus spp.</i> (n:10)	9	1	-	9	1	-	9	-	1	9	-	1	8	-	2	9	-	1	10	-	-
<i>C.freundii</i> (n:9)	9	-	-	8	-	1	9	-	-	9	-	-	8	1	-	9	-	-	8	-	1
<i>Salmonella spp.</i> (n:8)	8	-	-	8	-	-	8	-	-	8	-	-	6	-	2	6	-	2	8	-	-
<i>Shigella flexneri</i> (n:2)	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
<i>P.aeruginosa</i> (n:15)	6	-	9	6	-	9	6	-	9	6	-	9	3	-	12	4	-	11	5	-	10
<i>Acinetobacter spp.</i> (n:0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S.maltophilia</i> (n:0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam (n:106)	69	8	29	75	2	29	74	3	29	72	3	31	61	3	42	67	3	36	76	3	27

Tablo 20. Hastane kökenli suşların çeşitli kinolonlara duyarlılıkları

Cins (n)	CIP			LEV			OFX			NOR			NA			PEF			MXF		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>E.coli</i> (n:35)	20	-	15	20	1	14	20	-	15	20	-	15	19	1	15	20	-	15	20	-	15
<i>Enterobacter spp.</i> (n:21)	16	3	2	19	-	2	19	-	2	17	2	2	11	8	2	19	-	2	18	-	3
<i>Proteus spp.</i> (n:1)	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<i>C.freundii</i> (n:4)	3	1	-	2	2	-	3	-	1	2	1	1	2	-	2	3	-	1	2	1	1
<i>Salmonella spp.</i> (n:0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Shigella flexneri</i> (n:0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i> (n:21)	7	1	13	6	-	15	6	-	15	7	-	14	2	-	19	5	-	16	6	-	15
<i>Acinetobacter spp.</i> (n:5)	3	1	1	4	-	1	3	1	1	3	-	2	3	-	2	4	-	1	4	-	1
<i>S.maltophilia</i> (n:3)	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
Toplam (n:90)	53	6	31	55	3	32	55	1	34	53	3	34	41	9	40	55	-	35	54	1	35

5. 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 nedenledir ki hastanenin çeşitli bölümlerinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yerleşerek zaman zaman salgınların çıkmasına neden olmaktadır.

Hastanelerde sorun yaratan bakteriler çok çeşitlidir. Hastane infeksiyonları gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki tüm sağlık kuruluşlarının en önemli sorunu olarak yerini korumaktadır. Hastane infeksiyonları ile ilgili ilk bilgiler 1800'li yılların ortalarında Semmelweis tarafından bildirilmiştir ve 150 yılı aşkın bir süreden beri hekimleri sürekli meşgul etmiştir.

Bir dönemler gram olumlu mikroorganizmalar hastane infeksiyonu etkeni olarak ön planda iken, 1970 yılı sonrasında gram olumsuz bakterilerle oluşan hastane infeksiyonları dikkati çekmeye başlamıştır.

Günümüzde ise merkezlere göre değişmek üzere bazı merkezlerde gram olumlular ön planda iken, bazılarında gram olumsuz bakterilerle infeksiyon ilk sırayı almaktadır. Bunda merkezlerin durumu, hasta popülasyonu, kullanılan antibiyotikler etkili olmaktadır.

Toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları, sık karşılaşılan ve yaygın antibiyotik kullanımını gerektiren infeksiyon hastalıkları arasında yer alırlar.⁹² ÜSİ'ye neden olan etkenler genellikle gastrointestinal sistem florasından kaynaklanan Gram olumsuz çomaklardır.⁹³

İdrar yolu infeksiyonlarına yol açan etkenler içinde Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin payı %70'in üzerindedir. Hastane dışı idrar yolu infeksiyonlarına sıklıkla *E.coli*, Klebsiella türleri, diğer enterik bakteriler ve *Staphylococcus saprophyticus* etken olurken, hastane kaynaklı infeksiyonlara; *E.coli*, Klebsiella türleri, *Proteus mirabilis*, stafilokoklar, diğer enterik bakteriler, *P.aeruginosa* ve enterokoklar neden olmaktadır.

Toplumdan kazanılmış ve hastanede yatan hastalarda gelişen üriner sistem infeksiyonlarında etken olan mikroorganizmaların türleri ile antibiyotik duyarlılıkları farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca bu infeksiyonlarda tedavinin ampirik olarak başlatılması, etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesini gerekli hale getirmiştir.⁹⁴⁻

Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları ise merkezden merkeze farklılık göstermektedir.^{93,97,98} Bu nedenle her hastane ÜSİ'ye neden olan mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerini düzenli olarak değerlendirmeli ve elde edilen direnç oranlarını göz önünde bulundurarak kendi antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmalıdır.

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.^{94,95,99} 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.⁹⁵

Literatürü incelediğimizde ülkemizdeki çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık izole edilen bakterinin *E.coli* olduğu bildirilmektedir.⁹⁶ Bu çalışmada laboratuvara gelen örneklerin % 37.8'i poliklinikten gönderilmiş olup, tüm örneklerin de % 58.6'sı idrardır ve en sık izole edilen bakteri de *E.coli*'dir (% 40.3).

Kinolonlar, üropatojenlerin çoğuna etkili olup, yüksek oranda bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağladığından üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar arasındadır.¹⁰⁰

Kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında olduğu gibi toplum kaynaklı *E.coli* suşlarında da kinolon direncinde artış olduğu bildirilmektedir.¹⁰¹ Ülkemizde bildirilen kinolon direnci % 20 oranına ulaşmaktadır.¹⁰²

Baykan ve ark.¹⁰² toplum kökenli ÜSİ'nden izole edilen *E.coli* suşlarında direnç oranlarını 11 yıl ara ile değerlendirmişler ve kinolon direncini 1990 ve 2001 yıllarında sırasıyla % 2 ve % 20 olarak bildirmişlerdir.

Ulusoy ve ark.¹⁰³ 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada 820 üropatojen *E.coli* suşunda siprofloksasin direncini % 5 olarak saptamışlardır.

Taşbakan ve ark.¹⁰⁴'ün yaptıkları çalışmada siprofloksasin direnci % 39'dur. Yıllar içindeki artan direnç oranları kinolon direncinin önemli bir problem olduğunu göstermektedir. Taşbakan ve ark. çalışmasında dikkat çekici bir nokta da hem siprofloksasin hem de levofloksasine karşı direnç oranlarının oldukça yüksek bulunmasıdır. Özellikle son yıllarda üriner sistem infeksiyonlarında kullanıma giren levofloksasine karşı direnç oranlarının yüksek olmasının, kinolonlar arasında çapraz dirençten kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Kaygusuz ve ark.¹⁰⁵ toplum kökenli gram olumsuz mikroorganizmalara en etkili antibiyotiklerin arasında siprofloksasin ve ofloksasini belirtirken, Demirci ve ark.¹⁰⁶, poliklinik hastalarından izole edilen üropatojen gram olumsuz çomaklarda; kinolonlara düşük oranda direnç saptamışlardır.

Urbarlı ve ark.¹⁰⁷ poliklinik ve servislerden gönderilen idrarlardan izole edilen gram olumsuz bakteriler arasında *P. aeruginosa*'nın en dirençli suş olduğunu, bunu *Klebsiella* türlerinin izlediğini bildirmişlerdir.

Ay ve ark.¹⁰⁸'nin 2001 yılında yaptığı çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli*, bakterileri toplum ve hastane kaynaklı olarak ayrı ayrı değerlendirmeye alınmış *E.coli* suşlarının norfloksasine direnci poliklinik hastalarında %14, klinik hastalarında %17, siprofloksasine direnci poliklinik hastalarında %21 ve klinik hastalarında %31 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda *E.coli* suşları norfloksasine direnç toplum kökenli infeksiyonlarda %38.6, hastane kökenli infeksiyonlarda %42.8, siprofloksasine direnç toplum kökenlilerde %38.6 ve hastane kökenlilerde %42.8 olarak bulunmuştur. Bizim direnç oranlarımızın yüksek olmasının nedeninin, bakterilerin aradan geçen zaman içerisinde o antibiyotiğe daha çok direnç geliştirmesi veya hastaneden hastaneye fark eden farklı antibiyotik kullanım politikasından kaynaklanıyor olabileceği kanaatindeyiz.

