



T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİSTİK FİBROZLU HASTALARIN SOLUNUM YOLU  
ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Müzeyyen Selin (BÜDEYRİ) SAYIN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yasemin ZER

Gaziantep  
2018



T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KİSTİK FİBROZLU HASTALARIN SOLUNUM YOLU  
ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Müzeyyen Selin (BÜDEYRİ) SAYIN  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yasemin ZER

Gaziantep  
2018

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KİSTİK FİBROZLU HASTALARIN SOLUNUM YOLU**  
**ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Müzeyyen Selin (BÜDEYRİ) SAYIN**

Tez Savunma Tarihi: 03.07.2018

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

**Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Yasemin ZER**

**Tez Danışmanı**

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

**İmzası**

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

Prof. Dr. Yasemin ZER

Dr. Öğr. Üyesi Hadiye DEMİRBAKAN

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

03.07.2018

Müzeyyen Selin (BÜDEYRİ) SAYIN



## TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince desteğini ve yardımını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin ZER'e, klinik verilerin sağlanmasında her daim başvurduğumuz Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi saygıdeğer Prof. Dr. Özlem KESKİN'e ve Uzm. Dr. Sevgi BİLGİÇ ELTAN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL, Prof. Dr. Fahriye EKŞİ ve Dr. Öğr. Üyesi Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN'e teşekkürü bir borç bilirim. Yine bu çalışma sırasında benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve hayatımın her evresinde yanımda olan, bana inanan ve güvenen, kısacası her başarımın ardındaki temel dinamik olan sevgili ailem Ahmet, Beyhan ve Gamze BÜDEYRİ'ye minnetlerimi sunarım. Yine dostluklarının yanında, çalışmanın çeşitli safhalarında teknik desteklerini de benden esirgemeyen, Işıl ÇELİKTÜRK, Hüseyin FEHİMLİ ve Mustafa IŞIK'a, ayrıca Esra KIRKGÖZ'e, teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmanın başlamasında en önemli amil olan, cesaretlendiren ve başından sonuna emeklerini esirgemeyen sevgili eşim Murat SAYIN'a candan teşekkür ederim.

20.06.2018

Müzeyyen Selin (BÜDEYRİ) SAYIN

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                                             | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                          | ii  |
| KISALTMALAR ve SİMGELER .....                                                              | iv  |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                                     | v   |
| TABLolar LİSTESİ .....                                                                     | vi  |
| RESİMLER LİSTESİ .....                                                                     | vii |
| ÖZET .....                                                                                 | 1   |
| ABSTRACT .....                                                                             | 2   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                      | 3   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                    | 5   |
| 2.1. Kistik Fibrozis'in Tanımı .....                                                       | 5   |
| 2.2. Kistik Fibrozis Hastalığının Tarihçesi .....                                          | 5   |
| 2.3. Kistik Fibrozis Hastalığının Genetiği .....                                           | 6   |
| 2.4. Kistik Fibrozis Hastalığının Patogenezi .....                                         | 10  |
| 2.4.1. Kistik Fibrozis Hastalarında Sık Rastlanan Solunum Yolu Bakteriyel Patojenler ..... | 12  |
| 2.4.1.1. Stafilokoklar .....                                                               | 12  |
| 2.4.1.1.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....                                              | 15  |
| 2.4.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....                                               | 26  |
| 2.4.1.3. <i>Haemophilus influenzae</i> .....                                               | 31  |
| 2.4.1.4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....                                         | 33  |
| 2.4.1.5. <i>Acinetobacter</i> .....                                                        | 33  |
| 2.4.1.5. <i>Enterobacteriaceae</i> .....                                                   | 33  |
| 2.5. Kistik Fibrozis Hastalığının Tanı Metotları .....                                     | 34  |
| 2.5.1. Ter Testi .....                                                                     | 34  |
| 2.5.2. Mutasyon analizi .....                                                              | 34  |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.4. Yeni doğan taramaları.....                                      | 35 |
| 2.6. Klinik Bulgular .....                                             | 36 |
| 2.7. Kistik Fibrozis Hastalığının Prognozu.....                        | 37 |
| 2.8. Kistik Fibrozis Hastalığının Epidemiyolojisi .....                | 38 |
| 2.9. Kistik Fibrozis Hastalığının Tedavisi.....                        | 38 |
| 2.9.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi .....                                | 38 |
| 3. MATERYAL ve METOD .....                                             | 40 |
| 3.1. Hasta Grubunun Belirlenmesi .....                                 | 40 |
| 3.2. Kistik fibrozis tanısı.....                                       | 40 |
| 3.3. Bakteriyolojik kültür için örneklerin alınması ve taşınması ..... | 41 |
| 3.4. Kültür için kullanılan besiyerleri .....                          | 41 |
| 3.5. Bakterilerin Tanımlanması.....                                    | 42 |
| 3.5.1. Konvansiyonel yöntemler .....                                   | 43 |
| 3.5.2. Otomatize yöntem .....                                          | 43 |
| 3.6. Antibiyotik duyarlılık testi.....                                 | 44 |
| 3.7. İstatistik değerlendirme .....                                    | 45 |
| 4. BULGULAR.....                                                       | 46 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                       | 59 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....                                             | 68 |
| KAYNAKLAR .....                                                        | 69 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                         | 79 |
| 8. EKLER .....                                                         | 80 |
| 8.1.Ek 1.Etik Kurul Onayı .....                                        | 81 |
| 8.2. Ek 2. Posterin Yayınlanma Onayı.....                              | 83 |

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|         |                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------|
| KF      | : Kistik Fibrozis                                                      |
| Cl      | : Klor                                                                 |
| KOAH    | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                                  |
| Na      | : Sodyum                                                               |
| KFTR    | : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör                               |
| cAMP    | : Siklik Adenozin Monofosfat                                           |
| ATP     | : Adenozin tri-fosfat                                                  |
| NBD     | : Nükleotit Bağlanma Bölgesi                                           |
| ABC     | : ATP-Binding Cassette                                                 |
| GİS     | : Gastrointestinal Sistem                                              |
| SpA     | : Stafilokokkal protein-A                                              |
| MSCRAMM | : Microbial Surface Component Reacting with Adherence Matrix Molecules |
| MRSA    | : Metisiline Dirençli <i>S.aures</i>                                   |
| ET-A    | : Eksfoliatif Toksin A                                                 |
| ET-B    | : Eksfoliatif Toksin B                                                 |
| TSİ     | : Triple Sugar Iron Agar                                               |
| BOS     | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                |
| PRP     | : Poliribozil Ribitol Fosfat                                           |
| ALA     | : Aminolevulinik Asit                                                  |
| IRT     | : İmmünreaktif Tripsinojen                                             |
| KKV     | : Küçük Koloni Varyantı                                                |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Kistik fibrozis geni ve gen ürünü .....        | 7  |
| Şekil 2.2. Kistik fibrozis geni ve gen ürünü .....        | 8  |
| Şekil 2.3. KFTR proteinin yapısının şematik görünümü..... | 10 |
| Şekil 2.4. <i>S. aureus</i> 'un antijenik yapısı .....    | 15 |
| Şekil 3.1. Kistik fibrozis tanı kriterleri .....          | 40 |
| Şekil 3.2.Kütle spektrometre çalışma prensibi .....       | 44 |



## TABLÖLER LİSTESİ

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> İnsanda bulunan stafilocok türleri .....                                              | 13 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Stafilocok türlerinin belirlenmesinde kullanılan testler.....                         | 14 |
| <b>Tablo 2.3.</b> <i>S.aureussu</i> şları ve etkiledikleri eritrosit tipleri .....                      | 18 |
| <b>Tablo 2.4.</b> <i>Pseudomonas</i> ve yakın bakterilerin rRNA homoloji grupları .....                 | 26 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Kistik fibrozis hastalarının demografik özellikleri .....                             | 46 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Kistik Fibrozis hastalarının gruplara göre cinsiyet açısından karşılaştırılması ..... | 46 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Kistik fibrozis hastalarının yaş ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması .... | 47 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Örneklerde saptanan mikroorganizmaların dağılımı .....                                | 48 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Grup I’de saptanan bulgular .....                                                     | 49 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Grup II’de saptanan bulgular .....                                                    | 49 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Bakteri türleri açısından grupların karşılaştırılması.....                            | 51 |
| <b>Tablo 4. 8.</b> <i>Staphylococcus aureus</i> antibiyogram sonucu .....                               | 56 |
| <b>Tablo 4.9.</b> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> antibiyogram sonucu.....                                | 56 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Enterik bakterilerin antibiyotik direnç oranları .....                               | 57 |

## RESİMLER LİSTESİ

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 4.1</b> Mukoid <i>P. aeruginosa</i> kanlı agar görüntüsü.....            | 52 |
| <b>Resim 4.2</b> Mukoid <i>P. aeruginosa</i> EMB agar görüntüsü .....             | 52 |
| <b>Resim 4.3</b> Küçük koloni varyantlı <i>S. aureus</i> örnekteki görüntüsü..... | 53 |
| <b>Resim 4.4</b> Küçük koloni varyantlı <i>S. aureus</i> pasaj görüntüsü.....     | 53 |
| <b>Resim 4.5</b> Kanlı agarda <i>P. aeruginosa</i> 'nın tipik görüntüsü .....     | 54 |
| <b>Resim 4.6</b> Tipik görünümlü <i>S. aureus</i> kolonisi.....                   | 55 |
| <b>Resim 4.7</b> <i>P. aeruginosa</i> antibiyogram görüntüsü .....                | 58 |



## ÖZET

### **Kistik Fibrozlu Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole edilen Mikroorganizmaların Değerlendirilmesi**

Müzeyyen Selin BÜDEYRİ SAYIN

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin ZER

84 sayfa, Temmuz 2018

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren genetik hastalıktır, sıklığının 2.500 canlı doğumda bir olduğu bilinmektedir. Türkiye’de yapılan az sayıdaki çalışmada insidansın 1/3000 olduğu ifade edilmekle birlikte, akraba evliliğinin sık olduğu dikkate alınırsa bu oranın daha yüksek olabileceğitaahmin edilmektedir. Geçen yüzyılın başlarında, “ilk yıl içinde ölümcül seyreden bir çocukluk hastalığı” olarak tanımlanırken, hastalıkla ilgili bilgilerin artması ile birlikte hastaların yaşam süresinde belirgin uzama sağlanmış ve erişkinleri de ilgilendiren bir hastalık haline geldiği görülmüştür. KF hastalarında başlıca mortalite nedeni sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıdır. Mukozal genetik defekt, çeşitli mikroorganizmaların önce üst solunum yolu, daha sonrada alt solunum yoluna kolonizasyonuna neden olur. Bu çalışma KF’li hastalarda solunum yolu patojenlerinin saptanması ve bu bakterilerde gözlenen fenotipik değişikliklerin irdelenmesi amacı ile yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik İmmünoloji Polikliniğine Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında gelen, takip altında olan ve yeni tanı alarak takip edilmeye başlanan KF hastalarından rutin olarak alınan solunum yolu örnekleri değerlendirildi. Çalışmada 123 hastaya ait 500 solunum yolu örneği (boğaz veya balgam) alındı. Alınan örneklerin 282’sinde (% 56.4) normal boğaz florası saptandı. 218 (% 43.6)’inde en az bir patojen mikroorganizma (232 farklı bakteri) izole edildi. En sık izole edilen mikroorganizmalar; *S. aureus* (96 izolat, % 18.3) *P. aeruginosa* (62 izolat, % 11.8) olarak bulundu. İzole edilen bakterilerden 16 *S. aureus* ve 24 *P.aeruginosa*’da fenotipik farklılık saptandı (*Staphylococcus*’da küçük koloni varyantı, *Pseudomonas*’da mukoid koloni). Fenotipik farklılık saptanan tüm izolatların saptandığı hastaların en az 2 yıl önce tanı almış hastalar olduğu görüldü. KF hastalarında hastalık süresi uzadıkça solunum yoluna kolonize olan bakterilerde immün sistemi yanıltan, yada immün sistemden kaçmasını sağlayan fenotipik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin saptanması kolonizasyondan koruyucu medikal yaklaşımların oluşturulabilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik fibrozis, solunum yolu enfeksiyonu, *P.aeruginosa*, *S.aureus*

## ABSTRACT

### **The Consideration Of The Microorganisms Isolated From Respiratory Tract Samples Of The Patients With Cystic Fibrosis**

Müzeyyen Selin BÜDEYRİ SAYIN

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Yasemin ZER

84 pages, July 2018

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disorder of autosomal recessive transmission in the white race, with a frequency of 2,500 live births. In the few incidence studies conducted in Turkey are expressed as 1/3000 and, if this ratio is considered to be favorites of consanguinity is estimated to be higher. At the beginning of the last century, it was identified as “a childhood illness in the first year”, and with the increase in knowledge about the disease, the life of the patients has been prolonged and the disease has become a disease of concern to adults. The main cause of mortality in patients with cystic fibrosis is recurrent pulmonary infections. Mucosal genetic defect causes colonization of various microorganisms first in the upper respiratory tract, then in the lower respiratory tract. This study was carried out with the aim of identifying respiratory tract pathogens detected in patients with cystic fibrosis and examining the phenotypic changes observed in these bacteria. Gaziantep University Sahinbey Research and Practice Hospital Pediatric Immunology Polyclinic was evaluated between the period of May 2016 and May 2017, and the respiratory tract samples routinely taken from cystic fibrosis patients who were under follow-up and started to follow up with new diagnosis were evaluated. In the study, 500 respiratory tract samples (throat or sputum) from 123 patients were taken. In 282 (56.4 %) of the samples, normal throat flora was detected. At least one pathogenic microorganism (232 different bacteria) was isolated at 218 (43.6 %). The most frequently isolated microorganisms are; *S. aureus* (96 isolates, % 18.3) and *P. aeruginosa* (62 isolates, % 11.8). Phenotypic differences were observed in 16 *S. aureus* and 24 *P. aeruginosa* isolated bacteria (small colony variant in *Staphylococcus*, mucoid colony in *Pseudomonas*). All isolates with phenotypic differences were found to be diagnosed at least 2 years ago. In cystic fibrosis patients, phenotypic changes occur in bacteria that colonize respiration when the disease is prolonged, which allows the immunological system to falsely escape from the immune system. Identification of these changes is important establishing protective medical approaches from the colonization.

**Key words:** Cystic fibrosis, respiratory tract infection, *P. aeruginosa*, *S. aureus*

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), başta solunum sistemi olmak üzere üreme sistemi, gastrointestinal sistem, ter bezleri, pankreas ve karaciğer gibi birçok organı etkileyen, insanların yaşam süresini kısaltan ve kalitesini düşüren, kalıtsal bir hastalıktır (1, 2). KF, solunum yollarında yoğun sekresyonlar ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına sebep olur, bu da hastada kronik akciğer hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlara yol açar. Ayrıca diğer salgısal fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak malabsorpsiyon ve büyüme-gelişme geriliği, yağlı gaita, anemi, kronik sinüzit, biliyer siroz, diyabetes mellitus gibi birçok farklı klinik tabloya neden olabilir.

Kistik fibrozis geni 7. kromozomda olup, 1480 aminoasit kodlayan 230 kb uzunluğundadır. Genin kodladığı protein ürün, temelde epitel hücrelerin apikal yüzeyinde klor kanalı olarak görev yapar. Bu gende meydana gelecek mutasyonlar, klor transportundan sorumlu protein yapısında değişimlere, hücre membranından su ve tuz transportunda defekte yol açar. Günümüzde bu gende 1000'e yakın mutasyon bildirilmiştir. Bazı mutasyonlarda klinik seyir daha ağır, bazılarında ise hafiftir.

Kistik fibrozis'te klor transportundaki defekt, solunum yollarında, pankreasta, gastrointestinal sistemde, ter bezlerinde ve diğer ekzokrin dokulardan salgılanan sıvının içeriğinde değişikliklere yol açar. Bu değişiklik akciğerlerde visko-elastikliğin artması ve epitelyal örtü sıvısının daha tuzlu olması ile birlikte çeşitli enfeksiyon ajanlarının kolonizasyonuna neden olur. Akciğerlerde viskoz müküs, bakteriler, enflamasyon süreci bronş obstrüksiyonlarına ve zamanla kronik akciğer hastalığına neden olur.

Genetik bir hastalık olmasından dolayı tedavi protokolleri daha çok profilaktik ve semptomlara yöneliktir. Temel anlamda akciğerdeki yoğun sekresyonları temizlemek, enfeksiyonları ve pankreatik yetmezliği tedavi ederek gerekli vitamin ve besin desteğini hastaya sağlamaktır. Bu tedavilere ek olarak son yıllarda klor (Cl) kanalındaki bozukluğu düzeltten tedavilerin geliştirildiği de bilinmektedir (3). Hastalığın erken tanı ve uygun tedavisi hastaların sağkalım süresini ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır (1).

Türkiye'de 2015 yılında hayata geçirilen “yenidoğan taraması” uygulamasıyla özellikle bu hastalığın erken tanısı amaçlanmıştır. Bu yolla hasta olduğu tespit edilen yenidoğanlarda akciğer enfeksiyonlarına karşı koruyucu tedbirler daha erken alınabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri kistik fibrozis kurumunun (The Cystic Fibrosis Foundation-CFF) 2018 kayıtlarına göre, KF hastalarının ortalama yaşam süresi 1985'te 25 yaş iken 2018'de 40'a yükselmiştir (4). Türkiye'de ne sıklıkla rastlandığı ve yaşam süresi ile ilgili geniş çaplı çalışmalar yoktur.

Hastalıkla ilgili erken tanı, yeni tedavi yöntemlerinin uygulanması, daha yoğun antibiyotik tedavileri, daha iyi beslenme, gelişmiş fizik tedavi teknikleri ve özel merkezlerde izlem gibi etkenler, hastalığa sebep olan genetik bozukluğun henüz tedavi edilememiş olmasına karşın, KF hastalarının yaşam süresini ve kalite beklentisini arttırmıştır.

