

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

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERDE
BETA-LAKTAMAZ VARLIĞININ VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİK
GRUPLARINA KARŞI DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Özgür GÜLER

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Osman AKTAŞ

Uzmanlık Tezi
Erzurum-2007

İÇİNDEKİLER

ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılması	3
Antibakteriyel Direnç ve Gelişimi	14
Mikroorganizmalarda Direnç Nedenleri	14
Antimikrobiyal İlaçlara Direnç Mekanizmaları	16
Antibiyotik Gruplarına Direnç Mekanizmaları	17
Beta-Laktamazlar	21
Beta-Laktamazların İsimlendirilmesi	23
Stafilokoklardaki Beta-Laktamazlar	23
Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)	24
İndüklenebilir Beta-Laktamazlar (İBL)	27
Nitrosefin	29
İncelenen Bakteriler Hakkında Özet Bilgiler	29
GEREÇ VE YÖNTEM	31
Gereçler	31
Yöntem	32
BULGULAR	34
TARTIŞMA	41
SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve yakın desteğini esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet AYYILDIZ başta olmak üzere sayın Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ, sayın Doç. Dr. Halil YAZGI, sayın Doç. Dr. Ayşe Esin AKTAŞ, sayın Doç. Dr. Ülkü ALTOPARLAK, sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZBEK, sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan USLU ve sayın Uz. Dr. Hamidullah UYANIK'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm anabilim dalı çalışanlarına;

Tezimdeki istatistiksel sonuçların yorumlanmasına olan katkılarından dolayı Tıp Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Hamit ACEMOĞLU'na;

Çalışmalarımda beni yönlendiren eğitimime büyük katkıları olan tez yöneticim sayın Prof. Dr. Osman AKTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı beta-laktamaz üreten bakterilerin yöremizdeki prevalansını ve çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını saptamaktır. Klinik örneklerden izole edilen toplam 1911 bakteri (870 *E.coli*, 343 *Enterobacter spp*, 332 *Pseudomonas spp* 166 *Acinetobacter spp*, 50 MRSA, 50 MSSA, 50 MRKNS ve 50 MSKNS) beta laktamaz üretimi ve antibiyotiklere dirençleri yönünden araştırılmıştır.

İnvitro duyarlılık testi NCCLS'de tanımlanan standartlara göre "disk difüzyon" yöntemi ile; Gram-olumsuz bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı çift disk sinerji ve indüklenebilir beta-laktamaz (İBL) varlığı direkt indüksiyon testiyle; stafilokoklarda beta-laktamaz varlığı nitrosefin diskleriyle araştırılmıştır.

Gram-olumsuzlarda beta-laktamaz olumluluğu en yüksek *Pseudomonas spp* (% 19.5) olmuş, bunu *Acinetobacter spp* (%19.2), *Enterobacter spp* (% 14.5) ve *E.coli* (%10.5), stafilokoklarda ise MRSA (% 70.0) ilk sırada yer almış, bu bakterileri sırasıyla MRKNS (% 64.0), MSSA (%42.0) ve MSKNS (%34.0) izlemiştir.

Gram-olumsuzlarda en etkili antibiyotiklerin karbapenemler, netilmisin ve amikasin olduğu gözlenmiştir. GSBL olumlu *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* suşlarının tümü amoksisilin-klavunat, trimetoprim-sulfametaksazol ve ampisilin-sulbaktam dirençli bulunmuş, *E.coli* ve *Enterobacter spp* suşlarının ise en fazla dirençli olduğu antibiyotiğin amoksisilin-klavunat olduğu görülmüştür. İBL olumlu *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşları trimetoprim-sulfametaksazol (SXT); *Enterobacter* suşları da gentamisin ve SXT'ye yüksek oranda dirençli bulunmuştur.

Stafilokoklarda, vankomisin ve teikoplanin direnci saptanamamıştır. Beta-laktamaz üretenlerin üretmeyenlere göre antibiyotiklere daha dirençli olduğu tespit edilmiştir. Beta-laktamaz olumlularda en etkili antibiyotiklerin MRSA ve MRKNS için netilmisin, amikasin ve klindamisin; MSSA ve MSKNS için ampisilin-sulbaktam sefazolin ve klindamisin olduğu; MRSA ve MRKNS için eritromisin ve tetrasiklin, MSSA ve MSKNS suşlarında penisilinin en etkisiz antibiyotikler olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, yöremizde çeşitli enfeksiyonlardan izole edilen bakterilerdeki beta laktamaz prevalansının ve bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere dirençlerinin önemli sayılacak düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler; Beta-laktamazlar, Nitrosefin, Antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Investigation of Presence of Beta-Lactamases and Susceptibilities to Various Antibiotics Groups of Bacteria Isolated From Clinical Samples

The purpose of the present study was to determine the prevalence of beta-lactamase (BL) positive bacteria and susceptibility of them to various antimicrobials in our region. Total 1911 bacteria (870 *E. coli*, 343 *Enterobacter spp*, 332 *Pseudomonas spp*, 166 *Acinetobacter spp*, 50 MRSA, 50 MSSA, 50 MRCNS and 50 MSCNS) isolated from clinical samples were investigated for its beta lactamases existence and the resistance to various antimicrobials

In vitro susceptibility testing was performed by disc diffusion method done according to NCCLS. Extended spectrum BL (ESBL) detection in Gram-negative bacilli was performed by the double disc synergy test and inducible BL (IBL) by the direct induction test. BL production in staphylococci was detected with the nitrocephine discs.

Pseudomonas spp. were found in the highest ratio (19.5%) for BLs production and followed by *Acinetobacter spp* (19.2%), *Enterobacter spp* (14.5%) and *E.coli* (10.5%) in the Gram-negative bacilli. Also, in the MRSA isolates were found the highest firstly (70.0%) for the presence of BL production and followed by MRCNS (% 64.0%), MSSA (42.0%) and MSCNS (34.0%) among the staphylococci. It was seen that the most effective antibiotics were carbapenems, netilmicin and amikacin against all of the bacilli. In ESBL-producing, all of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* strains were resistant to amoxicillin-clavulanate, sulfamethoxazole-trimethoprim (SXT) and ampicillin-sulbactam. Most of *E.coli* and *Enterobacter spp* strains were resistant to amoxicillin-clavulanate. IBL-producing *Pseudomonas* and *Acinetobacter* strains were highly resistant to SXT and also *Enterobacter spp* resistant to SXT and gentamicin. There was no resistance against vancomycin and teicoplanin in staphylococci. BL-producing bacteria were determined more resistant to the antibiotics than non-producers. In the BL producers, the most effective antibiotics were found netilmicin, amikacin and clindamycin against MRSA and MRCNS strains, ampicillin-sulbactam cephazolin and clindamycin against MSSA and MSCNS strains. The least effective antibiotics were found erythromycin and tetracycline against MRSA and MRCNS strains, penicillin against MSSA and MSCNS.

Consequently, it was determined that BLs prevalence was high in bacteria isolated from various infections and the resistance of the bacteria to the antibiotics in an important ratio in our region.

Keywords; Beta-lactamases, Nitrocephine, Antimicrobial susceptibility

GİRİŞ

İnsan organizması var oluşundan beri mikroorganizmalara karşı bağışıklık sistemi ile içsel olarak mücadele ettiği gibi; keşfettiği antibiyotik, dezenfektan gibi dışarıdan uyguladığı antimikrobiyal etkili maddelerle de dolaylı olarak mücadele etmektedir. Bu savaşı mikroorganizmalar hiçbir zaman kaybetmediler. Ne yazık ki onların bir kısmı ilk keşfedilen antibiyotik olan penisilin dâhil pek çok antimikrobiğe karşı kendi savunma mekanizmaları ile direnç geliştirmesini bildiler. İşte, onların geliştirdiği direnç mekanizmalarından biri olan beta-laktamaz (BL) enzimleri bu çalışmanın öznesini oluşturmaktadır.

BL'ler; beta-laktam antibiyotiklerin beta-laktam halkasındaki amid bağlarını parçalayarak antibakteriyel etkisini ortadan kaldıran enzimlerdir ⁽¹⁾. Bugüne kadar farklı özellikleri olan 400'den fazla beta-laktamaz tanımlanmıştır ⁽²⁾. Yapılarında beta-laktam halkası bulunan antibiyotikler, bakterilerin peptidoglikan sentezinde görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidazları hedef alarak onları etkisiz hale getirir ve hücre duvarı sentezini durdururlar ⁽³⁾. Gram olumlu bakteriler arasında, Stafilokok ve Enterokoklar beta-laktamaz sentezleyen klinik önemi olan mikroorganizmalardır ⁽⁴⁾. Gram olumsuz bakteriler içerisinde ise *Klebsiella spp*, *E.coli*, *Enterobacter spp* gibi *Enterobacteriaceae* familyasına ait türler ve *Pseudomonas* ve *Acinetobacter spp* gibi fermentasyon yapmayan bakteriler en sık beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar arasında yer almaktadır ⁽⁵⁾.

Gram-olumsuz bakterilerin çoğunda normalde düşük düzeyde üretilen BL'ler, ortamda bir indükleyici bulunması halinde sentezlerinin uyarılması, indükleyici ajan ortadan kalktığında, sentezin tekrar bazal seviyeye inmesi nedeniyle, indüklenebilir beta-laktamazlar (İBL) olarak adlandırılırlar. İBL'ler yüksek düzeyde üretildiklerinde karbapenemler hariç tüm beta-laktamları parçalayabilme özelliğindedirler ⁽⁶⁾.

BL'lere dayanıklı genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin 1980'li yıllarda geliştirilmesinden kısa bir süre sonra nozokomial enfeksiyonlardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında plazmid kontrolünde olan çeşitli BL'ler tanımlanmıştır. Bu enzimlere "extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)" adı verilmiştir ⁽⁷⁾. Dilimizdeki karşılığı "genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz" anlamına geldiği için Türkçe kaynaklarda bu enzimlerin ksa adı GSBL olarak benimsenmiştir.

GSBL'ler; penisilinler, sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi sefalosporinleri hidrolize ederken, karbapenemler, sefamisinler ve beta-laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonlara etki edemezler ^(7, 8). GSBL ürettiği tespit edilen bir bakteri, invitro duyarlılık testlerinde penisilinlere,

sefalosporinlere ve aztreonama duyarlı olduğu görölse bile (sefamisinler ve karbapenemler hariç) bu antibiyotiklere dirençli kabul edilir. İBL üreten bakteriler ise penisilinler, sefalosporinler, monobaktam, sefamisin ve beta-laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonlara dirençlidir ^(5, 6).

Bakteriler oldukça farklı mekanizmalarla beta-laktamaz yapma yeteneği kazanmaktadırlar. Bu bakterilerin yaptığı enfeksiyonlar, tedavide kullanılabilecek antibiyotikleri kısıtlamaktadır. Ülkemizde önemli bir sorun olan bu özelliği kazanmış mikroorganizmaların yöremizde de yüksek oranda bulunabileceğine ilişkin tahminlerde bulunan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak yöremizdeki beta-laktamaz olumlu mikroorganizmaların prevalansı ile ilgili ayrıntılı bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Bu çalışma bir yıllık süreç içerisinde izlenen çeşitli kültür örneklerinden izole edilen beta-laktamaz olumlu bakteri türlerinin yöremizdeki prevalansını ve bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumlarının tespit edilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçların; laboratuvar koşullarının yetersizliğinde, beta laktamaz varlığının tespiti için yeterli zaman olmadığında acil olguların ampirik tedavisinde hangi antibiyotiklerin tercih edilmesi gerektiğini hatırlatmada önemli bir katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

Antibiyotikler, özellikle topraktaki bakteri ve funguslar tarafından üretilen, diğer mikroorganizmalar üzerinde öldürücü veya üremelerini durdurucu etkileri olan mikrobiyal hücre metabolizmasının ürünleridir. Mikroorganizmaların çoğu kendi oluşturdukları antibiyotiklere dirençli olmasına rağmen diğer antibiyotiklere karşı duyarlıdırlar. Bu durum onlara beslendikleri bölgeye yani yaşadıkları ortama diğer mikroorganizmaların yerleşmesini engelleyerek beslenmelerinde avantaj sağlar. Bakteri hücre duvarı biyosentezini engelleyerek ölümcül etki gösteren beta-laktam grubu antibiyotikler esas itibarıyla *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Cephalosporium* cinsine ait filamentöz funguslar ve *Streptomyces* cinsine ait aktinomiçesler tarafından üretilmektedir ⁽⁹⁾.

İlk antibiyotik olan penisilin *Penicillium* küfü ile kontamine besiyerinde stafilokokların üremediğini gözleyen Sir Alexander Fleming tarafından 1928 yılında keşfedilmiştir. Bu antibiyotiklin klinik önemi ise Oxford'da Sir Howard Walter Florey ve Ernst Boris Chain tarafından 1940 yılında saflaştırılmasından sonra ortaya konulmuştur. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çığır açan bu buluş nedeniyle bu iki araştırmacı ve bu buluşa öncülük eden Fleming'e 1945 yılında Tıpta Nobel ödülü verilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Antibiyotiklerin mikroorganizmalara karşı klinik kullanımı 1940'lı yılların başında penisilin, sülfonamidler ve streptomisin ile başlamıştır. Bu mucizevî ilaçlar İkinci Dünya Savaşı sırasında savaşla ilgili yaralara sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılmış ve enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümlerde ciddi bir azalma görülmüştür. Penisilin kullanıma girmesinden sonraki 40 yılda 20 antibiyotik sınıfı keşfedilmesine rağmen, 1980 yılından sonra çok az sayıda önemli antibiyotik keşfedilebilmiştir ^(11, 12). Aslında hepsi birer kimyasal madde olan bu ilaçların bir kısmı günümüzde artık sadece doğal yollarla değil tamamen kimyasal yollarla da elde edilebilmektedir.

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI ve SINIFLANDIRILMASI

Mikroorganizmaların sadece üremelerini durduranlar için "mikrobiyostatik" (eğer bakteri söz konusu ise bakteriyostatik); mikroorganizmanın ölümüne neden olanlar için ise "mikrobiyosidal" (bakteri söz konusu ise bakterisidal) etkili antibiyotik terimleri kullanılmaktadır. Günümüzde mikroorganizma hücrelerini oluşturan değişik yapılar üzerinde farklı mekanizmalarla etki ederek o organizmanın üreyip çoğalmasını engelleyebilen ya da ölümüne neden olan çok sayıda gerek biyostatik gerekse biyosidal etkili antimikrobiyal ilaç kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin bazıları bakteri hücre

duvarının yapımını, bazıları hücre zarının yapımını ya da zarın fonksiyonlarını engelleyerek; bazıları protein sentezinin yapı taşları olan ribozomları, bazıları ise onun yeni nesiller vermesinde en önemli oluşumları olan nükleik asitlerini hedef alarak etkilerini gösterirler ⁽¹³⁾. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre genel bir sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

Hücre duvarı sentezini inhibe edenler	Beta-laktamlar - o Penisilinler - Doğal penisilinler - Semisentetik penisilinler - Geniş spektrumlu penisilinler - o Beta-laktamaz inhibitörleri - o Sefalosporinler - o Karbapenemler - o Monobaktamlar Glikopeptidler - o Vankomisin - o Teikoplanin Sikloserin Basitrasin Fosfomisin
Protein sentezini inhibe edenler	30S ribozomal alt üniteyi etkileyenler - o Aminoglikozitler - o Tetrasiklinler 50S Ribozomal alt üniteyi etkileyenler - o Kloramfenikol - o Makrolidler - o Linkozamidler - o Fusidik asit - o Puromisin
Nükleik asit sentezini inhibe edenler	DNA sentezini inhibe edenler - o Sülfonamidler ve trimetoprim - o Kinolonlar RNA sentezini inhibe edenler - o Rifampin
Hücre zarının fonksiyonunu değiştirenler	Polimiksinler Polienler Azoller
Etki mekanizması bilinmeyenler	İzoniazid Metranidazol

Hücre duvarı sentezini inhibe eden antibakteriyel ilaçlar

Beta-Laktamlar: Hücre duvarı, bakterilerde sitoplazmik membran ile kapsül arasında yer alan yapıların tümüne verilen addır. Gram-olumlu bakterilerde hücre duvarı esas olarak peptidoglikan ve teikoik asitten, Gram-olumsuz bakterilerde ise peptidoglikan ve dış membran yapısından oluşmaktadır. Gram-olumlu bakterilerin en dış katmanını peptidoglikan oluşturur. Bu katman hücre membranını dıştan sarar ve Gram-olumsuz bakterilerdekinden daha kalındır. Gram-olumsuz bakterilerde ise Gram-olumlu bakterilere oranla daha ince olan peptidoglikan tabakasının da dışında, dış membran adı verilen bir katman daha bulunmaktadır. Gram-olumsuzlarda Dış membran ve hücre membranı arasında periplazmik boşluk yer almaktadır ^(14, 15).

Beta-laktamlar, kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösteren geniş bir antibiyotik grubudur. Bu grup, beta-laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre sınıflandırılmışlardır. Beta-laktam ajanlar, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidazlara (penisilin bağlayan proteinler; PBP) bağlanarak etki ederler. Değişik PBP'lerin farklı beta-laktam ajanlara bağlanma yatkınlıkları ve etkilendikleri ilaç düzeyleri birbirinden farklıdır. Bu durum beta-laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin neden birbirinden farklı olduğunu kısmen açıklayabilir. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkilidirler ve bu etkileri yavaştır. Bakteri ölümünde; enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonda ilaç bulunmasından çok, uzun süreli beta laktam antibiyotik varlığı daha etkili olmaktadır. Yalnız üreme fazındaki bakterilere etkilidirler ve maksimum etkilerini minimum inhibisyon konsantrasyonlarının çok üzerine çıktıklarında gösterirler ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Penisilinler: Beta-laktam antibiyotiklerin önemli bir kısmını içeren bu antibiyotikler doğal, semisentetik ve geniş spektrumlu penisilinler olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir. Bu antibiyotik grupları hakkında aşağıda özet bir bilgi sunulmuştur:

Doğal penisilinler: Penisilinler, bakteri hücre duvarında transpeptidasyonu engelleyerek peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Hücre duvarında penisilin bağlayan protein (PBP) reseptörlerine bağlanırlar ⁽¹⁴⁾. Klasik doğal penisilinler penisilin G (benzilpenisilin) ve penisilin V (fenoksimetil penisilin)'dir. Penisilin G mide asidinde inaktif olduğundan sadece parenteral yolla kullanılır, penisilin V ise oral yolla kullanılabilen tek doğal penisilindir. Doğal penisilinler başlıca Gram-olumlu bakterilere ve ayrıca menengokok, gonokok, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* türleri ve spiroketlere

etkilidirler. Gram-olumsuz enterik bakterilere karşı etkisizdiler ve stafilokokların % 90'ından fazlası da salgıladıkları penisilinaz ile penisilinleri inaktive ederler ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Semisentetik penisilinler: Stafilokokların hemen tamamının salgıladığı penisilinaz enzimine dayanıklı olan tek penisilin grubudur. Sadece stafilokok enfeksiyonlarında kullanılmaları nedeniyle bunlara antistafilokoksik penisilinler de denilmektedir. Ancak metisiline dirençli stafilokoklara karşı tüm beta-laktamlar gibi bunların da etkisi yoktur. Semisentetik penisilinler içerisinde metisilin ve nafsilin gibi penisilinazlara dirençli penisilinler ve kloksain, dikloksasin ve oksasilin gibi izoksazolil grubu penisilinler yer alır.

Geniş spektrumlu penisilinler: Aminopenisilinler, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler bu grupta yer almaktadır:

a. Aminopenisilinler: Bu grupta içerisinde ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin yer almaktadır. Aminopenisilinler penisilinlerin etki spektrumuna ilaveten *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri gibi Gram-olumsuz bakterilere de etki ederler. Enterokoklara karşı da penisilinlerden daha etkilidirler. Hem ampisilin, hem de amoksisilin beta laktamazlarla inaktive olurlar. Bu nedenle beta-laktamaz üreten tüm bakteriler ve *P.aeruginosa*'ya karşı etkisizdirler ⁽¹³⁻¹⁹⁾.

b. Karboksipenisilinler: Karbenisilin ve tikarsilin gibi antibiyotikleri içeren karboksipenisilinler, aminopenisilinlerin etki spektrumuna ek olarak *P.aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* türlerine de etkilidirler. Stafilokok penisilinazları ile inaktive olmalarına rağmen, *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*'nın BL'lerine karşı dirençlidirler ^(14,19).

c. Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin ve piperasilin gibi antibiyotikleri içeren üreidopenisilinler "antipseudomonal penisilinler" olarak da bilinirler. Ampisilin semisentetik türevleridir. Primer etkinlikleri *P.aeruginosa* ve Gram-olumsuz bakteriler üzerinedir. Streptokok ve enterokoklara karboksipenisilinlerden daha fazla etkilidirler. Bu arada *Bacteroides fragilis* de dahil olmak üzere anaerobik bakterilere de oldukça etkilidirler. *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında aminoglikozidlerle sinerjistik etkilerinden dolayı kombine kullanılmaları önerilir ^(14,19).

Beta-laktamaz inhibitörleri: Beta-laktamaz inhibitörleri, beta-laktam halkası taşımalarıyla beta-laktam antibiyotiklere çok benzeyen, ancak tek başına kullanıldıklarında antibakteriyel etkinlikleri olmayan veya az olan maddelerdir. Klinik

kullanımda olan üç tane beta-laktamaz inhibitörü vardır. Bunlar klavulanik asit (klavulanat), sulbaktam ve tazobaktamdır ⁽¹⁹⁾.