E.coli 'de siprofloksasin direncini Stracchounski ve ark.¹⁰⁹ %2, Zhanel ve ark.¹¹⁰ ise %1.8 olarak bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar çalışmalarını poliklinik hastaları üzerinde yapmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise *E.coli* 'nin siprofloksasine direnci %40.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardaki direnç oranlarının bizim çalışmamıza göre düşük bulunması suşların izole edildiği hastaların yalnızca poliklinik hastası olmasından, direncin bölgeden bölgeye farklılık gösterebileceğinden ya da antibiyotik kullanımının farklılıklarından dolayı olabilir.

Kaygusuz ve ark.¹¹¹ moksifloksasin ve siprofloksasin arasında karşılaştırma yaptıkları çalışmada *E.coli* için her ikisine de %12 direnç olarak tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada bu iki kinolona direnç %37.9 ve %40.5'tir.

Demirdağ ve ark.¹¹²'nin yaptıkları bir başka çalışmada ise 2000 ve 2001 yıllarında çalışma kapsamına alınan 411 suşun 116'sında siprofloksasin direnci saptanmıştır. 2000 yılı içerisinde izole edilen dirençli suş oranı % 19 iken 2001 yılında bu oranın % 35'e yükseldiği saptanmıştır. Toplum kökenli suşlarda yıllara göre direnç oranlarının sırasıyla % 15'den, % 23'e; hastane kökenli suşlarda % 22'den, % 42'ye yükseldiği saptanmıştır. İzole edilen bakterilere göre; Enterobacteriaceae ailesi üyesi bakterilerde direnç *E.coli* % 28, Enterobacter suşlarında % 27, Proteus % 14 ve

diğerleri % 7, *Pseudomonas*'da % 14 ve *Acinetobacter* suşlarında % 55 olarak bulunmuştur.

Goldstein'in¹¹³ yaptığı çok merkezli bir çalışmada Gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinin % 3.2 olarak saptandığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen nonfermentatifler haricindeki Gram negatif bakterilerde siprofloksasin direnci % 10 olarak saptanmıştır¹¹⁴.

Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada *E.coli* suşlarında % 56, *Klebsiella spp.*'de % 25, *Proteus spp.*'de % 13, *P.aeruginosa*'da %25, *Acinetobacter spp.*'de % 37 oranlarında siprofloksasine direnç saptanmıştır¹¹⁵. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Gram negatif bakteri izolatlarındaki kinolon direncinin oldukça yüksek olduğu ve direnç oranlarının suşlara göre; *E.coli* % 56, *P. aeruginosa* % 38, *Acinetobacter spp.* % 64 olarak saptandığı bildirilmiştir¹¹⁶.

İtalya'da yapılan bir çalışmada bir yıllık izlem sonucunda hastane ve toplum kökenli infeksiyonlardan elde edilen Gram negatif izolatlarda direncin arttığı ve yayıldığı gösterilmiştir¹¹⁷. Sonuç olarak, infeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinde yıllara göre artış saptanmıştır. Bu artışın hastane kökenli suşlarda toplum kökenli suşlara göre yüksek olduğu ve en yüksek artışın *Acinetobacter spp.*'de olduğu gözlenmiştir.

Yine üriner infeksiyon etkeni *E. coli*'lerin toplum ve hastane kökenlerinin siprofloksasin duyarlılıklarının derlendiği bir çalışmada¹¹⁸ toplum kökenlilerde duyarlılık oranları % 94.8-99.2 arasında değişirken, hastane kökenlilerde % 82.5-99 arasında değiştiği bildirilmektedir .

Benzer bir çalışmada 497 ayakta tedavi alan ve 595 yatan hastada *E.coli* 'nin siprofloksasin ve nalidiksik asite karşı dirençleri açısından inceleme yapılmış, bu iki antibiyotiğe karşı direnç oranı toplam %6 ve %11 olarak bulunmuştur.¹¹⁹

Fransa'da askeri bir hastanede nozokomiyal bakteriler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise Enterobacteriaceae ailesi 336 adet bakteriye karşı siprofloksasin kullanıldığında direnç %22 olarak bulunmuştur.¹²⁰

Ülkemizde bu konuda yapılan bazı çalışmalarda *E.coli* 'nin çeşitli kinolonlara karşı direnç oranları Tablo 24'de gösterilmiştir:

Tablo 21. Ülkemizde çeşitli merkezlerde izole edilen *E.coli* suşlarında kinolon direnç oranları(%)

	Yıl	N	CIP	LEV	OFX	NOR	NA	PEF	MXF
Samastı ve ark. ¹²¹	1996	85	0	-	4	-	17	-	-
Nas ve ark. ¹²²	1998	68	21	21	18	-	-	35	-
Yalınay ve ark. ¹²³	1999	154	-	13	14	-	-	14	-
Karaca ve ark. ¹²⁴	2002	-	25	-	28	-	-	-	-
Urdoğan ve ark. ¹²⁵	2003	179	11	-	11	-	19	-	-
Otağ ve ark. ¹²⁶	2003	300	13	15	17	-	-	-	-
Beğendik ve ark. ¹²⁷	2003	288	26	-	27	27	-	-	-
Bayraktar ve ark. ¹²⁸	2003	684	33	-	-	-	-	-	-
Taşbakan ve ark. ¹⁰⁴	2004	72	39	-	38	38	-	-	-
Pullukçu ve ark. ⁴	2006	290	47	-	-	-	-	-	-
Çetin ve ark. ¹²⁹	2006	103	34	-	-	-	-	-	-
Gülhan ve ark. ¹³⁰	2006	80	44	-	-	-	-	-	-
Bizim çalışmamız	2008	79	40.5	39.3	40.5	40.5	48.1	43.0	37.9

Ülkemizde *E.coli* 'nin bazı kinolonlara direnci üzerine yapılan çalışmalara baktığımızda yıllara göre artan bir direnç görüldüğü, bizim çalışmamızın da bu sonucu desteklediği kanısındayız.

Çalışmamızda *E.coli* 'nin kinolonlara direnç oranları siprofloksasine %40.5, levofloksasine %39.3, ofloksasine % 40.5, norfloksasine %40.5, nalidiksik asite %48.1, pefloksasine %43.0 ve moksifloksasine %37.9 olarak bulundu. Yapılan benzer çalışmaları destekler biçimde, *E.coli* suşlarının kinolon türevlerine duyarlılıkları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablodan da anlaşılacağı gibi yıllara dayanan seri çalışmalarda kinolon direnç oranlarının kayda değer bir artış gösterdiği izlenmektedir. Bazı çalışmada bulunan direnç oranlarının düşük olması hastaneler arasındaki farklı antibiyotik kullanım

politikalarına ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan farklı antibiyotik direnç paternlerine bağlı olabilir.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan başka bir çalışmada ise komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonundan izole edilen *E.coli* suşlarında Türkiye'de siprofloksasin direnci % 17 iken, komplike olan idrar yolu enfeksiyonundan izole edilen *E.coli* suşlarında ise bu oran %38 olarak bulunmuştur.¹³¹

ÜSİ'nda kinolonların yaygın kullanımı nedeniyle hastane kaynaklı ÜSİ'nda olduğu gibi toplum kaynaklı *E.coli* kökenlerinde de kinolonlara karşı dirençte artış olduğu bildirilmektedir.^{104,132}

Baykan ve ark.¹⁰² toplum kökenli ÜSİ'ndan soyutlanan *E.coli* kökenlerinde direnç oranlarını 11 yıl ara ile değerlendirmişler ve 1990 yılında % 2 olan kinolon direncinin 2001 yılında % 20'ye yükseldiğini bildirmişlerdir.