Kistik fibrozis hastalarında en önemli mortalite nedenlerinden olan akciğer enfeksiyonları genellikle bakterilerin kolonizasyonu ile başlar. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bu gruptaki hastalarda en sık rastlanan solunum yolu patojenleridir. Bu çalışma, pediatrik yaş grubundaki KF hastalarının solunum yolu örneklerinde hangi patojenlerin en sık kolonize-etken olduğunun saptanması ve invitro antibiyotik duyarlılıklarının araştırılarak, ampirik tedavi yaklaşımlarına katkı sağlanması amacıyla yapılmıştır. Ayrıca bakterilerin immün sistemden kaçışını sağlayan veya bakteriyel virülansla ilgili bazı fenotipik değişikliklerin (*S.aureus*'da küçük koloni varyantları, *P. aeruginosa*'da alginat üreten mukoid izolatlar) saptanması amaçlanmıştır. Aslında bu fenotipik değişime yol açan, bakteriyel genotipik değişimin saptanması, saptanan değişimlere karşı monoklonal antikor üretimi ve inhalasyon şeklinde bu hastalarda kullanımının sağlanması ile kolonizasyonun önlenmesi gibi bir hipoteze ön çalışma olması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kistik Fibrozis'in Tanımı**

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Görülme sıklığı 2000-3500 canlı doğumda birdir (3, 5, 6). Kısıtlı olmakla birlikte Türkiye'de yapılan çalışmalar, 1/3000 gibi belli bir insidans oranı vermektedir. Ancak akraba evliliğinin çok sık olduğu göz önünde bulundurulursa bu oranın daha da yüksek olduğu sanılmaktadır.

Önceki yüzyılda, "ilk yıl içerisinde ölümcül seyreden bir çocuk hastalığı" olarak tanımlanan hastalık, kendisiyle ilgili bilgilerin artması ve uygulanan tedaviler sonucunda hastaların yaşam süresinde belirgin bir uzamanın sağlanması, bu hastalığı sadece bir çocuk hastalığı olmaktan çıkarıp, erişkin hastalığı haline de getirmiştir (6).

Hastalığın başlıca klinik özellikleri incelendiğinde; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ekzokrin ve endokrin pankreas yetmezliği, terde yüksek sodyum (Na) ve klor (Cl) kaybına bağlı gelişen psödo-Bartter sendromu ile erkeklerde görülen infertilite olarak özetlenebilir (7). Beş yaşından önce tanı konulan vakalar %80'lik bir orana sahip iken; sadece %10'luk bir oranda ergenlik çağına kadar tanı konulamayan vakalar vardır. Bazı durumlarda ise 40-50 yaşına kadar tanı konulmayabilir (8, 9). KF hastalarında en sık görülen ölüm sebebi periyodik olarak görülen pulmoner enfeksiyonlardır (7).

### **2.2. Kistik Fibrozis Hastalığının Tarihçesi**

Kistik fibrozis ile ilgili ilk kayıtlara Avrupa'da 18. yüzyıl edebi metinlerinde rastlanılmaktadır. Bu kayıtlarda, alnından öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuklardan bahsedilmekte ve bu durumun onların büyülenmiş olmalarından dolayı meydana geldiği ve yakında öleceklerine delalet ettiği ifade edilmektedir. Bu ifadeler KF hastalığı ile tanı kriterlerinde yer alan tuz kaybı arasında erken dönemde bağlantı kurulduğunu göstermektedir (7).

Kistik fibrozis'in tanımı ilk olarak 1938 yılında Amerikalı Tıp Doktoru Dorothy Hansine Andersen (1901-1963) tarafından yapılmıştır (10). Andersen, bu sendromu tanımlarken sık aralıklarla beslenmelerine rağmen gelişemeyen, karınları gergin, fazla miktarda,

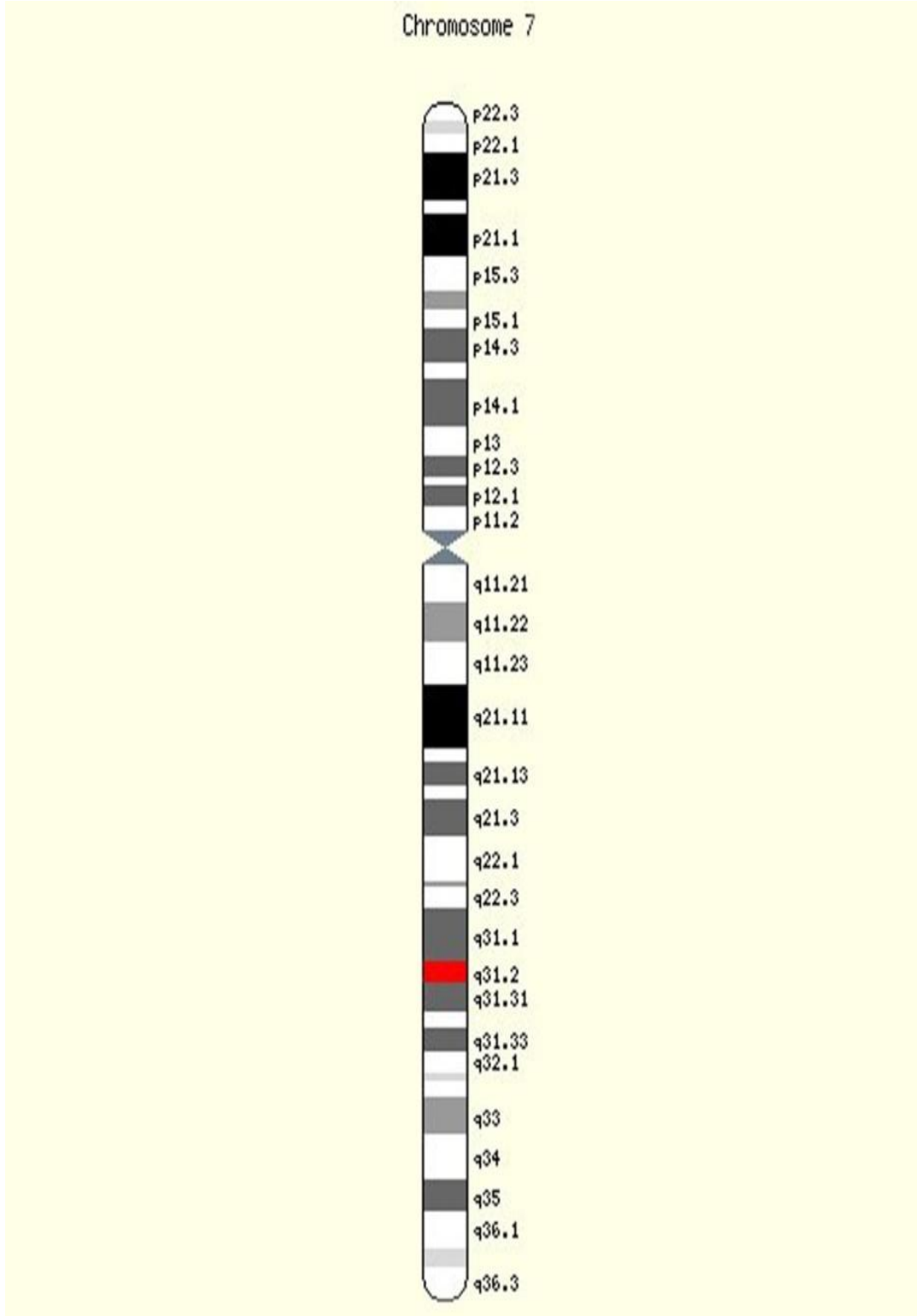
soluk renkte ve kötü kokulu dışkı çıkaran ve spesifik diyare atakları olan çocukları incelemiştir. Bu hastaların önemli bir bölümünün daha ikinci yaşlarını doldurmadan hayatlarını kaybettikleri görülmüş ve ölüm nedeni olarak da bronş ve akciğerlerde gelişen enfeksiyonlar olduğu düşünülmüştür. Daha sonra ölen çocuklara yapılan otopsilerde, çocukların ölüm nedeninin akciğer parenkimindeki enfeksiyonlar olmadığı, bunun yerine solunum yollarında rastlanan yoğun, yapışkan, yeşilimsi renkte enfekte bir maddenin solunum yollarını tıkayarak çocukların ölümüne sebep olduğu ortaya çıkmıştır (7, 11).

Andersen KF'li hastalarda beslenme bozukluğuna bağlı pankreas yetmezliği ve solunum yolu enfeksiyonlarını tespit etmiştir. Bu durum aynı zamanda KF'li hastalarda karşılaşılan temel sorunlardandır (11). Bunlar KF'li hastalarda çok fazla miktarda viskoz salgı üretilmesi ve bu salgılarda *P. aeruginosa* gibi çeşitli bakterilerin kolonizasyonuna ve tekrarlayan enfeksiyonlarına bağlı kronik akciğer hastalığı ve büyüme-gelişme geriliğidir (12, 13). 1945 yılında Farber'in (14) hastalığı "mukovisidosis" olarak isimlendirmesine karşın, 1946 yılında Andersen ve Hodges (15) KF'nin genetik bir hastalık olduğu ve bir mutasyondan kaynaklandığı görüşünü ortaya atmışlardır. 1946'da ise diSant'Agnese ve ark. (16) KF'li hastalardaki tuz kaybını gözlemlemişlerdir. Yine 1959'da Gibson ve Cook (17) ve 1967'de ise Schwachman ve Mahmoodian (18) hastalığın tanısıyla ilgili çalışmalar yürütmüşlerdir. KF tanısında pilokarpin iyontoferez yöntemi ile terde elektrolit ölçümü yapmışlardır. Quinton (19) klorür iyonlarının ter bezlerindeki etkilenmiş transportunu açıklamış; Knowles ve ark. (20) 1980'li yıllarda solunum yolu epitellerindeki iyon transport anormalliklerini tanımlamışlardır. Tsui ve ark. (21) 1985 yılında hastalıktan sorumlu olan genin 7. Kromozomun uzun kolunda yer aldığını göstermiştir. 1989 yılında da KF'de mutasyona uğrayan geni tespit ederek gen ürününü "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator" (CFTR) olarak adlandırmışlardır (22).

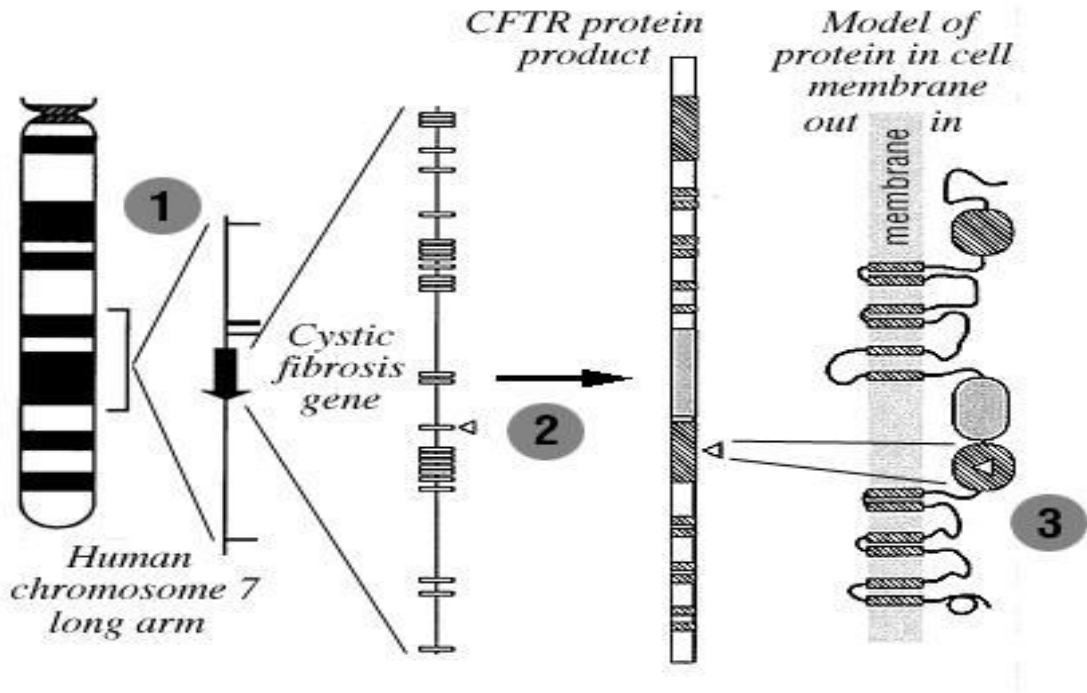
### **2.3. Kistik Fibrozis Hastalığının Genetiği**

7. kromozomun uzun kolunda (7q31.4) yer alan KFTR geninin 250000 baz çiftinden oluştuğu ve 27 ekzon içerdiği bilinmektedir. KFTR proteini ise 1480 aminoasitten oluşmaktadır ve hücre zarını boydan boya geçen oniki hidrofob parçadan oluşan bir yapıya sahiptir. KFTR proteininin bir adet siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz C ile fosforillenen ve hücre içi regülasyonu sağlayan R bölgesine sahip

olmasının yanında, iki adet ATP ile etkileştiği düşünölen nükleotit bağlayan ucu vardır (22, 23, 24) (Şekil 2.1, 2.2).



Şekil 2.1. KF geni ve gen ürünü



**Şekil 2.2.** KF geni ve gen ürünü

Yapılan çalışmaların ortaya koyduğu veriler ışığında bu güne kadar KFTR geninde 2000'den fazla genetik mutasyonun tanımlandığı görülmektedir (2, 6, 25). KFTR geninde meydana gelen mutasyonlar, oluşan defekte göre sentezlenen proteindeki yapısal ve fonksiyonel etkilere göre 6 grupta incelenir (26, 27). Araştırmacıların bu mutasyonları dört grup altında sınıflandırmasına karşın belirli KFTR mutasyonlarına bağlı olarak farklı fenotiplerin ve KFTR'nin başka iyon kanalları üzerindeki düzenleyici etkisinin anlaşılması grup sayısını altıya çıkarmıştır (11, 28). Bu gruplar şöyle sıralanabilir;

**1. Grup Mutasyonlar (Protein sentezinde bozukluk):** Bu grup mutasyonlar sonucunda KFTR geninin yapısı ağır derecede bozulmakta ve protein sentezi prematür stop kodonundan kaynaklı erken sonlanmaktadır ve kısa KFTR protein sentezlenmesi söz konusudur. Bu durumdan ötürü oluşan anormal protein apikal membrana ulaşmadan yıkılır. Buradan da anlaşıldığı gibi 1. grup mutasyona sahip olan hastaların epitel hücrelerinin apikal membranında KFTR proteinini mevcut değildir ve bu hastalar ağır fenotip özellik sergilerler.

1. grup mutasyona örnek verilecek olursa; Askenazi Yahudileri'nde görülen W1282X ile Türkiye'de üçüncü sıklık sırasında görülen G542X mutasyonu bu sınıfa girer (7, 29).

**2. Grup Mutasyonlar (Protein olgunlaştırılmasında bozukluk):** Bazı kaynaklara göre 2. grup mutasyonlar KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiğinin bozulmasına neden olmasıdır. Bazı kaynaklara göre ise protein sentezinde sıkıntı yoktur fakat sentezlendikten sonra olgunlaşma aşamasında problem ortaya çıkar. Olgunlaşmayan mutant protein, hücre yüzeyindeki yerine ulaşmadan parçalanır. Fakat plazma membranına ulaşmayı başaranlar ise stabil olmayan yapılarından dolayı daha hızlı bir şekilde parçalanmaktadırlar. Özellikle en çok rastlanan  $\Delta F508$  mutasyonu bu grupta yer almaktadır (7).

**3. Grup Mutasyonlar (KFTR düzenlenmesinde bozukluk):** 3. grup mutasyonlar klor iyon kanalının regülasyonunda bozukluk oluşmasına sebep olmaktadır. KFTR sentezlenir, işlenir ve apikal membrandaki yerine ulaşır fakat bu grup mutasyonların oluşması sonucu KFTR'nin ATP ve/veya fosforilasyona bağımlı olan düzenlenmesinde hataların ortaya çıkmasına sebep olur (7).

**4. Grup Mutasyonlar (KFTR kanal geçirgenliğinde bozukluk):** Bu mutasyonlarda protein sentezlenmesinde, işlenmesinde, proteinin hücre zarındaki yerleşiminde ve fosforilasyonunda sorun yoktur. Fakat klor iyonlarının taşınması olumsuz etkilenmiştir. Buna sebep olan da proteinin iyon iletimi bozulmasıdır. Bu mutasyonlar çoğunlukla kanalın şeklini veren amino-asitleri etkilemektedir. 4. grup mutasyonda çok görülen mutasyonlardan R117H ve R334W genelde klinik olarak hafif seyirli tabloların görülmesine sebep olurlar (7). Başka bir kaynağa göre R117H mutasyonunun ayrıca kanalın açık olduğu süreyi de azalttığı ifade edilmektedir. Bir diğer mutasyon olan A455E mutasyonu, muhtemelen daha az şiddetli bir fenotipi açıklayan bir özellik olan kısmi

**5. Grup Mutasyonlar (Aktif KFTR miktarında azalma):** Bu mutasyon sınıfı, normal protein üretiminin azalmasıyla sonuçlanır (30). 5. grup mutasyonlar, değişik mutasyonların kombinasyonları ile anormal transkriptlerin oluşmasına neden olur (7). A3272G, IVS8-5T, IVS8-7T, IVS8-9T ve D565G mutasyonları bu grup içindedir (30, 32, 33).