Klavulanatın zayıf antibakteriyel etkisi vardır. Stafilokokların yanı sıra, *E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae* gibi Gram-olumsuz bakterilerin plazmid kaynaklı BL'lere ve *B.fragilis* başta olmak üzere tüm anaerob bakterilerin enzimlerine karşı etkilidir. Ancak *Enterobacter* ve *Pseudomonas* gibi bakterilerdeki indüklenebilen BL'lere karşı etkisizdir. Penisilin ve sefalosporinlerle sinerjistik etkilidir. Sulbaktam da Klavulanik asit gibi etkinlik gösterir. Yine penisilin ve sefalosporinlerle sinerjistik etkilidir. Tazobaktam ise başta *B.fragilis* olmak üzere anaerob bakterilerdeki beta laktamazlara karşı en etkili inhibitördür.

Amoksisilin ve tikarsilin klavulanatla; ampisilin sulbaktamla ve piperasilin de tazobaktamla kombine edilerek bu antibiyotiklerin beta-laktamazlardan etkilenmesi önlenmiştir.

Sefalosporinler: Sefalosporinler, bir fungus olan *Cephalosporium acremonium*'un fermentasyon ürünlerinden 1945 yılında elde edilmişlerdir. Ancak sefoksitin, streptomyces'den elde edilir. Sefalosporinler bir beta-laktam halkası ile dihidrotiazin halkasının birleşmesinden oluşmuş 7-amino- sefalosporanik asit (7-APA) nükleusu içerirler. Bu yapıya değişik yan ürünlerin bağlanması sefalosporinlerin antibakteriyel aktivite ve farmakokinetik özelliklerini değiştirir. Penisilinler gibi bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini inhibe edip, bakterisidal etki gösterirler ^(13, 19).

Bu antibiyotikler etki spektrumları dikkate alınarak 1., 2., 3. ve 4. kuşak sefalosporinler olmak üzere 4 kuşağa ayrılırlar. Birinci kuşakta sefadroksil, sefazolin, sefalekssin, sefaloridin, sefalotin, sefapirin ve sefradin; ikinci kuşakta sefaklor, sefamandol, sefonisid, seforonid, sefprozil, sefuroksim, sefotetan, sefmetazol, sefoksitin ve sefaklorun karbasefem analogu olan lorakarbef; üçüncü kuşakta sefiksim, sefoperazon, sefotaksim, sefpodoksim, seftazidim, seftizoksim ve seftriakson; dördüncü kuşakta ise sefepim ve sefpirom yer almaktadır

Birinci kuşak (dar spektrumlu) sefalosporinler, Gram-olumlu bakterilere en etkili sefalosporin grubudur. Buna karşın Gram-olumsuz bakterilere karşı orta derecede etkinlik gösterirler. Streptokoklara, metisiline duyarlı *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e karşı çok etkilidirler. *Bacteroides fragilis* hariç anaeroblara etkilidirler. Gram-olumsuz etkinlikleri beta-laktamaz üretmeyen *E.coli*, *Proteus mirabilis* ve *K.pneumoniae* gibi bakterilerle sınırlıdır. Metisiline dirençli stafilokoklar, enterokok ve *Pseudomonas*

türlerine ise etkisizdirler. Stafilokokların neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonlarında ilk seçenekler arasındadırlar ⁽¹³⁻¹⁹⁾.

İkinci kuşak (genişletilmiş spektrumlu) sefalosporinler, birinci kuşaklara yakın veya eşit bir Gram-olumlu etkinliğe sahiptirler. Bunun yanında, Gram-olumsuz bakterilerde bulunan BL'lere dayanıklı olmaları nedeniyle, Gram-olumsuz bakterilere karşı etkinlikleride artmıştır. Sefoksitin tüm sefalosporinler arasında en iyi anti-anaerob etkinliği olan ilaçtır, bundan dolayı intraabdominal enfeksiyonlarda ilk seçeneklerden biridir. Diğer 2. kuşak sefalosporinler solunum yolları enfeksiyonlarında ilk seçenek ilaçlar arasındadır ^(14, 19).

Üçüncü kuşak (geniş spektrumlu) sefalosporinler; birinci kuşak sefalosporinlere göre, Gram-olumlu koklara daha az, ikinci kuşak sefalosporinlere göre ise *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*'ya daha fazla etkilidirler. Ancak, *Enterobacter* ve *Serratia* türlerine karşı etkinlikleri sınırlı olduğundan, bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde, *P.aeruginosa*'ya etkili olan tek sefalosporin seftazidim'dir. Bu gruptan sefotaksim ise Gram-olumlu etkinliği en iyi olan sefalosporindir. Hiçbirinin, iyi bir anti-anaerob etkinliği yoktur. Gram-olumsuz bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonlarda genellikle aminoglikozidlerle kombine kullanılırlar. Beyin-omurilik sıvısına iyi geçtiklerinden ve menenjit etkenlerinin tümüne etkili olduklarından dolayı akut bakteriyel menenjitlerin tedavisinde önemli seçeneklerdendirler ^(14, 19).

Dördüncü kuşak sefalosporinler; Gram-olumsuz bakterilere karşı 3. kuşak sefalosporinler gibi; Gram-olumlu bakterilere de 1.kuşak sefalosporinler gibi etkilidirler. Ayrıca 3. kuşak sefalosporinlerden farklı olarak *Enterobacter* türlerine de etkilidirler. Anti-anaerob etkinlikleri zayıftır. Gram-olumsuz bakterilerle oluşmuş ciddi enfeksiyonlar ve febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde önerilirler ^(13, 19).

Sefoksitin başta olmak üzere sefalosporinler, bakterilerde değişen oranlarda beta-laktamaz üretimini indüklemeye özelliğine sahiptirler. Bu nedenle diğer beta laktamlarla aynı anda kullanılmaları antagonizm nedeniyle önerilmezken, aminoglikozidlerle sinerjizm gösterirler ⁽¹⁹⁾.

Karbapenemler: Klinik kullanımda olan karbapenemler İmipenem, meropenem ve tienamisiimidir. Karbapenemler, mevcut antibiyotikler içinde en geniş etki spektrumuna sahip gruptur. Beta-laktamaz enzimlerine son derece dayanıklıdırlar. Gram-olumlu ve Gram-olumsuz bakterilerdeki PBP1 ve PBP2'ye bağlanarak bakteri hücresinin lizisine neden olurlar. Stafilokoklara, Streptokoklara, *Bacillus* türleri ve

Listeria monocytogenes'e karşı mükemmel aktiviteye sahiptirler. Diğer beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozitlere dirençli olan *Enterobacteriaceae* familyasındaki bakterilerin %90'ından fazlası karbapenemlere duyarlıdır. *P.aeruginosa*'ya seftazidim kadar iyi etkilidirler. Anaerobik bakterilere karşı da en etkili beta laktam antibiyotiklerdir. Enterokoklara karşı etkilidirler ancak, *Enterococcus faecium* suşlarına genelde dirençlidirler. Metisiline dirençli stafilokoklara da etki etmezler. Karbapenemler, güçlü beta-laktamaz indükleyicileri oldukları için, başka beta-laktamlarla kombine edilmemelidirler. Klinikte, geniş spektrumlarından dolayı en son seçenek olarak, ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Monobaktamlar: Klinik kullanımda olan örnek aztreonamdır. Yapısındaki beta laktam halkasına ekli başka bir halka bulunmaması ile diğer beta-laktamlardan ayrılır. Gram-olumsuz bakterilerde, PBP3'e bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder. *Enterobacteriaceae* familyası ve *Pseudomonas* gibi pek çok Gram-olumsuz basile etkilidir. Ancak Gram-olumlu ve anaerobik bakterilere karşı etkisizdir. Dar spektrumundan dolayı polimikrobiyal enfeksiyonlarda tek başına kullanılmamalıdır. Üriner sistem enfeksiyonlarında aminoglikozitlerin alternatifi olarak düşünülebilir ^(14, 19).

Glikopeptitler: Gram-olumlu aerop ve anaerop bakterilere etkili olan, Gram-olumsuz etkinliği olmayan antibiyotiklerdir. Klinik kullanımda olan preparatlar, vankomisin ve teikoplanin'dir. Glikopeptid antibiyotikler, bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezi sırasında pentapeptid yan zincirlerinde bulunan D-alanil dipeptidi ile birleşerek peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Terapötik dozlarda enterokoklara bakteriyostatik, etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisidal etkilidirler ^(14, 16).

Metisiline dirençli *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenektirler. Stafilokok, streptokok, enterokok ve listeria enfeksiyonlarında aminoglikozitlerle birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki elde edilir ^(14, 18).

Sikloserin: D-alanin aminoasidinin analogudur ve D-alanil-D-alanin dipeptidinin sentezini inhibe eder. Gram-olumsuz, Gram-olumlu bakteriler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e etkilidir. SSS toksisitesi nedeniyle, sadece diğer antitüberkülozlara direnç gibi zorunlu hallerde kullanılmaktadır ^(13, 19).

Basitrasin: *Bacillus subtilis* ve *B.licheniformis* tarafından sentezlenen polipeptid bir antibiyotiktir. Peptidoglikan sentezi sırasında peptid zincirlerinin hücre membranından taşınmasını önleyerek hücre duvarı sentezini inhibe eder. Birçok Gram-

olumlu mikroorganizma ve *Neisseria* için bakterisidaldir. Ancak toksisitesi nedeniyle sadece topikal kullanımı söz konusudur ^(13, 19).

Fosfomisin: Hücre duvarı biyosentezi üzerine primer etkili antibiyotiklerden bir diğeri de bir fosfonik asit türevi olan fosfomisinidir. Fosfomisinin etkisi piruvil transferaz üzerinedir. Piruvil transferaz peptidoglikan sentezinin ilk basamağını katalizleyen sitoplazmik bir enzimdir. Üriner sistem enfeksiyonlarında önerilen bu geniş spektrumlu ilaç *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* ve *Klebsiella spp.* gibi Gram olumsuz ve *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* gibi Gram olumlu üropatojenik bakteriler üzerinde etkili olmaktadır. Sikloserinle benzer yan etkileri olan bir ilaçtır ^(20, 21).

Protein sentezini inhibe eden antibakteriyel ilaçlar: Birçok ilaç bakterilerdeki protein sentezini insan hücrelerindeki protein sentezine zarar vermeden inhibe edebilmektedir. Bunun nedeni; bakterilerdeki ve insanlardaki ribozomal proteinlerin, RNA'nın ve ilgili enzimlerin farklı olmasıdır. Bakteriler 50S ve 30S alt üniteleri olan, 70S ribozomlara sahiptirler. İnsanlarda ise 60S ve 40S alt üniteleri olan 80S ribozomlar bulunur. Aşağıda protein sentezini inhibe eden antibiyotikler hakkında özet bir bilgi sunulmuştur.

30S ribozomal alt üniteyi etkileyenler: Aşağıda bu grup içerisinde yer alan aminoglikozitler ve tetrasiklinler hakkında genel bir bilgi verilmiştir:

a. Aminoglikozitler: Aminoglikozitlerin bir kısmı (gentamisin, sisomisin ve netilmisin) *Micromonospora spp.*, bir kısmı ise (streptomisin, neomisin, kanamisin tobramisin ve paramomisin) *Streptomyces spp.* organizmalarından izole edilmektedir. Streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin ve gentamisin doğal olarak elde edilirken, amikasin ve netilmisin ise kanamisin ve sisomisinin semisentetik antibiyotiklerdir. Aminoglikozitler bakterilerde ribozomlara bağlanarak:

(a) Protein sentezinin inhibe edilmesine,

(b) mRNA'daki kodonların yanlış okunmasıyla sentez edilecek polipeptide yanlış aminoasitlerin girmesi ve fonksiyonu olmayan veya işlevi büyük çapta azalmış proteinlerin sentezine ve

(c) Bir kodonun bitiş kodonu gibi okunmasına yol açarak protein sentezinin tamamlanmadan sonlanmasına neden olarak bakterisidal etki gösterirler ^(13, 22).

Aminoglikozitler primer olarak aerobik Gram-olumsuz basillere ve *S.aureus*'a etkilidir. Ancak stafilokok enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamaları önerilir.

Stafilokok, enterokok veya streptokok enfeksiyonlarında, gentamisine ilave olarak penisilin veya vankomisin kullanılır.

Aminoglikozitler Gram-olumsuz bakterilere bakterisidal etki gösterirken, Gram-olumlu bakterilerde ise bir beta-laktam antibiyotikle kombine edilmedikçe bakteriyostatik etkilidirler. Aminoglikozitler, anaerob bakterilere etkisizdirler.

Aminoglikozitlerin etki spektrumu birbirine benzese de bazı farklı özellikleri de vardır. Örneğin; streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e, gentamisin *Serratia* türlerine, tobramisin *P.aeruginosa*'ya, netilmisin ve amikasin ise *Enterobacteriaceae* familyasına daha fazla etkilidir ^(13, 22).

b. Tetrasiklinler: Tetrasiklinler tRNA'nın ribozoma bağlanmasını bloke ederek bakteriyostatik etki gösteren bir antimikrobiktir. Tetrasiklin, protein sentezi yapmakta olan 70S ribozomun 30S alt ünitesinde tRNA molekülünün yerleşeceği bölge ile birleşir. Bunun sonucu tRNA'nın getirdiği aminoasit, sentezlenen polipeptide bağlanmaz ve protein sentezi duraklayıp bundan sonra devam edemez. Bu etki bakteriyostatiktir. Tetrasiklinlerin İnsan hücrelerinde de protein sentezini de etkilemesine rağmen, seçici etkisiyle bakteri hücrelerine insan hücrelerinden daha fazla girer ^(13, 14, 22).

Klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin kısa etki süreli (yarılanma ömürleri 3-5 saat), demoklosiklin ve metasiklin orta etki süreli (yarılanma ömürleri 9-12 saat) doksisisiklin ve minosiklin ise uzun etki süreli (yarılanma ömürleri 14-16 saat) bileşiklerdir.

Gram-olumlu ve olumsuz bakterilere, aerob ve anaerob mikroorganizmalara, spiroket, riketsiya, klamidya ve mikoplazmalara etkilidir. *E.coli* suşlarının çoğu duyarlıdır ancak *Enterobacteriaceae* familyasındaki diğer bakteriler ve *Pseudomonas* türleri dirençlidir ^(13, 14, 22).

50S ribozomal alt üniteyi etkileyenler: Kloramfenikol, makrolidler, linkozamidler, fusidik asit ve puromisin gibi antibiyotikler bakteri hücresinde 50S ribozom alt ünitesi üzerinde etki göstererek protein sentezini engellerler. Bu antimikrobikler hakkında genel bilgilerimiz şunlardır:

a. Kloramfenikol: Kloramfenikol, *Streptomyces venezuelae*'den elde edilir. Tiamfenikol, benzer etki spektrumuna sahip bir kloramfenikol analogudur. Kloramfenikol 50S alt üniteye bağlanarak peptidiltransferaz enziminin aminoasite erişmesi ve onun oluşmakta olan polipeptide, peptid bağı ile bağlanmasını engelleyip, protein sentezini durdurur. Kloramfenikolün 50S alt ünitesine bağlanması geri dönüşümlü

bir olaydır ve antibiyotiğin etkisi bakteriyostatiktir. Yine de terapötik dozlarda *Haemophilus*, Pnömonokok ve Menengokoklara, bakterisidal etki gösterir. *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve *Rickettsia* türlerine etkilidir. Metisiline dirençli stafilokoklara, enterokoklara ve *Pseudomonas*'lara etkisizdir ^(13, 14, 22).

b. Makrolidler: Bu grubun prototipi eritromisin'dir. Eritromisin, *Streptomyces erythreus*'dan elde edilir. Diğer doğal analoglar; oleandomisin, spiramisin ve josamisinidir. Klaritromisin ve azitromisin daha geniş etki spektrumuna sahip, semisentetik makrolidlerdir. Makrolid antibiyotikler 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak translokasyon reaksiyonunu bloke ederler ve peptid zincirinin uzamasını önleyip, protein sentezini inhibe ederler. Normalde bu etki bakteriyostatiktir. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda, bazı bakteriler için bakterisidal olabilir. *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Treponema* ve *Rickettsia* türlerine etkilidirler. *Legionella* ve *Mycoplasma* pnömonilerinde önemli ilaçlardır ^(13, 14, 22).

c. Linkozamidler: Linkomisin *Streptomyces lincolnensis*'ten izole edilmiştir. Klindamisin ise linkomisinin kimyasal yapısında yapılan bir değişiklikle elde edilmiştir. 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak, peptid zincirinin uzamasını önleyip, protein sentezini inhibe ederler. Linkozamidler, aerobik Gram-olumlu koklara ve anaerobik bakterilere etkidirler. Enterokoklara ve metisiline dirençli stafilokoklara etkisizdirler ⁽¹⁴⁾.

d. Fusidik Asit: Steroid yapıda bir antibiyotik olan fusidik asit 50S'lik ribozomal alt ünite üzerinden protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. İlk kez 1962 yılında bir fungus olan *Fusidium coccineum*'dan izole edilmiştir. Dar spektrumludur. Fusidik asitin klinik açıdan önemi metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilmesidir ⁽²³⁾.

d. Puromisin: *Streptomyces alboniger*'den elde edilen Puromisin translasyon sırasında faaliyet göstererek protein sentezini inhibe eden bir aminonükleosit antibiyotiktir. Gram-olumlu bakteriler üzerinde etkilidir ⁽²⁴⁾.

Nükleik asit sentezini inhibe eden antibakteriyel ilaçlar: Aşağıda bakteriyel DNA sentezini inhibe eden sülfonamidler, trimetoprim ve kinolonlar ve bakteriyel RNA sentezini inhibe eden rifampin hakkında özet bir bilgi verilmiştir:

Sulfonamidler ve Trimetoprim: Sulfonamidler, PABA ile kompetatif olarak dihidrofolat sentezini inhibe ederler. Trimetoprim ise, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek dihidrofolattan tetrahidrofolat sentezlenmesini engeller. Bu prekürsör sentezi inhibisyonu sonuçta bakteriyel DNA sentezinin de durmasına neden olur. Aynı biyolojik

yolun iki ayrı kademede durdurulması dolayısıyla sulfonamidler ve trimetoprim kombinasyonu (trimetoprim-sülfametoksazol) sinerjistik etkilidir ve direnç gelişmesi olasılığını azaltır. Trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu, stafilokoklar ve streptokoklara ek olarak pek çok Gram-olumsuz basile etkilidir ⁽²⁵⁾.

Kinolonlar: Bu grupta bulunan antimikrobikler arasında; ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, levofloksasin ve moksifloksasin yer almaktadır. Tüm kinolonların etki mekanizması hemen hemen aynıdır ve bu etkilerini DNA sentezini bozarak gösterirler. Etkileri bakterisidaldir. Kinolonlar bakteri hücreindeki DNA-giraz (topoizomera II) enzimine bağlanıp, bakterilerin bölünmesini engelleyerek etki ederler. Bu şekilde bakteri anormal şekilde uzayarak ölür. Kinolonlar; *Enterobacteriaceae* ailesine çok etkilidir. Siprofloksasin'in hem *P.aeruginosa*'ya hem de Mikobakterilere karşı etkinliği iyidir. Kinolonlar; *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis*'e karşıda çok etkilidirler. Kinolonların Gram-olumlu etkinliği Gram-olumsuz etkinliklerine göre çok sınırlıdır ⁽²⁶⁾.

Rifampin: Rifampin, streptomyces mediterranei'den elde edilen Rifampisin B'nin semisentetik derivativesidir. Rifampisin, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi ile kararlı bir kompleks oluşturarak bakterilerde RNA sentezini önler. Bakterisidal etkilidir. En önemli kullanım alanı, diğer ilaçlarla kombine edildiği tüberküloz tedavisidir. Menenjit profiloksisinde, stafilokok, streptokok ve anaerobik enfeksiyonlarda da kullanılabilir ⁽¹³⁾.

Hücre zarının fonksiyonunu değiştirenler: Bakteri hücre zarının fonksiyonlarını bozan antimikrobikler arasında aşağıda özet bilgileri verilen polimiksinler, polienler ve azoller yer almaktadır:

Polimiksinler: *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen bu antimikrobikler hücre membranının işlevini hedef almaktadır. Polimiksinler, bakteri hücre membranındaki fosfolipidlerle ilişkiye girerek, permeabiliteyi artırırlar ve hücre bütünlüğünü bozup, hücrenin ölümüne neden olurlar. Polimiksin B ve E (kolistin) kullanılmaktadır. Gram-olumsuz basillere, özellikle de *P.aeruginosa*'ya etkilidirler ⁽¹³⁾.

Polienler: Polien antibiyotikleri arasında nistatin, amphotericin-B, pimarisin gibi antifungaller yer almaktadır. Bu antimikrobikler alkali metaller ve çeşitli kimyasal maddelerin kompleksinden oluşmaktadır ⁽²⁷⁾. Bu antifungallerin hedefi fungus membranıdır. Polienlere potansiyel moleküler direnç; hücrenin total ergosterol içeriğinin azalması, polien bağlayan sterollerin ergosterol varlığının maskelenmesi veya yeniden düzenlenmesi gibi mekanizmalarla olmaktadır ⁽²⁸⁾.