Ülkemizde son yıllarda yayınlanmış çalışmalarda, *E.coli* kökenlerinin siprofloksasine direnç oranları % 21.8-45 arasındadır.¹³³⁻¹³⁷

Genel olarak bakıldığında hastane kaynaklı ÜSİ'lerden soyutlanan *E.coli* kökenlerinde direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların aksine, Altoparlak ve ark.¹³⁸ siprofloksasine karşı direnci poliklinik hastalarında % 40, yatan hastalarda % 30 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda yatan hastaların siprofloksasine direnci %42.8, poliklinik hastalarının direnci ise %38.6 olarak bulunmuştur. Bu sonuç *E.coli* bakterilerinin zaman içerisinde kinolonlara gittikçe artan bir direnç geliştirdiğini destekler mahiyettedir.

Pullukçu ve ark.⁴ yaptığı bir çalışmada ise siprofloksasine *E.coli*'nin direncini klinik hastalarında %47, poliklinik hastalarında %30.2 olarak bildirmişlerdir.

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.^{139, 140}

Değişik çalışmalarda Enterobacter suşlarının siprofloksasine direnci sırasıyla %15¹⁴¹, %43.4¹⁴², %20¹⁴³, %41.9¹⁴⁴, olarak bulurlarken çalışmamızda bu oran yatan hastalardan izole edilen suşlarda yaklaşık %10, poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda ise %17 olarak daha düşük saptanmıştır. Bu oranın düşüklüğü hastanemiz için sevindirici olmakla beraber klinisyenler için ampirik tedavide kullanımının uygun olacağı sonucuna varılabilir.

Yazıcı ve ark.¹⁴⁵ yaptığı bir başka çalışmada ise Enterobacter'lerin siprofloksasine direnci yatan hastalarda %6.7 ve poliklinik hastalarında %6.3 olarak bulunmuştur.

Pullukçu ve ark.⁴ yaptığı çalışmada ise siprofloksasine *Enterobacter spp.*'de siprofloksasin direnci klinik hastalarında %17.5, poliklinik hastalarında %22.2 olarak saptamışlardır.

Proteus spp. özellikle ÜSİ başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara ve yine idrar yollarında kronik enfeksiyonların oluşmasına, ayrıca tek başlarına veya başka bakterilerle birlikte hastane enfeksiyonlarına sebep olabildiğinden önemli patojenlerden biridir. Bu etkenlerin önemli enfeksiyonlara neden olmaları, antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulmasını da önemli kılmaktadır.

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda; Oğuz ve ark.¹⁴⁶ izole ettikleri *Proteus* suşlarının ofloksasine % 74 oranında duyarlı olarak saptadıklarını, İris ve ark.¹⁴⁷ *P.mirabilis* suşlarına karşı siprofloksasin ve ofloksasinin en etkili antibiyotiklerden olduğunu, Kocazeybek ve ark.¹⁴⁸ izole ettikleri *Proteus* suşlarının ofloksasin, norfloksasin ve levofloksasine % 100, siprofloksasine % 90, pefloksasine ise % 79 oranında duyarlı olduğunu, Kaygusuz ve ark.¹⁴⁹ ise, idrar örneklerinden izole ettikleri *Proteus* suşlarının tamamının siprofloksasin ve ofloksasine duyarlı olduğunu; Döşoğlu ve ark.¹⁵⁰ da kronik otitis medialis olgular arasından izole ettikleri *Proteus*'ları kinolonlara karşı duyarlı bulmuşlardır.

Baykan ve ark.¹⁵¹ *P.mirabilis* suşu üzerinde yaptıkları çalışmada siprofloksasine % 95, nalidiksik asite % 88 oranında duyarlı bulmuşlardır.

Çöplü ve ark.¹⁵² *Proteus* suşu üzerinde yapmış oldukları çalışmada ofloksasine % 100 ve siprofloksasine % 100 duyarlı bulduklarını bildirmişlerdir.

Ayrıca Ay ve ark.¹⁰⁸ 2001 yılında yaptığı çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *P.mirabilis* suşlarında norfloksasine klinik ve poliklinik hastalarında hiç direnç görülmemiş, siprofloksasine ise poliklinik hastalarında %17 direnç tespit etmişlerdir.

Pullukçu ve ark.⁴ yaptığı çalışmada ise siprofloksasine *Proteus spp.*'de siprofloksasin direnci klinik hastalarında %2 olarak belirlenmiş, poliklinik hastalarında ise direnç görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise *Proteus* suşlarında siprofloksasin, levofloksasin ve moxifloksasine hiç direnç gelişmemiş, ofloksasin, norfloksasin ve pefloksasine %9.1, nalidiksik asite ise %18.2 oranında direnç gözlenmiştir. Bu direnç oranlarının düşük olması daha önce bu konuda yapılan çalışmaları destekler mahiyettedir. Bu bulgulara göre *Proteus* ile oluşan enfeksiyonlarda, tedavide ilk seçilecek antimikrobiyallerin kinolon grubu olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Citrobacter türleri nozokomiyal enfeksiyon etkeni olarak daha çok üriner sistem ve solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olmakta, bundan dolayı daha çok idrar ve solunum yolu örneklerinden izole edilmektedir.¹⁵³

Citrobacter ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda Abu Setteh¹⁵⁴ suşlarını siprofloksasine % 48 oranında dirençli bulmuş, Mohanty ve ark.¹⁵⁵ ise, siprofloksasine % 81.9 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Gülhan ve ark.¹⁵⁶ ise Citrobacter suşlarında siprofloksasine yatan hastalarda %45, poliklinik hastalarında %27 direnç, levofloksasine ise yatan hastalarda %33 poliklinik hastalarında %27 direnç tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Citrobacter suşlarımızda siprofloksasine ve yatan ve poliklinik hastalarında hiç direnç gözlenmemiş, levofloksasine ise poliklinik hastalarından izole edilen suşlarda %11.1 oranında direnç görülürken, yatan hastalarda ise hiç direnç görülmemiştir.

Genel olarak Salmonella türlerinin sebep olduğu hastalıklar üç ana başlıkta toplanır: Genel enfeksiyon niteliğindeki hastalıklar, enterokolitler ve sepsis ile lokalize organ hastalıkları, tifo ve paratifo, Türkiye'de halen endemik olarak görülen ve önemini koruyan enfeksiyonlardır. Hastalık her zaman kolaylıkla tanımlanan klinik belirti ve bulgularla seyretmeyebilir. Başka bakteriyel ve viral enfeksiyonlarla karışabilir. Ülkemizde gelişigüzel antibiyotik kullanma alışkanlığının yaygın olduğu dikkate alınır, tanı güçlüğünün oldukça sık karşılaşılan bir durum olduğu açıktır.¹⁵⁷

Gram negatif basil özelliğinde olan ve barsak enfeksiyonlarına neden olan Shigella ile aynı zamanda kan dolaşımı enfeksiyonlarına da yol açabilen Salmonella izolatlarının da direnç oranlarında son yıllarda dikkat çekici bir artış izlenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalara baktığımızda; sonuçların bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik taşıdığı görülmektedir.

İstanbul'da 1992-1993 yılları arasında Özgüneş ve ark.¹⁵⁸ yaptığı bir çalışmada, 47 Salmonella izolatı için ofloksasin ve siprofloksasin direnci %4 olarak bulunmuştur.

Sümerkan ve ark.¹⁵⁹ çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri Salmonella cinsine ait 111 izolatın hepsini kinolonlara duyarlı olduklarını bildirmişlerdir.

Kılıç ve ark.¹⁶⁰ ise 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında, çeşitli türlerdeki 83 Salmonella izolatında siprofloksasin direnci belirlememişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise Salmonella suşları %13 oranında pefloksasin ve nalidiksik aside direnç geliştirmiş, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, norfloksasin ve moksifloksasine hiç direnç göstermemişlerdir.