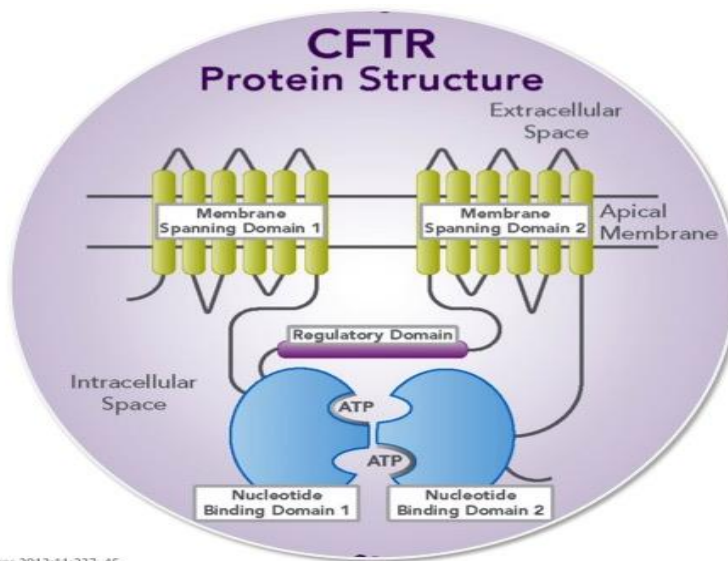
**6. Grup Mutasyonlar (KFTR'nin hücre yüzeyindeki stabilitesinde bozukluk):** İlk olarak bu mutasyonu tanımlayanlar Toronto Üniversitesi'nden Martin Haardt ve

arkadaşlarıdır. Bazı kesilmiş CFTR yapılarının biyosentetik işleme ve makroskopik klor kanal fonksiyonu normal görünmektedir, ancak olgun, kompleks-glikosile formunun biyolojik stabilitesi önemli ölçüde azalmaktadır. Q1412X mutasyonu bu gruba örnek verilebilir (28, 30, 33).

Kistik fibrozis transmembran regülatörü geninde meydana gelen mutasyonlar KF hastalığına neden olmanın yanında sperm kanalında iki taraflı konjenital eksikliğe, bronşiektaziye, alerjik bronkopulmoner aspergilloza ve kronik pankreatit gibi kistik fibrozis hastalığının kısmi olarak fenotipik özelliklerini gösteren hastalıklara da yol açabilmektedir (7).

#### 2.4. Kistik Fibrozis Hastalığının Patogenezi

Kistik fibrozis kısaca KFTR (Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör) olarak adlandırılan bir proteinin veya klor kanalının epitelyal dokuda anormal fonksiyon göstermesi, diğer bir deyişle defekti neticesinde oluşur (6, 11). Tüm vücut bölgelerindeki epitelyal hücreler KF'den etkilenebilir. Bu sebeple KFTR proteinini etkilenen bütün epitelyal hücrelerde görülür. KFTR proteininin bulunduğu hücre tiplerine; havayolu epiteli, submukozal bezler, ter bezleri, karaciğer, pankreas ve üreme organları örnek verilebilir. KFTR proteininin yapısına bakıldığında; iki transmembran bölgesi, iki nükleotit bağlanma bölgesi (NBD) ve bir düzenleyici "R"bölgesi olmak üzere toplam beş bölgeden oluştuğu görülmektedir (Şekil 2.3) (2, 8).



Şekil 2.3. KFTR proteinin yapısının şematik görünümü (34).

Epitel hücrelerde yerleşik olarak bulunan CFTR proteini, klor iyonları için kanal görevi yapmakla beraber sodyum iyonlarının kontrolünden de sorumludur ve ayrıca ATP bağlayıcı proteinler ailesinin üyesi olarak bilinmektedir (35, 36). Hastalıkta görülen fenotipik farklılıkların KFTR proteininin kanal aktivitesindeki değişikliklere bağlı olduğu bilinmektedir (11, 37, 38).

Epitelyum hücrelerinin apikal membranında bulunan KFTR proteini, epitel yüzeyine doğru Na ve Cl geçişinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. KFTR proteininin fonksiyon kaybının sonuçları, bulunduğu dokuya göre değişim göstermektedir. Ter bezlerindeki fonksiyon kaybı incelendiğinde, kistik fibrozis hastalığının tanısı için kullanılan ter testinin temelini oluşturan bir patofizyolojik mekanizmanın söz konusu olduğu görülmektedir. Ter, bilindiği üzere izotonik bir solüsyondur. Sağlıklı bireylerde oluşan ter, ter bezi kanalına doğru ilerlemekte ve Cl, KFTR aracılığıyla yeniden emilmektedir. Sodyum da kloru takip eder ve geri Emilimi sağlanır. Fakat KF’li hastalarda ter bezi kanallarında klor ve sodyumun geri Emilim mekanizması bozulduğu için oluşan ve dışarı atılan ter Cl ve Na açısından zengindir (11, 39).

Solunum yolundaki patogenezin açıklanmasında ise, akciğer yüzey epitelinin ter bezlerindeki mekanizma ile tam tersi bir mantıkla çalıştığı görülmektedir. Sağlıklı bireylerde solunum yolu epitelinde klor iyonu lümene salgılanırken sodyum iyonu yavaşça emilmektedir. Fakat kistik fibrozisli hastalarda meydana gelen mutasyonlar sonucunda klor iyonlarının lümene salgısında bozukluk meydana gelmektedir. Normalde akciğerlerde KFTR’ye bağlı olmaksızın geri Emilim yolları mevcuttur. Fakat klor geçirgenliği sodyumdan az olduğu için sodyum Emilimi daha fazla olmaktadır ve sodyum ile suyun submukozaya çekilmesi ile solunum yolu salgılarında dehidratasyon görülür. Dehidratasyona bağlı olarak sekresyon koyulaşır ve mukus tıkaçları meydana gelir. Sonuç olarak, tıkaç oluşumu ve mukosiliyer mekanizmada oluşan işlevsel bozukluk nedeni ile alt solunum yollarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Kistik fibrozis hastalığında yaşam kalitesini ve sağkalım süresini belirleyen en önemli faktörlerden biri akciğer tutulumudur. Akciğerlerde oluşan yapışkan salgılar distal solunum yollarının ve submukozal bezlerin tıkanmasına ve sonuç olarak da solunum yollarının nötrofillerden zengin, mukopürülan ve viskoz salgılarla dolmasına sebep olmaktadır. Solunum yollarının bu şekilde tıkanması kistik fibrozisin en tipik patolojik bulgusudur. Solunum yollarında meydana gelen enflamasyonun ilerlemesi sonucunda kronik bronşit, bronşiektazi ve peribronşiyal enflamasyon görülmektedir (7, 40).

Solunum yollarındaki bu katı kıvamlı yapışkan salgılara yerleşen başlıca patojenler; *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus* ve *Haemophilus influenzae* gibi patojenlerdir ve kolaylıkla uzaklaştırılmazlar. Akciğer fonksiyonlarının azalmasında en çok rol alanlar, kronik bakteriyel enfeksiyonlar ile kronik enflamasyondur (7). Hava yolu yüzey sıvısının yetersiz olmasının KF akciğer hastalığının gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmekle birlikte havayolu sıvı bariyerini osmotik bir ajanla artırarak tedavi etmek gibi yaklaşımlar geliştirilmiştir (7, 41).

Pankreasla ilgili yapılan çalışmalarda pankreas hasarlarının pek çoğunun doğumdan önce meydana geldiği belirtilmiştir. Bazı kaynaklarda KFTR'nin Cl kanalı işlevi görmesi ile birlikte aktiflenmesinin bikarbonat salınımı için öneminin büyük olduğu ifade edilmiştir (11). KFTR'nin kusurlu olduğu durumlarda fonksiyonlarında görülen değişiklikler şunlardır;

- a) Protein bakımından zengin sekresyonların dehidrate kalması,
- b) Proksimal kanalda tıkanma,
- c) Bu tıkanmadan kaynaklı asiner hücrelerde yıkım, fibrozis ve ekzokrin pankreas yetmezliği (39).

Kistik fibrozis vakalarının çoğunda sindirim sistemi problemlerine de rastlanmaktadır. Pankreas yetmezliğine bağlı olarak gelişen bağırsak emilimindeki bozulma sonucunda gastrointestinal sistem (GİS) problemleri gelişir. Bu GİS problemleri arasında; yenidoğan çocuklarda mekonyum ileusu, rektal prolapsus, kabızlık, megakolon, distal intestinal obstruksiyon sendromu (DIOS) ve nadiren de pankreatit görülmektedir (42).

#### **2.4.1. Kistik Fibrozis Hastalarında Sık Rastlanan Solunum Yolu Bakteriyel Patojenler**

##### **2.4.1.1. Stafilokoklar**

*Staphylococcus* yaklaşık 100 yıl önce Von Reclinhausen tarafından “*Micrococcaceae*” familyasının bir üyesi olarak kabul ediliyordu ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda “*Staphylococcaceae*” familyasına ait olduğu tezi kabul edilmiştir (43, 44). İlk olarak 1878’de Robert Koch’un tanımladığı stafilokokları 1880 yılında Pasteur sıvı besiyeri kullanarak üretmiş ve 1881’de Alexander Ogston fare ve kobaylar için patojen olduğunu

ifade etmiştir. Rosenbach ise 1884’de sarı-portakal renkli kolonileri *Staphylococcus aureus*, beyaz renkli kolonileri ise *Staphylococcus albus* olarak isimlendirmiştir. Koagülaz negatif olan türleri ilk olarak Baird-Parker tanımlamıştır (44). Stafilocoklar koagülaz enziminin varlığına göre pratik anlamda koagülaz pozitif ve koagülaz negatif olmak üzere 2 grupta incelenebilir. Koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) yaklaşık olarak 32 tür olarak bilinmektedir. İnsan enfeksiyonlarında en çok izole edilen stafilocokların başında ise; *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* gelmektedir. *S. epidermidis* novobiosine duyarlı, normal deri florasında bulunan kısmen virülansı düşük olan KNS’dur. Biyofilm oluşturma özelliğine sahip olup, yabancı cisim uygulamalarında ve kateter kolonizasyonu sık olan bir türdür. *S. saprophyticus* ise novobiosine dirençlidir ve özellikle genç kadınlarda *Escherichia coli*’den sonra ikinci sıklıkla izole edilen idrar yolu enfeksiyonu etkenidir (45, 46, 47).

Stafilocok genusunun 12’si insan florasında bulunur ve diğer flora elemanlarında olduğu gibi fırsatçı patojen olarak çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir (Tablo2.1) (44).

**Tablo 2.1.** İnsanda bulunan stafilocok türleri

|                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| <i>S. aureus</i>        | <i>S. hominis</i>         |
| <i>S. epidermidis</i>   | <i>S. saccharolyticus</i> |
| <i>S. saprophyticus</i> | <i>S. auricularis</i>     |
| <i>S. haemolyticus</i>  | <i>S. xylosus</i>         |
| <i>S. capitis</i>       | <i>S. simulans</i>        |
| <i>S. warneri</i>       | <i>S. cohnii</i>          |

Koagülaz negatif stafilocoklar insan derisi üzerinde normal flora elemanı olarak bulunmakta iken *S. aureus* nemli deri bölgelerinde sık olarak geçici kolonizasyon yapmaktadır. Örnek olarak yeni doğanların göbek kordonunda, deri ve perianal bölgelerinde kolonizasyonu sık olarak görülmektedir. Aynı zamanda *S. aureus* ve KNS’ler orofarinks, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemde bulunmaktadır (48, 49). Genel hatlarıyla stafilocoklar hareketsiz, sporsuz, oksidaz negatif, katalaz pozitif, kapsülsüz veya az miktarda da olsa kapsül içeren, 0.5-1.5 mm çapında gram pozitif koklardır ve bölünmelerinin ardından tam ayrılma olmaması neticesinde mikroskopta üzüm salkımı şeklinde düzensiz bir görünüm sergilerler (45). 6.5-45 °C gibi geniş ısı

aralığında üreyebilme yeteneğine sahip olup en iyi üreme ısıları 30-37 °C ve pH aralığı 7-7.5'tir (44).

Hücre duvarı peptidoglikan yapıdadır ve teikoik asit içermektedir. Peptidoglikan yapı hücre duvar ağırlığının % 50'sini oluşturmakla beraber organizmaya şekil ve dayanıklılık veren bir yapıdır (46). Peptidoglikan, bir karbonhidrat iskeleti içeren ve birbiri ardına gelen gelen N-asetilmuramik asit ve N-asetilglukozamin alt ünitelerinden oluşmaktadır. Pentapeptid yan zincirleri muramik asit ünitesiyle bağlantılıdır. Ayrıca bir zincirin L-lizini ile diğer zincirin L-alanini birbirlerine pentaglisin köprüsüyle çapraz olarak bağlanmıştır. Bu pentaglisin çapraz bağlı zincir ise *S. aureus*'a özgüdür (50). Bir diğer önemli hücre duvarı bileşenleri arasında teikoik asit gelmektedir ve yaklaşık olarak hücre duvarının ağırlığının % 40'ını oluşturmaktadır. Teikoik asit fosfat grubu içeren bir grup polimerden meydana gelmektedir ve bu polimerlerden bazıları ise peptidoglikana kovalent olarak bağlıdır. Bu kovalent olarak bağlı olan polimer grubuna hücre duvarı teikoik asitleri denmektedir. Diğerleri ise hücre membranının lipidlerine bağlıdırlar ve bunlara da membran teikoik asitleri denmektedir (51). Hücre duvarı yapısının bir diğer parçası ise yüzey proteini olan Protein A (SpA) dır (50). Stafilocoklarda, ortama salınan serbest, hücreye bağlı (Cell-bound protein-A) ve hücre dışı olmak üzere üç tip SpA bulunmaktadır. SpA'nın en önemli avantajı üreme sırasında besiyerine salgılanması ve bakteriyi fagositozdan korumasıdır. Stafilocok suşlarının çoğu kapsül veya gevşek slime tabakasına benzer bir dış polisakkarit yapı ile kaplıdır ve bu yüzey bileşenleri mikroorganizmanın hücrelere yapışmasını sağlayarak antifagositik özellik göstermesine sebep olur. Stafilocokların genel olarak direnç durumu; kuruluğa, yüksek tuz konsantrasyonuna ve dış çevre şartlarına karşı dayanıklılık göstermek olarak ifade edilmektedir. Fakültatif anaerop olup genellikle aerop olarak ürerler. Stafilocok türlerinin belirlenmesinde kullanılan birtakım testler mevcuttur (Tablo 2.2) (44).

**Tablo2.2.** Stafilocok türlerinin belirlenmesinde kullanılan testler

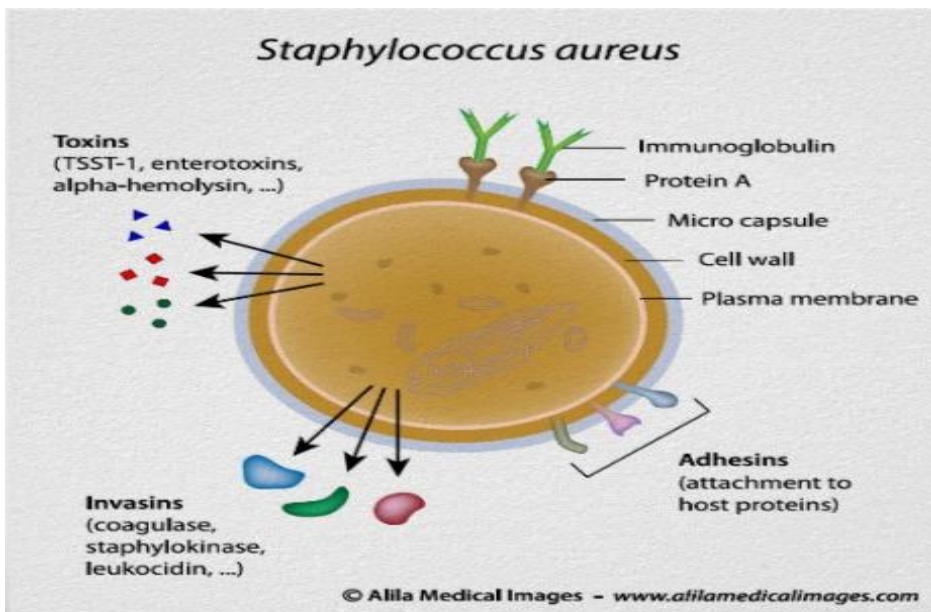
|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| Koloni morfolojisi                                                |
| Pigment oluşturma                                                 |
| Hemolitik aktivite                                                |
| Koagülaz ve diğer enzimatik aktiviteler                           |
| Aerobik koşullarda sükröz, trehaloz ve mannitolden asit oluşturma |
| Asetil metil karbinol (Asetoin) oluşturma                         |
| Fosfataz duyarlılığı                                              |
| Novobiosin duyarlılığı                                            |

#### 2.4.1.1.1. *Staphylococcus aureus*

Doğada oldukça yaygın olarak görülen *Staphylococcus aureus*, insanlarda burun mukozası, deri, giysiler, vajina, rektum, ağız ve nazofarinkste kolonize olabilmekle beraber enfeksiyon etkeni olarak da en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir. En önemli yerleşim ön burundur ve yetişkinlerin % 20-40'ında bu bölgede bulunmaktadır (50). İnsandan insana hava yolu ile ve direkt temas ile bulaşabilme özelliğine sahiptirler ve en virülen türler arasında *S. aureus* ve *S. lugdunensis* görülmektedir. Stafilokok cinsi içinde en yıkıcı enfeksiyona yol açan tür olarak *S. aureus* bilinmektedir (52, 53).

Kanlı agar ve basit besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedirler. Düz, opak ve konveks koloni yaparlar.  $\beta$ -hemoliz yapma özelliğine sahiptirler. Koloni renkleri ise genelde krem rengi ile altın sarısıdır. *S.aureus* koagülaz pozitif stafilokoklar arasındadır, antibiyotiğe dirençli olması açısından büyük önem taşımaktadır ve insanlarda çok sayıda enfeksiyona sebep olmaktadır. Koagülaz testinin pozitifliği ile insanda bulunan diğer stafilokoklardan ayrılmaktadırlar. Enfeksiyonlarının temel patolojisi olarak apse oluşumu örnek verilmektedir (45). *S. aureus* ayrıca DNaz pozitif, mannitolü fermente eden, hemoliz yapan ve novobiosine duyarlı bir bakteridir (54).

*S. aureus*'un hücre duvarı teikoik asit, peptidoglikan ve protein-A (SpA) olmak üzere üç temel yapıdan oluşmaktadır (Şekil 2.4) (44).



Şekil 2.4. *S. aureus*'un antijenik yapısı (55).