Azoller: İmidazol, triazol, tetrazol ve pirazol gibi antifungaller bu grupta yer almaktadır. Bu antimikrobikler de ergosteroller üzerinden etki eder ve bu maddelerin biyosentezini bozarlar ⁽²⁹⁾.

Etki Mekanizmaları Bilinmeyen Antibakteriyel İlaçlar: Bu grupta yer alan *M.tuberculosis* ve diğer mikobakterilere çok etkili olan bakterisidal bir ilaç olan **İzoniazid** (izonikonitik asit hidrazid = INH) hücre içine penetrasyonu iyi olduğundan, fagosit edilen mikroorganizmalara da etkilidir. Bu grupta yer alan bir diğer bakterisidal etkili bir nitroimidazol bileşiği olan **Metronidazol** ise anaerobik bakterilere ve protozoonlara etkilidir ⁽¹⁴⁾.

ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ VE GELİŞİMİ

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direnç gelişimi ve yayılımı genellikle gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, 1940'lı yıllarda antibiyotiklerin kullanılmadığı bazı adalarda, toprak ve dışkı örneklerinde tetrasiklin ve streptomisine dirençli bakteriler bulunduğu, antibiyotik direncinin yalnızca yaygın antibiyotik kullanımı sonucunda değil, bakterilerin olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürmek için de kullandığı savunma mekanizmalarının bir parçası olduğu belirtilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıma girmesi ile birlikte yıllar içinde çoğul dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaya başlamıştır. Tarihteki ilk direnç mekanizması, *E.coli* suşlarında penisilini parçalayan bir enzimin varlığını gösteren Abraham ve Chain tarafından 1940 yılında bildirilmiştir. 1944 yılında Kirby, *S.aureus* suşlarından benzer özelliklerde bir başka enzim elde etmiştir. Günümüzde tüm dünyada yeni ilaçlar geliştirilmekte iken diğer tarafta bunlara hızlı bir şekilde direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşmuş enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorunun boyutları giderek artmaktadır ^(30, 31).

MİKROORGANİZMALARDA DİRENÇ NEDENLERİ

İntrinsik (Doğal Direnç): Bir mikroorganizma türünün genetik özelliği olan direnci tanımlamaktadır. Doğal direnç kalıtsal değildir ve ilaç kullanımıyla ilgisi yoktur. Doğal direnç, mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Örneğin, Gram-olumsuz bakterilerde bazı antibiyotiklerin hücre içerisine

geçişini engelleyen bir dış membran bulunmaktadır. Vankomisin bu membranı geçemediğinden, Gram-olumsuz bakteriler doğal olarak vankomisin'e dirençlidir ^(32, 33).

Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç: Antimikrobiyal ajanın in vitro ve in vivo etkinliği arasındaki farkı gösteren bir deyimdir. Birinci kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için, etken mikroorganizmaya etkili bulunsalar da menenjit tedavisinde kullanılamazlar. Benzer şekilde, düşük pH veya anaerobik koşullar, aminoglikozitlerin in vivo etkinliklerini kısıtlar ⁽³²⁾.

Kazanılmış Direnç: Kazanılmış direnç; bir bakterinin genetik özelliklerindeki değişimlere bağlı olarak eskiden duyarlı olduğu bir antibakteriyal ajandan etkilenmemesi durumudur. Bu direnç kromozomal veya kromozom dışı elemanlara bağlı olabilir.

Kromozomal direnç, bakteri kromozomunda kendiliğinden oluşan mutasyonlar sonucunda gelişmektedir. Bu dirençte hücrenin ilaca permeabilitesinde azalma veya hücre içinde ilacın hedefinde değişiklikler olabilir. Streptomisin, eritromisin, linkomisin ve rifampisine karşı bu tür direnç görülebilir. Kromozomal direnç oluşma sıklığı azdır ve nadiren sorun oluşturur ⁽³⁴⁾.

Ekstrakromozomal direnç, çeşitli yollarla aktarılan; plazmid, transpozon ve integron adı verilen genetik elemanlara bağlıdır.

Plazmidler, kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. Plazmid genleri genellikle ilaçları parçalayan enzimlerin üretilmesinden sorumludur. Transpozonlar; bakteri kromozomunun değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja aktarılabilen, bağımsız çoğalamayan, o nedenle kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikan üzerinde bulunan DNA dizileridir ³⁵. İntegronlar ise antibiyotiklere direnç genlerinin oluşumunda rol oynayan özelleşmiş transpozonlardır. İntegronlar hareketli küçük DNA segmentleridir ve hem plazmidlere hem de kromozoma integre olma yeteneğindedirler ⁽³³⁾.

Direnç genlerini taşıyan genetik materyal ve plazmidler bir bakteriden diğerine transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon mekanizmalarıyla aktarılır ⁽³⁵⁾.

Konjugasyon, iki bakteri hücresinin teması sonucunda genetik eleman aktarımıdır ve türler arası plazmid aktarımının in vivo koşullarda da oluşabilmesi için önemlidir. Transpozisyon ile transpozon veya transpozabl elementler diye bilinen kısa

DNA sekansları aktarılabilir. Özellikle Gram-olumlu bakterilerde bulunan konjugatif transpozonlar, plazmid olmaksızın gen aktarımını sağlayabilir. Direnç genleri özellikle transpozonlarca taşınmakta ve düşük yoğunlukta antibiyotik varlığında bu taşınma hızlanmaktadır ⁽³⁵⁾.

Transformasyonda, ortamda serbest bulunan DNA' nın bakteri hücresi içine alınmasıyla direnç aktarılması sözkonusudur. Transformasyonda patojen ile nonpatojen türler arasında penisilin bağlayan protein (PBP) değişimleri gözlenmektedir. Transdüksiyon ise direnç genlerinin bakteriyofaj aracılığı ile transferi olup, genelde laboratuvar koşullarındaki direnç aktarımı için uygulanmaktadır ^(34, 36).

Çapraz direnç ise, belli bir ilaca karşı dirençli olan mikroorganizmaların aynı veya benzer mekanizma ile etki eden diğer ilaçlara karşı da dirençli olması halidir. Kromozomal veya ekstrakromozomal kaynaklı olabilir. Bazen de farklı etki mekanizması olan ilaçlar arasında (örneğin eritromisin-linkomisin arasında) çapraz direnç görülebilir ^(34, 36).

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARA DİRENÇ MEKANİZMALARI

Mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı direnç göstermesinde çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu mekanizmaları dört başlıkta toplayabiliriz:

İlacın hedefine ulaşamaması: İlacın hücre içine alınmasındaki azalmadan veya dışarı atılmasını hızlandıran aktif pompa sistemlerinden kaynaklanmaktadır. İlacın hücre içine girmesi ile ilgili engeller genelde doğal direnç mekanizmaları arasında yer almaktadır. Buna karşın, antimikrobiyal ajana geçirgenliğin sonradan azalması genellikle membran porin proteinlerindeki değişimlerden kaynaklanır. Dış zar geçirgenliğindeki değişiklikler florokinolon ve aminoglikozit direncinde etkilidir ⁽³²⁾. Hücre içindeki antibiyotik miktarının azalmasında daha etkili olan diğer yol ise, aktif pompalama ile antibiyotiğin hücre dışına atılmasıdır. Aktif pompalama sistemi; tetrasiklin, makrolidler, kinolonlar, kloramfenikol ve beta-laktamların hedefine etkin yoğunlukta ulaşmasını engelleyerek bakteri hücrelerinde direnç gelişimine neden olmaktadır ^(32, 37).

İlaç etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerin üretimi: Bu grupta çok sayıda enzim tanımlanmıştır. Bakterilerin birçok antibiyotik sınıfına karşı direnç kazanmasında önemli bir mekanizmadır. Araştırmamızın konusunu oluşturan beta-laktamazlar bu grup içerisinde yer almaktadır. Asetilasyon, adenilasyon ve fosforilasyon işlemleri ile

aminoglikozid yapısını değiştiren enzimlerin yanısıra; makrolid grubu antibiyotiklere ve kloromfenikole dirence yol açan enzimlerde bulunmaktadır ⁽³²⁾.

İlacın bakteri hücresindeki hedefinin değiştirilmesi: İlaçların bağlandığı hedef hücrelerden olan, ribozomlar ve çeşitli enzimlerdeki, tek bir mutasyona bağlı olarak, ilaca bağlanma özelliği düşük yeni bir hedef oluşur. Tek basamakta gerçekleşen bu değişime bağlı direnç gelişimi hem hızlıdır hem de çabuk yayılır. Buna örnek olarak, RNA polimeraz yapısındaki değişiklikler ile stafilokok ve streptokok suşlarında rifampin direncinin gelişmesi verilebilir ⁽³⁸⁾.

Diğer hedef değişimleri ise, bir dizi mutasyon sonucunda veya bir başka türden gelen yabancı DNA' nın kromozoma girmesi ile oluşur. Bunlara örnek olarak, penisilin bağlayan protein (PBP) değişimleri ile *S.aureus*, *S.pneupomiae* suşlarında oluşan penisilin direnci verilebilir. Hedef yapısındaki değişimler kinolonlar (DNA giraz; gyrA mutasyonu), glikopeptidler (D-ala-D-ala değişimi Van A, B, C gen ürünü), makrolidler (r RNA metilasyonu), rifampin (DNA polimeraz: rpo B), beta-laktamlar (PBP değişimi) ve tetrasiklinlere direnç gelişmesinde önemlidir ⁽³²⁾.

İlacın hedefinin dışında yeni bir metabolik yolun kullanımı: Bazı bakteriler, hedef değişimlerinden farklı olarak, ilaca duyarlı hedefe gereksinimi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirirler. Sulfonamid ve trimetoprim direncinde böyle bir olay görölür. Bakteriler folat sentez etme yerine, ortamdan hazır folat alma özelliği kazanabilir ⁽³⁵⁾.

ANTİBİYOTİK GRUPLARINA DİRENÇ MEKANİZMALARI

1. Beta-laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları

a. Beta-laktamazlar: Beta-laktam antibiyotiklerin, direnç mekanizmalarının en sık görülenidir. İlerde bu konudan geniş bir şekilde bahsedilecektir.

b. Membran geçirgenliğinde azalma ve efluks pompası: Beta-laktam antibiyotikler, Gram-olumsuz bakterilerdeki dış membranı “outer membrane protein” (Opr) adı verilen, porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla geçerler. Bu porinlerin kaybedilmesi sonucu, beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşabilmektedir. Bu direnç, özellikle enzimatik direnç ile birlikte görölduğünde daha da ciddi bir sorun oluşurmaktadır. Permeabilitenin azalmasına örnek olarak *E.coli* suşlarında Omp F ve Omp C değişimleri sonucunda oluşan beta-laktam direnci verilebilir ^(32, 39).

Aktif pompa sistemleri ile antibiyotiğin hücre içinde birikimi engellenir. *E.coli* suşlarındaki marRAB operonunun mutasyonu sonucu gelişen beta-laktam direnci buna örnek olarak verilebilir.

c. PBP'de oluşan değişiklikler: Beta-laktam antibiyotiklerin hücredeki hedefleri olan PBP' lerdeki değişiklikler; kromozomal mutasyonlar sonucu PBP'nin beta-laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir. PBP değişimine bağlı direnç Gram-olumlu bakterilerde daha fazla görülmektedir. *S.pneumoniae*'da gözlenen penisilin direnci sadece bu mekanizma ile oluşmaktadır. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarında bulunan mec A geni, beta-laktam ajanlara bağlanmayan veya düşük oranda bağlanan, PBP2a' nın yapımını sağlar. PBP2a oluşturan bakteriler, ortamda beta-laktam antibiyotik varlığında bile peptidoglikan sentezini sürdürdüklerinden beta-laktam direnci gelişir ^(32, 39).

2. Aminoglikozidlere direnç mekanizmaları

a. Aminoglikozid yapısını değiştiren enzimler: Aerobik bakterilerde, plazmid veya transpozon kökenli enzimlerin üretimi, aminoglikozidlere karşı kazanılmış dirençte en sık görülen mekanizmadır. Aminoglikozidlerin yapısını değiştiren enzimler, Asetil transferazlar (AAC), Adenil transferazlar (ANT) ve Fosfotransferazlar (APH) olmak üzere 3 gruptur. Yapısı değişen aminoglikozidler, ribozomlara bağlanamamakta ve etki gösterememektedirler ^(32, 39).

b. Ribozomlardaki hedef değişiklikleri: Ribozomal direnç, aminoglikozidlerin bakteri hücresindeki hedefi olan ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Streptomisine direnç bu yolla oluşurken diğer aminoglikozidlerde bu yolla direnç oluşumu çok nadirdir ⁽³⁹⁾.

c. Antibiyotiğin hücre içine alınımının bozulması: Bu mekanizmadan, çapraz direnç gelişmesi nedeniyle bütün aminoglikozidler etkilenir. Aminoglikozidler, hedefleri olan ribozomlara ulaşmadan önce hücre duvarını ve sitoplazmik membranı geçerler. Pozitif yüklü (katyonik) olan bu bileşikler, Gram-olumsuz bakterilerin dış zarındaki lipopolisakkarit (LPS) tabakasındaki divalen katyonlarla (örn: Mg^{+2}) yer değiştirip, membran bütünlüğünün bozulması sonucu hücre içine girerler. Zardaki LPS, dış membran proteinleri, porinler veya fosfolipitlerin yapısındaki değişiklikler aminoglikozidlerin hücre içine girişini engeller. Anaerob bakteriler aminoglikozidlerin hücre içine girmesini sağlayan elektron transport sistemine sahip olmadıklarından doğal olarak aminoglikozidlere dirençlidirler ^(22, 32, 35).

3. Tetrasikline direnç mekanizmaları

Tetrasiklin direnci en sık karşılaşılan antibiyotik direncidir. Bu direnç kromozomal mutasyonlarla oluşabileceği gibi, daha sık olarak aktif pompa sistemi veya ribozomal hedef korunmasıyla oluşmaktadır.

a. Aktif pompa sistemi: Antibiyotiğin sitoplazmaya geçtiği hızda hücre dışına atılmasını sağlayan aktif pompa sistemleri, ilk kez tetrasiklin'de görülmüştür. Bugüne kadar; hem Gram-olumlu hem de Gram-olumsuz bakterilerde tet A'dan Tet F'e kadar, Tet K ve Tet L olarak tanımlanmış pompa sistemleri görülmüştür ^(32, 39).

b. Ribozomal korunma: Ribozomal korunmada stoplazmik bir protein yer almaktadır. Bu proteinin, tetrasiklinin ribozoma bağlanmasını engellemediği ancak aminoasil tRNA'nın da işlevini sürdürebilecek şekilde bağlanmasını sağladığı düşünülmektedir.

4. Makrolid, linkozamid ve streptogramin B'ye direnç mekanizmaları

Bu grup ilaçların, kimyasal yapıları birbirinden farklı fakat etki mekanizmaları benzerdir. Gram-olumsuz basillerin hücre duvarları, hidrofobik bileşikler geçirmediğinden dolayı, bu grup antibiyotiklere doğal olarak dirençlidirler. Gözlenen diğer direnç mekanizmaları ise;

a. Ribozomal hedefin değiştirilmesi: MLSB antibiyotikler içindeki en önemli direnç mekanizması ribozomlara bağlanmanın engellenmesidir. Geni erm (eritromisin rezistans metilazı) olarak bilinen metilaz enzimleri ile 23S RNA değişikliğe uğratılır ve sonuçta MLSB antibiyotikler ribozoma bağlanamaz. Metilasyon, ribozomal bağlanma bölgesinin özelliklerini değiştirdiğinden, MLSB antibiyotiklere karşı çapraz direnç oluşur. *S.aureus* ve *B.fragilis* gibi birçok mikroorganizmada bu tip direnç görülebilir ^(32, 35, 39).

b. Enzimatik İnaktivasyon: Antibiyotiklerin enzimatik olarak değiştirilmesi söz konusudur. Makrolidleri değiştiren enzimler *Enterobacteriaceae* familyasına ait türler ve *Lactobacillus*'ta saptanmıştır. Bu enzimler eritromisin esteraz veya makrolid-2-fosfotransferaz'dır. Eritromisin esterazlar Gram-olumsuz bakterilerde görülürken, linkozamidleri ve streptograminleri inaktive eden enzimler ise stafilokoklarda görülmektedir ^(32, 35, 39).

c. Aktif pompa sistemi: *S.epidermidis*'te eritromisin ve streptograminlere direnç oluşturan pompa mekanizması varken, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter*' de de geçirgenliğin azalmasına bağlı direnç görülmüştür.

5. Kloramfenikole direnç mekanizmaları

Gram-olumlu ve olumsuz bakterilerdeki kloramfenikol direnci öncelikle, kloramfenikol asetil transferaz (CAT) olarak bilinen enzime bağlıdır. CAT enziminin yapısı değiştirilen antibiyotik 50S ribozomal alt üniteye bağlanamaz. 12' den fazla, farklı CAT enzimi tanımlanmış olup bunlar; plazmid veya transpozonlar aracılığıyla aktarılabilmektedir. *P.aeruginosa*'da kloramfenikole karşı aktif pompa ile oluşan direnç de bildirilmiştir ^(32, 35, 39).

6. Sulfonamidler ve trimetoprim direnç mekanizmaları

Bu antibiyotiklere doğal direnç, dış membran geçirgenliğinin düşük olmasıyla oluşur. Trimetoprim kazanılmış direnç ise en sık plazmid kökenli dihidrofolat redüktaz enzimlerinin sentezi sonucunda oluşurken, *S.aureus* ve *Neisseria spp.* türlerindeki kromozomal mutasyona bağlı olarak yüksek düzeyde PABA üretimi sulfonamid direncine yol açar. Dihidropteroat sentaz (DHPS) enzimindeki plazmid veya kromozomal kökenli değişiklikler sulfonamide direnç oluşturur ⁽²⁵⁾.

7. Kinolonlara direnç mekanizmaları

a. DNA giraz enziminde değişiklik: Kinolonların hedefi olan enzimdeki değişimden dolayı enzim-DNA kompleksinin ilaca afinitesi azalır. Gram-olumsuz bakterilerdeki kinolon direnci, gyr A genindeki değişikliklere bağlı olarak oluşur. Gram-olumlu bakterilerde ise esas hedef topoizomeraz IV'ün ParC alt birimidir, DNA-giraz ikincil hedeftir ⁽²⁶⁾.

b. İlacın hücreye girişini azaltan mutasyonlar: Kinolonlar gram-negatif bakterilere dış membrandaki porinlerden difüze olarak girerler. Kromozomal mutasyonlar sonucunda dış membran porinlerde oluşan değişimler, kinolonlara direnç oluşmasına yol açabilir. Bu tip dirençte sadece kinolonlara değil, diğer antibiyotik gruplarına karşı da bir direnç oluşur.

Bunun dışında, *S.aureus* suşlarında bu grup antibiyotikleri, hücre dışına atan bir aktif pompa sistemine bağlı dirençte söz konusudur ^(26, 32, 39).

8. Glikopeptidlerde direnç mekanizmaları

Gram-olumsuz bakteriler dış membranları nedeniyle glikopeptid antibiyotiklere doğal olarak dirençlidirler. *Lactobacillus* ve *Enterococcus gallinarum*'da glikopeptidlere doğal dirençlidir. Glikopeptidlere kazanılmış direnç, daha çok *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*'te tanımlanmıştır. Enterokoklarda 4 tip glikopeptid direnci bildirilmiştir. Bunlar VanA, VanB, VanC ve VanD'dir. Van A tipi dirençte hem

vankomisin hem de teikoplanine indüklenebilen türde direnç varken, Van B, Van C ve Van D tipi dirençte ise teikoplanine direnç yoktur.

Stafilokoklarda, enterokoklardan daha az olmakla beraber, glikopeptid direnci görülmektedir. *S.aureus*, *S.epidermidis* ve *S.haemolyticus*'da glikopeptid direnci bildirilmiştir. Değişik direnç fenotipleri görülmekte olup, bu türlerdeki direnç mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Koagülaz negatif stafilokoklardaki teikoplanin direnci, vankomisin direncinden daha fazla görülmektedir ^(32, 39).

9. Rifampinin direnç mekanizmaları

Kromozomal mutasyonlar sonucunda oluşan, RNA polimerazın B alt ünitesindeki aminoasit değişiklikleri, rifampine direnç gelişmesine neden olur. Gram-olumsuz bakterilerin çoğunun dış zarından geçemediği için bu bakteriler rifampine doğal olarak dirençlidir ⁽¹⁴⁾.

BETA-LAKTAMAZLAR

Beta-laktamazlar(BL), beta-laktam halkasındaki amid bağınyı parçalayıp beta-laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir ⁽¹⁾. Beta-laktamazlar yapısal olarak penisilin bağlayan proteinlere (PBP) benzerler. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbopenemler BL'lerin bir veya birkaçı tarafından hidrolize edilebilir. Beta-laktamazlar hem Gram-olumsuz hem de Gram-olumlu bakterilerce üretilmelerine karşın, beta-laktamaz yapımı başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram-olumsuz bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizmadır ⁽⁴⁰⁾.