Günümüzde non-fermentatif bakteriler nozokomiyal enfeksiyon etkenleri içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalarda gözlenen çoklu antibiyotik direnci tedavi güçlüğüne neden olmaktadır. Kinolonlar bu bakterilerle gelişen nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde iyi in-vitro aktiviteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak siprofloksasin başta olmak üzere bu antibiyotik grubuna dünyada ve ülkemizde giderek artan direnç oranları bildirilmektedir¹⁶¹⁻¹⁶⁵.

Non-fermentatif gram olumsuz çomaklarda direnç sorununun yaşandığı bakterilerin başında yıllardan beri önemini yitirmeyen *P.aeruginosa* 'nın yanı sıra günümüzde özellikle yoğun bakım ünitelerinde çok ciddi sorunlara yol açan *A.baumannii* ve *S.maltophilia* çok önemlidir.

Pseudomonas'lara hastane ortamında yaygın olarak rastlanır. Dış ortam koşullarına dayanıklı bakteriler olduğu için hastanelerin tüm bölümlerinde, hatta dezenfektan ve antiseptik çözeltilerde bile bulunabilirler. *Pseudomonas* cinsi bakteriler birçok antibiyotiğe dirençlidir.

Karlowsky ve ark.¹⁶⁶ çalışmasında *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında yıllar içerisinde gelişen direnç oranları incelenmiş ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı diğer grup antibiyotiklere göre dirençte hızlı bir artış olduğu belirlenmiştir. *P.aeruginosa* 'ya karşı kinolonların in-vitro aktivitesi açısından en az etkili kinolon olarak belirlenmiştir.^{161,167,168} Etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda siprofloksasinin in-vitro etkinliği en iyi olan kinolon olduğunun belirlendiği çalışmaların¹⁶⁹⁻¹⁷² yanı sıra levofloksasinin siprofloksasine yakın etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Ofloksasin ise antipseudomonal etkinlik açısından en az etkili kinolon olarak belirlenmiştir.^{161,167,168}

Ay ve ark.¹⁰⁸ 2001 yılında yaptığı çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının siprofloksasine direncini poliklinik hastalarında %17, klinik hastalarında ise %44 olarak belirlemişlerdir.

Pullukçu ve ark.⁴ yaptıkları bir çalışmada siprofloksasine *P.aeruginosa* suşlarında klinik hastalarında %32.6, poliklinik hastalarını da %32.7 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Dünyada ve ülkemizde *P.aeruginosa* infeksiyonları önemli bir problem haline gelmiştir. *P.aeruginosa* çoğunlukla nosokomiyal infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde 1996'da dokuz merkezin katılımı ile yapılan bir çalışmada yoğun bakım birimlerinde gram olumsuz bakteriler arasında %30 oranı ile ilk sırayı *P.aeruginosa* almış bunu %25 ile *Klebsiella spp.*, %18 ile *E.coli*, %9 ile *Enterobacter spp.* ve yine %9 ile *Acinetobacter spp.* ile diğer nonfermentatifler izlemiştir¹⁴³.

2001-2003 yılları arasında ülkemizde yapılan bir çalışmada¹⁷⁶ non-fermentatiflerden *P.aeruginosa* 'da siprofloksasin direnci %26, ofloksasin direnci %53 ve levofloksasin direnci %27, *A.baumannii* için siprofloksasin direnci %92, ofloksasin direnci %92 ve levofloksasin direnci %91 ve *S.maltophilia* için siprofloksasin direnci %88, ofloksasin direnci %4 ve levofloksasin direnci %19 olarak tespit etmişlerdir.

Buna göre *P.aeruginosa* için en duyarlı antibiyotik siprofloksasin olarak tespit edilmiş, *A.baumannii* için kinolonlar tedavide bir alternatif olarak kullanılamayacak kadar

dirençli bulunmuş, ancak *S.maltophilia* için ofloksasin ve levofloksasinin iyi bir alternatif olabileceği gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranları siprofloksasine %61.1, levofloksasine %66.6, ofloksasine %66.6, norfloksasine %63.9, nalidiksik aside %88.9, pefloksasine %72.2 ve moksifloksasine %69.4 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre bizim çalışmamızda *Pseudomonas* suşları siprofloksasine, levofloksasine ve ofloksasine çok daha fazla dirençli bulunmuştur.

Ülkemizde *Pseudomonas* için yapılan diğer bazı çalışmalar ve sonuçları aşağıdaki Tablo 25'de görülmektedir:

Tablo 22. Ülkemizde çeşitli merkezlerde izole edilen *Pseudomonas* cinsi bakterilerin kinolon direnç oranları

	Yıl	Toplam suş	CIP	NOR	OFX	PEF
Akalın ve ark. ¹⁷⁷	1993	77	37	-	-	-
Akalın ve ark. ¹⁷⁷	1995	77	76	-	-	-
Akalın ve ark. ¹⁷⁷	1997	77	45	-	-	-
Nas ve ark. ¹²²	1998	16	19	19	19	25
Mansuroğlu ve ark. ¹⁷⁸	1998	94	14	15	20	39
Çakır ve ark. ¹⁷⁹	2003	66	26	-	-	-
Öksüz ve ark. ¹⁸⁰	2003	45	42	-	47	-

Acinetobacter cinsi bakteriler ise birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli ve hastane ortamında yaygın bulunan bakterilerdir. Özellikle yoğun bakım hastalarında sıklıkla infeksiyon etkeni olarak saptanır ve epidemilere yol açtığı bilinmektedir.

Acinetobacter kökenlerinde direnç sorunu daha ciddi boyutlardadır. Sık kullanılmakta olan antibiyotiklerden çoğuna direnç oranları % 50 ve üzerindedir.

Pullukçu ve ark.⁴ yaptıkları çalışmada ise *Acinetobacter spp.* suşlarında siprofloksasin direnci klinik hastalarında %88.7 ve poliklinik hastalarında %71.4 olarak tespit etmişlerdir.

A.baumannii bir çok antibiyotiğe dirençli olması ve salgınlar yapabilmesi nedeniyle hastane infeksiyon etkeni olarak özel bir yere sahiptir.^{164,165} Bu infeksiyonların tedavisinde karbapenemler, kinolonlar ve aminoglikozidler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Artan kinolon direnci bu bakteri için de sorun olmaya başlamıştır.¹⁶⁶ Yapılan çalışmalarda siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin için %50'nin altında duyarlılık oranları ve yüksek MİK düzeyleri saptanmıştır.^{161,170}

Ankara'da, Akan¹⁸¹ YBÜ ve diğer ünitelerden izole edilen 277 *A.baumannii* suşunun % 74'ünü siprofloksasine, dirençli olarak bildirmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi Akan'da direnç oranlarını YBÜ'lerinde genel olarak daha yüksek bulmuştur.

Benzer olarak Palabıyıköğlü ve Bengisun¹⁸² da YBÜ izolatlarında direnç oranlarını daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Bu direnç yüksekliği YBÜ'de antibiyotiklerin profilaktik ve ampirik olarak daha yaygın kullanılmasının önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.

Çeşitli antibiyotiklere karşı yıllar içindeki direnç değişiminin belirlenmesi amacıyla İzmir'de Arda ve ark.¹⁸³ tarafından yapılan bir çalışmada, *A.baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları 1995 ve 1999 yıllarında siprofloksasin için % 44 ve % 97 olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise levofloksasine hiç direnç gelişmemiş, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin ve moksifloksasine %20, nalidiksik asit ve pefloksasine ise %40 oranında direnç tespit edilmiştir.