Stafilokokkal protein-A (SpA): *S. aureus*'un hücre duvarında bulunan özel bir antijen olan Protein-A 1940 yılında Wervey isimli bilim adamı tanımlamıştır. Protein A, *S. aureus*' da bulunan önemli bir virülans faktör olan Protein-A, 42 kDa moleküler ağırlığa sahip IgG3 hariç tüm IgG alt sınıflarının Fc ucuna bağlanma özelliğindedir. *S. aureus*'un hücre duvarı komponentlerinden birisi olan Protein-A'nın büyük bir kısmı peptidoglikan yapıya kovalent olarak bağlanmaktadır. Bir kısım Protein-A ise hücre dışına salınmaktadır ve komplemanı aktive etme özelliğinin yanında, antifagositik, mitojenik ve kemotaktik etkileri mevcuttur. Bu etkilerin patojenite kriteri olduğu bilinmektedir. *S. aureus*'un mukoid suşları tarafından, kimyasal olarak karakterize edilen, iki tane kapsül antijeni mevcuttur; Glutamik asit, lizin, alanin ve glisinden meydana gelen Wiky'nin suşu ve 2-amino-2 deoksi-D-glukuronik asidin polimeri olan Smith'in suşudur (44).

## ***S. aureus*'un virülans faktörleri**

### **1- Hücre Yüzey Bileşenleri**

**Kapsül:** Polisakkarit yapıda olan kapsül stafilokokların yaklaşık % 90'ında bulunmaktadır ve bakteriyi fagositozdan korumaktadır.

**Peptidoglikan ve Teikoik Asit:** Hücre duvarı bileşenlerinden olan peptidoglikan, endotoksin benzeri bir özellik göstermektedir ve monositlerden interlökin-1 salınımını, opsonik antikor üretimini ve kompleman aktivasyonunu engellemektedir. Diğer bir hücre duvarı bileşeni olan teikoik asit ise mukozal hücrelere yapışmayı sağlar ve peptidoglikan gibi kompleman aktivasyonunu engellemektedir (45).

**Yüzey Adezinleri:** *S. aureus*'un deri ve mukozal yüzeylere kolonize olmasını sağlayan yapı, bakterinin yüzeyinde bulunan MSCRAMM (microbial surface component reacting with adherence matrix molecules) dir. Bu yapı bakterinin konak proteinlerine yapışmasını sağlar ve bunların başında "clumping factor", fibronektin bağlayan protein, kollajen bağlayan protein ile Protein-A gelmektedir (45).

**Biyofilm:** "Slime" polisakkarit yapıli ekstrasellüler bir maddedir ve stafilokoklar tarafından oluşturulur. Çoğunlukla KNS'ler tarafından oluşturulmaktadır ve *S. aureus* patogeneğinde fazla bir role sahip değildir (45).

## 2- Enzimler

*S. aureus* virölans faktörü olarak birçok enzim üretmektedir;

### **Katalaz:**

Katalaz enzimi bütün stafilokoklar tarafından üretilmektedir. Toksik hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalar. Fagosit edilmiş bakteri bu enzim sayesinde myeloperoksidaz tarafından oluşturulan serbest radikalleri inaktive etmiş olur ve konak savunma mekanizmalarını bozar (45, 50).

### **Koagülaz:**

Serbest ve bağlı olmak üzere iki şekilde bulunur ve ekstraselüler bir proenzimdir. Coagulase-Reacting Factor (CRF)'e bağlanıp aktif hale geçerek plazmayı pıhtılaştırmaktadır. *S. aureus*'un karakteristik özelliği olan koagülaz ile patojen olan-olmayan stafilokok ayrımı yapılmaktadır. Patojen stafilokoklar çoğunlukla bağlı (clumping factor: CF) kümeleştirici faktör ve serbest (Stafilokinaz) koagülazlara sahiptirler. Serbest olan koagülaz protein yapısında olup proteolitik enzimler ile kolayca aktive olur ve bu enzim fibrinojenin fibrine dönüşmesinde rol alarak plazmanın pıhtılaşmasına neden olan, normalde plazmada bulunan ve koagülazı etkileyen CRF'yi aktive etmektedir. Clumping faktör ise stafilokokların hücre yüzeyinde meydana gelir ve serbest bırakılmazlar. Doğrudan fibrinojene bağlanarak fibrin oluşmasını sağlarlar ve hücre yüzeyinde fibrin presipitasyonu sonucu stafilokoklar aglütinasyon ve kümeleşmeye uğrarlar. Bu enzimin en önemli rolü bakterinin üzerinin fibrin tabaka ile örtülmesi neticesinde fagositozdan korunmasını sağlamaktır. Her iki koagülazın da insan serumunu pıhtılaştırma özelliği bulunmaktadır (44, 45, 50).

### **Fibrinolizin:**

Fibrin yapıları parçalayarak dokularda yayılmayı sağlar (50).

### **Hiyalüronidaz:**

Bu enzim hücreler arası matrikste bulunan hiyalüronik asidin parçalanmasında görev almaktadır (45).

### **Lipaz:**

Lipid yapı üzerinde parçalayıcı özelliği bulunmaktadır. Ayrıca kutanöz ve subkutan dokularda yayılmayı kolaylaştırmaktadır (50).

**Deoksiribonükleaz (DNaz):**

DNA'yı hidrolize eder.

**Termonükleaz (TNaz):**

Endo ve ekzonükleolitik aktiviteye sahip, ısıya dirençli bir nükleazdır ve DNA veya RNA'yı hidrolize edebilme özelliğine sahiptir. Birçok *S. aureus*, *S. schleiferi*, *S. intermedius* ve *S. hyicus* suşu tarafından oluşturulmaktadır. TNaz metakromatik agar difüzyon yöntemi ile ve DNA toluidin mavisi agarı kullanılarak saptanabilir (53).

**Beta Laktamaz:**

Gram pozitif bakterilerden beta laktamaz üreten patojenlerin başında stafilokoklargelmektedir. B-laktamaz plazmid ile kodlanmaktadır ve antibiyotik direncinden sorumludur ve sadece beta laktam antibiyotiklerin varlığında veya yapısal olarak devamlı üretilmektedirler (44, 45, 50).

**3- Toksinler**

*S. aureus*'un ürettiği toksinler hemolizinler, lökositin (Panton-Valentine: P-V Lökositini), eksfoliatif toksin, toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1), enterotoksin olmak üzere tanımlanmaktadır.

**Hemolizinler**

*S. aureus* suşları dört çeşit hemolizin salgılayabilme özelliğine sahiptirler. Bunlar alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılmaktadır ve hepsinin de eritrosit eritme özelliği vardır. Erittikleri eritrosit tipleri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 2.3) (44, 46).

**Tablo 2. 3.** *S. aureus* suşları ve etkiledikleri eritrosit tipleri

| Hemolizinler    | Eritrositler                 |
|-----------------|------------------------------|
| Alfa hemolizin  | Tavşan                       |
| Beta hemolizin  | Koyun, sığır                 |
| Gama hemolizin  | Tavşan, insan, koyun         |
| Delta hemolizin | İnsan, tavşan, koyun, maymun |

**Alfa hemolizin:** İlk kez 1900 yılında Kraus ve Clairmont tarafından tanımlanmıştır. Birçok hücre için letal etkisi olan bir toksindir ve *S. aureus* insan suşları içinde bilinen ana hemolizindir fakat insan eritrositlerine fazla bir etkisi olmamakla birlikte tavşan

eritrositleri için hemolitik aktivitesi oldukça fazladır. Monositler bu toksine dirençlidir. Fakat insan makrofajları ve trombositleri ile doku kültüründe hemolitik etkinliği olmaktadır. Hayvanlara intravenöz enjeksiyon ile uygulandığında letal etki yapmaktadır. Tavşanlara deri altına enjekte edildiğinde düz kas spazmı ve nekroz yapma özelliğine sahiptir. Antijeniktir ve antitoksini ile nötralize olmaktadır (44, 50).

**Beta hemolizin:** İlk olarak 1953 yılında Glenny ve Stevens tarafından tanımlanmıştır. Farklı hücre gruplarına etki eden bir sfingomiyelinazdır ve aynı zamanda sıcak-soğuk hemolizin olarak da tanımlanmaktadır. 37 °C’de inkübasyon sonrasında, soğukta (+4 °C) artmış bir hemolitik aktiviteyle karakterizedir. En iyi koyun eritrositlerini eritir. Daha az olarak da insan ve tavşan alyuvarlarını eritmektedir. Beta lizinin aktivasyonu için magnezyum iyonlarının varlığına gereksinim vardır. Antijeniktir ve antitoksini ile nötralize olmaktadır (44, 50, 56).

**Gama hemolizin:** İlk defa 1938 yılında Smith ve Price tarafından tanımlanmış olmakla birlikte Möllby Wadström tarafından elde edilmiştir. At ve kuş eritrositlerini etkilemez, insan, tavşan ve koyun eritrositlerine etkilidir (44).

**Delta hemolizin:** Bu toksin ilk olarak 1947’de Williams ve Harper tarafından tanımlanmıştır. Antijenik değildir ve immünolojik açıdan alfa ve beta toksinden ayrılır. Eritrosit, lökosit, makrofaj, trombosit ve lenfositleri litik etkisi ile hasara uğratar. Ayrıca güçlü yüzey aktivitesine sahip olup deterjanın etkisine benzer bir etki ile biyolojik membranlarda hasar oluşturmaktadır. Koagülaz pozitif stafilokokların % 95’inde bunlardan biri bulunurken, % 82’sinde her ikisinin de bulunduğu bilinmektedir (44, 50, 51).

#### **Panton-Valentine (P-V Lökositini):**

Bir çeşit  $\gamma$ -hemolizindir ve bu hemolizin türler arasında aktarılabilmektedir (45). Elektroforetik olarak iki farklı F (Fast: hızlı) ve S (Slow: yavaş) protein komponentinden oluşmaktadır ve bu iki komponent de antijeniktir. Formaldehit ile toksoide dönüştürülebilir. Lökositleri harap ettiği için fagozitozu engeller ve virulansda rol alan bir toksindir. İnsan ve tavşan lökositleri ile makrofajları etkilemektedir (44). *S. aureus* suşlarının yaklaşık % 2’sinde bulunmaktadır. Çoğunlukla çocuklarda ve erişkinlerde cilt enfeksiyonları, pnömonilerde ve toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarında saptanmaktadır (57). Ayrıca bu toksin ciddi nekrotizan akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır (58). Bu toksinin salınımı, KF hastalarının

akciğerlerinde de görüldüğü gibi anaerobik ortamda ve subinhibitör konsantrasyonlardaki antibiyotikler birçok faktör tarafından regüle edilmektedir (59, 60).

### **Eksfoliatif Toksin:**

Stafilokok enfeksiyonlarının dermatolojik belirtilerinden sorumlu olan eksfoliatindir ve ilk defa 1971 yılında tanımlanmıştır. Eksfoliatin, 24.000 daltonmol ağırlığına sahiptir ve ekzotoksin niteliğini taşımaktadır. Eksfoliatif toksin immünolojik ve biyokimyasal ayrı yapılara sahip iki proteinden oluşur; eksfoliyatif toksin A (ET-A) ve eksfoliyatif toksin B (ET-B)'dir. ET-A (ısıya dayanıklı) kromozom tarafından kodlanırken ET-B (ısıya duyarlı) plazmid tarafından kodlanır. "Haşlanmış Deri Sendromu" (Ritter's sendromu)'na sebep olurlar. Derinin stratum granulosum tabakasında hücreler arası desmozomları parçalarlar ve ekileri bu şekilde ortaya çıkar. Eksfoliatif toksin dokuya özgü bir serin proteaz enzimi olmakla birlikte süperantijen olarak kabul edilmektedir. Epidermal nekrozis ve dermatit oluşturan stafilokok suşları Grup II fajlarına aittir. Ritter's sendromuna sebep olanlar da bu gruptadırlar. *S. aureus*'un buyyon kültüründe meydana gelmektedir. Eksfoliatin A 100 °C'ye 20 dakika dayanabilir iken eksfoliatin B 60 °C'de 30 dakika ısıtmakla deforme olmaktadır (44, 45, 46).

### **Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1):**

Bu toksini salgılayan *S. aureus*'ların hastane kaynaklı olduğu bilinmektedir. Ayrıca *S. aureus*'un vajinaya kolonize olmasını, menstruasyon dönemindeki kadınların zaman zaman kullandığı tamponların sebep olduğu belirtilmektedir. Faj-1 grubuna ait olan 29 ve 52 tipler TSST-1 oluşturmaktadır (44).

### **Enterotoksin:**

İnsandan izole edilen *S. aureus* suşlarının çoğu enterotoksin üretmektedir ve serolojik olarak birbirinden farklı yaklaşık olarak 15'ten fazla enterotoksin olduğu bilinmektedir. Faj III ve faj IV grubuna aittirler. Isıya dirençlidirler; 100 °C'ye 30 dakika dayanabilirler eğer 99 °C'de 87 dakika kalırlarsa inaktive olurlar. Tek zincirli ve polipeptid yapıdadırlar. İlk defa 1914 yılında Barber tarafından, stafilokokal mastiti olan bir ineğin sütünün içilmesi sonucu akut gastroenterit tablosu görülen bir vaka bildirmiştir. 1930 yılında ise Dack tarafından enterotoksin oluşturan stafilokok hücre süspansiyonlarının sindirim yolu aracılığı ile vücuda alınması sonucu besin zehirlenmesi meydana geldiği bildirilmiştir.

Enterotoksinin A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D, E ve F olmak üzere immünolojik 7 tipi bulunmaktadır ve hepsi süperantijendir. Özgül antikorları ile sebep oldukları immünolojik reaksiyonlara göre birbirlerinden ayrılırlar. A ve D besin zehirlenmelerinde rol oynarken, B ise hastane enfeksiyonlarında karşımıza çıkan bir toksindir. Stafilokok üremişse ve bu stafilokok enterotoksin üretmiş ise bu besin insan vücuduna alındığında, besinin insan vücuduna alınmasını izleyen 2-6 saati takriben bulantı, kusma ve diyare görülmektedir. Akut olarak görülen semptomlar 24 saat içinde düzelmektedir. Stafilokokların rahat üreyip enterotoksin üretebildikleri besinler arasında jambon, süt tozu, patates, makarna sosu, salan, dondurulmuş tavuk, kremalı pasta, dondurma, tuzlanmış et ve yağ örnek olarak verilebilir (44, 45, 50).

#### **4- Konağa Bağlı Faktörler:**

*S. aureus* enfeksiyonun olması için öncelikle bakterinin konak hücreye kolonize olması gerekmektedir. Burun mukoza hücrelerine kolonizasyonu hücre duvarı yapısında bulunan teikoik eşit ve diğer ligandlar ile gerçekleşmektedir. Ayrıca *S. aureus* bütünlüğü bozulmuş deri, yabancı cisim ve endotel üzerinde bulunan fibrinojene “clumping factor” ile bağlanmaktadır.

*S. aureus* mukoza ve epitel tabakasını bir şekilde geçer ve polimorfnükleer lökositler ve monosit-makrofajlarca fagosite edilir. Bakteri hücre duvar yapısında bulunan peptidoglikan, teikoik asit ve protein A'nın uyarı yapması sonucunda kompleman sistemi aktive olmaktadır ve bunun sonucunda oluşan C5a'nın etkisi ile fagositik hücreler bakterinin bulunduğu yere göç ederler. Spesifik IgG ve aktive olan kompleman sisteminin opsonizasyonu ile bakterinin fagositozu artmaktadır. Bakteri hücre duvarında bulunan protein A aynı zamanda ortama salınabilen bir protein olduğundan, IgG molekülünün Fc parçasına bağlanarak komplemanın harcanmasına yol açar ve ayrıca IgG'ye fagositlerin bağlanmasına engel olur. Diğer bir taraftan Protein A'ya Fc kısmıyla ters olarak bağlanan IgG'ler yüzeyi kaplayarak kompleman ve diğer spesifik IgG'lerin bakteri yüzeyine bağlanmasını engelleyen bir etki yaratarak immün mekanizmaları bozmaktadır (61, 62).

#### **Patogenez:**

*S. aureus* klasik mekanizmalarından ziyade antimikrobiyal ajanlardan kaçabilmek için başka stratejiler de geliştirmektedirler. Bu kaçış mekanizmalarından biri biyofilm

retmek veya hücre içi yerleşim göstererek oluşturdukları difüzyon bariyerlerdir. Fakat oğunlukla *S. aureus*, hücre içi yerleşim göstermeyen bir patojen olarak bilinmektedir (63, 64). İnsanın savunma mekanizması, mikroorganizmanın sayısı ve virulansı, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması enfeksiyon oluşumunu etkileyen faktörler arasındadır. Damar içi protezler ve plastik katater uygulamaları ile bakteriyemi gelişimi görülebilmektedir. En önemli olan ise burunda stafilokok taşıyanların enfeksiyon kaynağı olmalarıdır. Bakteri hava yolu ve temas ile yayılmaktadır (44).

### **Yaptığı Hastalıklar:**

*S. aureus*'un sebep olduğu enfeksiyonlar; lokal enfeksiyonlar, piyogenik eksuda ve abse olarak ifade edilmektedir. Bunun yanında ekzotoksinlerle alakalı olarak besin zehirlenmeleri ve toksik şok sendromu gibi vakalar da görülmektedir. Lokalize bir enfeksiyondan oluşan bakteriyemiler metastatik enfeksiyonlara da sebep olmaktadır (45).

**Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları;** Follikülit, fronkl, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, yara enfeksiyonları, erizipel, sellülit, nekrotizan fassiit gibi tüm deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açar.

**Kemik ve eklem enfeksiyonları:** Osteomiyelit, protez eklem enfeksiyonları, septik artrit, septik bursit, piyomiyozit.

**Toksinlerine bağlı hastalıklar:** Haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi,

**Sistemik enfeksiyonlar:** Bakteriyemi/sepsis, endokardit, perikardit, menenjit, akciğer enfeksiyonları ve her türden hastane enfeksiyonları etkenidir.