Gram-olumsuz bakterilerdeki ilk beta laktamaz olan TEM-1 1960'lı yılların başında bulunmuş olup, TEM-1 enzimi plazmid ve transpozonlarca kodlanarak bakteriler arasında yayılmıştır. Çeyrek asır boyunca Gram-olumsuz basillerde bulunan beta-laktamazlar birkaç çeşit ile sınırlı kalmıştır. Ancak, 1978 yılından sonra yeni birçok beta laktam antibiyotiğin kullanıma girmesiyle birlikte beta laktamazlar gerek sayı gerekse de çeşit olarak büyük bir artış göstermiştir ⁽⁴⁾. Bakterilerde BL'lere bağlı antibiyotik direncinin düzeyini etkileyen gerek bakteriye gerekse antibiyotiğe bağlı birçok faktör rol oynamaktadır. Antibiyotiği parçalayan beta-laktamazın etkinliği, antibiyotiğin hidroliz olma oranı, antibiyotiğin enzime ve PBP'lere ilgisi, bakteri hücresi tarafından üretilen beta-laktamaz miktarı ve antibiyotiğin bakteri periplazması içine difüzyon oranı bunlardan bazılarıdır ⁽¹⁾.

BL'lerin sınıflandırılmasının ilk kez Abraham ve Chain tarafından 1940 yılında yapıldığı belirtilmiştir ⁽⁴¹⁾. Ambler, BL'leri bu enzimlerin aminoasit ve nükleotid

dizilerindeki (moleküler yapısındaki) benzerliklerini dikkate alarak A, B, C ve D olmak üzere 4 grupta toplamıştır ⁽⁴²⁾.

Bu enzimlerin farklı bir sınıflandırılması ise Richmond-Sykes tarafından yapılmıştır. Bu modelde beta-laktamazlar; substratları, genetik yerleşimleri, gen ekspresyonu ve moleküler ağırlıklarına göre 5 sınıfa ayrılmıştır. Sınıf 1'de kromozomal sefalosporinazlar, sınıf 2'de yapısal kromozomal penisilinazlar, sınıf 3'te bakteri plazmidleri aracılığıyla üretilen dar spektrumlu beta-laktamazlar, sınıf 4'te kromozomal dar spektrumlu beta-laktamazlar, sınıf 5'te diğer plazmid kaynaklı olan sefalosporin ve penisilinleri hidrolize eden dar spektrumlu beta-laktamazlar yer almaktadır ⁽⁴³⁾.

Bush-Jacoby-Medeiros'un fonksiyonel gruplandırılmasında ise bu enzimler substrat profillerine göre 4 temel gruba ve bu gruplarda kendi aralarında altgruplara ayrılmıştır ⁽⁴³⁾. Aktif bölgesinde serin aminoasidi olan, 29.000 dalton civarında molekül ağırlığına sahip ve öncelikli olarak penisilinleri hidrolize eden beta laktamazlar Grup A içerisinde incelenmektedir. Örneğin, Gram-olumsuz bakterilerde en sık görülen enzim olan TEM-1 bu grupta yer almaktadır. Aktivite gösterilebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektiren metalloenzimler Grup B içerisinde; aktif bölgelerinde serin aminoasidi olan, esas olarak sefalosporinaz aktivitesi gösteren ve 39.000 dalton molekül ağırlığında olan proteinler Grup C içerisinde ve aktif bölgelerinde serin aminoasidi olup, oksasilini hidrolize eden enzimler de Grup D içerisinde incelenmektedir.

BL'lerin bazıları plazmidler bazıları ise kromozom tarafından kodlanmaktadır. Plazmidler aracılığı ile sentezlenen beta-laktamazlar arasında penisilinleri ve sefaloridini benzer oranlarda hidrolize eden geniş spektrumlu enzimler; oksasilin ve bununla ilgili penisilinleri hidrolize eden oksasilinazlar (OXA-1-21); karbenisilini hidrolize eden karbenisilinazlar (CARB-1-6); oksiiminosefalosporinleri parçalayan ama klavulanata direnç gösteren sefalosporinazlar; *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarında bulunan, imipenemi hidrolize eden karbapenemazlar yer almaktadır. Yine bu grup içerisinde önemli bir yeri olan GSBL ise sefotaxim, seftazidim gibi oksiiminosefalosporinleri ve aztreonamı parçalayan enzimlerdir. GSBL'ler TEM, SHV ve OXA BL'lerinin nokta mutasyonu sonucu oluşurlar. Bugüne kadar TEM'den oluşan 67, SHV enziminden ise 12 çeşit GSBL tanımlanmıştır. (TEM-3-67, SHV-2-12). Ayrıca TEM, SHV ya da OXA beta-laktamazlarla ilişkili olmayan diğer sınıf A oksimino beta-laktamazlar plazmidler aracılığıyla üretilen enzimler arasında yer almaktadır. Bunlar 2 çeşit beta-laktamaz içerirler. Seftazidime duyarlı iken, sefuroksim ve aztreonama direnç gösterirler ⁽⁴⁴⁾. Kromozom aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar *Enterobacteriaceae*

ailesi üyelerinin büyük çoğunluğunda bulunurlar. Bu enzimler Ambler sınıflandırmasında grup C içinde yer alırlar. Amp C olarak da tanımlanan bu enzimler Bush sınıflandırmasına göre Grup I'de yer almaktadır. Burdaki enzimler;“indüklenebilir”, “yüksek düzeyde yapısal” veya “düşük düzeyde yapısal” özelliktedirler ⁽⁴⁴⁾.

BETA LAKTAMAZLARIN İSİMLENDİRİLMESİ

BL'lerin isimlendirilmesinde farklı yaklaşımlar gözlenmektedir. Bu enzimler, tercih ettikleri substratlara (CARB, FUR, IMP, OXA), biyokimyasal özelliklerine (SHV; NBC) genlerine (Amp, CEPA), izole edildikleri bakterilere (AER, PSE) suşlara (P99), hasta isimlerine (TEM, ROB) hastaneye (MIR, RHH) eyaletlere (OHIO) ve bulan kişiye göre (HMS) isimlendirilmişlerdir. Son yıllarda hızla artmakta olan TEM enziminden türeyen enzimlere ise CAZ (seftazidimaz), CTX (sefatoximaz) veya IRT (inhibitör rezistan) gibi tanımlayıcı isimler verilmiş bu da bir karmaşaya neden olmuştur. Bu konudaki öneri ise; TEM'den köken olan tüm enzimlerin TEM-26, TEM-43 gibi numaralarla belirtilmesidir ⁽⁴⁵⁾.

STAFİLOKOKLARDAKİ BETA-LAKTAMAZLAR

Gram-olumlu bakteriler arasında beta-laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır. Stafilokokkal beta-laktamazlar, özellikle penisilini hidrolize ederler. Bu beta-laktamazlar indüklenebilirler ve ekstrasellüler ortama salınırlar. Stafilokok BL'lerini kodlayan genler genellikle küçük plazmidlerle veya transpozolarla taşınırlar. Beta-laktamazları ve diğer dirençleri kodlayan daha büyük plazmidler mevcuttur ve sadece *S.aureus* suşları arasında değil aynı zamanda *S.aureus* ve *S.epidermidis* arasında konjugasyonla transfer edilebilirler ⁽⁴¹⁾.

S.aureus suşlarının beta-laktam direnci beta-laktamazlardan veya beta-laktam afinitesi düşük yeni bir PBP sentezinden kaynaklanabilir. Direnç mekanizmasının hangisi olduğu duyarlılık testleri ile kısmen anlaşılabilir ⁽⁴⁶⁾.

S.aureus suşları penisiline duyarlı ise, tüm beta-laktamlara duyarlıdır. Penisiline dirençli ancak metisilin, oksasilin gibi penisilinazlara dayanıklı penisilin türlerine duyarlı ise o zaman beta-laktamaz ürettiği anlaşılır. Ancak penisilinin yanısıra metisiline de dirençli ise, suş PBP değişimine bağlı olarak tüm beta-laktamlara dirençlidir. *S.aureus*'ta metisilin direnci mecA gen ürünü olan PBP2a yapımına bağlıdır ^(47, 48, 49).

Bu yeni tip proteini üreten bakteriler beta-laktam antibiyotik varlığında da peptidoglikan sentezini sürdürür. Metisiline duyarlı suşlarda meC A geni

bulunmamaktadır. Nadiren mec A negatif olmasına rağmen oksasilin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri 8-16 mg/l civarında olan suşlar bulunabilmektedir. Bunların bir kısmı beta-laktamazın aşırı üretiminden (Borderline resistant *S.aureus* (BORSA)) bir kısmı da var olan PBP'lerdeki nokta mutasyonlarından veya PBP4'ün (düşük molekül ağırlıklı PBP) aşırı yapımından kaynaklanabilir. (MODSA suşları) ^(47, 50).

GENİŞLETİLMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZLAR (GSBL)

1980'li yıllarda BL'lere dayanıklı genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin geliştirilmesinden kısa bir süre sonra nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında plazmid kontrolünde olan çeşitli beta-laktamazlar tanımlanmış ve bunlara genişletilmiş spektrumlu (extended spectrum) beta-laktamaz adı verilmiştir. Bu enzimlerin 1-2 aminoasit değişiklikleri ile TEM veya SHV beta laktamazlarından köken aldıkları belirlenmiştir. GSBL'ler penisilinler ve sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiimino-aminotiazolil sefalosporinleri hidroliz etmektedir. Karbapenem ve sefamisinler ise bu enzimlere dayanıklıdır ^(7, 8).

GSBL ilk olarak 1983 yılında Almanya'da bildirilmiştir. 1987 yılında Fransa'da da bildirildikten sonra 1991 yılından itibaren de bütün dünyada bildirilmeye başlanmıştır. Halen pek çok sayıda ve çeşitli GSBL enzimi ve bunların üretimini düzenleyen mekanizmalar mevcut olup, GSBL bütün dünyada hızlı bir şekilde artmaktadır ⁽⁴¹⁾. GSBL'leri aşağıda belirtildiği gibi altı gruba ayırmak mümkündür ⁽⁵¹⁾:

1. TEM ve SHV kökenli olanlar: Bugüne kadar 130'dan fazla TEM türü ve 50'yi aşkın da SHV türü beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzimlerdeki aminoasit değişiklikleriyle GSBL'ler oluşmaktadır. GSBL fenotipi gösteren ilk TEM türü TEM-3' tür ve 1987 yılında bildirilmiştir. TEM grubu beta-laktamazlar; *E.coli* ve *K.pneumonia* başta olmak üzere *E.aerogenes*, *M.morganii*, *P.mirabilis* ve *Salmonella* spp gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır ^(7, 52-54).

SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi ise 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır. TEM grubu GSBL' lere kıyasla SHV-1 den köken alan enzimlerin sayısı daha düşüktür. Ayrıca aminoasit değişikliği olan pozisyonlar da daha azdır. GSBL fenotipi gösteren SHV türlerinin çoğunda karakteristik değişiklik, 238' inci pozisyonundaki glisin aminoasidinin yerine serin'in girmesidir. SHV grubu enzimler *K.pneumoniae*, *C.diversus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa*' da bildirilmiştir ^(53, 55).

TEM ve SHV kökenli GSBL'ler kolaylıkla yayılabilir olmaları dolayısıyla hastane enfeksiyonlarında önemli bir problem oluşturmaktadır⁽⁴¹⁾.

2. TEM ve SHV kökenli olmayanlar: Plazmid kaynaklı bu enzimler klavunalata dirençli olup moleküler sınıflamada A grubuna dahildir. Bu enzimler MEN-1, MEN-2, CTX-M1, CTX-M2, PER-1, PER-2, VEB-1 ve TOHO-1'dir⁽⁵⁶⁾.

CTX-M tipi enzimler özellikle sefotoksimi substrat olarak tercih ederler ve başlıca salmonella typhimurium ve *E.coli*'de tanımlanmış olmakla birlikte diğer bazı enterik gram-negatif bakterilerde de gösterilmiştir. Bu grup enzimin en önemli özelliği sefotaximi seftazidime kıyasla çok daha iyi hidrolize edebilmesidir. Bu enzime sahip mikroorganizmalar seftazidime klinik açıdan anlamlı direnç göstermezler. Bu enzimlerin önemli diğer bir özelliği de bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulanik aside ve sulbaktama göre fazla olmasıdır. İlk CTX-M beta laktamaz 1989 yılında Almanya'da bir *E.coli*'de bildirilmiş olup, günümüzde 40 CTX-M tipi enzim bulunmaktadır^(7, 52, 57).

PER tipi enzimlerden PER-1 ülkemizde önce *S.typhimurium*, takiben *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında tanımlanmıştır. Bu bakterilerle nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda, bakterinin PER-1 enzimini taşıyor olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde belirleyici olarak saptanmıştır. PER-2 ise Arjantin'de *S.typhimurium* izolatlarında tanımlanmıştır. PER grubu enzimler özellikle seftazidim olmak üzere aminotiazolil sefalosporinlere direnç sağlarlar. Penisilinler bu enzimler için zayıf birer substrat olup, piperasilin in vitro olarak PER enzimlerine karşı aktivitesini korur. Beta laktamaz inhibitörleri, sefamisinler ve karbapenemler de bu enzimlere karşı aktivite gösterirler⁽⁵⁷⁾.

TOHO-1 1994 yılında Japonya'da izole edilmiştir. VEB-1 ise Vietnam'da bir *E.coli* suşundan izole edilmiş olup, substrat olarak ta aztreonam ve seftazidimi kullanmaktadır^(58, 59).

OXA grubu enzimler Ambler grup D' de yer alan ve daha çok *P.aeruginosa*' da bulunan GSBL' lerdir. Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10' a kadar olanları dar spektrumlu enzimlerdir ve tercih ettikleri substratlar oksasilin ve kloksasilin' dir. Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki OXA-11 enzimidir ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde yatan hastalardan birinden izole edilen *P.aeruginosa* suşunda bulunmuştur^(52, 53, 55, 60). OXA türü enzimi olan *Pseudomonas* suşlarının en önemli özelliği seftazidime yüksek direnç göstermeleridir⁽⁵⁷⁾.

3. İnhibitör dirençli beta-laktamazlar: Beta-laktamaz inhibitörleri klinikte kullanılmaya başlanıldığında bu antibiyotiklere karşı hemen hiç direnç gözlenmezken, 1997 yılından itibaren bazı *E.coli*'ler amoksisilin-klavulanik asite direnç göstermeye başlamıştır. Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlara aşağıdaki mekanizmalarla direnç gelişmektedir:

- a. TEM enzimlerinin aşırı sentezlenmesi
- b. İnhibitörlere dirençli B,C veya D sınıfı enzim içeriği
- c. Klasik beta-laktamazlar ile birlikte porin eksikliği bulunması.

TEM BL'lerindeki mutasyonlar sonucu, GSBL'lerde olduğu gibi, yeni beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli varyantların (IRT) olduğu görülmüştür. TEM-50 ve TEM-68 gibi örnekler dışında IRT' ler 3.kuşak sefalosporinleri hidroliz etmemektedir. Buna karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıkları için GSBL' lerle birlikte incelenmektedirler. Bu enzimler önce IRT (İnhibitör Rezistan TEM) olarak isimlendirilmiş, ancak daha sonra IRT-1, TEM-31, TEM-44, IRT-3, TEM-32 olarak numaralandırılmışlardır. IRT' ler en sık *E.coli* suşlarında bulunur. *Klebsiella*, *P.mirabilis* ve *C.freundii* suşlarında da bildirilmişlerdir. İnhibitöre dirençli TEM türleri klavulanik asit ve sulbaktam, ve ayrıca bunların klinik kullanımda olan kombinasyonlarına dirençli, tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna ise duyarlıdır ^(41, 52, 53, 61).

4. İnhibitör dirençli ve geniş spektrumlu beta-laktamazlar: Bu enzimler 1997 yılında Fransa'da *E.coli* suşundan tanımlanan plazmid kökenli inhibitör dirençli geniş spektrumlu TEM beta-laktamaz mutantları olan GSBL'lerdir ⁽⁶²⁾. Yine 1997' de, Yunanistan' da, SHV türevi olan bu tür GSBL'ler de bildirilmiştir. Bu beta-laktamazlar düşük düzeyde beta-laktamaz inhibitörlerine ve yüksek düzeyde de geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç gösterirler ⁽⁶³⁾.

5. Karbapenemazlar: Karbapenem grubu ajanlara etkili beta-laktamazlar, genetik ve biyokimyasal olarak birbirinden farklı, yalnız karbapenemlere değil diğer beta-laktam ajanlara da etkili enzimlerdir. Karbapenem grubu ajanlara afinitesi diğer beta-laktamlara göre daha fazla olan mettaloenzimler "karbapenemaz" olarak adlandırılmaktadır. Karbapenemlere etkili enzimler, moleküler yapı açısından sınıf A serin beta-laktamazlar veya sınıf B metalloenzimler arasında yer almaktadır. Ancak sınıf C sefalosporinazlarında karbapenem grubundaki ajanlara kısmen etkili olabildiği ve bu enzimlerin aşırı üretildiği mutantlarda yüksek düzeyde imipenem direncine yol açabildiği bildirilmektedir ⁽⁶⁴⁾.

Karbapenemazlar, Sme-1, Nmc-A, IMI-1, IMP-1'dir. IMP-1 B sınıfı metalloenzimken, diğerleri klavulanat ile inhibe olan penisillinazlardır. Plazmid kaynaklı IMP-1 hariç bu karbapenemazlar kromozomaldır. IMP-1, A sınıfı karbapenemazlardan daha büyük tehdit oluşturmaktadır. Çünkü plazmid lokalizasyonlu olup, direnç taşıyıcısı olduğu bilinen *Klebsiella* suşlarında bulunmuştur. Japonya'da imipenem ve meropenem de dahil bütün beta-laktamlara, beta laktamaz inhibitörlerine dirençli *P.aeruginosa* ve *B.fragilis* suşları bildirilmiştir ^(65, 66).

6. Plazmid kökenli sefalosporinazlar (sefamisinazlar): GSBL' lerle birlikte, plazmid aracılı sefalosporinazların ortaya çıkışı 1980'li yılların sonlarına rastlar. Bunlar kromozomal (AmpC) olarak yerleşmiş sefalosporinazlarla bağlantılıdır. Bu grubun ilk enzimi MIR-1 *K.pneumoniae*'den izole edilmiştir ⁽⁶⁶⁾. Bu enzimler, aztreonam, oksiiminosefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve sefoksitine dirençli ederler. Bu enzimler GSBL' den farklı olarak klavulanat, sulbaktam veya tazobaktam ile (MOL-1 hariç) inhibe olmazlar ⁽⁵⁶⁾. *Enterobacteriaceae*' lar dışındaki bakterilerde gösterilememişlerdir. Sefamisinlere daha fazla direnç oluşturmaları ve seftazidim direncinin klavulanat ile giderilememesi ile geniş spektrumlu beta laktamazlardan ayırt edilmektedirler ^(8, 56, 66, 67).

İNDÜKLENEBİLİR BETA-LAKTAMAZLAR (İBL)

Gram-olumsuz bakterilerde, normalde düşük düzeyde üretilen beta-laktamazlar ortamda bir indükleyici bulunması halinde sentezlerinin uyarılması, indükleyici ajan ortadan kalktığında sentezin tekrar bazal seviyeye inmesi nedeniyle, indüklenabilir beta-laktamazlar olarak adlandırılırlar. İBL'ler yüksek düzeyde üretildiklerinde karbapenemler hariç tüm beta-laktamları parçalayabilme özelliğindedirler. Aslında indüksiyon mekanizması düzgün çalışan suşlarda kromozomal beta-laktamazlar fazla sorun oluşturmazken; *P.aeruginosa*, *C.freundii* ve *Enterobacter spp* gibi hastane enfeksiyonu etkeni olarak sık rastlanan türlerde, indüksiyon kontrol mekanizmaları defektif olan ve bu nedenle sürekli yüksek düzeyde enzim üretebilen mutantlar bulunmaktadır. Bu mutantların tedavisinde 3. kuşak sefalosporinlerin kullanılması, tedavi başarısızlığına yol açtığından klinik önem gösterirler ⁽⁶⁾. Bu tip enzimlerle ilgili beta-laktam direnci açısından önemli bir diğer sorunda, plazmid kökenli AmpC tipi enzimlerin tanımlanması ve bu enzimlerin özellikle indüklenabilir beta-laktamaz taşımayan *Enterobacteriaceae* türlerine yayılmasıdır ⁽⁶⁸⁾.

Kromozomal AmpC tipi beta-laktamazlar: Bunlar Ambler sınıflandırmasında C grubunda, Bush-Jacoby-Mederios sınıflandırmasında da Grup I'de yer alan beta-

laktamazlardır. Gram-olumsuz basillerin hemen hepsi kromozomal AmpC tipi beta-laktamazlar üretmektedir. AmpC enzimlerinin çoğu da indüklenebilir türdedir. İndüksiyon mekanizmasında ampD, ampG, ampR, ampC genleri ile peptidoglikan yıkım ürünleri yer almaktadır. *E.coli*'de ampR enzimi olmadığı için AmpC tipi enzimler indüklenebilir değildir ⁽⁶⁸⁾. Normal koşullarda, klinik olarak önemli gram-negatif basillerde, AmpC tipi beta-laktamaz yapımı baskılanmıştır. Bu baskılanmanın ortadan kalkması için ortamda bir indükleyicinin (beta-laktam antibiyotik) olması gerekir. Beta-laktam antibiyotik ortadan kalkınca ampC ekspresyonu da normale döner. Beta-laktam ajanlar indükleyici etkilerine ve üretilen beta-laktamaza duyarlılıklarına göre a) indükleyici ve dayanıksız olanlar, b) indükleyici ve dayanıklı olanlar, c) indükleyici olmayan veya zayıf indükleyici olup dayanıklılığı sınırlı olanlar, d) indükleyici olmayan ve göreceli olarak dayanıklı olanlar diye 4 gruba ayrılır.