Tüm bu çalışmalarda ortak olan *Acinetobacter* suşlarının kinolonlara yüksek oranda direnç geliştirdiği ve her geçen yıl bu direncin gittikçe artıyor olmasıdır. Bizim çalışmamızda bu direncin daha düşük olması, suş sayısının az olmasından ya da izolatların yoğun bakımdan gelen materyallerden elde edilmiş olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

S.maltophilia hastanede başta yoğun bakım hastaları, kanserli hastalar olmak üzere çeşitli infeksiyonlara neden olurlar. Birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidirler.¹⁶⁹⁻¹⁷² Bu bakterinin neden olduğu klinik tablolar içerisinde en sık üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonları dikkati çekmektedir.¹⁸⁴

Heineman ve ark.¹⁷⁴ çalışmasında yeni kinolonlardan klinafloksasin ve levofloksasinin in-vitro aktivitesinin siprofloksasine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. *S.maltophilia* özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilasyon veya kateterizasyon uygulanan hastalarda infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakteri beta-laktamlar ve aminoglikozidler gibi bir çok antibiyotiğe doğal dirençlidir ve az sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. *S.maltophilia* 'nın etken olduğu infeksiyonlarda kinolonlar tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle kombinasyon yapılarak tedavi alternatifi olmuşlardır.⁹⁰ Kinolonların bu bakteriye etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda siprofloksasine oldukça değişken direnç oranları (%21-75) bildirilmekte^{164,173} ve yeni kinolonların (levofloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin gibi) daha iyi in-vitro aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

Schmitz ve ark.¹⁷³ ile Hoban ve ark.¹⁸⁸ çalışmalarında bu bakterinin levofloksasin ve ofloksasine siprofloksasinden daha yüksek duyarlılık oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

S.maltophilia suşlarına karşı florokinolonlar arasında karşılaştırmalı bir etkinlik analizinin yapıldığı bir çalışmanın sonuçlarına göre, *S.maltophilia* suşlarının % 50'den fazlasında levofloksasine, siprofloksasinden daha yüksek duyarlılık saptanmıştır.¹⁸⁹

Dülger ve ark.¹⁹⁰ yaptıkları bir çalışmada siprofloksasine %36, norfloksasine ise %83 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise *Stenotrophomonas* suşlarında norfloksasin ve nalidiksik aside %40, diğerlerine ise %20 oranında direnç tespit edilmiştir. Yanlız bizim suş sayımızın yetersiz olması ve suşlarımızın yoğun bakımdan gelen materyallerden izole edilmemiş olması nedeniyle bir karşılaştırma yapmak yerinde olmayacaktır.

6. SONUÇ

Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımı, antibiyotik dozunun iyi ayarlanmaması, çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak önerilen antibiyotiklere artan oranlarda direnç gelişimi tedaviyi zorlaştırmaktadır.

Bakterilerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranının coğrafi bölgelere göre değişebilmesi, aynı coğrafik bölgede bile kendi içinde zaman zaman farklı boyutlar kazanabilmesi, bakteri-ilaç etkileşimlerinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu nedenle her bölgede belirli aralıklarla antibiyotiklere direnç durumlarının ortaya konulması gerekmektedir. Özellikle *S. maltophilia* gibi hastane infeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkan ve antibiyotiklere yüksek oranda direnç gösteren bakteriler için bu konu daha fazla önem arz etmektedir. Bu çalışmalarla ortaya konacak direnç paterni, ampirik antibiyotik kullanılmasında doğru seçimler yapılmasına da yardımcı olacaktır.

Biz bu çalışmayı toplum ve hastane kökenli birçok infeksiyondan sorumlu olan gram olumsuz basillerin 7 kinolona karşı sahip oldukları direnç oranlarını; Yakutiye-Aziziye Araştırma Hastanesi düzeyinde belirlemeyi, dolayısıyla uygun antibiyotik kullanım politikaları geliştirmeyi sağlamak amacıyla yaptık. Bunun için Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen materyallerden gram olumsuz basil olanları çeşitli yöntemlerle izole ettik ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılığını CLSI standartlarına göre yorumlamaya çalıştık.

Toplum kökenli 116 ve hastane kökenli 80 olmak üzere 196 gram olumsuz enterik ve non-fermentatif bakterilerin 7 farklı kinolon grubu antibiyotiğe karşı duyarlılıklarını araştırdığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir:

* E.coli suşlarının en dirençli olduğu kinolon %48.1 oran ile nalidiksik asit, en az dirençli olduğu antibiyotik ise %37.9 ile moksifloksasin olmuştur.

*39 *Enterobacter* spp. suşunun direnç oranları %15.4 oran ile norfloksasine en dirençli, %10.3 aynı oran ile levofloksasin, ofloksasin ve moksifloksasine en az dirençli bulunmuş olup elde edilen değerler E.coli suşlarında elde edilen değerlere göre bir hayli düşüktür.

*36 *Pseudomonas* spp. suşundan elde edilen direnç oranları %88.9 ile (nalidiksik asit) ve %61.1 civarında değişmekte olup bu oranlar hem E.coli hem de *Enterobacter* suşlarına göre oldukça yüksektir.

*152 gram olumsuz enterik basil (*E.coli*, *Enterobacter* spp, ...) toplu olarak değerlendirildiğinde en etkili kinolon %74.8 ile moksifloksasin, en az etkili olan kinolon ise %30.8 ile nalidiksik asit olarak bulunmuştur.

*44 gram olumsuz non-fermentatif basilin (*Pseudomonas*, *Acinetobacter* spp., *S.maltophilia*) en dirençli olduğu kinolon %76.0 ile nalidiksik asit, en az dirençli olduğu kinolon ise %43.4 olan aynı oranlarla siprofloksasin,levofloksasin ve ofloksasin bulunmuştur.

*Bu sonuca göre gram olumsuz non-fermentatif basiller enterik basillere göre kinolonlara daha dirençlidirler.

Toplum ve hastane kökenli suşların direnç oranlarını göz önüne alırsak;

*Toplum kökenli suşlarda direnç oranları %24.1 ile %38.8 arasında değişirken hastane kökenlilerde % %34.8 ile %44.9 arasındadır.

*Bu sonuç hastane kökenli suşların toplum kökenli olanlara göre daha dirençli olduğunu göstermektedir.

*Bulgularımız geçmiş yıllarda ülkemizin değişik yörelerinde yapılan benzer çalışma sonuçları ile kıyaslandığında; yöremiz suşlarında kinolon direncinin yüksek olduğu ve bunun giderek artma eğiliminde olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak, bakterilerde direnç gelişimi ile antibiyotiklere çoğul dirençli bakterilerin seçilimi antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. Bu nedenle, akılcı ve kısıtlı antibiyotik kullanımına özen gösterilmeli, antibiyotik seçiminde, o birim ya da hastanedeki sık görülen bakterilerin direnç özellikleri dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Çetin ET, Hastane infeksiyonlarının önemi, Klimik Derg 1993; 6(3): 99.
2. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S. Escherichia coli suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç. Ankem Derg 2006; 20(4):226-228.
3. Özgüneş İ. Toplum kökenli enfeksiyonların ilk seçenek tedavisini tehdit eden direnç sorunları, Ekmud Bilimsel Platformu. Ankara. 5-8 Ekim 2006.
4. Pullukçu H ve ark. İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2006; 20(1): 26-30.
5. Gülay Z. Gram negatif çomaklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası, Ankem Derg 2005; 19(Ek 2): 66-77.
6. Bal Ç. Toplum kökenli infeksiyonlarda gram negatif çomak direnci, Ankem Derg 2006; 20 (Ek 2): 278-281.
7. <http://www.enderyarsan.net/florokinolon.php>
8. Akalın HE, Karna G. Hastane infeksiyonları. Ankara. Güneş Kitabevi. 1. Baskı:1993
9. Uzel N. Pediatrik yoğun bakımda nozokomiyal infeksiyonlar. Ankem Derg 2004;18 (Ek 2): 138-140.
10. Felek S ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas'ların değişik antibiyotiklere duyarlılığı, İnfeksiyon Derg 1992; 6: 211-213.
11. Bayraktar B ve ark. Xanthomonas maltophilia izolasyonları. Türk Mikrobiyal Cem Derg 1994; 24: 154-157.
12. 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.
13. Doğanay M. Nozokomiyal bakteriyemilerde tedavi, Klimik Derg 2000; 13: 16.
14. Çağatay AA, Özüt H. Yoğun bakım ünitesi infeksiyonları ve tedavisi, Yoğun Bakım Derg 2001;1: 21.
15. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance, Rev Infect Dis 1987; 9(6): 1065-1078.
16. Levy SB. Multidrug resistance a sign of the times, N Engl J Med 1998; 338(19): 1376-1378.
17. Levy SB. Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment, BMJ 1998; 317(7159): 612-613.
18. Gülay Z. Antibiyotik duyarlılık testlerinin yorumu. Toraks Derg 2002; 3: 75-88.
19. Gould IM. Towards a common susceptibility testing method. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 757-762.