### **Antibiyotik Duyarlılığı:**

1928 yılında Fleming tarafından keşfedilen penisilinin, ciddi enfeksiyonlara sebep olan stafilokoklarda kullanılması çok da zaman almamıştır. Penisilinin kullanıma girmesinden hemen sonra nadir dirençler oluşmuştur ve günümüzde insanlardan izole edilen *S. aureus* suşlarının çoğunda hatta yaklaşık olarak % 95'inde penisilin direnci gelişmiştir. Bu direnci sağlayan ise  $\beta$ -laktamaz (penisilinaz) olarak tanımlanan bakteri enziminin  $\beta$ -laktam halkasını parçalayarak penisilini inaktive etmesidir.  $\beta$ -laktamaz enzimi çoğunlukla plazmitte bulunan *bla* geni tarafından kodlanır ve hücre dışına salınımı da yapılmaktadır (65, 66).

1960'lı yıllarda  $\beta$ -laktamaza dirençli yarı sentetik penisilinler (metisilin, oksasilin) kullanıma girmiştir ve aslında bu antibiyotikler penisiline duyarlı olan stafilokoklarda penisilinden daha az etkilidir.  $\beta$ -laktamaza dirençli penisilinlerin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra penisiline dirençli suşların hatta antibiyotiğin hiç kullanılmadığı ülkelerde bile bu dirençli suşların varlığı tespit edilmiştir. Buradan da anlaşılabileceği üzere bu direnç şeklinin varlığının daha öncelere dayandığı farkedilmiştir (67). Bu direnç şeklinin tanımı olarak intrensek direnç veya metisilin direnci kullanılmaktadır ve bu dirence sahip olan bakteriler sefalosporinler dahil tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençlidir ve bu suşlara da metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları denilmektedir. Metisiline direnci sağlayan bu özellik, metisiline duyarlı stafilokok suşlarında bulunmayan farklı bir penisilin bağlayan proteini (PBP) içermeleridir. Bu enzimin özelliği, sefalosporinler, karbapenemler de dahil tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere düşük afiniteye sahip olması ve bu antibiyotiklerin varlığında aktivitesini devam ettirerek bakteri duvarının peptidoglikan çapraz bağlarını bağlayıp bakteriyi parçalanmaktan korumasıdır. MRSA suşlarında *mecA* geni mevcuttur ve bu gen kromozom üzerinde IS431 ve IS527 insersiyon sekans elementleri arasında bulunmaktadır. Ayrıca *mecA* geninin başka bakterilere geçme ve başka ilaç direnç genlerini yanına alabilme özelliği ile MRSA suşlarının  $\beta$ -laktam haricinde çoklu antibiyotiğe direnç göstermesi söz konusudur (45). 1970'lerden itibaren kinolonlar, klindamisin, makrolidler, tetrasiklinler, aminoglikozidler ve rifampisin gibi antibiyotiklere çoklu direnç mekanizmaları geliştirdikleri tespit edilmiştir (68). Homojen ve heterojen olmak üzere iki şekilde görülen metisilin direnci mevcuttur. Homojen dirençte koloniyi oluşturan tüm bakteriler *mecA* geni taşımaktadırlar ve bu gen hepsinde eksprese olmuş durumdadır. Fakat daha sık rastlanan direnç şekli heterojen dirençtir ve yine tüm bakteriler *mecA* geni taşır ancak bunların  $10^{-4}$ - $10^{-8}$ 'i eksprese olup in vitro olarak saptanabilmektedir. Bu da laboratuvar tanısını güçleştirmektedir. Antibiyotiklerin çok kullanıldığı hastane ortamlarında direncin yayılması ve bunun hızlanması önemli bir konudur. *S. aureus* ve *S. epidermidis* arasında plazmid aktarımının yapıldığının bilinmesi ile direnç aktarımında saprofit flora bakterilerinin de rol oynadığı ortaya çıkmıştır (69). Çoklu direnç mekanizmaları geliştiren MRSA suşlarının sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde son 25 yıldır vankomisin kullanılmaktadır fakat MRSA ve enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan glikopeptidlere (vankomisin ve teikoplanin) orta duyarlı ve dirençli *S. aureus* (GISA ve GRSA) suşlarının tespit edilmesiyle son zamanların en korkutucu gelişmesi bildirilmiştir. Bu dirence sebep olan mekanizmanın, aşırı

peptidoglikan üretiminden ve artan PBP-2 (PBP-2 $\alpha$ ; *mecA* geni tarafından kodlanır) aktivitesinden kaynaklandığı bilinmektedir (70, 71). Vankomisine orta duyarlılık gösteren MRSA suşları ilk olarak 1995 yılında Fransa’da tespit edilmiştir. Arkasından ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri’nde 2002 yılı Haziran ayında diyaliz tedavisi gören bir erkek hastanın katater ucunda vankomisine dirençli *S. aureus* suşu izole edilmiştir ve bu vakaların ardından bu direnç geliştirebilen suşların nozokomiyal epidemilere yol açacağı fark edilmiştir (72). Enterokoklarda yüksek düzey vankomisin direncinden sorumlu van A genini kodlayan Tn1546 transpozonu mevcuttur ve bu da *S. aureus*’a transfer olabilmektedir. Bu bilgiye dayanarak vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının insanlar arasındaki yayılımını anlamak mümkündür ve vankomisine dirençli *S. aureus* suşlarının yayılmasını önlemek gerekmektedir (61, 73, 74).

### **Klinik Özellikler:**

*S. aureus* sahip olduğu çok sayıdaki virulans faktör ile basit deri enfeksiyonlarından mortal seyirli sistemik hastalıklara kadar geniş spektrumda birçok hastalığa neden olabilir. KF tanısı almış veya tanı alıp takip edilen bebek ve çocuklarda ilk önce saptanan mikroorganizmalardır. MRSA ile enfekte olan KF hastalarında görülen akut alevlenmeler sonucunda akciğer fonksiyonlarının düzelmediği belirtilmiştir (75, 76). Dasenbrook ve ark. (77) yaptıkları bir çalışmada, KF hastalarında MRSA varlığının akciğer fonksiyonlarını doğrudan etkilediğini göstermişlerdir. 8-21 yaş aralığındaki KF hastalarının akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşmenin, MRSA ile kolonize ve enfekte olanlarda, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ile kolonize ve enfekte olanlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Amerika Kistik Fibroz Vakfı’nın yayınladığı bir raporda, kalıcı MRSA enfeksiyonlarının, KF hastalarında yüksek mortaliteye sebep olduğu da bildirilmiştir (78). KF hastalarında MRSA suşlarının önemli olmasının bir diğer sebebi ise MRSA ile enfekte olan hastaların yüksek derecede izole edilmesi gerektiğidir. Fakat yüksek derecede izole edilen hastalarda olumsuz psikolojik etkinin görüldüğü de bir gerçektir (79). MRSA ile enfekte KF hastaların KF olmayan hastalara çapraz bulaşa yol açması ise diğer önemli bir sağlık sorunudur ve hastaneden topluma yayılımın giderek artması da tehlike arz etmektedir (80, 81).

### **Epidemiyoloji:**

*S. aureus* doğum sırasında, göbek, perine ve deriye kolonize olmaktadır. İlerleyen yıllarda özellikle burun kısmına yerleşir ve insanların yaklaşık % 20'sinde taşıyıcılık mevcuttur. % 20 oranında bir kesimde ise *S. aureus* ile kolonize olma durumu görülmez geriye kalan % 60'lık kesimde ise ara ara *S. aureus* taşıyıcılığı görülür. Bir kişinin burnunda birden çok farklı *S. aureus* suşuna rastlamak da mümkündür.

Doğurgan dönemdeki kadınların % 10'unda vajende *S. aureus* saptanmaktadır ve özellikle taşıyıcılık durumuna mens dönemlerinde daha sık rastlanır. Rektal, faringeal, aksillar ve perineal taşıyıcılık da görülmektedir (45). Fakat *S. aureus* enfeksiyonlarında burun portörlüğü daha çok önem arz eder ve besin maddeleri ile ilgili çalışanların besinleri kontamine ettiği belirtilmektedir. Besin zehirlenmelerinin önüne geçmek açısından, gıda çalışanlarının besinlerin hazırlanmasında, depolanmasında, dağıtım ve mutfakta pişirilmesi esnasında hijyen kurallarına dikkat etmesi gereklidir (44).

### ***S. aureus*'un İzolasyonunda Kullanılan Seçici Besiyerleri:**

#### **Kanlı Agar Besiyeri (Blood Agar Base):**

Jeloz besiyerine % 5-10 oranında kan ilave ederek hazırlanmaktadır. Koyun, tavşan, at ve insan kanı kullanılabilir. Fibrini parçalanmış koyun kanı, hemoliz tipini belirlemede ayırt edici bir faktördür. *S. aureus* kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır. Ayrıca *S. aureus* altın sarısı renkte pigment oluşturur (44).

#### **Mannitol Tuz Agar (MSA):**

Bu besiyerinin ayırt edici özelliği içerdiği yüksek tuz konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır (% 7.5NaCl). Bunun yanında mannitol (% 1), fenol kırmızısı ve pepton içermektedir. Stafilokoklar dışındaki mikroorganizmaların inhibasyonunu yüksek orandaki tuz konsantrasyonu sağlamaktadır. *S. aureus*, mannitolü fermente ederek pH'ı düşürür ve besiyerinde koloni etrafında sarı renkli zon oluşturur (50).

#### **Chromagar *S. aureus* (CSA):**

*S. aureus*' un izolasyonda ve tanımlanmasında rol oynayan kromojenik bir besiyeridir. CSA besiyerinin özelliği metabolik enzimleri açığa çıkartan kromojenik substratlar içermesidir. *S. aureus* bu besiyerindeki kromojenik içerik nedeni ile 18-24 saatlik zaman diliminde pembe/eflatun renkte koloniler oluşturarak diğer bakterilerden ayrılmaktadır. *S. aureus* dışındaki bakteriler ise besiyerinin içerdiği inhibitör

maddelerden dolayı ya hiç üreyemezler ya da farklı renkte koloniler oluştururlar (82-86).

#### 2.4.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas*, klinik ve çevresel açıdan dikkate alınması gereken pek çok tür içerdiği için önemli bir bakteri grubudur. Büyük, kompleks ve gram-negatif bir bakteri cinsidir. İlk kez 1894 yılında Migula tarafından tanımlanan *Pseudomonas* cinsi tür düzeyinde tanımlamama metotlarındaki gelişmelerden kaynaklı birçok kez revizyona maruz kalmıştır (87). 1970'lerde RNA-DNA hibridizasyon çalışmaları başlamıştır hatta 1973 yılında Palleroni ve arkadaşları tarafından nükleik asit hibridizasyon çalışmalarını geliştirerek *Pseudomonas*ları rRNA homolojilerine göre 5 grup altında tanımlamışlardır. Son yıllarda ise bu cinsin sınıflandırılması yeniden düzenlenmiştir (88). *Pseudomonas* cinsinde yer alan *Pseudomonas aeruginosa* rRNA homolojisine göre I. Grupta yer almaktadır (89) (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** *Pseudomonas* ve yakın bakterilerin rRNA homoloji grupları.

| rRNA homoloji grup ve alt grupları | Cins ve türler                                                                                   |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I.<br>Flouresan grup               | <i>P. aeruginosa</i><br><i>P. fluorescens</i><br><i>P. putida</i>                                |
| Non-Flouresan grup                 | <i>P. stutzeri</i><br><i>P. mendocina</i><br><i>P. alcaligenas</i><br><i>P. pseudoaeruginosa</i> |
| II.                                | <i>Burkholderia pseudomallei</i><br><i>B. mallei</i><br><i>B. cepacia</i><br><i>B. picketti</i>  |
| III.*                              | <i>Camamonas acidovorans</i><br><i>C. testosteroni</i>                                           |
| IV.*                               | <i>P. diminuta</i><br><i>P. vesicularis</i>                                                      |
| V.*                                | <i>Xantomonas maltophilia</i>                                                                    |

\*İnsanlardan çok nadir izole edilen gruplar

*P. aeruginosa* doğada yaygın olarak bulunan bir bakteri olup hastanelerde de genellikle nemli ortamlarda bulunmaktadır. İnsanlarda normal florada saprofit olarak

bulunmaktadır ancak konak savunmasının zayıflığı söz konusu olduğunda hastalıklara neden olabilmektedir (90).

*P. aeruginosa* gram negatif, basil veya kokobasil olup düz veya hafif kıvrıktırlar (89). Oksidaz pozitif olması ve glikozu fermente etmemesi ile *Enterobacteriaceae*'dan ayırt edilmektedir (90). Çoğunlukla 0.5-0.8 µm eninde ve 1.5-3.0 µm boyundadır. *P. aeruginosa*, diğer türlerin aksine bir uçta tek kirpik (polar flajella) bulundurmaktadır. Flajella *P. aeruginosa*'nın hareketli olmasını sağlarken sahip olduğu pilus ise mukozal yüzeylere yapışmayı sağlar. Hatta *Burkholderia mallei* ise kirpiksiz ve hareketsizdir. *P. aeruginosa* sporsuzdur (89).

Zorunlu aeroptur. Organik üreme faktörlerine ihtiyaç duymazlar (89). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sık kullanılan besiyerlerinde kolayca ürerler. Optimum üreme sıcaklığı 37 °C'dir ancak 4 °C'de üreyemezler. *P. aeruginosa*'nın, 42 °C'de üreyebilme özelliği ile birçok *Pseudomonas* cinsi bakterinin sahip olduğu gibi floresan pigment oluşturma özelliğine sahip olan *P. fluorescens* ve *P. putida*'dan ayrımı yapılabilmektedir (90). Genellikle izolatlar kanlı agar besiyerinde beta hemoliz yapmaktadır ve tipik yeşil metalik parlaklık oluşturmaktadırlar. *Pseudomonas* cinsinin bazı suşları pyoverdin (sarı), pyorubin (kırmızı), pyomelanin (kahverengi) pigmentleri oluşturmaktadırlar. Bazıları ise kısa dalga boylu UV ışığında floresan veren bir pigment üretme özelliğine sahiptirler ve pyoverdin bu pigmentler arasında girmektedir. *P. aeruginosa* suşları ise piyosiyenin (mavi) olarak adlandırılan bir pigment üretir. Bu pigmentten dolayı *aeruginosa* olarak tanımlanmıştır. Piyoverdin suda çözünen piyosiyeninle birleşince *P. aeruginosa* için ayırtedici bir özellik olan parlak yeşil rengi oluşturmaya sebep olur (87). MacConkey agarda mavi-yeşil, Müller-Hinton gibi renksiz besiyerlerinde belirginleşen mavi koloniler oluşturmaktadır. İzolasyonun iyi olması açısından besiyerleri 24-48 saat inkubasyona bırakılmalıdır (90). Hatta KF hastalarının örneklerine ait olan kültürlerin 35-37 °C'de 5 gün kadar izlenmesi daha sağlıklı sonuçlar elde etmek için önemlidir (87).

*P. aeruginosa* glikoz, ksiloz gibi şekerlere oksidatif etki gösterir ancak karbonhidratları fermente etmez ve maltozu etkilemez. Nitrattan gaz yapar, L-lizin dekarboksilaz ve L-oritin dekarboksilazı negatiftir ve TSİ (Triple Sugar Iron Agar (üç şekerli demirli besiyeri)) agarda H<sub>2</sub>S yapmaz. Günümüzde *P. aeruginosa*'nın identifiye edilmesi için bilgisayar bazlı gram negatif identifikasyon sistemleri kullanılmaktadır fakat her tanımlama başarılı olmayabilir (90). Bu sebepten mikrobiyologların *P. aeruginosa*

fenotipindeki değişikliklere dikkat etmeleri gerekmektedir (88). Piyosiyaninin varlığı *P. aeruginosa* için karakteristik bir özellik olmakla birlikte, besiyerinde oluşturdukları pigmentleri ve tatlı üzüm benzeri kokularıyla da primer besiyerlerinde kolaylıkla tanımlanabilirler hatta distile suda bile çoğalabilecek kadar minimal beslenme maddelerinin bulunması yeterlidir ve sıcaklık da dahil farklı fiziksel şartlara uyum gösterdikleri için hastanelerde fırsatçı patojen olarak bilinmektedirler. Nemli ortamı sevmelerinden dolayı hastanelerdeki solunum destek sistemlerinde, ilaçlarda hatta dezenfektan maddelerinde rahat üreyebilmektedirler. İyi pişmemiş sebzeler, hastane atıkları ve hasta odalarındaki çiçekler *P. aeruginosa* için potansiyel üreme kaynaklarıdır (91). Besiyerinde yaptıkları koloniler düz ve yayılmış yapıya sahip olup kenarları girintili çıkıntılıdır. KF hastalarına ait olan mukoid izolatlarda, besiyerinde yavaş üreme, hareket kaybı ve pigment üretiminin görülmemesi gibi fenotipik değişiklikler görülebilir (88). KF hastalarının kültür örneklerinde saptanan *P. aeruginosa* kolonileri “alginate” oluşturduğu için mukoid görünümündedirler (91).

*P. aeruginosa* enfeksiyonlarının patogenezi oldukça karmaşıktır sebebi ise bakterinin hem invaziv hem de toksikojenik etkisidir. Enfeksiyon 3 aşama olarak tanımlanmaktadır; 1) Bakterinin bağlanması ve kolonize olması, 2) Lokal invazyon, 3) Diseminasyon ve sistemik hastalık. KF’li hastalardan sıkça izole edilen mukoid *P. aeruginosa* suşları polisakkarit kapsüle sahiptirler ve glikokaliks veya mukoid ekzopolisakkarit olarak isimlendirilen bu kapsül “alginate” adı verilen tekrarlı yapılara sahiptir (91). Kolonizasyonda önemli olan bir diğer etken de KF hastalarında kalın bir biyofilm tabakasının oluşmasıdır ve bu oluşum bakteriyi konağın immün sisteminden korumakta ve eradike edilmesini zorlaştırmaktadır. Biyofilm oluşumu ekstraselüler polimerik aljinat üretimi ile gerçekteşir ve *P. aeruginosa* suşlarında aljinat sentezinden sorumlu algACD geni mevcuttur. KF hastalarından izole edilen mukoid suşlardaki aljinat içeriği miktar olarak, mukoid olmayan suşlardakinden daha fazladır (92).