Aminopenisilinler, 1. kuşak sefalosporinler, sefoksitin, sefotetan, klavulanik asit indükleyici ve dayanıksız olan antibiyotiklerdir. İndükleyici ve dayanıklı olan grubun üyesi imipenemdir. İmipenem, bakteri hücresi geçirgenlikte azalma gibi ek bir direnç mekanizması kazanmadığı sürece etkisini sürdürür. İndükleyici olmayan veya zayıf indükleyici olup dayanıklılığı sınırlı olanlar içerisinde 3.kuşak sefalosporinler, karboksi ve üreidopenisilinler, aztreonam bulunmaktadır. Bu antimikrobikler kuvvetli indükleyici bir beta-laktamla birlikte verilmezlerse İBL'si olan türlere de etkili olabilmektedirler. İndükleyici olmayan ve göreceli olarak dayanıklı olan grupta sefepim ve sefpirom bulunmaktadır. Bu antibiyotikler İBL'si olan türlere etkilidirler. Ancak sürekli ve çok miktarda enzim üretimi halinde aktiviteleri etkilenir ⁽⁶⁸⁾.

Plazmid kökenli AmpC Tipi Beta-Laktamazlar: İBL'ler kromozomal kökenli oldukları için kolayca yayılamazken, 1989 yılında ilk plazmid kökenli AmpC tipi enzim tanımlanmıştır. Plazmid kökenli aktarılabılır AmpC tipi beta-laktamazlar, kromozomal AmpC beta-laktamaz genlerinin plazmidlere transferi ile gelişmiştir. Plazmid kökenli AmpC üreten bakteriler aminopenisilinlere (ampisilin, amoksisilin) karboksipenisilinlere (karbenisilin, ticarsilin) üreidopenisilinlere (piperasilin), oksiminosefalosporinlere (sefotaksim, seftazidim) 7-metoksi sefalosporinlere (sefamisinler: sefoksitin ve sefotetan) ve aztreonama dirençlidirler. Karbapenemlere ise duyarlıdır. Plazmid kökenli AmpC tipi enzimler indüklenebilir olmamaları ve sürekli yüksek düzeyde enzim yapımına neden olmaları ile parenteral enzimlerden ayrılırlar. Ancak son yıllarda tanımlanan DHA-1, DHA-2 ve ACT-1 indüklenebilir enzimlerdir ⁽⁶⁸⁾.

NİTROSEFİN

Nitrosefin kromojenik bir sefalosporindir. *Neisseria gonorrhoeae*, stafilokoklar, *Haemophylus influenzae*, Enterokoklar ve anaerobik mikroorganizmalardaki beta-laktamaz üretimini hızlı bir şekilde test etmede kullanılmaktadır. Nitrosefin, stafilokoklar tarafından üretilen penisilinazlar da dâhil olmak üzere beta-laktamaz taramalarında önemli bir ayıraç niteliğindedir. Çalışmamızda incelediğimiz stafilokokların salgıladıkları beta-laktamazları tespit etmek için nitrosefin içeren cefinase (sefinaz) diskleri kullanılmıştır. Nitrosefin diskleri mikroorganizmaların duyarlılık durumlarının incelenmesinde kullanılamadıkları gibi bazı bakteri suşlarında mutasyona, bazılarında da sensitizasyona neden olabilirler. Nitrosefin diskleriyle saf koloniler elde edilmeden yapılan çalışmalarda hatalı sonuçlar elde edileceğinden bu disklerle yapılacak çalışmalarda saf koloniler elde edildikten sonra testin yapılması zorunludur.

İNCELENEN BAKTERİLER HAKKINDA ÖZET BİLGİLER

***Escherichia coli*:** Normal bağırsak florası üyelerinden, Gram-olumsuz, az hareketli, fakültatif anaerop, 2-6 µm boyunda basillerdir. Sporsuzdurlar ve çoğunda fimbria bulunur. Genel kullanım besiyerinde; en uygun 37°C'de olmak üzere, 44°C' de de ürerler. Karbonhidratlardan gaz oluştururlar. Glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz, sorbitol, trehaloz ve gliserolu asit ve gaz yaparak parçalarlar. Triptofandan indol oluştururlar. Metil kırmızısı olumlu, Voges Proskauer ve sitrat olumsuzdur. İMVİC testi (+ + - -) olup üreyi parçalamazlar. Laktozu parçalamayan bazı kökenleri dışında *E.coli* bakterileri Mc Conkey agarda pembe kırmızı, EMB' de mor siyahımsı ve madeni parlaklık veren koloniler oluştururlar. SS agarda üremeleri baskılanır. Ürerlerse pembe kırmızı büyük mat renkli koloniler yaparlar. TSİ besiyerinde dipte gaz, hem dipte hemde yatık kısımda asit (sarı) reaksiyon verirler. H₂S oluşturmazlar ⁽⁶⁹⁾.

***Enterobacter spp.*:** Normal insan bağırsak florasında bulunabilen, Gram-olumsuz basillerdir. Peritrik kirpikleri ile hareketli, sporsuz, çoğunlukla kapsülsüz veya ince kapsüllüdürler. Başta glikoz olmak üzere şekerleri gaz oluşturarak parçalarlar. İMVİC testleri (- - + +) şeklindedir. Mc Conkey agarda pembe, EMB agarda morumsu koloniler yaparak ürerler. TSİ besiyerinin, dip ve yatık kısmında asit (sarı) reaksiyon verirler. H₂S olumsuz olup gaz oluştururlar ⁽⁶⁹⁾.

***Pseudomonas spp.*:** Gram-olumsuz basillerdir. Sporsuz olup kirpikleri ile çok hareketlidirler. Mc Conkey dâhil her besiyerinde ürerler. Optimal 37°C' de, fakat hem

oda ısısında hem de 41°C' de de ürerler. Mukoid koloniler yaparlar. %5 koyun kanlı agarda kolonileri basık, uçları tüylenmiş gibi veya R koloni biçiminde olup beta hemoliz yaparlar. Kültürlerinde tatlımsı, aromatik meyve, olgun üzüm yada trimetilamin kokusuna benzer koku oluştururlar. *P.aeruginosa* ürettiği pyocianin ile ortamı mavi yeşil bir renge boyar. Bu pigment başka bakterilerce oluşturulamadığından tanısallığı vardır. Oksidaz ve katalaz olumlu, glikoz ve laktozu fermente etmeyen, indol negatif bakterilerdir ⁽⁷⁰⁾.

Acinetobacter spp.: Kokobasil, küçük, üreme dönemi dışında kok biçiminde görülebilen, ikiye bölünebilir ve kısa zincir oluşturabilen, sporsuz, kırpiksiz, bazen ince kapsüllü bakterilerdir. Oksidaz olumsuz, katalaz olumlu, aerob bakterilerdir. Her türlü besiyerinde üreyip, laktoz ve glikozu fermente etmezler. Arginin, lizin ve ornitin üzerine etkisizdirler ⁽⁷⁰⁾.

Stafilokoklar: Yuvarlak, katı besiyerlerinde daha belirgin olmak üzere düzensiz üzüm salkımına benzer kümeler, bazen de 3-5 kottan ibaret veya ikiye bölünebilir gruplar oluşturan, tüm hücreleri birbirlerine benzerlik gösteren, sporsuz, hareketsiz Gram-olumlu koklardır. Genelde kapsülsüzdürler ancak bazı kökenlerinde belirgin bir kapsül veya mukus katmanı görülmektedir. Birçok besiyerinde ürerler, ama en tipik üremeleri kanlı agardadır. Kolonileri yuvarlak düzgün, kabarık, mat, S tipinde olup, *S.aureus*' un kökenlerinin çoğunluğunda sarı pigment ve beta hemoliz görülür. *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus*' un bazı kökenlerinde de sarı veya turuncu pigment ve hemoliz görülebilir.

Stafilokoklar, %10 ve daha az NaCl içeren ortamlarda üreyebilirler. Başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratı fermentatif olarak parçalar ve son ürün olarak laktik asit yaparlar. Gaz oluşturmazlar. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S.aureus* bu şekere etkilidir. Katalaz olumludurlar. Lizostafine duyarlı olan bu bakteriler lizozime dirençlidirler ⁽⁷¹⁾.

GEREÇLER VE YÖNTEM

GEREÇLER

Beta-laktamaz üretimi ve çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları araştırılan bakteriler: Çalışmamızda, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarına Mart 2005- Mart 2006 ayları içerisinde farklı klinik ve polikliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 1711 Gram-olumsuz bakteri (870 *E.coli*, 343 *Enterobacter spp.*, 332 *Pseudomonas spp.* ve 166 *Acinetobacter spp.*) ve 200 Gram-olumlu bakteri (50 MRSA, 50 MSSA, 50 MRKNS ve 50 MSKNS) olmak üzere toplam 1911 bakteri beta laktamaz üretimi ve antimikrobiklere dirençleri yönünden araştırılmıştır.

Kullanılan besiyerleri ve ayıraçlar: Laboratuvarlarımıza gönderilen klinik örnek cinsine göre rutin çalışılan besiyerleri ve ayıraçlar kullanılmıştır. Bunlar; kanlı agar, eosin methilene blue (EMB) agar, McConkey agar, çikolatamsı agar, üç şekerli demirli agar (TSİ), triptofanlı buyyon, Klark-Lups buyyonu, kan kültürü şişeleri, hareket besiyeri, mannitollü agar, üre agar, Simon's Citrate agar, saf su, oksidaz, katalaz ve kovaks ayıraçları ve antibiyotik diskleridir. Stafilokoklardaki beta-laktamaz varlığının araştırılmasında "cefinase (BBL™)" (nitrosefin) diskleri kullanılmıştır. İBL ve GSBL araştırılmasında ve antibiyogram işlemlerinde Mueller-Hinton agar, izole edilen bakteri suşlarının saklanması ise stok besiyerleri kullanılmıştır.

Elektrikle çalışan aletler: Ekimi yapılan besiyerlerinin inkübasyonunda 37°C'ye ayarlı etüv, bakterilerin morfolojilerinin incelenmesinde ışık mikroskobu; sterilizasyonda 180°C'ye ayarlı Pasteur fırını ve otoklav; besiyeri hazırlamada hassas terazi, örneklerin işlenmesinde ve saklanmasında mikrosantrifüj, rotatör ve buzdolabı kullanılmıştır.

Kimyasal maddeler: Oksidaz testinde %0.5'lik tetramethylphenilene diamine dihidrochloridin; katalaz testinde % 3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂); Metil Red deneyinde metilen kırmızısı; Voges-Proskauer deneyinde % 40'luk KOH ve % 5'lik alfa-naftol; indol testinde Kovaks ayırıcı (izoamil alkol p-dimetilaminobenzaldehit); Koagülaz deneyinde fizyolojik tuzlu su ile 1/5 oranında sulandırılmış sitratlı plazma ve bakteriyolojik preperatların boyanmasında Gram boyama ve basit boyama setleri kullanılmıştır.

Diğer gereçler: Bakteriyolojik ekim, koloni tansferi, preperat hazırlama ve boyama işlemlerinde lam, lamel, iğne öze, lup öze ve bunzen beki, test tüplerinin ve besiyerlerinin taşınması için sporlar, antibiyogram işleminde pamuklu silgiçler ve 0.5 McFarland eşeli kullanılmıştır.

YÖNTEM

Bakterilerin izolasyonu ve tanısı: İzolasyon ve tanıda rutin yöntemler kullanılmıştır. Buna göre; klinik örnekler uygun besiyerlerine ekimler yapıp, üretilmesi amaçlanan patojen bakterilerin gereksinim duyduğu atmosferik koşullarda yine örneğin cinsine uygun zaman aralıklarında inkübasyona bırakılmıştır. Besiyerlerinde günlük kontrollerle üreme olup olmadığı kontrol edilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar; koloni morfolojileri, gram boyanma, biyofizikokimyasal özelliklerini ortaya koyan testler ve besiyerleri kullanılarak konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Örneklerden rutin yöntemlerle izole edilip tanımlanan bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıkları “National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS), document M2-A8’ de” tanımlanan standartlara göre Mueller-Hinton agar’da “disk difüzyon” yöntemi ile araştırılmıştır ⁽⁷²⁾.

Çalışmamızda üretilen Stafilokokların antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması amacıyla 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonları hazırlanıp Mueller-Hinton agar yüzeyine sürüldü. Daha sonra çalışılacak antibiyotik diskleri yerleştirilerek bir gece 37°C’de inkübasyona bırakıldıktan sonra oluşan zon çapları NCCLS kıstaslarına göre değerlendirilmiştir. Stafilokolar için; amikasin (AK), gentamisin (GN), netilmisin (NE), sülfametaksazol-trimetoprim (SXT), sefazolin (CZ), penisilin (P), klindamisin (Cl), eritromisin (E), vankomisin (V), teikoplanin (TE), Siprofloksasin (CİP), oflaksasin (OF), tetrasiklin (T) ve ampisilin-sulbaktam (SAM) antibiyotik diskleri kullanılmıştır. Metisilin direnci saptanan suşlarda P, CZ ve SAM’ın klinik olarak dirençli kabul edilmelerinden dolayı duyarlılığı araştırılmamıştır.

İBL ve GSBL olumlu bulunan bakterilerde de antibiyogram işlemleri aynı şekilde yapılmıştır. GSBL olumlu bakterilerde duyarlılık durumları incelenen antibiyotikler ise; AK, GN, NE, amoksisilin-klavulanat (AMC), SXT, imipenem (İMP), meropenem (MER), CİP, OF, sefoperazon-sulbaktam (CES), Piperasilin-Tazobaktam (TPZ) ve SAM’dır.

Aynı şekilde İBL olumlu bulunan bakterilerin ise; AK, GN, NE, SXT, İMP, MER, CİP ve OF’e karşı duyarlılık durumları incelenmiştir.

Stafilokoklardaki beta-laktamaz varlığının araştırılması: Rutin yöntemlerle izole edilen stafilokokların saf kolonileri kullanılmıştır. Mikroskop lamının üzerine bir damla saf su damlatılıp buraya nitrosefin diski yerleştirilmiştir. Diskin üzerine özeyele saf bir koloni sürülüp diskteki renk değişikliği 5. dakika ve 1. saatte gözlenmiştir. Sarıdan

kırmızıya olan renk değişikliği olumlu sonuç olarak değerlendirilirken, diskte hiç renk değişikliği olmaması yani diskin sarı renkte kalması ise negatif sonuç olarak kabul edilmiştir.

GSBL varlığının araştırılması: GSBL varlığının araştırılmasında çift disk sinerji yöntemi uygulandı. Bunun için Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine Mc Farland 0.5 standardına göre hazırlanmış bakteri süspansiyonu yayıldı. Daha sonra plağın ortasına amoksisilin-klavulanat diski (AMC), çevreye ise merkezden merkeze uzaklığı 25 mm olacak şekilde seftazidim (CAZ), sefotaksim (CTX), seftriakson (CRO) ve aztreonam (ATM) diskleri yerleştirildi. 37°C de 18-20 saatlik inkübasyondan sonra çevredeki disklerden herhangi birinin inhibisyon zonunun AMC diskine doğru belirgin bir şekilde genişlemesi olumlu sonuç olarak değerlendirildi. İnhibisyon zonunun çok dar veya geniş olduğu durumlarda diskler arası mesafe 20mm ve 30 mm olarak ayarlanıp test tekrar edildi ⁽⁷³⁾.

İBL varlığının araştırılması: İBL varlığının araştırılmasında “direkt indüksiyon testi” uygulanmıştır. Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine Mc Farland 0.5 standartlarına göre hazırlanmış bakteri süspansiyonu yayıldı. Ortaya sefoksitin (FOX), bundan merkezden merkeze 25 mm uzaklıkta olacak şekilde sefoperazon (CFP) seftazidim (CAZ), sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM), imipenem (İMP) diskleri (IMP diski CTX ve CFP diskleri arasında ve merkezden merkeze uzaklıkları 25 mm olacak şekilde) yerleştirildi. Bu antibiyotiklerden sefoksitin ve imipenem indükleyici ajan olarak kullanıldı. 37°C de 18-20 saat inkübasyondan sonra sefoperazon, seftazidim, sefotaksim, aztreonam disklerinin sefoksitin yada imipeneme bakan yüzlerinde inhibisyon zonlarının 4mm ve üzerine daralması İBL olarak değerlendirildi ^(74, 75).

İstatistiksel Analiz

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde X^2 (ki-kare) testi kullanılmış, elde edilen $P < 0.05$ değerleri önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Değişik klinik ve polikliniklerden gönderilen, çeşitli örneklerden üreyen 1911 bakterinin, beta-laktamaz üretimi ve bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları incelenmiştir. Gram-olumsuz 1711 bakteride (870 *E.coli*, 343 *Enterobacter spp*, 332 *Pseudomonas spp* ve 166 *Acinetobacter spp*) İBL/GSBL varlığı araştırılırken, Gram-olumlu koklardan 200 stafilokok suşunda (50'şer adet MSSA, MRSA, MRKNS ve MSKNS) ise nitrosefin diskleri kullanılarak, beta laktamaz varlığı araştırılmıştır.

İncelediğimiz bakterilerde saptanan beta-laktamaz olumlu suş sayı ve oranları Tablo 2'de verilmiştir. Gram-olumsuz bakteriler içerisinde beta-laktamaz olumluluğu en yüksek oranda tespit edilen bakteri *Pseudomonas spp* olmuş, ikinci sırada *Acinetobacter spp*, üçüncü sırada da *Enterobacter spp* yer almıştır. Sayısal olarak beta-laktamaz üretiminin en yüksek olduğu *E.coli* suşları ise bu sıralamada en son sırada yer almıştır. İncelenen Gram-olumsuz çomak grupları arasında beta-laktamaz üretimi yönünden anlamlı bir fark (χ^2 : 21.68; $P=0.00008$, $P<0.05$) olduğu bulunmuştur. Gram-olumlu bakteriler içerisinde beta-laktamaz üretimi en fazla MRSA suşlarında bulunmuş, bu bakterileri sırasıyla MRKNS, MSSA ve MSKNS suşları takip etmiştir. Metisiline dirençli bulunan gerek *S.aureus* gerekse koagülaz-olumsuz stafilokok suşlarının metisiline duyarlı olanlara göre beta-laktamaz olumluluk oranları arasındaki fark istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (χ^2 : 17.86; $P=0.0005$, $P<0.05$).

Tablo 2. İncelenen Bakterilerin Beta-Laktamaz Özellikleri

Mikroorganizma		Beta-laktamaz olumlu		Beta-laktamaz olumsuz		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Gram-olumsuz bakteriler	<i>Pseudomonas spp</i>	65	19.5	267	80.5	332	100.0
	<i>Acinetobacter spp</i>	32	19.2	134	80.8	166	100.0
	<i>Enterobacter spp</i>	50	14.5	293	85.5	343	100.0
	<i>E.coli</i>	91	10.5	779	89.5	870	100.0
Gram-olumlu bakteriler	MRSA	35	70.0	15	30.0	50	100.0
	MRKNS	32	64.0	18	36.0	50	100.0
	MSSA	21	42.0	29	58.0	50	100.0
	MSKNS	17	34.0	33	66.0	50	100.0

Gram negatif bakterilerde beta-laktamazu olumlu bulunan 238 suşun 195'i kliniklerden 43'ü ise poliklinik hastalarından gönderilen kültürlerden üretilmiştir. Buna

göre beta-laktamaz olumlu klinik kaynaklı bakterilerin oranı % 81,9 iken poliklinik kaynaklıların oranı % 18.1 olarak bulunmuştur.

Stafilokok suşlarının 176'sı kliniklerden 24'ü ise polikliniklerden gelen kültürlerden üretilmiştir. Nitrosefin olumlu bulunan 105 stafilokok suşunun ise 99'u klinik, 6'sı poliklinik kaynaklıdır. Buna göre klinik kaynaklı kültürlerde üretilen stafilokok suşlarında beta-laktamaz olumluluğu % 56.2, poliklinik kökenli kültürlerde ise % 25.0 olduğu tespit edilmiştir. Tablo 3'te beta-laktamaz olumlu bakterilerin servis ve polikliniklerden gelme durumlarına göre sayı ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 3. Beta-laktamaz Olumlu Bakterilerin Servis ve Polikliniklere Göre Dağılımı.