20. Bauer, J.D. Clinical laboratory methods, C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1982.
21. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi: İzmir Barış Yayınları, Fakülteler Kitabevi, 1989.
22. Çetin ET, Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, Sermet Matbaası, İstanbul, 1973.
23. Murray R, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH, Medical Microbiology, Wolfe Medical Publications Ltd. 1990.
24. Backes BA, Cavalieri SJ, Rudrik JT, Britt EM. Rapid antimicrobial susceptibility testing of Gram negative clinical isolates with the AutoMicrobic system. J of Clinic Microbiology 1984; 19 (6): 744-747.
25. Philip FW. History and development of antimicrobial susceptibility testing methodology. J Antimicrob Chemother 2001; 48 Suppl S 1:1-4.
26. Felmingham D, Brown DFJ. Instrumentation in antimicrobial susceptibility testing. Clinical Microbiology and Public Health Laboratory, Addenbrooks hospital, Hills Road, Cambridge:181-193
27. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 2. ed. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi; 1995.
28. Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoęlu, N., Berkarda, Ş., ve ark. (1992): Farmakoloji. İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Editör: İsmet Dökmeci. Nobel Tıp Kitabevleri. s. 705-785.
29. Aygün G. Antibiyotikler II: Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar, Sempozyum dizisi No:31, 2002; 39-54
30. Doç. Dr. Bülent Beşirbellioğlu, Antibiyotikler ve klinik kullanımları, website (http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/infeksiyon/Ders_Notlari/Antibiotic.htm)
31. <http://web.inonu.edu.tr/~eolmez/kinolonlar.doc>
32. Mülazımoğlu L. Yeni Kinolonlar, Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kemoterapi Derneği, 1999:30 – 4.
33. Bilgehan H. Nonfermentatif gram olumsuz basiller, Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları . 9. Basım . İzmir Şafak Matbaacılık, 1995:161-178
34. Erdem B, Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö. Pseudomonaslar, Temel ve klinik mikrobiyoloji. 1.basım. Ankara, Güneş kitabevi, 1999: 551-557
35. Melli M. Kinolonlar, Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel sayısı, 2004;2 (2): 154-161
36. Bilgehan H. Fermantasyon yapmayan gram olumsuz bakteriler. Klinik Mikrobiyolojik tanı, 2.Baskı; Ankara; Şafak matbaacılık, 1995: 465-475

37. Türkyılmaz FR. Yeni kinolonlar, Modern Tıp Seminerleri 9, Güneş Kitabevi 2000: 51-58
38. Öztürk R. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve günümüzde direnç durumu, Pratikte Antibiyotik Kullanımı, 1997: 44-45
39. Cabral JH, Jackson AP, Smith CV, Shikotra N, Maxwell A, Liddington RC. Crystal structure of the breakage reunion domain of DNA –gyrase. *Nature* 1997; 388: 903-906.
40. Mülazımoğlu L. Yeni Kinolonlar, Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kemoterapi Derneği 1999: 30-34.
41. Peterson LR. Quinolone molecular and structure-activity relationships. What we have learned about improving antimicrobial activity. *Clin Infect Dis* 2001;3:180-186.
42. Hooper DC, Quinolones. In Mandel G.L, et al. Principles and Practise of Infectious Diseases, 6 th ed. NewYork:Churchill Livingstone ; 2005 : 451-473.
43. Thompson JC. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance. A 10 year perspective, *J Antimicrob Chemother*, 1999; 43: 31-40.
44. Poole K. Efflux mediated resistance to fluoroquinolones in Gram negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 2222-2241.
45. Hooper DC. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 337-341.
46. Eisenstein IB, Zaleznik FD. Enterobacteriaceae. Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 2000, fifth edition, volume 2: page 2294- 2310.
47. Tülek N. İmflamatuar Enteritle. Doç.Dr. Ömrüm Uzun, Prof. Dr. Serhat Ünal, Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001: sayfa 481-493.
48. Gür D. Antimikrobik tedavide yeni direnç sorunları. Modern Tıp Seminerleri 9, Güneş Kitabevi 2000; 63-66.
49. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer quinolones. *Clin Infect Dis* 2001 ; 31(suppl 2) : 24-28.
50. Poole K. Efflux mediated resistance to fluoroquinolones in Gram positive bacteria and mycobacteri. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2595-2599.
51. Hooper DC. New uses for new and old quinolonesand the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 243-254.
52. Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. "Quinolone resistance from a transferable plasmid". *Lancet* 1998; 351: 797-799.
53. Sanders CC. Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomus resistance among the quinolones. *Clin Infect Dis* 2001; 32(suppl 1): 1-8.

54. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 5638-5642.
55. Jahansson C. Bakterlerin sınıflandırılması. İn: Ustaçelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Günes Kitabevi; 1999: 23-33.
56. Cengiz T. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Mısırlıgil A, Aydın M. Güneş Kitabevi 2004: 445-451.
57. Mahon CR, Manuselis JrG: Enterobacteriaceae, Mahon and Manuselis Jr (eds) Textbook of Diagnostic Microbiology. WB Saunders Company, Philadelphia 1995: 447-489.
58. Erdem B. Enterobacteriaceae. İn: Ustacelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Günes Kitabevi; 1999: 471-515.
59. Koneman E, Allen S, Janda J, Schreckenberger P, Winn W. Diagnostic Microbiology. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1992.
60. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Medical Microbiology. St. Louis London Philadelphia Sydney Toronto, Mosby; 1998.
61. 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.
62. Mastroeni P, Menager N. Development of aquired immunity to Salmonella. J Med Microbiology 2003; 52 (6): 453-459.
63. Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera an ETEC diarrhea. Current opinion in immnology 2005; 17: 388-398.
64. <http://images.google.com.tr/imgres?imgurl=http://www.shaheenpage.com/Lib/englishLib/images/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>
65. Bilgehan H. Enterobacteriaceae Klinik Mikrobiyolojik tanı, 2.Baskı; Ankara; Şafak matbaacılık, 1995: 425-454.
66. Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF eds. Enterobactericeae. In: Medizinische Microbiologie. 9th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998: 274-280.
67. 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.
68. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 218-221.
69. Rozenberg-Arska M, Visser MR. Enterobactericeae. In: Infectious Diseases (Armstrong D, Cohen J eds.). Mosby, London 1999;17:1-12.

70. 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: 245-252.
71. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları* 2000: 269-287.
72. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 557-584.
73. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: *Hospital Epidemiology and Infection Control* (Mayhall CG, ed.) 2nd ed. 1999.
74. Nicholas-Chanoine MH. Inhibitor resistant beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:1-3.
75. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolones. *Drug Resistance Updates* 1999; 2: 38-55.
76. Sanders WE, Sanders CC. Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev* 1997;10: 220-241.
77. Bilgehan H. Enterobacter. *Klinik Mikrobiyoloji. Özel bakteriyoloji ve bakteri infeksiyonları*. Bilgehan Basımevi, İzmir, 1986: 71-72.
78. Eisenstein BI, Zaleznik DF. Enterobacteriaceae. *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds) 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, USA 2000: 2294-2310.
79. Gilchrist MJR. Enterobacteriaceae. Opportunistic pathogens and other genera. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Murray PR, ed. ASM Press, Washington DC 1995: 457-464.
80. Günseren F, Mamıkoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance 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.
81. Korten V. Hastane İnfeksiyonları. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. Nobel Tıp Kitabevi, 1996: 281-288.
82. Cengiz T. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji. Mısırlıgil A, Aydın M. Güneş Kitabevi 2004: 467-473.
83. Bonten MJM, Hariharan R, Weinstein RA. Enterobacteriaceae. *Hospital Epidemiology and Infection Control* 2nd ed. (Mayhall CG, ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999: 409-429.
84. 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.