*P. aeruginosa* izolatları birkaç hücre dışı proteaz yapmaktadır. Bunlardan en net bilinenler elastaz ve alkalın proteazdır ve bu iki proteaz bakterinin virulansında önemli rol oynayarak deride, akciğerlerde ve korneada nekrozlara sebep olmaktadırlar. *P. aeruginosa*, birisi ısıya duyarlı fosfolipaz C olan diğeri ise ısıya dayanıklı biyosürafaktan glikolipit yapıda olan ramnolipit olmak üzere iki çeşit hemolizin yapar ve proteazlar ile aynı yolu izleyerek nekroza neden olarak enfeksiyon etkeninin dokuya invazyonunda yer alırlar (90, 91). *Pseudomonas* cinsinin endotoksini lipit A’dır ve endotoksik

aktiviteden sorumludur. Bakterinin yüzeyindeki kapsülde bulunan mukoid ekzopolisakkarit yapısında aljinat mevcuttur ve bu da bakteriyi antibiyotik etkisinden koruduğu gibi konağın fagositozundan da korumaktadır (93). *P. aeruginosa* hücre dışı enzim veya toksin salgılamaktadır ve *P. aeruginosa* suşlarının çoğu Ekzotoksin A üretmektedirler. Difteri toksini için tanımlanan mekanizmaya benzer bir etki ile ökaryotik hücrelerdeki peptit zincirinin uzamasını engelleyerek memeli protein sentezini bozmaktadır. Ayrıca Ekzotoksin A 613 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zinciridir ve doku nekrozu oluşturma ve hayvanlara saf şekilde verildiğinde letal etki yapma özelliğine sahiptir (90, 93). Diğer bir hücre dışı enzimi ise ekzoenzim S'dir. Saf olarak farelere verildiğinde letal etki yapmaktadır (90).

Konağın bağışıklık sistemini zamanından önce uyarmayarak enfeksiyon sürecini daha etkili hale getiren Quorum sensing olarak tanımlanan bir süreç mevcuttur ve bu süreci üretmiş oldukları sinyal molekülleri aracılığı ile birbirlerine ileten mikroorganizmalar gerçekleştirmektedir. Bu sayede birbirleri ile iletişim kurabilme, yeterli çoğunluğa ulaşılığ ulaşılmadığının izlenmesi ve çoğunluğa ulaşıldığı takdirde virülans faktörlerinin sentezlenmesi gibi kritik gen ekspresyonlarının başlanması gibi önemli aşamaları tetiklemektedirler (94).

*P. aeruginosa* vejetatif bakteriler içinde, çevre koşullarına en iyi adapta olan bakteriler arasındadır. Ortamda yeterli nem sağlandığında, çok az besin maddelerini kullanarak uzun süre canlılıklarını koruyabilirler. *P. aeruginosa* nemli ortamı sevdiğinden yüzücülerde dış kulak yollarında saptanan patojenlerden biridir ve en önemlisi de KF hastalarının solunum yollarında çok sık kolonize olmaktadır. Dezenfektan olarak kullanılan maddelere karşı da oldukça dirençlidirler ancak fenoller ve betaglutaraldehit dezenfeksiyonlarında etkili olabilir. Kaynar su ile de bakterinin yok edilmesi söz konusudur. Genelde kullanılan çoğu antibiyotiklere karşı dirençlidirler, penisilinler ve birinci kuşak sefalosporinler mikroorganizmaya etki etmemektedir (90, 93).

#### ***P. aeruginosa*'nın Sebep Olduğu Hastalıklar:**

Fırsatçı patojen özelliğine sahip olan *P. aeruginosa*, özellikle son yıllarda hastane ortamında sıkça rastlanmak üzere, insanlarda şiddeti farklı birçok enfeksiyona sebep olmaktadır (89, 90).

Endokardit, solunum sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kulak enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları,

üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları *P. aeruginosa*'nın yol açtığı en önemli enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (90).

### **Solunum Sistemi Enfeksiyonları:**

*P. aeruginosa*'nın daha çok, konağın lokal solunum yollarında ve sistemik savunmasında defekt olduğu zaman, alt solunum yolunda enfeksiyona sebep olduğu görülmektedir ve savunma sisteminde bozukluk olan kişilerde akut, hayatı tehdit edici, bakteriyemik veya non-bakteriyemik pnömoniye neden olmaktadır. Hatta genetik bir hastalık olan KF hastalarının anormal solunum yolu sekresyonlarına sebep olan kronik akciğer enfeksiyonlarına sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu hastalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının gelişmesindeki en önemli faktör opsonizasyon, fagositoz ve bakterisit mekanizmaların etkili olmamasıdır (90, 91). KF hastalarının akciğerlerinde saptanan *P. aeruginosa*'nın non-mukoid tipten mukoid tipe dönüşmesi çoğunlukla solunum fonksiyonlarında hızlı bir düşüşe sebep olmakla birlikte kötüleşen prognoza da neden olmaktadır. Bu tablonun en önemli sebeplerinden biri de mukoid ekzopolisakkaritin konağın fagositik savunmasını bozmuş olması ve biyofilm oluşumudur. *P. aeruginosa*'nın progresif akciğer enfeksiyonu oluşmasında kritik bir rolü vardır ve KF hastalarında *Pseudomonas* akciğer akut alevlenmeleri ve kronik progresyon tablosunda klinik bulgulara da değişkenlik görülmektedir. KF hastalarının çoğunlukla antipseudomonal antimikrobiyal tedavi almaları bu olguların çoğu antimikrobiyal ajana karşı dirençli suşlarla enfekte oldukları bilinmektedir ve bu sebepten dolayı bu hastalarda kürden söz etmek mümkün olmamaktadır. Ancak erken tanı ve tedavilerdeki gelişmeler ile dönüşümsüz akciğer hasarını önlemede ve geciktirmede oldukça önemlidir (91, 95, 96).

### **Laboratuvar Tanısı:**

Enfeksiyonun tipine göre örnekler alınması gerekir. Deri lezyonlarından sürüntü, balgam, idrar, kan, BOS gibi. Alınan örneklerin kültürü kanlı agara yapıldığında beta hemolitik koloniler görülmesi, MacConkey agara yapıldığında ise laktoz negatif kolonilerin varlığında ekşi meyve kokusu alınması, üreme ortamını boyayan mavi-yeşil pigmentin görülmesi *Pseudomonas* için karakteristiktir. Kültürde üremelerinin yanısıra antibiyotik duyarlılık testinin yapılması gerekebilir. Antibiyotik duyarlılık testi özellikle de *Pseudomonas* salgınında değişik hastalardan ve hastane ortamından üretilen suşların birbirleri ile karşılaştırılması için gerekmektedir (90).

#### 2.4.1.3. *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus* cinsi, *Pasteurellaceae* ailesinin bir üyesidir. *Haemophilus* türleri insan ve hayvanların müköz membranlarında bulunmaktadır. Bu cinsteki bakteriler hareketsiz, küçük, sporsuz, aerop veya fakültatif anaerop bazen pleomorfik, gram negatif kokobasiller şeklindedirler. Hemofil grubu bakterilerin üremek ve gelişebilmek için kan ve kan faktörlerine ihtiyaçları vardır (90, 91, 97).

*Haemophilus influenzae* ilk olarak 1892 yılında Pfeiffer tarafından tanımlanmıştır. İnfluenza pandemisi sırasında, influenzadan ölen hastaların akciğerler dokularından ve balgam örneklerinden izole edilmiştir (98). 1889'da ise Slawyk tarafından menenjit etkeni olarak tanımlanmıştır. *H. influenza*'nın, *influenzae* epidemilerinde sekonder bir etken olduğu bilinmektedir. 1931'de M. Pittman tarafından kapsüllü-kapsülsüz olmak üzere tanımlanmıştır (90).

*H. influenzae* 0.2-0.3 µm eninde, 0.5-3 µm boyunda, uçları yuvarlak, kokobasillerdir. Birbirine paralel kümeler oluştururlar, kısa zincir yaparlar ve bir kısmı lökositlerce fagosit edilmiş olarak görülmektedir. Hareketsiz, sporsuz, gram negatif kokobasillerdir. Bazen kapsüllüdürler ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi klinik örneklerden izole edilen ve hazırlanan preparatlarda kapsüllü şekiller kısa zincirler veya kümeler halinde görünmektedir. Balgam örneklerinde kapsülsüz, pleomorfik ve genellikle ince uzun şekilde görülebilirler. Kapsül polisakkaritinin antijenik yapısına göre 6 serotip (a-f) olarak tanımlanmaktadır ve invaziv enfeksiyonların % 95'ine yakınından sorumlu tutulan serotip b'nin kapsülüdür. Bu kapsül poliribozil ribitol fosfat (PRP)'tan oluşmaktadır ve içeriğinde pentoz, fosfor, nükleik asit ve diğer elemanlar vardır (90, 91). *H. influenza* aerop veya fakültatif anaerop bir bakteridir. Adi besiyerlerinde üremezler ve aerop koşullarda üremek için hem faktör X'e hem de faktör V'e ihtiyaç duyarlar. Ve yine aerop koşulda üreyebilmek için optimum sıcaklık 37 °C ve pH 7.4-7.6 arasında olmalıdır. *H. influenza* kanlı agar, çukolata agar ve Levinthal'in kaynamış kanlı agarında üreyebilmektedirler. En çok kullanılan besiyeri ise çukolata agardır. Bu besiyeri, adi agara kan eklenip, 80 °C sıcaklıkta besiyerinin rengi kahverengiye dönüşene kadar ısıtılarak elde edilmektedir. Bu hafif sıcaklık ile kan hücrelerinden faktör X ve faktör V faktörlerinin serbest kalması sağlanır. Levinthal agar şeffaf ve renksiz olduğundan kapsüllü ve kapsülsüz olan bakteriler daha kolay saptanmaktadır. *H. influenza* diğer *haemophilus* türlerinden farklı olarak delta-aminolevulinik asitten (ALA) protoporfirin sentezleyemezler. *H. influenza* indol

üretimi, üreaz üretimi ve ornitin dekarboksilaz aktivitesi özellikleri göz önünde bulundurularak sekiz biyotip (I-VIII) içermektedir. Biyotip I'in genellikle menenjit etkeni olduğu bilinmektedir (90, 91).

#### **Dirençlilik:**

*H. influenza* çevre koşullarına karşı dirençsizdirler. Kuruluğa, ısıya ve dezenfektan maddelere karşı duyarlıdırlar. 55 °C'de 30 dakikada ölürlər. Penisilin ve ampiciline karşı dirençlidirler ve beta-laktamaz üretmektedirler. Klindamisine, TMP/SXT'ye ve gentamisine karşı duyarlıdırlar ancak kloramfenikol ve tetrasiklin direncini plasmid aracılığı ile geliştirirler (90).

#### **Patojenite ve Patogenez:**

*H. influenza*'nın hücre substansı, deney hayvanlarında toksik etkiye sebep olmaktadır. Sıvı kültürlerde meydana gelen toksik substans süzüntüleri tavşanda letal etki yapmaktadır. Endotoksin etkisi görülmektedir ancak bilinen ekzotoksini yoktur. *H. influenza*'nın patojenite yapıtaşları kapsül ve dış membran proteinleridir. Diğer bir virülans faktörü ise, ürettiği 1gA proteazdır. *H. influenzae* 1gA proteaz salgılayan beş bakteri türünden biridir. 1gA proteazlar, nötral endopeptit olarak bilinirler. *H. influenza* ise 1gA ile korunan bölgeleri enfekte etmektedir (97).

*H. influenza*'nın patogenezdeki ilk adımı ise üst solunum yollarında kolonize olmasıdır. Çeşitli adezin molekülleri aracılığıyla nazofarinkteki özgül reseptörlere bağlanarak burada çoğalır ve kolonize olur. Kolonizasyon sonucu asemptomatik taşıyıcılık gelişmektedir. Bazı konaklarda kapsüllü organizmalar submukozaya geçer oradan da kan dolaşımına katılır ve başta meninksler olmak üzere vücudun birçok kısmına yayılım gösterir (90, 91).

#### **Yaptığı Hastalıklar:**

*H. influenza*'nın bilinen tek rezervuarı insandır ve pek çok sistemde hastalık oluşturmaktadır. *H. influenza* tip b (Hib) invaziv hastalığın yaklaşık olarak % 95'inden sorumludur. Mikroorganizma nazofarinkse yerleştikten sonra bunu nazofarenjiti sinüzit, orta kulak iltihabı ve pnömoni izleyebilmektedir. Hib invaziv hastalıklarının % 54 ile % 67'sini menenjitlerin oluşturduğu bilinmekle birlikte çoğunlukla 3 yaşın altındaki çocuklarda akut bakteriyel menenjit gözlenmektedir. 6 yaşın üstündeki çocuklarda ise epiglotta mikroapseler yapar ve ödem, hava yolunun tıkanmasına sebep olduğundan acil olarak trakeostomi açılması gerekebilir (90).

## **Epidemiyoloji:**

*H. influenza* hemen hemen dünyanın her yerinde bulunmaktadır ve 5 yaş altı grubunu oluşturan çocuklar riskli grup içindedirler. *H. influenzae* enfeksiyonlarında en çok rastlanan suş b serotipidir. Yaşla birlikte invaziv hastalık görülme oranı düşüş gösterir fakat hastalık riskini arttıran, immünglobulin defekti, orak hücreli anemi, splenektomi, kronik pulmoner hastalıklar ve erişkinlerde alkol kullanımı gibi faktörleri göz ardı etmemek gerekir (90, 91).

### **2.4.1.4. *Stenotrophomonas maltophilia***

Doğada, bitki, su, toprak, organik kalıntılar ve kanalizasyon gibi pek çok çevresel kaynaktan sık rastlanan ve klinik örneklerde *P. aeruginosa* ile *Acinetobacter* türlerinden sonra en çok izole edilen, gram negatif nonfermentatif bir bakteri türüdür. Çoğunlukla, hastanede yatan hastalarda hastane enfeksiyonlarına neden olur. Sahip olduğu dış membranı nedeni ile birçok antimikrobiyal ajana ve dezenfektana karşı intrinsek olarak direnç göstermektedir. KF hastalarında solunum yolu kolonizasyonu ve enfeksiyonlarına rastlanır. Özellikle yetişkin KF hastalarından daha sık izole edilmektedir (91).

### **2.4.1.5. *Acinetobacter***

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında üretilen gram negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *P. aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada gelen bakterilerdir. Deri ve mukozada kolonize olmaktadır. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olup hastane enfeksiyonlarında önemli bir yere sahiptirler. Antibiyotiklere dirençli olduklarından, oluşturdukları enfeksiyonlar büyük sorun teşkil etmektedir. KF hastalarında solunum yolunda kolonize olabilmektedirler ve enfeksiyona sebep olmaktadır (91).

### **2.4.1.5. *Enterobacteriaceae***

*Enterobacteriaceae* ailesi insan ve hayvanların bağırsak florasında bulunan gram negatif bakterilerdir. Bir kısmı mutlak patojen olmakla birlikte bir kısmı florada bulunup fırsatçı patojen olarak bilinmektedir. Bu ailenin üyesi olan bakteriler gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, menenjit, sepsis gibi birçok organ ve sistemi etkileyen enfeksiyonlara sebep olmakla birlikte birçok *Enterobacteriaceae* türü nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. İnsanlarda en sık rastlanan enfeksiyon etkenleri *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus* türleridir. KF hastalarında da enterobakter kolonizasyonuna ve bunlara bağlı solunum yolu enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (91).

## 2.5. Kistik Fibrozis Hastalığının Tanı Metotları

### 2.5.1. Ter Testi

Genellikle Kistik fibrozis hastalarının terlerindeki klor konsantrasyonunun ölçümü sonucunda tanı konulmaktadır. Bu test bebeklerde doğumdan 48 saat sonra uygulandığında daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir. Çünkü doğumu müteakip 48 saat içerisinde bebeklerin terlerindeki elektrolit değerleri geçici olarak yükseklik gösterebilir (99,100). Ter testinin temel esprisi “Pilocarpin iyontoforez yöntemi” olarak da bilinen yöntemle, ön kola 5 mV’luk elektrik akımı verilerek çıkarılan terinstimüle edilmesi ve bu terin, Gibson Cooke yöntemiyle bir pedde, ya da Macroduct yöntemi ile konkav plastik disk şeklindekibir kapiller tüpte toplanması ve içindeki klor, sodyum (7), potasyum, bikarbonatve laktatin miktarlarının ölçülmesi işlemidir (2).

Altı aydan küçük bebekler için terde ölçülen Cl değerleri  $\leq 29$  mmol/Lise negatif, 30- 59 mmol/L ise şüpheli;  $\geq 60$  mmol/L ise pozitif kabul edilmektedir. Altı aydan büyük olanlarda ise sonucun  $\geq 40$  mmol/L olarak çıkması normal aralık dışında kabul edildiğinden testin tekrarlanması önerilir. Eğer sonuç  $\geq 60$  mmol/L çıkar ise KF tanısı lehine değerlendirilir. Terde klor konsantrasyonunu yükselten farklı durumlar mevcut olduğundan ter testi sonucu değerlendirilirken bunlar göz ardı edilmemelidir. Kistik Fibrozis dışında terdeki elektrolit miktarını yükselten durumlara; adrenal yetmezlik, anoreksiya nervosa, atopik dermatit, çölyak hastalığı, ektodermal displazi, egzersiz, familial kolestaz (Byler hastalığı), fukosidoz, glukoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip 1, hipogammaglobulinemi, ailevi hipoparatiroidizm, hipotiroidi, kleinfelter sendromu, mukopolisakkaridoz tip 1, malnutrisyon gibi tanılar örnek olarak verilebilir. Ter testini en iyi şekilde değerlendirmek için; hastanın klinik olarak stabil olması, iyi hidrate olması, akut bir hastalığının olmaması ve mineralkortikoid almamış olmasına dikkat edilmelidir (7).