Mikroorganizma		Klinik		Poliklinik	
		Sayı	%	Sayı	%
Gram-olumsuz bakteriler	<i>E.coli</i> (n: 91)	70	76.9	21	23.1
	<i>Enterobacter spp</i> (n: 50)	40	80.0	10	20.0
	<i>Pseudomonas spp.</i> (n: 65)	55	84.6	10	15.4
	<i>Acinetobacter spp</i> (n: 32)	30	93.7	2	6.3
	TOPLAM (n: 238)	195	81.9	43	18.1
Gram-olumlu bakteriler	MRSA (n: 35)	32	91.4	3	8.6
	MSSA (n: 21)	20	95.2	1	4.8
	MRKNS (n: 32)	30	93.7	2	6.3
	MSKNS (n: 17)	17	100	0	0.0
	TOPLAM (105)	99	94.2	6	5.8
GENEL TOPLAM (n: 343)		294	85.7	49	14.3

Nitrosefin diskleri ile 200 stafilokok suşunun 105 (% 52.5)'inde beta-laktamaz olumluluğu tespit edilmiştir. En yüksek olumluluk 60 suşla yara örneklerinden izole edilen stafilokoklarda tespit edilmiştir. Beta-laktamaz üretimi olumlu bulunan stafilokok suşlarının tümü dikkate alındığında, bu bakterilerin nitrosefin olumluluğunun, izole edildikleri klinik örnek grupları arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark gösterdiği (χ^2 : 15.78; $P=0.003$, $P<0.05$) bulunmuştur. Nitrosefin olumlu stafilokokların yaklaşık 2/3'ünün metisiline dirençli suşlardan oluştuğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Stafilokokların Üretildiği Klinik Örneklerle Göre Beta-laktamaz Özellikleri

Örnek	Bakteriler									
	MRSA		MSSA		MRKNS		MSKNS		TOPLAM	
	NS* +	NS -	NS +	NS -	NS +	NS -	NS +	NS -	NS +	NS -
İdrar	6	2	0	4	1	2	0	4	7	12
Kan	8	2	6	11	8	8	10	19	32	40
Yara	21	7	14	10	21	5	4	7	60	29
Kulak	0	0	1	2	0	0	1	2	2	4
Diğer **	0	4	0	2	2	3	2	1	4	10
Toplam	35	15	21	29	32	18	17	33	105	95

* NS: Nitrosefin

** Diğer: Diğer örnekler BOS, trakeal aspirat, perikardial mayi, periton mayi, semen, vagen, bronş lavajı, parasentez mayi kültürlerinden oluşmaktadır.

Gram-olumsuz bakterilerin 143'ünde GSBL, 104'ünde İBL ve 9'unda da hem GSBL hem de İBL olumluluğu görülmüştür. Bu enzimler en fazla oranda idrar kültürlerinden ve ikinci sırada da yara kültürlerinden izole edilen bakterilerde tespit edilmiştir. Tablo 5'te Gram-olumsuz bakterilerin beta-laktamaz özellikleri ve üretildikleri klinik örneklerle göre dağılımları görülmektedir.

Tablo 5. Gram Olumsuz Bakterilerin Örneklerle Göre Beta-laktamaz Özellikleri

Bakteriler	Klinik Örnek					
	İdrar	Kan	Yara	Kulak	Diğer *	Toplam
<i>E.coli</i> (GSBL+)	61	2	22	0	6	91
<i>Pseudomonas spp</i> (GSBL+)	3	0	6	0	0	9
<i>Pseudomonas spp</i> (İBL+)	24	5	28	3	1	61
<i>Pseudomonas spp</i> (İBLveGSBL+)	2	0	3	0	0	5
<i>Enterobacter spp.</i> (İBL+)	4	6	8	0	0	18
<i>Enterobacter spp.</i> (GSBL+)	13	11	8	0	3	35
<i>Enterobacter spp</i> (İBLveGSBL+)	1	1	1	0	0	3
<i>Acinetobacter spp</i> (İBL+)	5	3	15	0	2	25
<i>Acinetobacter spp</i> (GSBL+)	0	3	3	0	2	8
<i>Acinetobacter spp</i> (İBLveGSBL+)	0	1	0	0	0	1
TOPLAM	113	32	94	3	14	256

* Diğer: Diğer örnekler BOS, trakeal aspirat, perikardial mayi, periton mayi, semen, vagen, bronş lavajı, parasentez mayi kültürlerinden oluşmaktadır.

Beta-laktamaz olumlu 50 *Enterobacter spp* suşunun 35'inde GSBL, 18'inde İBL ve 3'ünde hem İBL hem de GSBL; 65 *Pseudomonas* suşunun 61'inde İBL, 9'unda GSBL, 5'inde hem İBL hem de GSBL; 32 *Acinetobacter spp* suşunun 25'inde İBL, 8'inde GSBL ve 1'inde de hem İBL hem de GSBL olumluluğu görülmüştür.

GSBL varlığı tespit edilen Gram-olumsuz bakterilerin tamamı dikkate alındığında en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu bunu meropenem, piperasilin-tazobaktam, netilmisin, amikasin ve sefaperazon-sulbaktamın takip ettiği gözlenmiştir. GSBL olumlu *E.coli* ve *Enterobacter spp*'lerde; amoksisilin-klavunat en etkisiz antibiyotik olarak gözlenmişken, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında ise amoksisilin-klavunat, sülfametaksazol-trimetoprim ve ampisilin-sulbaktama karşı duyarlı suş bulunamamıştır. Kinolonlar duyarlılık oranlarıyla yukarıdaki antibiyotiklerin arkasından gelirken gentamisin ise aminoglikozit antibiyotikler içindeki en az etkili ajan olarak bulunmuştur. Tablo 6'da GSBL olumlu bakterilerin antibiyotiklere karşı elde edilen duyarlılık oranları verilmiştir.

Tablo 6. GSBL Olumlu Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Antibiyotik	Mikroorganizma							
	<i>E. coli</i> (n: 91)		<i>Enterobacter spp.</i> (n: 35)		<i>Pseudomonas spp.</i> (n: 9)		<i>Acinetobacter spp.</i> (n: 8)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
AK	80	87.9	26	74.3	4	44.4	2	25.0
GN	54	59.3	14	40.0	2	22.2	2	25.0
NE	83	91.2	21	60.0	5	55.6	3	37.5
CIP	53	58.2	24	68.6	2	22.2	3	37.5
OF	57	62.6	23	65.7	3	33.3	3	37.5
SAM	40	44.0	5	14.3	0	0.0	0	0.0
CES	75	82.4	24	68.6	2	22.2	4	50.0
AMC	26	28.6	3	8.6	0	0.0	0	0.0
SXT	29	31.9	6	17.1	0	0.0	0	0.0
IMP	90	98.9	33	94.2	8	88.9	7	87.5
MER	88	96.7	31	88.6	7	77.8	6	75.0
TPZ	80	87.9	28	80.0	4	44.4	5	62.5

İBL olumlu bakterilerde en etkili antibiyotiklerin yine imipenem ve meropenem olduğu bunları da netilmisin, amikasin siprofloksasin, ofloksasinin ve gentamisinin takip

ettiği sülfametaksazol-trimetoprimun etkisinin ise en düşük olduğu tespit edilmiştir. İBL olumlu bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık oranları Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. İBL Olumlu Bakterilerin Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Antibiyotikler	<i>Enterobacter spp.</i> (n: 18)		<i>Pseudomonas spp.</i> (n: 61)		<i>Acinetobacter spp.</i> (n: 25)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
AK	15	83.3	42	68.9	15	60.0
GN	9	50.0	35	57.4	11	44.0
NE	15	83.3	49	80.3	18	72.0
CIP	14	77.8	34	55.7	17	68.0
OF	13	72.2	36	59.0	16	64.0
SXT	9	50.0	3	4.9	4	16.0
IMP	16	88.9	58	95.1	23	92.0
MER	15	83.3	56	91.8	22	88.0

Tablo 8’de stafilokokların çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları verilmiştir. Tablodan da anlaşılabileceği gibi stafilokok suşlarında, vankomisin ve teikoplanin direnci saptanamamıştır. Bu iki antibiyotikten sonra tüm stafilokok suşları dikkate alındığında en etkili olanların sırasıyla netilmisin, amikasin, klindamisin, sülfametaksazol-trimetoprim, siprofloksasin, ofloksasin, tetrasiklin ve eritromisin, en etkisiz antibiyotiğin ise penisilin olduğu görülmektedir.

Tablo 8. Stafilokok İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Antibiyotikler	Mikroorganizma							
	MRSA		MSSA		MRKNS		MSKNS	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
AK	34	68.0	41	82.0	36	72.0	42	84.0
GN	21	42.0	43	86.0	14	28.0	40	80.0
NE	34	68.0	44	88.0	35	70.0	43	86.0
CIP	20	40.0	43	86.0	21	42.0	41	82.0
OF	22	44.0	45	90.0	17	34.0	41	82.0
SAM	-	-	48	96.0	-	-	47	94.0
CZ	-	-	45	90.0	-	-	47	94.0
P	-	-	8	16.0	-	-	16	32.0
SXT	25	50.0	43	86.0	26	52.0	41	82.0
CI	26	52.0	43	86.0	28	56.0	45	90.0
E	13	26.0	44	88.0	17	34.0	38	76.0
V	50	100.0	50	100.0	50	100.0	50	100.0
TE	50	100.0	50	100.0	50	100.0	50	100.0
T	15	30.0	44	88.0	16	32.0	39	78.0

Nitrosefin olumlu *S.aureus* suşlarında olumsuz olanlara göre antibiyotiklere daha yüksek oranlarda direnç görülmüştür. Amikasin, netilmisin ve siprofloksasine karşı nitrosefin olumlu ve olumsuz MSSA suşlarının duyarlılık oranları arasındaki fark istatistiksel olarak ($P < 0.05$) anlamlı bulunmuşken diğer antibiyotiklere karşı böyle bir fark bulunamamıştır. Nitrosefin testine göre *S.aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 9'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Nitrosefin Testine Göre *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotikler		Mikroorganizmalar							
		MRSA				MSSA			
		NS +		NS -		NS +		NS -	
		n	%	n	%	n	%	n	%
AK	Duyarlı	22	62.8	12	80.0	14	66.7	27	93.1
	Dirençli	13	37.2	3	20.0	7	33.3	2	6.9
	P Değeri	>0,05				<0.05			
GN	Duyarlı	16	45.7	5	33.3	17	80.9	26	89.6
	Dirençli	19	54.3	10	66.7	4	19.1	3	10.4
	P Değeri	>0,05				>0,05			
NE	Duyarlı	24	68.6	10	66.7	16	76.2	28	96.6
	Dirençli	11	31.4	5	33.3	5	23.8	1	3.4
	P Değeri	>0,05				<0.05			
CIP	Duyarlı	12	34.3	8	53.3	16	76.2	28	96.6
	Dirençli	23	65.7	7	46.7	5	23.8	1	3.4
	P Değeri	>0,05				<0.05			
OF	Duyarlı	13	37.1	9	60.0	17	80.9	27	93.1
	Dirençli	22	62.9	6	40.0	4	19.1	2	6.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			
SAM	Duyarlı	-	-	-	-	19	90.5	29	100.0
	Dirençli	-	-	-	-	2	9.5	0	0.0
	P Değeri	>0,05				>0,05			
CZ	Duyarlı	-	-	-	-	17	80.9	28	96.6
	Dirençli	-	-	-	-	4	19.1	1	3.4
	P Değeri	>0,05				>0,05			
P	Duyarlı	-	-	-	-	1	4.7	7	24.1
	Dirençli	-	-	-	-	20	95.3	22	75.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			
SXT	Duyarlı	15	42.9	10	66.7	16	76.2	27	93.1
	Dirençli	20	57.1	5	33.3	5	23.8	2	6.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			
CI	Duyarlı	17	48.6	9	60.0	16	76.2	27	93.1
	Dirençli	18		6	40.0	5	23.8	2	6.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			
E	Duyarlı	7	20.0	6	40.0	17	80.9	27	93.1
	Dirençli	28	80.0	9	60.0	4	19.1	2	6.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			
T	Duyarlı	10	28.6	5	33.3	17	80.9	27	93.1
	Dirençli	25	71.4	10	66.7	4	19.1	2	6.9
	P Değeri	>0,05				>0,05			

* NS +: Nitrosefin olumlu

* NS - : Nitrosefin olumsuz

Nitrosefin olumlu MRKNS ve MSKNS suşlarında antibiyotiklere daha yüksek oranlarda direnç görülmüştür. MRKNS ve MSKNS suşlarında amikasin, MRKNS suşlarında gentamisin, klindamisin, eritromisin ve tetrasikline; MSKNS suşlarında ise netilmisin, ofloksasin, sefazolin ve penisiline karşı gözlenen duyarlılık oranları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($P < 0.05$). Nitrosefin olumluğuna göre koagülaz negatif stafilokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Nitrosefin Testine Göre MRKNS ve MSKNS Suşlarında Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotikler		Mikroorganizmalar							
		MRKNS				MSKNS			
		NS +		NS-		NS +		NS-	
		n	%	n	%	n	%	n	%
AK	Duyarlı	20	62.5	16	88.9	11	64.7	31	93.9
	Dirençli	12	37.5	2	11.1	6	35.3	2	6.1
	P Değeri	<0,05				<0,05			
GN	Duyarlı	5	15.6	9	50.0	11	64.7	29	87.9
	Dirençli	27	84.4	9	50.0	6	35.3	4	12.1
	P Değeri	<0,05				>0,05			
NE	Duyarlı	21	65.6	14	77.8	12	70.6	31	93.9
	Dirençli	11	34.4	4	22.2	5	29.4	2	6.1
	P Değeri	>0,05				<0,05			
CIP	Duyarlı	9	28.1	12	66.7	12	70.6	29	87.9
	Dirençli	23	71.9	6	33.3	5	29.4	4	12.1
	P Değeri	>0,05				>0,05			
OF	Duyarlı	8	25.0	9	50.0	11	64.7	30	90.9
	Dirençli	24	75.0	9	50.0	6	35.3	3	9.1
	P Değeri	>0,05				<0,05			
SAM	Duyarlı	0	0.0	0	0.0	15	88.2	32	97.0
	Dirençli	32	100.0	18	100.0	2	11.8	1	3.0
	P Değeri	>0,05				>0,05			
CZ	Duyarlı	0	0.0	0	0.0	14	82.4	33	100.0
	Dirençli	32	100.0	18	100.0	3	17.6	0	0.0
	P Değeri	>0,05				<0,05			
P	Duyarlı	0	0.0	0	0.0	1	5.9	15	45.5
	Dirençli	32	100.0	18	100.0	16	94.1	18	54.5
	P Değeri	>0,05				<0,05			
SXT	Duyarlı	15	46.9	11	61.1	12	70.6	29	87.9
	Dirençli	17	53.1	7	38.9	5	29.4	4	12.1
	P Değeri	>0,05				>0,05			
CI	Duyarlı	14	43.8	14	77.8	14	82.4	31	93.9
	Dirençli	18	56.3	4	22.2	3	17.6	2	6.1
	P Değeri	<0,05				>0,05			
E	Duyarlı	7	21.9	10	55.6	11	64.7	27	81.8
	Dirençli	25	78.1	8	44.4	6	35.3	6	18.2
	P Değeri	<0,05				>0,05			
T	Duyarlı	7	21.9	9	50.0	12	70.6	27	81.8
	Dirençli	25	78.1	9	50.0	5	29.4	6	18.2
	P Değeri	<0,05				>0,05			

* NS +: Nitrosefin olumlu

* NS - : Nitrosefin olumsuz

TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada antibiyotik kullanımında ciddi sorunların yaşandığı bir gerçektir. Kuşkusuz bu sorunların içinde antibiyotiklere karşı gelişen direnç önemli bir yer oluşturmaktadır. BL'lere veya diğer direnç mekanizmalarına bağlı olarak ortaya çıkan direnç, patojen mikroorganizmalarla oluşmuş enfeksiyonların tedavisinde zorlukların yanısıra ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Beta-laktamaz üreten bakteriler, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler başta olmak üzere farklı gruptan antibiyotiklere de direnç gösterirler. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenip klinisyenlere bildirilmesi bu mikroorganizmalarla oluşmuş enfeksiyonların erken ve etkili antibiyotik tedavisine olanak sağlayacaktır ^(59, 76, 77).

Beta Laktamaz varlığına ilişkin veriler yıldan yıla, ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontrolsüz ve sık kullanılmaları, hastanenin ve hastaların özelliklerindeki farklılıklarının yanı sıra değişik tedavi protokollerinin uygulanmasına bağlıdır ⁽⁷⁸⁾.

Normal bağırsak florası elamanlarından olan *E.coli* suşlarının patojenitelerinin artması ve GSBL üretimlerinden dolayı oluşturdukları klinik sorunlar gittikçe artmaktadır. Çalışmamızda *E.coli* suşlarında GSBL olumluluğu %10.5 olarak bulunmuştur. Alıcı ve ark ⁽⁷⁹⁾ 4 yıllık bir süreçte Gram-olumsuz çomaklarda GSBL prevalansını bildirdikleri çalışmalarında *E.coli* suşlarının % 11.1 oranında GSBL ürettiğini ifade etmektedirler. Saraçlı ve ark ⁽⁸⁰⁾ bu bakteri için GSBL olumluluğunu %3.44, Buluç ve ark ⁽⁸¹⁾; %14.0, Gültekin ve ark ⁽⁸²⁾; %21.0 oranlarında saptamışlardır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de son yıllarda beta-laktamaz salgılayan *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Çalışmamızda *Enterobacteriaceae* üyelerinden biri olan *Enterobacter spp.* suşlarında GSBL olumluluğu %10.2, İBL olumluluğu ise %5.3 olarak bulunmuştur. Tünger ve ark ⁽⁸³⁾; *Enterobacter spp* için GSBL olumluluk oranını %4.8, İBL olumluluğunu ise %19.0 olarak bildirilmektedir. Akata ve ark ⁽⁸⁴⁾; *Enterobacter spp* İBL olumluluğunu %22 olarak, GSBL için ise %0.0 olarak açıklamışlardır. Şahin ve ark ⁽⁸⁵⁾; ise GSBL olumluluğunu %26.7 olarak belirtmişlerdir.

Çevre koşullarına kolay uyum sağlayabilen, değişik virulans faktörleri içeren ve antibiyotiklere karşı hızlı direnç geliştiren nonfermentatif bir bakteri olan *Pseudomonas spp.* tüm dünyada en fazla görülen patojenler arasında yer almaktadır. Bu bakteriler;

hastane enfeksiyonlarının önemeli bir bölümünden sorumlu olmaları ve bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler olarak bilinen karbapenemlere de son zamanlarda direnç geliştirmeğe başlamış olmalarından dolayı üzerinde durulması gereken klinik önemi olan mikroorganizmalardır ^(4, 86). Bu çalışmada *Pseudomonas spp.* için İBL olumluluğu %18.3, GSBL olumluluğu ise %2.7 olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda bu bakteriler için İBL olumluluğunu Öztıp ve ark ⁽⁸⁷⁾ %8.7 ve %26.7 Akata ve ark ⁽⁷⁴⁾ %41 olarak saptamışlardır. GSBL için ise Geyik ve ark ⁽⁸⁸⁾ %13.0 Görgün ve ark ⁽⁸⁹⁾ %6.2 Akata ve ark ⁽⁷⁴⁾ ise %0. olumluluk bildirilmişlerdir.

Acinetobacter spp doğada yaygın olarak bulunan fakat ciddi enfeksiyonlara da neden olan fırsatçı bakterilerdir. Bu bakterilerin hastane ortamında uzun süre canlılıklarını korumaları, insandan insana kontaminasyon yoluyla bulaşlarının kolay olması ve hastane ortamında antibiyotiklere karşı kısa zamanda artan oranlarda direnç geliştirmeleri nedeniyle önemleri giderek artmaktadır. Çalışmamızda *Acinetobacter spp* için İBL ve GSBL olumluluğu %15.0 ve %4.8 olarak tesbit edilmiştir. Geyik ve ark ⁽⁸⁸⁾; GSBL olumluluğunu %22.0, Palabıyıköğlü ve Bengisun ⁽⁹⁰⁾ ise İBL olumluluğunu %30.0 ve %35.0 olarak bulmuşlardır.

Gram-olumlu bakterilerdeki antibiyotik direnci günümüz bilim dünyasının sıkça ilgilendiğı alanlardan biridir. Stafilokoklar, intrensek virölansları, yaşamı tehdit edici enfeksiyonlara neden olabilmeleri ve çevresel koşullara üstün adaptasyon yetenekleriyle en çok ilgi çeken patojenlerdendir. Hastane enfeksiyonlarının önde gelen etkenlerinden biri olan stafilokoklar, toplum kökenli enfeksiyonlardan da gün geçtikçe artan sıklıklarda izole edilmektedir. Stafilokokların önemli bir özelliğı de klinik kullanıma yeni giren antibiyotiklere bile kısa sürede direnç geliştirebilme yetenekleridir ⁽⁹¹⁾.

Çalışmamızda stafilokokların bu direnç geliştirme yeteneğini kazanmalarını sağlayan mekanizmalardan biri olan beta-laktamaz üretimleri nitrosefin diskleri kullanılarak incelenmiş ve bu bakterilerde % 52.5 oranında beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. Beta-laktamaz olumluluğunun MSSA için % 42.0, MRSA için % 70.0, MSKNS için % 34.0 ve MRKNS için %64.0 oranlarında olduğu ve MRSA suşlarının diğerlerine oranla en fazla beta-laktamaz salgılayan stafilokoklar olduğu tespit edilmiştir.

Li ve ark ⁽⁹²⁾; nitrosefin diskleri kullanarak 198 *S.aureus* suşunda beta-laktamaz varlığını araştırmışlar ve MSSA suşlarında % 58.5, MRSA suşlarında da % 53.4 oranlarında olumluluk rapor etmişlerdir. Yamasaki ve ark ⁽⁹³⁾; *S.aureus* suşlarında beta-

laktamaz varlığını % 68.0 olarak bildirmektedirler. Zwolska ve ark⁽⁹⁴⁾; bu oranı % 25.1 olarak bildirmişlerdir.