85. 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.

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

87. 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.

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

89. Öncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardalı Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Özkan S, Emekdaş G, Çavuşlu S, Us MH, Pahsa A, Gökben M. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake, J Hosp Infect 2002; 51: 47-51.

90. 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

91. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16 (ISBN 1-56238-588-7). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania USA, 2006;1987-1898.

92. Barisic Z, Babic-Erceg A, Borzic E, Zoranic V, Kaliterna V, Carev M. Urinary tract infections in South Croatia: aetiology and antimicrobial resistance, Int J Antimicrob Agents 2003; 22 (Suppl 2): 61-64.

93. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antimikrobiyal direnç, Ankem Derg 2004; 18(3): 137-140.

94. 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.

95. Yaylı G, Aksoy S. Hastane infeksiyonlarından izole edilen Acinetobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, Türk Mikrobiyal Cem Derg 2003; 33: 61.

96. Özsüt H. İdrar yolları infeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M eds: İnfeksiyon Hastalıkları. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002:1059-1064.

97. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection, *J Infect* 2003; 46(2): 94-100.
98. Kahlmeter G, Ecosens. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the Ecosens Project, *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1): 69-76.
102. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının isepamisin ve amikasine duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 232-235.
103. Schaeffer AJ: The expanding role of fluoroquinolones, *Am J Med* 2002;113:45-54.
104. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N et al: Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 223-238.
105. Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi, İnönü Üniv. Tıp Fak Derg 2001; 8: 15-17.
106. Ulusoy S, Özkan F, Tünger A ve ark. İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, 2 Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, Program ve Özet Kitabı, Türk Mikrobiyol Cem, İstanbul 1995: 60.
107. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin-in-vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, *Ankem Derg* 2004;18(4): 216-219.
108. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum Kökenli Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç. *Ankem Derg* 2001; 15(4): 753-759.
109. Demirci M, Arıdoğan CB, Arda M. *Ankem Derg* 2000; 14(4): 576-579.
110. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O. İdrar Örneklerinden Soyutlanan Gram Olumsuz Bakteriler ve Antibiyotik Direnç Oranları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15(2): 249-253.
111. Ay S, İşeri LA, Duman. İdrar Örneklerinden izole edilen Gram Olumsuz Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Duyarlılıkları, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi: 2003; 10(2): 59-62.
112. Stracchounski L, Abrarova E, Edelstein et all. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens isolated from outpatients in Russia. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 176.

113. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GKM et al. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, meropenem and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1089.
114. Kaygusuz S, Özlük Ö, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Yıldırım A. Moksifloksasinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkinliğinin Siprofloksasininkine ile karşılaştırılması. *Ankem Dergisi* 2003; 17 (4): 425-428.
115. Demirdağ K, Özden M, Denk A ve ark. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif bakterilerde siprofloksasin direncinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyal Cem Derg.* (2003) 33: 236-241.
116. Goldstein FW, the Multicentre Study Group: Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:112 (2000).
117. Seber E, Özcan N, Hoşaf E, Güneş K, Çalıcı A: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları, *Ankem Derg* 15:163 (2001).
118. Wang Fu, Zhu D, Hu F, Zhang Y: Surveillance of bacterial resistance among isolates in Shanghai in 1999. *J Infect Chemother* 7: 117 (2001).
119. Gönüllü N, Aktaş Z, Şalcıoğlu M, Bal C, An O: Comparative in vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 7: 499 (2001).
120. Drago L, Mombelli B, Vecchi ED, Tocalli L, Nardi G, Gismondo MR: Epidemiology of Gram-negative antibiotic resistance in outpatients a year of surveillance. *Int Journal of Antimicrob Agents* 16: 479 (2000).
121. Chomarar M: Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int Journal of Antimicrob Agents* 16: 483 (2000)
115. Benenson S, Yinnon A M, Schlesinger Y, Rudensky B, Raveh D. Optimization of empirical antibiotic selection for suspected gram-negative bacteremia in the emergency department. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 25: 398-403.
116. Drews SJ, Poutanen SM, Mazzulli T, McGeer AJ, Sarabia A, PongPorter S, Rzayev Y, Willey B, Green K, Low DE. Decreased prevalence of virulence factors among ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *J Clin Microbiol* 2005; 43(8): 4218-4220.

117. Garrabe E, Cavallo JD, Brisou P, Chapalain JC, Coue JC, Courrier P, Granic G, Herve V, Koeck JL, Morillon M, Claude JD, Rouby Y, Teyssou R. Sensitivity to antibiotics of bacteria from nosocomial infections. Evolution in resuscitation services of military hospitals. *Presse Med* 2000; 29(27): 1497-1503.
118. Samastı M, Köksal F, Er E, Aygöl A. Toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antimikrobik maddelere duyarlılıkları. *Klimik Derg* 1996; 9(3): 145-146.
119. Nas Y, Esen Ş, Sünbül M, Saniç A, Günaydın M. Seftazidime dirençli Enterobacteriaceae ve Pseudomonas suşlarına kinolonların invitro etkinliğinin belirlenmesi. *Klimik Dergisi* 1998; 11(1): 24-25.
120. Yalınay M, Çırak İ, Gökdal İ, Kalkancı A, Rota S, Kuştimur S. Klinik örneklerden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella kökenlerinin çeşitli kinolonlara duyarlılıkları. IV. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program ve özet kitabı:1999; 192.
121. Karaca Y, Öncül Ö, Gözalan A, Çöplü N, Çitil BE, Esen B. Üriner sistem enfeksiyonu olan *E. coli* suşlarında kotrimoksazol ve kinolon direncinde 10 yıllık dağılım. 6. Antimikrobik kemoterapi günleri program ve özet kitabı 2004:155.
122. Urdoğan İN, Gürler N. İdrar yolu enfeksiyonu olan çocuklardan izole edilen Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci ve çeşitli virulans faktörlerinin araştırılması. *Ankem Dergisi* 2003; 17(2): 103.
123. Otağ F, Yıldız Ç, Delialioğlu N. İdrardan soyutlanan Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci. *Ankem dergisi* 2003;17(4): 384-387.
124. Gülay Z. Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. *Ankem Derg* 2005; 19(Ek 2): 66-77.
126. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *Ankem Derg* 2006; 20(3): 169- 172.
127. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S. Escherichia coli suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç, *Ankem Derg* 2006; 20(4): 226-228.
128. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(5): 914-918.
129. Goettsch W, VanPelt W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in Escherichia coli from urinary tract infections in the Netherlands, *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(2): 223-228.