### 2.5.2. Mutasyon analizi

Kistik fibrozis tanısı konulurken genellikle ter testi baz alınmaktadır fakat ter testinin şüpheli olduğu durumlarda DNA analiz yöntemi ile tanı konulabilmektedir (101). KFTR geninde yaklaşık olarak 2000’in üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranının  $> 95\%$  olması gerekmektedir. Fakat dikkat edilmesi gereken bir husus da toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların sıklığının

düşük olması durumudur. Dolayısıyla bu orana ulaşma ihtimali azdır. Normal şartlarda klinik olarak bulguları uyumlu olan KF hastasının bilinen ve literatüre geçen iki KF mutasyonunun olması tanı konması için yeterlidir. Bu sebeple mutasyon analizlerinde birçok farklı teknik kullanılması önemlidir fakat bu tekniklerin kullanımına rağmen KF hastalarının yaklaşık olarak %1-5'nde iki mutasyona uğramış allel gösterilememektedir. Birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez. Diğer bir taraftan ülkemizde genetik analizin katkısının sınırlı olduğu ve 2000'i aşkın mutasyonun analizinin yapılmasının mümkün olmaması göz önünde bulundurularak bireyde mutasyon saptanmamış olması onun KF tanısı almasını engellememektedir. Bir mutasyona sahip hastaların tanısı konulurken klinik bulgularına ve diğer laboratuvar sonuçlarına da dikkat edilmesi gerekir. Önem arz eden diğer bir durum ise, iki veya daha fazla mutasyona sahip hastalarda mutasyonun yer aldığı lokasyondur. Bu mutasyonlar aynı kromozomda *cis* konumunda veya farklı kromozomlar üzerinde *trans* konumunda olabilir. Önemli olan nokta, genetik analiz sonucunda aynı kromozom üzerinde tespit edilen mutasyonların genellikle hastalık yapıyor olmamasıdır. Tanısı kesinleştirilemeyen hastalara maternal DNA analizi yapılırken bu hususa dikkat edilmesi gerekmektedir (2, 99). Genetik analiz sonucu değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken diğer bir husus ise KF'de fenotipin (klinik bulguların) diğer genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra KFTR genotipinden de etkilenmiş olmasıdır. Mutasyon gruplarını değerlendirmek gerekirse; grup I, II ve III mutasyonlarına sahip olan hastaların, grup IV ve V mutasyonlarına sahip olan hastalardan daha ağır bir kliniğe sahip olmasıdır. Fakat KFTR mutasyonlarının gruplara ayrılmış olması ve klinik seyir hakkında bilgi vermesi bir o kadar önemli olsa da hastanın prognozunu belirlemede kullanılması yanlış değerlendirmelere sebep olabilir (102-104).

#### **2.5.4. Yeni doğan taramaları**

Bazı ülkelerde 1979 yılından itibaren yeni doğan bebeklerden, yaşamının ilk üç gününde topuk kanı alınarak Gutrie kartlarına damlatılır ve İmmünreaktif Tripsinojen (IRT) düzeyine bakılarak tarama yapılır. Ülkemizde, KF hastalığının tarama programına alınması 1 Ocak 2015 tarihinde gerçekleşmiştir. Kistik fibrozisli bebeklerde sağlıklı bebeklerden daha yüksek IRT değerlerine rastlanmaktadır. Kandaki IRT yüksekliğinin pankreasta sentezlenen IRT'nin, kanalların tıkanık olması sebebi ile dolaşıma sızmasından kaynaklandığı belirtilmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte fonksiyone asinusların azalmasına paralel olarak kandaki IRT düzeyinde de azalma görülmektedir.

Bu sebeple IRT düzeyine yenidoğan dönemi dışında tanı testi olarak kullanılmamaktadır (7, 11).

## **2.6. Klinik Bulgular**

Kistik fibrozis hastalarında birçok sistemin tutulumu söz konusudur. Fakat KF tüm bu organları etkileyen multisistemik bir hastalık olmasına rağmen KF hastalarının tümünde her organı aynı derecede etkilemeyebilir. En sık etkilenen organlar akciğerlerdir. Hastanın yaşına, tanı konulduğu zamana, tutulan organlara ve komplikasyon varlığına göre klinik bulgular değişiklik göstermektedir (7).

### **Kistik Fibroziste Solunum Sistemi Tutulumu**

Kistik Fibrozis'te üst solunum yolunun ciddi oranda etkilendiği bir gerçektir. Hastaların yaklaşık %99'unda mukozal gland hiperplazisi, sinüs epitellerinde anormal Cl iyon transportu tanımlanmakla birlikte bakterilerin kolonize olması sonucunda kronik pansinüzit görülmektedir. Kronik enfeksiyonlar sonucu mukozada ödem ve şişme meydana gelir. Mukoz membranların burunu ve paranazal sinüsleri tıkaması sebebiyle de hastada baş ağrısı, geniz akıntısı, yüz ağrısı ve koku alma duyusunda azalma görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının kontrol edilebilmesi için alt solunum yolu enfeksiyonlarının tekrarlamasını önlemekte fayda vardır. Kistik fibroziste ilerleyici akciğer hastalığı morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Hastalığa bağlı ölümlerin de % 80'inden akciğer tutulumu sorumlu tutulmaktadır. Kistik fibrozis akciğer hastalığı, enflamasyon sonucu oluşan bronşiektazi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve solunum yolu yetmezliği ile sonlanan solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize olarak bilinmektedir. Solunum yollarındaki viskozitesi artan salgılar, mukosiliyer aktiviteyi bozarak bakteriyel enfeksiyonun oluşmasına yol açmaktadır. Diğer önemli bir bulgu ise akciğer enfeksiyonunun progrese olması halinde çomak parmak gelişimidir. KF hastalarında kolonizasyon ve devamında gelişen akciğer enfeksiyonu yaşa bağlı olarak değişiklik gösteren belli başlı patojenlerle olmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde en sık izole edilen patojen *S. aureus* olmakla birlikte tiplendirilemeyen *H. influenzae* olarak bilinmektedir. Daha da ilerleyen dönemlerde ise *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına rastlanmaktadır. *P. aeruginosa* suşları polisakkaritten oluşan bir örtü ile kaplandığı zaman mukoid forma dönüşürler ve mukoid suşların eradike edilmesi oldukça zordur. Klinik seyir bozulur ve *P. aeruginosa* akciğerleri bir kez kolonize ederse eradikasyonu neredeyse imkansız hale gelir (7, 11, 105).

## **Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

KF hastalarında görülen gastrointestinal sistem tutulumu, yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumunu ön plana çıkarmaktadır. KF’de gastrointestinal sistemdeki problem yenidoğan döneminde mekonyum ileusu ve bağırsak obstrüksiyonu semptomları ile kendisini belli eder. KF’li hastaların pek çoğunda pankreas yetmezliği, hayatın erken dönemlerinde gözlenmektedir (2).

## **Karaciğer Tutulumu**

Transmembran ileti regülasyonu proteini karaciğerde safra kanalının üzerinde bulunmakla birlikte bu hücreler dışında hepatositler dahil hiçbir hücrede bu proteine rastlanmamaktadır. Safra kanalına salınan klordaki bozukluk sebebiyle safra akımı azalmış olur ve sekresyonlar dehidrate olur. Dolayısıyla obstrüksiyon nedeniyle safra asiti retansiyonu, serbest radikal hasarı, kollajen sentezi artışı görülür ve karaciğerde fokal nekroz ve siroz gelişir (100).

## **Genitoüriner Sistem Tutulumu**

Kistik fibrozisli hastalarda pubertede, kronik akciğer hastalığına ve malnutrisyona bağlı olarak yaklaşık 2 yıl gecikme görülebilir. Kadınlarda servikal mukusun kalın olması ile ve dehidratasyona bağlı olarak fertilitide azalma görülmektedir. Erkeklerde ise epididimis ve seminal veziküllerin yokluğu, atrofi veya obstrüksiyondan kaynaklı, yaklaşık olarak % 97 oranında azospermi nedeniyle infertilite görülmektedir (106, 107).

## **2.7. Kistik Fibrozis Hastalığının Prognozu**

Kistik fibrozis hastaları için ortalama yaşam süresi 30-33 yıldır (Amerika Birleşik Devletleri kistik fibrozis kurumunun (The Cystic Fibrosis Foundation-CFF) 2018 kayıtlarına göre, KF hastaların ortalama yaşam süresi 40’a yükselmiştir) ve bazı hastalar nadiren 40-50 yıl yaşar. Ancak az sayıda veya hafif hastalıklı bazı hastalar 50 yaşından fazla yaşayabilmektedir. Sağkalım süresinin, yoğun olarak devam eden gen ve genin ürünü olan proteinlerin düzeltilmesi çalışmaları ve tedavilerin geliştirilmesi ile uzayacağı düşünülmektedir. Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu geliştikten son rahastanın alt solunum yollarından bakterinin eradike edilmesi oldukça güç bir durumdur ve bu

mikroorganizmanın kolonizasyonu ve enfeksiyonun önlenmesi hastalığın prognozu için önemli bir etmendir. Ülkemizde yenidoğan tarama testinin yapılmaya başlanmış olması, hastalığın erken teşhisi ve tedavisi için bir avantajdır ve prognozun daha iyi olacağını düşündürmektedir (6).

## **2.8. Kistik Fibrozis Hastalığının Epidemiyolojisi**

Kistik fibrozis hastalığının görülme sıklığı etnik gruplara göre değişim göstermektedir. Kuzey Avrupa ırklarının bireylerinde oldukça sık görülmekle beraber Güney Avrupa'da Ashkenazi Yahudilerinde ve Amerika'daki Afrikalı ve Asyalı gruplar arasında da önemli sayılara ulaşmaktadır (108). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 30.000, dünya genelinde ise 60.000'e yakın KF'li hasta olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca yaklaşık olarak 7.000.000 kişinin de asemptomatik heterozigot taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların ortalama ömrü 29 yılın üzerinde olup 1/3 ünün de erişkin olduğu belirtilmektedir (109). Orta, Kuzey, Batı ve Kuzeydoğu Avrupa'da KFTR'yi kodlayan gendeki mutasyon dağılımının çoğunluğunun homojen olduğu ifade edilmektedir. Danimarka'nın Faroe Adaları'nda  $\Delta F508$  mutasyonunun görülme sıklığı % 100'e varırken Türkiye için % 24.5 gibi bir orandan bahsedilmektedir (110). Türkiye'de Karadeniz Bölgesi'nde 1677delITA mutasyonuna diğer ülkelerden daha fazla oranda rastlanmaktadır ve bu mutasyona  $\Delta F508$  mutasyonundan sonra ikinci sırada yer verilmektedir. Bunları da sırasıyla G542X ve 2183AA2 mutasyonları izlemektedir (111).

## **2.9. Kistik Fibrozis Hastalığının Tedavisi**

KF hastalığının tedavi yöntemleri son yıllarda anlamlı bir ilerleme kaydetmiştir. Ancak genel geçer etkinliğini koruyan ve uygulanmasına devam edilen solunum fizyoterapisi, inhalasyon ajanları, mukolitikler, antienflamatuvar tedaviler, pankreatik enzim replasmanı halen önemini korumaktadır (112).

### **2.9.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi**

Kistik fibrozis'li hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni akciğer tutulumu olmasından dolayı akciğer hastalığının ortaya çıkmasına neden olan

mekanizmaların engellenmesi gerekmektedir ve solunum sistemine yönelik uygulanan tedaviler KF’li hastaların temel tedavilerinden biridir. Akciğer hastalığının tedavilerinin başında, fizyoterapi, mukolitik ajanlar, inhaler tedaviler, antibiyotikler, anti-inflamatuar ajanların kullanımı ve gerektiğinde non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gelmektedir (113). KF’li hastaların surveylerinin giderek uzamasında beslenmenin düzenlenmesi, genel bakım kurallarındaki değişiklikler gibi faktörlerin yanı sıra antibiyotiklerin daha etkin olarak kullanılmasının da büyük önemi vardır. Akut akciğer hastalığı tespit edildi ise veya solunum yolu örneğinin analizi sonucunda mikroorganizma saptanmışsa antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Balgam kültürünün ve boğaz kültürünün incelenmesi hangi antibiyotiği önereceği konusunda hekime yardımcı olmaktadır. Antibiyotik tedavisi uygulanırken direnç gelişimi oluşmasını önlemek adına kombine tedavi verilmesi önerilmektedir ve 2-3 hafta gibi bir süre ile kullanılması gerekmektedir (114).

*S. aureus* enfeksiyonu; *S. aureus* enfeksiyonu genellikle oral antibiyotik kullanımı ile tedavi edilebilmektedir. Sefazolin, flukloksasilin, nafsilin, fusidik asit, klindamisin kullanılabilir. MRSA enfeksiyonlarında ise vankomisin, teikoplanin, linezolid tedavisi uygulanması tedavi protokolleri arasındadır.

*P. aeruginosa* enfeksiyonu; İnhaler tobramisin ve kolistin kullanımı yaygın olmakla birlikte ağır klinik tablosu olgularda ise çoğunlukla ilk tercih aminoglikozidler ile beta laktam grubu antibiyotiklerin kullanıldığı kombine tedavilerdir. Tedavi süresi, 2-4 hafta arasında değişebilmektedir (114,115).

Akciğer transplantasyonu: Son yıllarda, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF’li hastalar için sağkalım süresini ve yaşam kalitesini yükselten en önemli tedavi yaklaşımı olarak akciğer transplantasyonu görülmektedir. Hastaların transplantasyon sonrası 5-7 yıllık sağkalım oranı % 60-70’lere ulaşmıştır (116).

### **2.9.2 Gastrointestinal ve Endokrinolojik Hastalıkların Tedavisi**

Hastalığın etkilediği organın işleyişinde meydana gelen yerine konulması adına yapılan tedavileri kapsamaktadır. Pankreas yetersizliğine; pankreatik enzim içeren proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan kapsüller kullanılmaktadır. Pankreas yetmezliği sebebiyle A, D, E, K vitaminlerin eksikliği görüleceği için destek tedavi de verilmesi gerekmektedir (7).

### 3. MATERYAL ve METOD

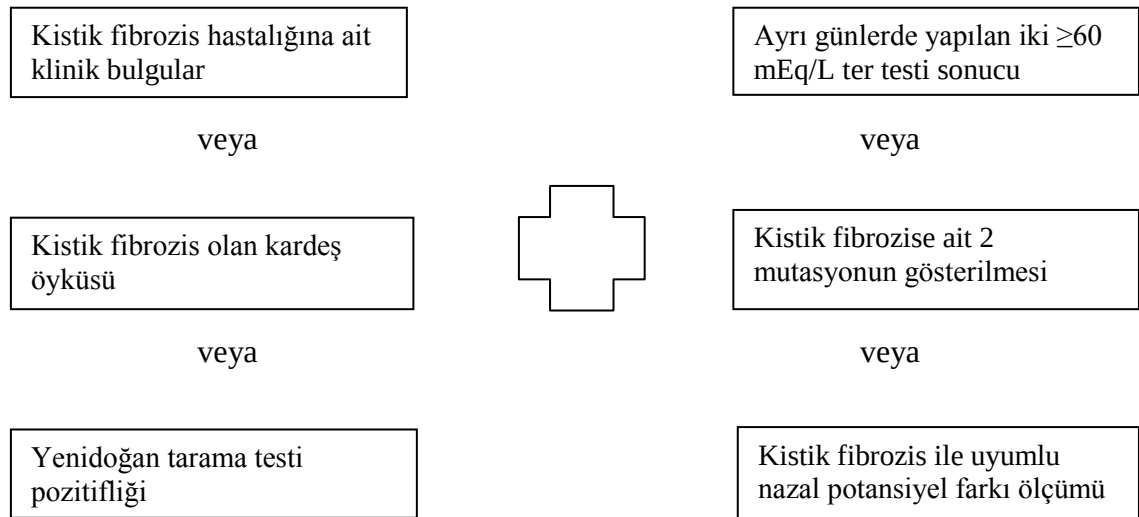
Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik İmmünoloji Polikliniği tarafından alınarak laboratuvarımıza gönderilen kistik fibrozis hastalarının solunum yolu örnekleri değerlendirildi. Çalışma öncesinde araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 18.04.2016 Tarihinde 2016/123 karar numarası ile onay alındı (Bkz. Ek1.A).

#### 3.1. Hasta Grubunun Belirlenmesi

Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Pediatrik İmmünoloji Polikliniğine gelen, takip altında olan ve yeni tanı alarak takip edilmeye başlanan kistik fibrozis hastalarından bakteriyolojik kültür amacıyla rutin olarak alınan solunum yolu örnekleri çalışmaya alındı.

#### 3.2. Kistik fibrozis tanısı

Çalışma grubuna dâhil edilen hastalara KF tanısı klinik bulgular, ter testi, gen mutasyonu esas alınarak pediatrik immünoloji polikliniğinde bulunan uzman hekim tarafından, “Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği”nin “Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi” kriterlerine göre konuldu (117) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kistik fibrozis tanı kriterleri

### 3.3. Bakteriyolojik kültür için örneklerin alınması ve taşınması

Pediyatrik immünoloji polikliniğinden gönderilmiş olan boğaz ve balgam örnekleri değerlendirildi. Örnek alma sıklığı ilgili birim tarafından (klinik ve laboratuvar bulguları, büyüme grafikleri vb. bulgular değerlendirilerek) belirlendi.

Boğaz kültürü örnekleri:

- Ardışık alınan 2-3 örnek (4 hafta arayla alınan) normal flora ise; 3 ayda bir kez,
- Patojen saptanmış ise; 2-3 hafta süreyle, antibiyotik kullanımı sonrası ayda bir kez kültür örneği alınarak takip edildi.

**Boğaz sürüntüsü örnekleri;** Cary Blair taşıma besiyerine alınarak laboratuvara taşındı.

Cary-Blair Agar Taşıma Besiyeri (L)

- |                            |         |
|----------------------------|---------|
| • Bakteriyolojik Agar      | 5.60 gr |
| • Kalsiyum Klorür          | 0.09 gr |
| • Disodyum Hidrojen Fosfat | 1.10 gr |
| • Sodyum Klorür            | 5.00 gr |
| • Sodyum Tiyoglikolat      | 1.15 gr |

**Balgam örneği;** steril, ağzı burgulu kapaklı plastik örnek toplama kaplarına alındı.

### 3.4. Kültür için kullanılan besiyerleri

Örneklerin ekimleri % 5 koyun kanlı agar, çikolata agar, eosin-metilen-mavisi agara yapıldı.