Bakteriler giderek artan oranlarda farklı antibiyotik gruplarına karşı direnç geliştirmektedirler. Bu direnç karşısında karbapenemler özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek konumundadırlar. İncelediğimiz Gram-olumsuz bakterilerin tamamında karbapenemler (özellikle imipenem) en etkili antibiyotikler olarak gözlenmiştir.

GSBL olumlu bakterilerde imipenem duyarlılığı, *E.coli*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* için sırasıyla %98.9, %94.2, %88.9 ve %87.5 olarak bulunmuştur. Aynı bakterilerdeki meropenem duyarlılık oranları ise %96.7, %88.6, %77.8 ve %75.0'dır. Yıldız ve ark⁽⁹⁵⁾; GSBL olumlu *E.coli* ve *Enterobacter spp*'lerde imipenem ve meropenem'i %100.0 duyarlı bulmuşlardır.

Ardıç ve ark⁽⁹⁶⁾; *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında imipenem duyarlılığını %71.0 ve %77.0; meropenem duyarlılığını her iki bakteride de %74.0 olarak bildirmişlerdir. Ayyıldız ve ark⁽⁹⁷⁾ *Pseudomonas* ve *Acinetobacter spp* için imipenem duyarlılığını her iki bakteri için %97.0 olarak bulmuşlardır. Kizirgil ve ark⁽⁹⁸⁾ *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp* için meropenem duyarlılık oranlarının sırasıyla %76.3 ve %81.8 olduğunu rapor etmişlerdir.

Aminoglikozidlerin klinik uygulamaya girmesinden bu yana oldukça uzun yıllar geçmiş olmasına karşın bu antibiyotiklerin günümüzde birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılmasına devam edilmektedir. Özellikle diğer antibiyotiklere dirençli Gram-olumsuz bakterilerle oluşmuş enfeksiyonlar ve nötropenik olgulardaki hastane enfeksiyonlarında önemli bir seçenek olma özellikleri devam etmektedir⁽⁹⁹⁾.

Gram-olumsuz bakterilerin aminoglikozitlere karşı direnç oranları incelendiğinde izole ettiğimiz bütün bakteriler için en az etkili aminoglikozit olarak gentamisin tespit edilmesi dikkat çekicidir. Gram-olumsuz bakterilerin amikasin ve netilmisine duyarlılık oranları birbirine yakın olmakla beraber GSBL olumlu *Enterobacter spp*'ler hariç netilmisin bütün bakterilerde en etkili aminoglikozit olarak gözlenmiştir. İncelediğimiz bakterilerin amikasin duyarlılık oranları % 25.0 ile % 87.9, gentamisine duyarlılık oranları % 25.0 ile % 59.3 arasında değişirken, netilmisindeki oranlar ise % 37.5 ile % 91.2 olarak bulunmuştur. Ertek ve ark⁽¹⁰⁰⁾; *E.coli*, *Enterobacter spp* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının, amikasin, gentamisin ve netilmisine karşı duyarlılıklarını inceledikleri yöremizde daha önce yaptıkları çalışmalarında; amikasin duyarlılığı %

81.0 ile % 94.0, gentamisine % 38.0 ile % 84.0, netilmisine ise % 78.0 ile %98.0 arasında bulmuşlardır.

Çalışmamızda Gram-olumsuz bakteriler arasında aminoglikozitlere karşı en dirençli mikroorganizma olarak *Acinetobacter spp* tespit edilmiştir. Baysallar ve ark⁽¹⁰¹⁾; inceledikleri bakteriler arasında *Acinetobacter* türlerini amikasinine % 68.2, gentamisine % 73.0 ve netilmisine de % 41.2'lik direnç oranlarıyla aminoglikozitlere karşı en dirençli mikroorganizma olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada netilmisin % 6.1 ile % 47.0 arasındaki direnç oranlarına rağmen genelde en etkili aminoglikozit antibiyotik olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyum göstermektedir.

Beta-laktamaz üreten Gram-olumsuz bakterilerin mortalite ve morbidite oranlarının giderek arttığı enfeksiyonlarda, beta-laktamaz üretiminden etkilenmeyen bir antibiyotik grubu olan kinolonların kullanılmasının beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direncin yayılmasını engellemede katkısı olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda Gram-olumsuz bakterilerin ofloksasine duyarlılığın % 33.3 ile % 72.2, siprofloksasinin ise % 22.2 ile %77.8 arasında değiştiği görülmüştür. Yosunkaya ve ark⁽¹⁰²⁾; *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Acinetobacter* suşlarından oluşan bakteri grubundaki ofloksasin duyarlılığını % 22.0, ciprofloksasin duyarlılığını ise % 80 olarak tespit etmişlerdir. Nas ve ark⁽¹⁰³⁾; ofloksasin duyarlılığını *Enterobacteriaceae* üyelerinde % 82.0, *Pseudomonas spp* suşlarında ise % 88.0 olarak tespit etmişlerdir.

İncelediğimiz GSBL olumlu *Acinetobacter spp* suşlarında siprofloksasin duyarlılığı % 37.5 olarak tespit edilmiştir. Erol ve ark⁽¹⁰⁴⁾; yöremizde yaptıkları çalışmalarında siprofloksasin duyarlılığını % 33.3, Karslıgil ve Balcı⁽¹⁰⁵⁾; % 32.5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda GSBL olumlu bakteri suşlarında piperasilin-tazobaktama %81.8, sefaperazon-sulbaktama % 73.4 oranlarında duyarlılık saptanmıştır. Gültekin ve ark⁽⁸²⁾; GSBL olumlu *E.coli* suşlarının piperasilin-tazobaktama duyarlılığı %70.0 olarak bulmuşlardır. Ardiç ve ark⁽⁹⁶⁾; *Pseudomonas spp* suşlarındaki sefaperazon-sulbaktam duyarlılığını %71.0, piperasilin-tazobaktam duyarlılığını ise %57.0 olarak bildirmişlerdir. Palabıykoğlu ve Bengisun⁽¹⁰⁶⁾; yoğun bakım ünitesinden üretilen *Acinetobacter spp* suşlarındaki sefaperazon-sulbaktam duyarlılığını %64.0 olarak tespit etmişlerdir.

Elde ettiğimiz sonuçlar, piperasilin-tazobaktam ve sefaperazon-sulbaktamın özellikle hayatı tehdit etmeyen enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlere alternatif

olabileceğini ve böylece karbapenemlere karşı olası direnç gelişiminin engellenmesinde katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

GSBL olumlu *E.coli* ve *Enterobacter spp*'lerde; amoksisilin-klavunat, sülfametaksazol-trimetoprim ve ampisilin-sulbaktamın en etkisiz antibiyotikler olduğu; *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında ise amoksisilin-klavunat, sülfametaksazol-trimetoprim ve ampisilin-sulbaktama karşı duyarlı suş bulunmadığı görülmüştür. İBL olumlu *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında benzer direnç profili izlenmiştir. Kizirgil ve ark⁽¹⁰⁷⁾; GSBL olumlu enterik bakterilerdeki amoksisilin-klavunat duyarlılığını %19.0 olarak bildirmişlerdir. Urbarlı ve ark⁽¹⁰⁸⁾; *Pseudomonas* ve *Enterobacter* suşlarındaki amoksisilin-klavunat duyarlılığını sırayla %0.0 ve %12.5 olarak tespit etmişlerdir. Yosunkaya ve ark⁽¹⁰²⁾; reanimasyon ünitesinden izole ettikleri *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Enterobacter* suşlarından oluşan bakterilerdeki ampisilin-sulbaktam ve sülfametaksazol-trimetoprim duyarlılığını sırayla %4.0 ve %18.0 olarak bulmuşlardır. Akan⁽¹⁰⁹⁾ *Acinetobacter* suşlarındaki SXT ve SAM direncini %82.3 ve %79.5 olarak bildirmiştir. Altındış⁽¹¹⁰⁾ yaptığı bir çalışmada tüm *Acinetobacter* suşlarının sülfametaksazol-trimetoprima dirençli olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar yukarıdaki çalışmalarda bulunan direnç oranlarıyla uyum göstermektedir. Buna göre, beta-laktam antibiyotiklerden ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavunatin, beta-laktam antibiyotik olmamasına rağmen sülfametaksazol-trimetoprimin, İBL ve GSBL olumlu bakterilerle oluşmuş enfeksiyonların tedavisinde bir seçenek olamayacaklarını düşündüren yüksek direnç profilleri görülmür.

Deri sindirim ve solunum yollarının normal flora üyeleri olan stafilokoklar basit yüzeysel deri ve mukoza enfeksiyonlarından, ciddi sistemik enfeksiyonlara kadar birçok hastalık tablosundan da sorumludurlar. *Staphylococcus* genusunun önemli bir üyesi olan *S.aureus* hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonların önemli etkenlerinden biridir. Apse, menenjit, endokardit, sepsis ve katater enfeksiyonlarında bu bakteriler sıklıkla yer almaktadır. Koagülaz olumsuz stafilokoklar özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların yanısıra intravenöz katater, vasküler greft, prostetik kapak, serebrospinal şant, peritonal diyaliz katateri ve hemodiyaliz şant enfeksiyonlarının sık etkenlerindendir⁽¹¹¹⁾.

Bu bakterilerle oluşmuş hastane veya toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisi amacıyla yoğun antibiyotik kullanımının da etkisiyle tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda bir direnç gelişimi söz konusudur. Metisilin direncinin yanında beta-laktamaz da üreten stafilokok suşlarıyla gelişen enfeksiyonların

tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin kısıtlı olması ciddi sorunlarla karşılaşılmasına neden olmaktadır.

İncelediğimiz stafilokok suşlarının tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Gürdoğan ve ark ⁽¹¹²⁾; koagülaz-olumsuz stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin'e direnç gözlenmediğini bildirmişlerdir. Değerli ve ark ⁽¹¹³⁾; 82 MRSA suşunu inceledikleri çalışmalarında vankomisin ve teikoplanin direnci saptayamamışlardır. Diler ve Kocabeyoğlu ⁽¹¹⁴⁾; çalışmalarında da vankomisine direnç görülmemiş fakat MRSA suşlarında %7.0, MSSA suşlarında %6.0, MRKNS suşlarında %9.0 ve MSKNS suşlarında da %8.0 oranın da teikoplanin direnci bildirmişlerdir.

Nitrosefin olumlu bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının, nitrosefin olumsuzlara göre genelde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, nitrosefin olumsuz MRKNS suşlarında % 88.9 olan amikasin duyarlılığı nitrosefin olumlularda % 62.5'e kadar düşmüştür. Aynı şekilde Nitrosefin olumsuz MRSA suşlarındaki amikasin duyarlılığı % 80.0 iken nitrosefin olumlularda bu oran % 62.8 olarak bulunmuştur. Yine, nitrosefin olumsuz MSKNS suşlarında en az etkili antibiyotik olan penisilinin etkinlik oranı %45.5 iken nitrosefin olumlularda bu oran % 5.9'a kadar düşmüş olup bu durum MSSA suşlarında da benzerlik göstermiştir.

Çalışmamızda nitrosefin olumlu ve olumsuz MSSA ve MSKNS suşlarındaki vankomisin ve teikoplaninden sonra en etkili antibiyotikler ampisilin-sulbaktam ve sefazolin olarak bulunmuştur. Değerli ve ark ⁽¹¹³⁾; MSSA suşlarındaki ampisilin-sulbaktam duyarlılığını %95.0, sefazolin duyarlılığını ise %97.0 olarak bildirmişlerdir. Baysal ve ark ⁽¹¹⁵⁾; da 144 MSSA suşundaki ampisilin-sulbaktam duyarlılığını %96.5 olarak tespit etmişlerdir. Altun ve ark ⁽¹¹⁶⁾; da MSSA ve MSKNS suşlarındaki ampisilin-sulbaktam duyarlılığını %98.0 ve %100.0 olarak bulmuşlardır.

Duyarlılık durumlarını incelediğimiz MSSA ve MSKNS suşlarındaki en az etkili antibiyotik olarak penisilin bulunmuştur. Arıbaş ve ark ⁽¹¹⁷⁾; *S.aureus* ve koagülaz olumsuz stafilokoklarda en etkisiz antibiyotiğin %71.5 ve %67.4'lük dirençle penisilin olduğunu bildirilmiştir. Çavuşoğlu ve ark ⁽¹¹⁸⁾; da 133 *S.aureus* suşunun duyarlılık durumlarını inceledikleri çalışmalarında penisilin etkinliğini %6.0 olarak bulmuşlardır. Arıdoğan ve ark ⁽¹¹⁹⁾; ise MSSA suşlarındaki penisilin direncini %81.0 olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda MSSA suşlarının siprofloksasin ve ofloksasine duyarlılığı sırasıyla %86.0 ve %90.0 bulunmuş, MSKNS suşlarının ise her iki antibiyotiğe %82.0 oranında duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Gündüz ve Mumcuoğlu ⁽¹²⁰⁾; metisiline dirençli stafilokok suşlarının siprofloksasin ve ofloksasine direnç oranlarını %16.2 ve %28.6

olarak bildirmişlerdir. Elçi ve ark ⁽¹²¹⁾; koagülaz negatif stafilokok suşlarının ofloksasin direncini %16.3 olarak tespit etmişlerdir. Şengöz ve ark ⁽¹²²⁾; MSSA ve MSKNS suşlarındaki ofloksasin direncini %9.0 ve %14 olarak, Arıbaş ve ark ⁽¹¹⁷⁾; *S.aureus* suşlarındaki siprofloksasin direncini %20.0 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda MRSA suşlarındaki siprofloksasin ve ofloksasin duyarlılığını %40.0 ve %44.0, MRKNS suşlarında ise %42.0 ve %34.0 olarak tespit ettik. Yorgancıgil ve ark ⁽¹²³⁾; MRSA suşlarındaki siprofloksasin direncini %44.4 olarak tespit etmişlerdir. Küçükateş ve ark ⁽¹²⁴⁾; siprofloksasin ve ofloksasin etkinliğini %32.5 ve %40.0 olarak bildirilmektedir. Çavuşoğlu ve ark ⁽¹¹⁸⁾; *S.aureus* suşlarındaki ofloksasin duyarlılığını %40.6 olarak bulmuşlardır.

İncelediğimiz MSSA, MSKNS, MRSA ve MRKNS suşlarında sülfametaksazol-trimetoprim duyarlılıkları sırasıyla %86.0, %82.0, %50.0 ve %52.0 olarak tespit edilmiştir. Ercis ve ark ⁽¹²⁵⁾; MRKNS suşlarında %31.1, MRSA suşlarında %91.3, MSSA suşlarında %96.0 ve MSKNS suşlarında da %65.9 oranında sülfametaksazol-trimetoprim duyarlılığı bildirmişlerdir. Gündeş ve ark ⁽¹²⁶⁾; MRSA suşlarındaki sülfametaksazol-trimetoprim direncini %32.0 olarak tespit etmişlerdir. Diler ve Kocabeyoğlu ⁽¹¹⁴⁾; sülfametaksazol-trimetoprim duyarlılığını MRSA, MSSA, MRKNS ve MSKNS suşlarında sırayla %75.0, %88.0, %81.0 ve %63.0 olarak bulmuşlardır. Al ve ark ⁽¹²⁷⁾; MSKNS suşlarında %54.0, MRKNS suşlarında da %75.0 oranında direnç gözlemişlerdir.

Çalışmamızda aminoglikozitlerden amikasin, gentamisin ve netilmisin MSSA ve MSKNS suşlarına karşı %80.0-%88.0 arasında değişen oranlarda etkili olduğu görülmüştür. Yöremizde daha önce yapılmış olan çalışmalarda Ertek ve ark ⁽¹⁰⁰⁾; MSSA ve MSKNS suşlarındaki amikasin ve netilmisin duyarlılığını %100.0 gentamisin duyarlılığını ise %89.0 ve %94.0 olarak bulmuşlardır. Altıparlak ve ark ⁽¹²⁸⁾; MSSA ve MSKNS suşlarının amikasin ve netilmisine duyarlılığını %97.1 ve %97.9 olarak MSSA ve MSKNS suşlarının gentamisine duyarlılığını da %88.5 ve %95.9 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki MSSA ve MSKNS suşlarının duyarlılık oranlarıyla yöremizde 4 yıl önce yapılan çalışmalardaki duyarlılık oranları karşılaştırıldığında aminoglikozitlere karşı bir direnç artışı olduğu görülmüştür.

İncelediğimiz MRSA ve MRKNS suşlarında amikasin ve netilmisin duyarlılığı %68.0 ve %72.0 arasında, gentamisin duyarlılığı da MRSA suşlarında %42.0, MRKNS suşlarında ise %28.0 olarak tespit edilmiştir. Ertek ve ark ⁽¹⁰⁰⁾; MRSA suşlarındaki gentamisin duyarlılığını %69.0, MRKNS suşlarında ise %37.0 olarak bildirmişlerdir. Altıparlak ve ark ⁽¹²⁸⁾; MRSA ve MRKNS suşlarındaki amikasin ve netilmisin

duyarlılığını %79.1 ile %97.9 arasında bulmuşlardır. Ertek ve ark ⁽¹⁰⁰⁾; MRSA ve MRKNS suşlarındaki amikasin ve netilmisin duyarlılık oranlarını %79.0 ile %87.0 arasında bildirilmiştir. Bu oranlardan da görüleceği üzere 4 yıllık süre içerisinde MRSA ve MRKNS suşlarında da aminoglikozit direncinde artış meydana gelmiştir. MRKNS suşlarında %28.0 oranıyla gentamisin duyarlılığı düşük bulunmuştur. Klinikte gentamisine karşı oluşan direncin amikasin ve netilmisine de olduğu kabul edildiğinden hastanemizdeki aminoglikozit direncindeki artışın dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda MSKNS ve MSSA suşlarındaki tetrasiklin duyarlılık oranlarını %78.0 ve %88.0 olarak, MRSA ve MRKNS suşlarındaki duyarlılık oranlarını ise %30.0 ve %32.0 olarak tespit edilmiştir. Ögünç ve ark ⁽¹²⁹⁾; metisilin duyarlı stafilokoklarda tetrasiklin direncini %37.1, metisilin direncli stafilokoklarda ise %74.0 olarak bulmuşlardır.

MSSA ve MSKNS suşlarının penisilin dışındaki diğer antibiyotiklere karşı %76.0 ve üzerinde duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu suşlarda eritromisine duyarlılık oranları %88.0 ve %76.0 olarak bulunmuştur. MRSA ve MRKNS suşlarındaki bu oranlar ise %26.0 ve %34.0'tür. Somer ve ark ⁽¹³⁰⁾; MSSA suşlarındaki eritromisin direncini %34.0, MRSA suşlarında ise %83.0 olarak belirtmektedirler.

Çalışmamızda klindamisin duyarlılığı %52.0 ile %86.0 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir. Yorgancıgil ve ark ⁽¹²³⁾; MRSA suşlarında klindamisine direnç oranını %57.1 olarak bildirmişlerdir. Çavuşoğlu ve ark ⁽¹¹⁸⁾; *S.aureus* suşlarının klindamisin duyarlılığını %49.6 olarak tespit etmişlerdir. Arıdoğan ve ark ⁽¹¹⁹⁾; MRSA suşlarındaki klindamisin direncini %45.0, MSSA suşlarında ise %6.0 olarak bildirmektedirler.

Görüldüğü gibi, gerek Gram-olumsuz bakteriler gerekse de stafilokoklarla ilişkili beta-laktamaz varlığını ve bu bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direncini araştıran diğer çalışmaların sonuçları çalışmamızda elde edilen bulgularla karşılaştırıldığında bir kısmında düşük oranlarda farklılıklar göstermesine rağmen büyük bir bölümünde benzerlik göstermektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada olduğu gibi yurdumuzda da önemli bir klinik sorun haline gelen bakterilerin antimikrobiklere direncinin önemli bir bölümünü oluşturan beta-laktamazlar tanındığı yıllardan günümüze kadar yoğun araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Epidemiyolojik ve moleküler düzeyde araştırmaların sıklıkla yapıldığı günümüzde, Yurdumuzda daha çok Gram-olumsuz bakterilerde beta-laktamaz varlığının araştırılmasına yönelik epidemiyolojik çalışmaların yapıldığı gözlenmektedir. Gram olumlu bakteriler içerisinde beta-laktamaz ürettiği bilinen stafilokokların bu yönüyle prevalansını bildiren çalışmaların yoğunluğu ise daha az kalmaktadır. Bu çalışmada Gram-olumsuz bakterilerde ESBL ve İBL üretimlerinin yanı sıra hiçbir laboratuvar da rutin olarak araştırılmayan stafilokokkal beta-laktamazlar da araştırılarak yöremizdeki prevalansı hakkında ilk bilgiler elde edilmiştir. Beta-laktamaz üretimlerine göre bakteriler gruplandırılarak (stafilokoklar ayrıca metisilin direncine göre sınıflandırılıp) çeşitli antibiyotiklere direnç profilleri de araştırılmıştır.