130. Baykan M, Kaya M, Arslan U ve ark. İdrar örneklerinden izole edilen E.coli suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıklarının değerlendirilmesi. İnönü Üniv. Tıp Fak Derg 2001; 8(1): 15-17.
131. Açıkgöz ZC, Göçer S, Gamberzade Ş, Karahocagil MK. İdrar kültürlerinden izole edilen bakterilerde siprofloksasin direncinin son 5 yıldaki seyri: 1999-2004. XXXI.Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Kongre Kitabı Kuşadası 2004. Poster 425: 36.
132. Elaldı N, Turan M, Duran B ve ark. Bir üniversite hastanesinde nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları: Etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç, Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg 2003; 25(2): 63-68.
133. Gündüz T, Mumcuoğlu İ. İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004;34(3):157-61.
134. Higashitani F, Nishida K, Hyodo A, Inoue M. Effects of tazobactam on the frequency of the emergence of resistant strains from Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, and Proteus vulgaris (beta-lactamase derepressed mutants), J Antibiot (Tokyo) 1995; 48(9): 1027-33.
135. Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç ve ark. Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(1- 2):69-74.
136. Altoparlak Ü, Özbek A, Aktaş F. Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4): 167-173.
137. Taşbakan MI, Pullukçu H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S: Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan Escherichia coli suşlarına fosfomisin'in in vitro etkinliğinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması, Ankem Derg 2004;18:216.
138. Sanders WE, Sanders CC. Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 220.
139. Stock I, Grüger T, Wiedemann. Natural antibiotic susceptibility of strains of the Enterobacter cloacae complex. Inter Antimicrobial Agents 2001; 18: 537.
140. Kaleli İ, Demir M, Meralcan M, Öztürk S. Enterobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Ankem Derg 2001; 15: 140.
141. Günseren F, Mamikoğlu L, Öztürk S et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373.
142. Gür D, Ünal S çalışma grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. Flora 1996;3:153-9.
143. Altoparlak Ü, Erol S, Özkurt Z. Kinolonların çeşitli bakteriler üzerine etkinliği (özet p-12-33). XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı 2002; 338.

144. Yazıcı Y, Aydın F, Tosun İ, Kaklıkkaya N, Çaylan R, Köksal İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterobacter Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 29-32.
145. Oğuz A, Karadayı Ergin H, Tamkan AA, Öcal Ş. İçağasioğlu A. Çeşitli muayene maddelerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. Ankem Derg 1991;5:22-25.
146. İris EN, Dinç E, Şimşek F, Kepekçi P, Yıldırım T. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Ankem Derg 2002; 16: 109.
147. Kocazeybek B, Ayyıldız A, Küçükateş E, Gülsoy Ö, Çakan H, Ordu A. Nozokomiyal infeksiyon etkeni Gram negatif çomaklara kinolon grubu beş antibiyotiğin in-vitro etkinliği. Ankem Derg 2001; 15: 103-108.
148. Kaygusuz S, Apan T, Kılıç D. İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 2001; 15: 165.
149. Döşoğlu YN, Adalati R, Akçay A, Akalın N. Kronik otitis media olgularından soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılık sonuçları. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Derg 2002; 42: 28-30.
150. Baykan M, Karabayraktar A, Baysal B, Şengil AZ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Proteus suşlarının tür tayini ve değişik antibiyotiklere duyarlılıkları. Ankem Derg 1994; 8:108.
151. Çöplü N, Zarakolu P, Güvener E. 1991 yılında idrar kültürlerinden izole edilen Proteus suşlarının antibiyotiklere in-vitro duyarlılığı. Aknem Derg 1992; 6: 227-230.
152. Akalın H. Enterobacter ve diğer Gram negatif enterikler, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2.ci baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul (2002).s. 1583-1584.
153. Abu Setteh MH. Uropathogens and their susceptibility patterns at King Hussein Medical Center-Jordan, Gülhane Tıp Derg 2004;46(1):10-14.
154. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. Citrobacter infections in a tertiary care hospital in Northern India, J Infect 2007; 54(1): 58-64.
155. Gülhan B, Özekinci T, Meşe S, Atmaca S. 2004-2006 yılları arasında Citrobacter suşlarında antibiyotik direnç, Ankem Derg 2007; 21(2): 91-94.
156. Ulutan F, Aktaş F, Şenol E. Tifo ve paratifo: 60 olgunun klinik analizi. İnfeks Derg 1996; 10(2): 119-123.
157. Akan ÖA. Acinetobacter baumannii izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri. Mikrobiyol Bült 2003; 37(4): 241-246.
158. Özgüneş N, Üçışık AC, Yazıcı S, Ceylan N, Gündeş S, Ceylan T. 1992-1993 yıllarında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole

edilen Salmonella, Shigella suşları ve anitibiyotik duyarlılıkları. Göztepe Tıp Dergisi 1995; 10: 208-210.

159. Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M. Klinik örneklerden izole edilen Salmonella'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 1994; 28: 21-26.

160. Kılıç D, Tülek N, Tuncer G, Doğanç L, Willke A. Antimicrobial susceptibilities and ESBL production rates of Salmonella and Shigella strains in Turkey. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 341-342.

161. Swiatlo E, Moore E, Watt J ve ark. In vitro activity of four fluoroquinolones against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa determined by the E test. Int J Antimicrob Agents 2000; 15: 73-76.

162. Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to Siprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective J Antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl A: 31-40.

163. Isenberg HD, Alperstein P, France K. In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin, alone and in combination with beta-lactams, against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, and Burkholderia cepacia. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 81-86.

164. Gönüllü N, Aktaş Z, Salçioğlu M ve ark. Comparative in vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 499-503.

165. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S ve ark. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen P.aeruginosa ve Acinetobacter türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999) Hastane infeksiyonları Derg 2001; 5: 49-53.

166. Karlowky JA, Draghi DC ve ark. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001 Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1681-1688.

167. Hoogkamp-Korstanje JA In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1997 ; 40: 427-431.

168. Segatore B, Setacci D, Perilli M ve ark. Italian survey on comparative levofloxacin susceptibility in 334 clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43: 428-431.

169. Akalın H. Çoğul dirençli gram-negatif bakteriler. Doğanay M, Ünal S (editörler). Hastane İnfeksiyonlar. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 269.

170. Avison MB, Higgins CS, Von Heldreich CJ, Benmett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 B-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 413.
171. Black SR, Weinstein RA. The pathogens of hospital infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins, 2004: 95.
172. Weldhagen GF, Poirej L, Nordmann P. Ambler class a extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. Novel development and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2382-43.
173. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9.682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY participants group *Int J Antimicrob Agents* 1999 ;12: 311-317.
174. Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M ve ark. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2211-2213.
175. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M ve ark. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129:182-189
176. Azap ÖK, Timurkaynak F, Arslan H, Karaman SÖ. Hastane İnfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Non-Fermentatif Gram Negatif Bakterilerde Siprofloksasin, Ofloksasin ve Levofloksasinin İn-vitro Etkinliğinin Karşılaştırılması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; Cilt 57, Sayı 4.
177. Akalın H, Özakın C, Kahveci F. Yoğun bakım biriminde en sık izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 1999; 12(2): 65-68.
178. Mansuroğlu H, Tayşi BN, Beğendik F, Kuştimur S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının florokinolonlara duyarlılıkları. XXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi özet Kitabı 1998; 12: 209.
179. Çakır FÖ, Yüksel S, Aykan B, Çağlar K. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem derg* 2003;17(2): 98.
180. Öksüz L, Genç L, Günel S, Öngen B, Gürler S. 2002 yılında kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere direnç durumları. *Ankem dergisi* 2003; 17(2): 89.
181. Palabıyıkoglu İ, Bengisun JS. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomial *Acinetobacter baumannii* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane İnfeksiyon Derg* 1999; 3(2): 107-110.

182. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999). *Hastane İnfeksiyon Derg* 2001; 5(1): 49-53.
183. 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.
184. Weiss K, Restieri C, De Carolis E ve ark. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2000 ; 45: 363-365.
185. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L ve ark. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4.003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 816-819.
186. Valdezate S, Vindel A, Baquero F ve ark. Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 908-911.
187. Bonfiglio G, Cascone C, Azzarelli C ve ark. Levofloxacin in vitro activity and time-kill evaluation of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 115-117.
188. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL ve ark. Poupard JA. Gemifloxacin Surveillance Study Research Group. Comparative in vitro activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 517.
189. Sahm DF, Critchley IA, Kelly LJ, Karlowsky JA, Mayfield DC, Thornsberry C, Mauriz YR, Kahn J. Evaluation of current activities of fluoroquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance, *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 267-274.
190. Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Mısırlıgil A. Nozokomiyal *Stenotrophomonas Maltophilia* Suşlarının İzolasyonu ve Antibiyotiklere Duyarlılığı, *Van Tıp Dergisi* 2006; 13 (2): 49-52