Sonuçta, Gram-olumsuz çomaklar içerisinde *Pseudomonas spp*; stafilokoklarda ise MRSA suşlarının en sık beta-laktamaz üreten bakteriler olduğu görülmüştür. Çalışmamızdan elde ettiğimiz diğer sonuçları özetleyecek olursak:

1. Yöremizde çeşitli enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen Gram-olumsuz çomaklarda (*Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp* ve *E.coli*) ve koagülaz olumlu ve olumsuz stafilokoklarda (MRSA, MRKNS, MSSA ve MSKNS) beta-laktamaz üretiminin önemli boyutlarda olduğu görülmüştür.
2. Beta-laktamaz üreten bakteri suşlarının çok büyük bir çoğunluğunun klinik kaynaklı oluşu, hastane kaynaklı enfeksiyonlara dikkat edilmesi gerektiği konusunda önemli bir gösterge olarak değerlendirilmiştir. Beta-laktamaz üreten bakteri suşlarının sıklıkla izole edildiği klinik örnekler (idrar, yara, kan) bu değerlendirmeyi destekleyen bir bulgu olarak nitelenmiştir.
3. Çalışmamızda vankomisin ve teikoplanine dirençli stafilokok suşunun saptanmamış olması yöremiz için sevindirici bir sonuç olmuştur. Ancak gerek Gram-olumsuz bakterilerde gerekse stafilokoklarda çeşitli antibiyotik gruplarına karşı giderek artan bir direncin varlığı dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
4. GSBL varlığı tespit edilen Gram-olumsuz bakterilerin tamamı dikkate alındığında en etkili antibiyotikler sırasıyla imipenem, meropenem, piperasilin-

tazobaktam, netilmisin, amikasin ve sefaperazon-sulbaktam olmuştur. Yukarıdaki antibiyotiklere göre sırayla oflaksain, siprofloksasin, gentamisin, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sulfametaksazol ve amoksisilin-klavulanata düşük duyarlılık oranları elde edilmiştir. İBL olumlu bakterilerde imipenem, meropenem, netilmisin, amikasin, siprofloksasin ve ofloksasin en etkili antimikrobikler olarak bulunmuştur. Beta-laktamaz varlığından etkilenmeyen netilmisin, amikasin, siprofloksasin ve ofloksasinin özellikle hayati tehlike oluşturmayan Gram-olumsuz bakteri enfeksiyonlarında karbapenemlere alternatif olabileceğini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.

5. Stafiloklarda ise nitrosefin olumlu MRSA suşları için sırasıyla netilmisin, amikasin, klindamisin ve gentamisin; MRKNS suşları için netilmisin, amikasin, SXT ve klindamisin; MSSA suşları için ampisilin-sulbaktam, gentamisin ofloksasin, sefazolin, eritromisin ve tetrasiklin; MSKNS suşları için ampisilin-sulbaktam, sefazolin, klindamisin, netilmisin, siprofloksasin ve SXT diğer antibiyotiklere göre daha etkili bulunmuştur. Stafilokok enfeksiyonu düşünüldüğünde etkenin beta-laktamaz üreten ve metisiline de dirençli bir suş olma olasılığı dikkate alınmalıdır. Elde ettiğimiz invitro duyarlılık oranlarına göre netilmisin ve amikasine duyarlı bakterilerin oranı her ne kadar yüksek bulunsa da yüksek düzeydeki gentamisin direncinden dolayı bu antibiyotiklerin klinik etkinliklerinin sınırlı olabileceği de dikkate alınarak ampirik tedavi amacıyla glikopeptidlerin kullanılmadığı durumlarda klindamisinin ve SXT'nin tercih edilebilecek antibiyotikler arasında yer aldığı akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların tanısı ve antibiyotiklere direnç profillerinin ortaya konulması hastalığın kesin tanısında ve tedavisinde önemlidir. Çağdaş tıbbın en önemli buluşlarından biri olan antibiyotiklerin günümüzde bile doğru kullanılmaması dirençli suşların toplumda yayılmasına ve tedavi seçeneklerinin sınırlandırılmasına neden olmaktadır. Şunu belirtmekte yarar var ki; enfeksiyona neden olan bakteriyel etkenlerin duyarlı olduğu bilinen en uygun antibiyotik ya da antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. Eğer etkenin antibiyotik duyarlılığı bilinmiyorsa daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları dikkate alınarak ampirik tedavi uygulanabilir. Bu bağlamda, yaptığımız bu epidemiyolojik invitro çalışmanın klinisyene özellikle laboratuvar olanaklarının sınırlı olduğu yerleşim bölgelerinde yararlı olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria. New challenges for new drugs. Clin Infect Dis 1992; 14:1089-1099.
2. Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria, diversity and impact on selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001;32:1085-1089.
3. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. Pharmaceutical Research 2001; 18:1391-1399.
4. Livermore DM. β - lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microb Rev 1995; 8:557-584.
5. Gülay Z. İndüklenebilir beta-laktamazlar; özellikleri, epidemiyolojisi ve klinik önemi. "İçinde": Ulusoy S (yazar). Beta-laktamazlar ve Klinik Önemi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005; 45-69.
6. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents, epidemiology molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:293-319.
7. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended- spectrum beta lactamases. Eur J Clin Microbial Infect Dis 1994; 13 (Suppl 1): 17-29.
8. Livormore DM, Williams JD. Beta lactams: Mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine Fourth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 502-578.
9. Palissa H, von Dohren H, Kleinkauf H, Ting HH, Baldwin JE. Beta-lactam biosynthesis in a gram-negative eubacterium: purification and characterization of isopenicillin N synthase from Flavobacterium sp. strain SC 12.154. J Bacteriol. 1989; 171: 5720-5728.
10. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. Semin Pediatr Infect Dis. 2004;15: 52-57.
11. Bennett J, St Geme JW 3rd. Bacterial resistance and antibiotic use in the emergency department. Pediatr Clin North Am. 1999; 46: 1125-1143.
12. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. Am J Infect Control 1997; 25: 51-64.
13. Çolak D. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları. "İçinde" Ustaçelebi Ş (yazar). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi. 1999: 81-89.

14. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M (yazarlar). Asya Mikrobiyoloji. İzmir, Asya Tıp Kitabevi, 2005: 1-59.
15. Brooks GF, Butel JS, Morse SA (eds). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. New York: Mc Graw Hill, 2001:63-144.
16. Gülay Z: Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. ANKEM Derg 2003; 17: 192-204
17. Chambers HF. Penicillins. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2000: 261-274.
18. Jawetz E. Penicillins and cephalosporins. Katzung BG (ed). Basic and Clinical Pharmacology. California: Appleton and Lange, 1987: 516.
19. Ulusoy S. Antibiyotikler. "İçinde" Ekim N, Uçan ES (yazarlar). Solunum Sistemi Enfeksiyonları. Ankara: Toraks Kitapları, 2002: 125.
20. De Cueto M, Hernandez JR, Lopez-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24: 613-616.
21. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29: 62-65.
22. Töreci K. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 15-30.
23. Baddour MM, Abuelkheir MM, Fatani AJ. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006; 5: 30.
24. Angel Rubio M, Barrado P, Carlos Espinosa J, Jimenez A, Lobato MF. The *pur6* gene of the puromycin biosynthetic gene cluster from *Streptomyces alboniger* encodes a tyrosinyl-aminonucleoside synthetase. FEBS Lett. 2004;577: 371-375.
25. Akbulut A. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 381-392.
26. Ulusoy S. Kinolonlar. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 407-415.

27. Szabo A, Velosy GA, Korfinyi L. Interference of complex forming drugs with the measurement of potassium Ion concentration in blood serum. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1980; 301: 190.
28. Ertuğrul MB, Gültekin B, Uyar G, Öncü S, Sakarya S. Amfoterisin-B'ye dirençli *C.krusei*'de kaspofungin kullanımı çözüm olabilir mi? Olgu eşliğinde tartışma. *ANKEM Derg* 2006; 20: 31-33.
29. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM. *Medical Microbiology*. Çeviri: Küçüker MA, Tümbay E, Anğ Ö. Tıbbi Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 8. Baskı, 1997: 285.
30. Tenover FC, Hugles JM. The challenges of emerging infectious diseases development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300-304.
31. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050-1055.
32. Gülay Z. Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal İlaçlara Direnç. "İçinde" Ustaçelebi Ş (yazar). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 91-108.
33. Tanır G, Göl N. Antibiyotik Direnci. *Klinik Derg* 1999;12: 47-54.
34. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA (eds). *Medical Microbiology*. East Norwalk CT: Appleton & Lange, 1995:137-167.
35. Yüce A. Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klinik Derg* 14, 2001; 41-46.
36. Eliopoulos GM. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow N (eds). *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 280-286.
37. Durupınar B. Antibiyotiklere dirençte yeni eğilimler. *Klinik Derg* 2001; 14: 47-56.
38. Barry MF. Rifamycins. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennet's. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2000: 349-361.
39. Gür D. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. "İçinde" Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (yazarlar). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 31-41.
40. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61:2200-2223.
41. Özsoy MF, Öncül O, Yıdırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora* 2001; 6 (ek 1):3-23.

42. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289: 321-331.
43. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1211–1233.
44. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of Bacterial Resistance. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth edition, Philadelphia: Churchill Livingstone Inc, 2000: 236-253.
45. Bush K, Jacoby G. Nomenclature of TEM beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 1-3.
46. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 14th Informational Supplement M100-S14; Villanova, Pa, 2004.
47. Berger-Bachi B, Rohrer S. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch Microbiol* 2002;178:165-171.
48. Hackbarth CJ, Kocagöz T, Kocagöz S, Chambers HF. Point mutations in *Staphylococcus aureus* PBP2 gene affect penicillin-binding kinetics and are associated with resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:103-106.
49. Carbon C. MRSA and MRSE, is there an answer. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (Supp13):17-22.
50. Henze UU, Berger-Bachi B. Penicillin-binding protein 4 overproduction increases beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 2121-2125.
51. Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (Suppl 1): 100-106.
52. Stürenburg E, Mack D. Extended Spectrum Beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-295.
53. Bradford PA. Extended-spectrum Beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
54. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler Class A extended -spectrum B-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2385-2392.

55. Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:309-318.
56. Sirot D. Extended-spectrum plasmid- mediated beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 19-34.
57. Akova M. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. "İçinde" Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (yazarlar). Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 85-94.
58. Ishii Y, Ohno A Taguchi H. Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolysing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39; 2269-2275.
59. Gür D. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL). "İçinde" Ulusoy S (yazar). Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 70-88.
60. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA 10 (PSE-2) Beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1637-1644.
61. Nicolas-Chanoine MH. İnhibitör resistant Beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 1-3.
62. Sirot D, Recule C, Chaibi EB. A Complex mutant of TEM-1 beta lactamases with mutations encountered in both IRT-4 extended spectrum TEM-15 beta-lactamase produced by an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1322-1325.
63. Prinarakis EE, Miriagou V, Tzelepi E, Gazouli M, Tzouveleakis LS. Emergence of an inhibitör- resistance beta-lactamase (SHV-10) derived from an SHV-5 variant. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:338-840.
64. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 223-232.
65. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R, Nicolas MH. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolysing beta-lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 939-946.
66. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697-1704.

67. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactams (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and- methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2200-2209.
68. Gülay Z. İndüklenebilir Beta Laktamazlar. "İçinde" Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (yazarlar). Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 95-109.
69. Bilgehan H. *Enterobacteriaceae*. "İçinde" Bilgehan H (yazar). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları, 2002 :425-454.
70. Bilgehan H. Fermantasyon Yapmayan Gram Olumsuz Bakteriler. "İçinde" Bilgehan H (yazar). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları, 2002: 465-474.
71. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. "İçinde" Bilgehan H (yazar). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. İzmir: Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları, 2002: 495-523.
72. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standardads for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS approved Standard M2-A8. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2003.
73. Jarliler V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1998; 10: 867-878.
74. Akata F. Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz tipleri ve antibiyogramdan beta-laktamaz tipini tayin etmede kullanılabilecek yöntemler. İnfek Derg 1997; 303-309.
75. Isenberg HD. β -lactamase test for gram negative bacill. In: Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington, DC; American Society for Microbiology 1992; 5-7.
76. Çakır N. Rasyonel olmayan antibiyotik kullanımının ekonomik sonuçları. Klimik Derg, 2001;14: 35-40.
77. Tunger A, Hilmioğlu S, Dibek MA, Çavuşoğlu C, Aktaş L, Özkan F, Özinel MA. Hastane enfeksiyonu etkeni Olarak Soyutlanan K.pneumoniae ve E.coli kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. İnfek Derg 1998; 12: 165-168.
78. Gür D. Beta-laktamazlar. Flora 1997; 3 (Ek 1): 1-16.

79. Alıcı O, Açıkgöz ZC, Göçer S, Gamberzade S, Karahocagil MK. Short communication: prevalence of extended spectrum beta-lactamases in gram negative rods: data of 2001-2004 period. Mikrobiyol Bul. 2006; 40: 355-361.
80. Saraçlı MA, Başustaoğlu A, Aydoğan H, Küçükkaraaslan A, Özyurt M. GATA Hastanesinde izole edilen E.coli ve Klebsiella suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) pozitifliği. İnfek Derg 2001; 15: 87-91.
81. Buluç M, Güral Y, Bal Ç. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Oranları 2000-2002. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003; 33: 31-34.
82. Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çomak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. İnfek Derg 1999; 13: 515-520
83. Tünger Ö, Arısoy AS, Özbakkaloğlu B, Gazi H. Nazokomiyal Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması. Flora 2001; 68: 37-41.
84. Akata F, Oktun M, Teker B, Karabay O, Öğütlü A, Tuğrul M, Dünder V. Nazokomiyal Gram-negatif bakterilerle genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. İnfek Derg 1997;11: 255-259.
85. Şahin İ, Kaya D, Öksüz Ş, Okay A, Şencan İ, Elif Öztürk E. Klinik örneklerden izole edilen gram-negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. İnfek Derg 2003; 17: 45-48.
86. Livermore DM: The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Invest Drugs 2002;3: 218-224.
87. Öztop Y, Şanlıdağ T, Saygı G. Pseudomonas Aeruginosa suşlarından indüklenebilir Beta-laktamazların Belirlenmesinde iki Farklı İndükleyici Ajanın Etkinliğinin Karşılaştırılması. İnfek Derg 1998; 12:169-172.
88. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane kaynaklı gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz. İnfeksiyon Derg 2000; 16: 175-178.
89. Görgün S, Ertek M, Yazgı H, Çelebi S, Kayhan CB. Nazokomiyal infeksiyonlu olgulardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı. İnfek Derg 2000; 14: 379-382.
90. Palabıyıkçıoğlu İ, Bengisun S. Hastanede yatan hastalardan izole edilen Gram negatif çomaklarda seftazidim ve sefepimin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması

- ve indüklenebilir β -laktamazların araştırılması Türk Mikrobiyol Cem Derg 1999; 29; 158-161.
91. Ünal S. Staphylococcus aureus: Direnç Mekanizmaları. "İçinde" Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (yazarlar). Önemli ve Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 23-38.
 92. Li XF, Fan XJ, Guo XJ, Feng P, Lu XJ, Gao YY, Xiong YL, Yu RJ, Ding X . A study on the mechanism of drug resistance in Staphylococcus aureus. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2006; 37: 365-368.
 93. Yamasaki K, Nishio H, Komatsu M, Satoh K, Yamashita T, Washidu R, Shimakawa K, Kinoshita S, Ura T, Aihara M. Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase types among clinical isolates during January and February 2000 in the Kinki area of Japan. Jpn J Antibiot 2002;55 (Suppl A): 65-78.
 94. Zwolska Z, Jezierska-Anczukow A, Filczak K, Basta M, Dworzynski A, Rogala-Zawada D, Samet A. [A Polish multicenter survey of antimicrobial susceptibility and prevalence of beta-lactamase production among bacterial pathogens isolated from hospitalized and ambulatory patients]. Pol Merkur Lekarski. 1998; 4: 241-246.
 95. Yıldız Ü, Durmaz G, Us T, Akgün Y. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan enterik bakterilerin meropenem, imipenem, sefadizim ve sefepim duyarlılıkları. İnfek Derg 2000; 14: 373-377.
 96. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter suşlarının karbopenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004; 18: 145-148.
 97. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S. Değişik klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2002; 16; 1-3.
 98. Kizirgil A, Demirdağ K, Özden M, Kerküklü F, Önal S, Toraman ZA. Pseudomonas Aeruginosa ve Acinetobacter suşlarına karşı meropenemin in vitro etkinliğinin araştırılması. İnfek Derg 2002; 16: 59-61.
 99. Pancoast SJ: Aminoglycoside antibiotics in clinical use, Med Clin North Am 1988; 72: 581.
 100. Ertek M, Yazgı H, Özkurt Z, Uyanık MH, Aktaş O. Hastane izolatlarında aminoglikozit direnci. ANKEM Derg 2003; 17: 400-404.

101. Baysallar M, Küçükkaraaslan A, Aydoğan H, Başustaoğlu A. Çeşitli örneklerden izole edilen gram-negatif bakterilerde izepamisin ve diğer aminoglikozitlere direnç. *İnfek Derg* 2003;17: 49-53.
102. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Ökesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Derg* 2002; 6: 92-97.
103. Nas Y, Esen Ş, Sünbül M, Saniç A, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Seftazidime dirençli Enterobacteriaceae ve Pseudomonas suşlarına kinolonların in vitro etkisinin belirlenmesi. *Klinik Derg* 1998;11: 24-25.
104. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z. Nozokomiyal Acinetobacter izolatlarında antibiyotik direnci. *Hastane Enfeksiyonları Derg* 2002; 6: 19-23.
105. Karşıgil T, Balcı İ. Nozokomiyal Acinetobacter izolatlarında antibiyotik direnci. *İnfek Derg* 2000; 14: 511-514.
106. Palabıyıkçıoğlu İ, Bengisun S. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal Acinetobacter baumannii suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1999; 3: 107-110.
107. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Toraman ZA. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. *İnfek Derg* 2005; 1: 111-114.
108. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Özgenç O. İdrar örneklerinden soyutlanan gram-olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *İnfek Derg* 2001;15 : 249-253.
109. Akan ÖA. Acinetobacter baumannii izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 241-246.
110. Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen acinetobacter suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2001;15 : 265-267.
111. Douglas R, Wong DH, Shimodo KJ, Mulligan ME, Wilson SE. Nasal colonization with methicillin-resistant S.aureus on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg* 1994; 78: 644
112. Gürdoğan K, Arman D, Aktaş F, Dizbay M. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz-negatif stafilokokların antibiyotiklere direnç durumları. *Klinik Derg*. 1999;12: 73-75.
113. Değerli K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Sezgin C, Kurutepe S. Klinik örneklerden soyutlanan Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2000; 14: 87-90.

114. Diler M, Kocabeyoğlu Ö. Değişik kaynaklardan izole edilen 1200 stafilokok suşunun türlere ve metisilin direncine göre dağılımı ile beta-laktam dışı bazı antibiyotiklere duyarlılık oranları. *Klinik Derg* 1998; 11: 112-115.
115. Baysal B, Tuncer İ, Erayman B, Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfek Derg* 2003; 17: 27-30.
116. Altun B, Kocagöz S, Haşcelik G, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Çeşitli hastanelerde izole edilen stafilokok suşlarının fusidik asit ve sık kullanılan diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 8-11.
117. Arıbaş ET, Özcan M, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen stafilokokların antibiyotik direnç oranları. *İnfek Derg* 2001; 15: 73-77.
118. Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Dibek MA, Afşar İ, Tümbay E. Kan S *Staphylococcus aureus* kökenlerinin in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfek Derg* 1999; 13: 497-500.
119. Arıdoğan A, Atasever L, Bal Ç. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere dirençleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 20-23.
120. Gündüz T, Mumcuoğlu İ. Çeşitli infeksiyon etkeni olan metisiline dirençli stafilokok suşlarına karşı florokinolonların in-vitro etkinliği. *ANKEM Derg* 2003; 17: 422-424.
121. Elçi S, Gül K, Özel F, Suay A, Mete Ö. Koagülaz-negatif stafilokoklarda makro ve mikro yöntemle "slime" oluşumunun saptanması ve antibiyotik direncinin araştırılması. *İnfek Derg* 1996; 10: 203-206.
122. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz A, Nazlıcan Ö. Stafilokok suşlarının fusidik asit ve çeşitli antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2004; 18: 105-108.
123. Yorgancıgil B, Demirci M, Demir İ, Arda M. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* kökenlerinin değişik antibiyotiklere dirençleri. *İnfek Derg* 1999;13 :501-503.
124. Küçükateş E, Kocazeybek B, Karayel EN, Ayyıldız A, Ordu A, Gülsoy Ö. Stafilokok suşlarının kinolonlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 16-18.
125. Ercis S, Ergin A, Haşcelik G. Metisilin dirençli ve duyarlı stafilokoklarda trimetoprim-sulfametaksazol duyarlılığının değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2001; 15 : 485-488.
126. Gündeş SG, Karadenizli A, Willke A. Hastane İnfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *staphylococcus aureus* suşlarında çoğul antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *İnfek Derg* 2001; 15: 303-306.

127. Al FD, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan Örneklerinden soyutlanan stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg 2005; 19 :14-16.
128. Altıparlak Ü, Uslu H, Kireççi E, Aktaş F. Klinik örneklerden izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2002; 16 : 69-72.
129. Öğünç D, Vural T, Çolak D, Gültekin M, Mutlu G. Klinik örneklerden izole edilen metisilin'e dirençli koagulaz-negatif stafilocok suşlarının antibiyotiklere direnç özellikleri. İnfek Derg 1998; 12: 157-160.
130. Somer A, Yalçın I, Öngen B, Sarıbeyoğlu E, Salman N, Gürler N. Pediyatrik infeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalardan izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antimikrobiklere direnç durumları. İnfek Derg 2000; 14: 369-372.