**Kanlı agar** (BD/Germany); %5 koyun kanlı agar kullanıldı.

1 L saf su içinde hazırlanan besiyerinde;

- |                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| ▪ Kazeinin Pankreatik Dijesti       | 12 gr   |
| ▪ Hayvan Dokularının Peptik Dijesti | 5 gr    |
| ▪ Maya Ekstraktı                    | 3 gr    |
| ▪ Sığır Eti Ekstraktı               | 3 gr    |
| ▪ Mısır Nişastası                   | 1 gr    |
| ▪ Sodyum Klorür                     | 5 gr    |
| ▪ Agar                              | 13.5 gr |

Defibrinleştirilmiş koyun kanı % 5 içermekte olup, pH aralığı  $7.3 \pm 0.2$ 'dir.

**Çikolata agar (BD/Germany);**

1 L saf su içinde hazırlanan besiyerinde;

- |                                                            |         |
|------------------------------------------------------------|---------|
| ▪ Kazeinin Pankreatik Dijesti                              | 7.5 gr  |
| ▪ Seçilen Et Peptonu                                       | 7.5 gr  |
| ▪ Mısır Nişastası                                          | 1 gr    |
| ▪ Dipotasyum Fosfat                                        | 4 gr    |
| ▪ Monopotasyum Fosfat                                      | 1 gr    |
| ▪ Sodyum Klorür                                            | 5 gr    |
| ▪ Agar                                                     | 12 gr   |
| ▪ Hemoglobin                                               | 10 gr   |
| ▪ IsoVitaleX Enrichment                                    | 12 mL   |
| ▪ Piridoksal                                               | 0.01 gr |
| ▪ Gelişim Faktörleri 0.5 ve pH aralığı $7.2 \pm 0.2$ 'dir. |         |

**Eosin metilen blue agar (EMB) (BD/Germany);**

1 L saf su içinde hazırlanan besiyerinde;

- |                                                          |         |
|----------------------------------------------------------|---------|
| ▪ Jelatinin Pankreatik Dijesti                           | 10 gr   |
| ▪ Laktoz                                                 | 5 gr    |
| ▪ Sükroz                                                 | 5 gr    |
| ▪ Dipotasyum Fosfat                                      | 2 gr    |
| ▪ Agar                                                   | 13.5 gr |
| ▪ Eosin Y                                                | 0.4 gr  |
| ▪ Metilen Mavisi 0.065 ve pH aralığı $7.2 \pm 0.2$ 'dir. |         |

Ekim yapılan kanlı agar ve EMB agar plakları normal atmosferik koşullarda, çikolata agar ise gaz pack ilave edilmiş jar içerisinde, 24-48 saat  $36 \pm 2$  °C'de inkübe edildi.

**3.5. Bakterilerin Tanımlanması**

Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama, katalaz testi, koagülaz testi, oksidaz testi) ve otomatize yöntem (Broker MS) kullanıldı.

### 3.5.1. Konvansiyonel yöntemler

**Gram Boyama;** temiz bir lama bir damla serum fizyolojik damlatılarak üreyen besiyerinden bakteri alınarak havada kurutulup alevde tespit edildi ve aşağıdaki boyama prosedürü uygulandı;

- Kristal viyoleto damlatılarak, 1-2 dakika beklendi ve preparat su ile yıkandı,
- Lugol damlatılarak, 1-2 dakika beklendi ve su ile yıkandı,
- Alkol ile renksiz sıvı akana kadar renk giderildi ve su ile yıkandı,
- Sulu füksin damlatılarak, 30 saniye beklendi ve su ile yıkandı.

Kurutma kâğıdı arasında hafifçe bastırılarak kurutularak 100'lük büyütme objektif ile immersiyon yağı damlatılarak incelendi.

**Katalaz Testi (Merck, Germany);** katalaz enzimi, ortamdaki hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) su ve oksijene ayrıştırır. Reaksiyon sonunda oluşan serbest oksijenin gaz kabarcıkları halinde gözlenmesi sonucu pozitif olarak kabul edilir. Lam üzerine konmuş bir damla  $H_2O_2$  sıvısı üzerine, katı besiyerinde geliştirilen bakteri kültüründen öze ile ilave edildi. Test Gram pozitif kokların ayırımında kullanıldı.

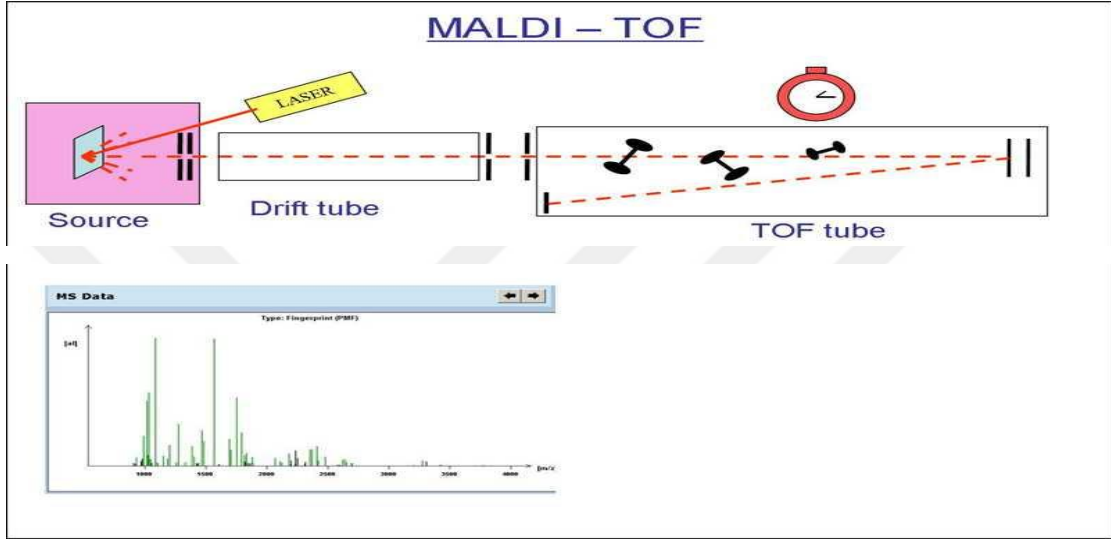
**Plazma Koagülaz (Plasmatec, United Kingdom);** Özellikle patojen stafilokoklar tarafından oluşturulan ve kan plazmasını pıhtılaştıran bir enzimdir. Koagülaz olumlu olan stafilokokların patojen oldukları kabul edilmekte ve “koagülaz olumlu stafilokok” deyiimi *S. aureus* için kullanılmaktadır. Plazma koagülaz (Plasmatec, United Kingdom) testi tavşan plazması içermekte olup, üzerine bakteri ilave edildiğinde plazmanın pıhtılaşması pozitif olarak değerlendirilir.

**Oksidaz (Oxoid, İngiltere);** Cytochrome C oxydase enziminin varlığını arayan bir testtir. N, N-Dimethyl-1,4-phenylenediammonium chloride (0.1  $\mu$ mol) ve  $\alpha$ -naphthol (1.0  $\mu$ mol) emdirilmiş stripler, kanlı agardaki taze bakteri kültürüne değdirildi. 20-30 saniye sonra oluşan mavi-mor renk pozitif olarak kabul edildi.

### 3.5.2. Otomatize yöntem

Broker MS (Becton-Dickinson USA) üreyen mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanıldı. Broker cihazı MALDI TOF (Matrix assisted laser desorption ionization Time of Flight) olarak ifade edilen bir yöntemle tanımlama yapmaktadır. Bu yöntemde,

matriks diye isimlendirilen kimyasal bir yüzeye (lam benzeri bir katı faz) tanımlanmak istenen bakterinin taze kültüründen (24 saati geçmemiş) bir yayma hazırlanarak bu yüzeyden geçirilen iyonizasyon yapan laser ışığı ile vuruşlar yapıldıktan sonra, matriks üzerindeki farklı moleküler yapıların (ör; DNA veya proteinler) ışığı emme farklarına göre bir spektra oluşmakta ve bu profillerin referans bir spektra ile karşılaştırılması sonucu ile mikroorganizmaların tanımlanması yapılmaktadır (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Kütle spektrometre çalışma prensibi

Broker tanımlamada matriksin üzerine 1 damla serum fizyolojik damlatıp ve kültürlerde üreyen taze (24-48 saatlik) örneklerden alıp ve matriksteki serum fizyolojik ile karıştırıp yayılıp havada kuruduktan sonra MS cihazında tanımlama yapıldı. Tanımlama cihaza konduktan sonra 5 dakikada yapıldı.

Plaklar değerlendirilirken, *Neisseria* türleri, alfa hemolitik streptokok, difteroid, koagülaz negatif stafilokok (KNS) üreyen plaklar normal flora olarak değerlendirildi. Bu flora bakterileri dışında saptanan etkenler tanımlandı.

### 3.6. Antibiyotik duyarlılık testi

Bakterilerin taze kültüründen (24-48 saatlik) antibiyotik duyarlılık testleri çalışıldı. Karışık kültürlerin pasajları yapılarak patojen izolatların saf kültürü elde edildi. Antibiyotik duyarlılığı çalışılacak bakterilerin kolonilerinden 0.5 McFarland'a göre

bakteri süspansiyonları hazırlanarak, Müller-Hinton agar (MHA) besiyerine ekim yapıldı. On beş dakikalık süre içerisinde antibiyotik diskleri 20 mm aralıklarla plaklara yerleştirildi. Plaklar  $36\pm1$  °C'lik etüvde 18-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plaklar EUCAST standartlarına göre değerlendirildi (118). Tam inhibisyonun gözlemlendiği alanın çapı cetvel kullanılarak petri kabının dış yüzünden ölçüldü. EUCAST'ın önerdiği sınırlara göre ölçülen zon çapları duyarlı (S) ve dirençli (R) olarak saptandı.

Standart suş olarak *P. aeruginosa* ATCC27853 suşu kullanıldı.

#### **Müller Hinton agar besiyeri içeriği (L)**

- |                           |         |
|---------------------------|---------|
| • Sığır Eti Ekstraktı     | 2.0 gr  |
| • Kazein Asit Hidrolizatı | 17.5gr  |
| • Nişasta 1.5 Agar        | 17.0 gr |

pH aralığı  $7.2 \pm 0.2$ 'dir.

#### **3.7. İstatistik değerlendirme**

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) Paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verilmiştir. Bunların yanı sıra sayısal olmayan değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi uygulanmıştır. İkili değişkenlerin sayısal verilerle karşılaştırılmasında Bağımsız Değişkenler t-testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar % 95 ( $p<0,05$ ) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Pediatrik İmmünoloji Polikliniği'nde takip edilen veya yeni tanı alarak takip edilmeye başlanan 123 kistik fibrozis hastasına ait solunum yolu örnekleri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 86'sı (% 70) daha önce kistik fibrozis tanısı konulmuş ve takip edilmekte olan (3 ay-5 yıldan beri) (Grup I), 37'si (% 30) çalışma periyodu sırasında tanı konulmuş hastalar (Grup II) idi.

Çalışmada hastalar iki gruba ayrılarak incelendi.

I. Grup → Çalışma periyodu öncesi tanı almış, takip altındaki hastalar,

II. Grup → Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında ilk tanı konulan hastalar,

İki grubun demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1** Kistik fibrozis hastalarının demografik özellikleri

| GRUP          | Cinsiyet |       | Toplam | Yaş                  | Hastalık Süresi |
|---------------|----------|-------|--------|----------------------|-----------------|
|               | Kız      | Erkek |        |                      |                 |
| I             | 38       | 48    | 86     | 1-18 (Ort 5.80±4.35) | 3 ay-17 yıl     |
| II            | 23       | 14    | 37     | 0-16 (Ort 1.05±3.13) | 1-12 ay         |
| <b>Toplam</b> | 61       | 62    | 123    | 4.37 ±4.57           |                 |

Cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan Ki-Kare analizi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = .067) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Kistik fibrozis hastalarının gruplara göre cinsiyet açısından karşılaştırılması

|          |       |   | Grup   |        | Toplam | $\chi^2$ | p    |
|----------|-------|---|--------|--------|--------|----------|------|
|          |       |   | Grup 1 | Grup 2 |        |          |      |
| Cinsiyet | Erkek | n | 48     | 14     | 62     | 3.344    | .067 |
|          |       | % | 55.8   | 37.8   | 50.4   |          |      |
|          | Kadın | n | 38     | 23     | 61     |          |      |
|          |       | % | 44.2   | 62.2   | 49.6   |          |      |
| Toplam   |       | n | 86     | 37     | 123    |          |      |
|          |       | % | 100.0  | 100.0  | 100.0  |          |      |

Yaş ortalaması açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan bağımsız değişkenler t testi neticesinde Grup 1'de yer alanların yaş

ortalamasının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ( $p<0.001$ ) olduğu görülmüştür (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Kistik fibrozis hastalarının yaş ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması

|     | Grup   | N  | Ortalama $\pm$ ss | T     | p    |
|-----|--------|----|-------------------|-------|------|
| Yaş | Grup 1 | 86 | 5.80 $\pm$ 4.35   | 5.989 | .000 |
|     | Grup 2 | 37 | 1.05 $\pm$ 3.13   |       |      |

Çalışma süresince toplam 123 hastadan 500 kez solunum yolu örneği alınarak, laboratuvarımıza gönderildi. Örnek alma sıklığı ve kararı, ilgili klinik uzmanının değerlendirmesi ile yapıldı. Kistik fibrozis tanısı alıp, solunum yolu örneğinin laboratuvarımıza gönderileceği, çalışma grubuna bildirildi. Bu süre içerisinde hastalardan 1-12 kez (ortalama 3.68) örnek alınmış oldu.

#### **Kültür sonuçlarının değerlendirilmesi**

İncelenen örneklerin 471'i (% 94.2) boğaz sürüntü örneği ve 29'u (% 5.8) balgam örneği idi. Örneklerin 282'si (% 53.8) normal flora olarak değerlendirildi. Diğer 218 örnekte, 242 patojen bakteri saptandı. Örneklerde saptanan tüm sonuçların dağılımı Tablo.4.4'de verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Örneklerde saptanan mikroorganizmaların dağılımı

| Bakteri Türleri                     | Üreme Sıklığı | Yüzde (%)  |
|-------------------------------------|---------------|------------|
| NBF <sup>1</sup>                    | 282           | 53.8       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 96            | 18.3       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 62            | 11.8       |
| <i>Escherichia coli</i>             | 24            | 4.6        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 16            | 3.1        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | 12            | 2.3        |
| <i>Acinetobacter junii</i>          | 7             | 1.3        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | 4             | 0.8        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 4             | 0.8        |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 4             | 0.8        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 3             | 0.6        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | 3             | 0.6        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>     | 2             | 0.4        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 2             | 0.4        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>       | 1             | 0.2        |
| <i>Enterococcus species</i>         | 1             | 0.2        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | 1             | 0.2        |
| <b>Toplam</b>                       | <b>524</b>    | <b>100</b> |

<sup>1</sup>NBF: Normal boğaz florası

Kültürlerin 282'si (% 53.8) normal boğaz florası olarak değerlendirildi. En sık izole edilen patojenler *S. aureus* (96 izolat, % 18.3) ve *P. aeruginosa* (62 izolat, % 11.8) olarak saptandı. 3. Sıklıkla (54 izolat, % 10.3) *Enterobacteriaceae* ailesinden bir bakteri saptandı. 123 hastanın sırası ile 29'unda (% 23.5) *P. aeruginosa*, 41'inde (% 33.3) ise *S. aureus*'un en az bir kez ürediği saptandı. I.ve II. Grupta saptanan sonuçların dağılımı Tablo 4.5 ve 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Grup I’de saptanan bulgular

| Bakteri Türleri                     | Üreme Sıklığı | Yüzde (%)  |
|-------------------------------------|---------------|------------|
| NBF                                 | 226           | 54.6       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 81            | 19.6       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 54            | 13         |
| <i>Escherichia coli</i>             | 16            | 3.9        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>       | 11            | 2.7        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 5             | 1.2        |
| <i>Acinetobacter junii</i>          | 5             | 1.2        |
| <i>Serratia marcescens</i>          | 4             | 0.9        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>     | 2             | 0.5        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 2             | 0.5        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>      | 2             | 0.5        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 2             | 0.5        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>       | 1             | 0.2        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 1             | 0.2        |
| <i>Enterococcus species</i>         | 1             | 0.2        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>        | 1             | 0.2        |
| <b>Toplam</b>                       | <b>414</b>    | <b>100</b> |

**Tablo 4.6.** Grup II’de saptanan bulgular

| Bakteri Türleri                | Üreme Sıklığı | Yüzde %    |
|--------------------------------|---------------|------------|
| NBF                            | 56            | 50.9       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 15            | 13.6       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 11            | 10         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 8             | 7.3        |
| <i>Escherichia coli</i>        | 8             | 7.3        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>    | 3             | 2.7        |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 2             | 1.8        |
| <i>Acinetobacter junii</i>     | 2             | 1.8        |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 2             | 1.8        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>  | 1             | 0.9        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>      | 1             | 0.9        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | 1             | 0.9        |
| <b>Toplam</b>                  | <b>110</b>    | <b>100</b> |

282 örnek normal flora olarak değerlendirildi. 123 hastanın 39’unda hiç patojen bakteri saptanmayıp alınan tüm örnekler normal flora olarak seyretti. 39 hastanın 25’i (%)

29.01) I. grup, 14'ü (% 37.8) II. gruba ait hastalar idi. Normal floranın sürekliliği açısından iki grup arasında istatistiki olarak fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

I. grupta 226 (% 54.6), II. grupta 56 (% 50.9) örnekte normal flora saptandı. Normal flora saptanma oranı açısından iki grup arasında istatistiki fark edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

Bakterilerin dağılımı açısından iki grup arasında farklar olduğu saptandı. I. Grupta saptanan *S. agalactiae* (2 izolat), *S. maltophilia* (2 izolat), *Enterococcus* spp. (1 izolat), *S. marcescens* (4 izolat), *M. catarrhalis* (1 izolat), II. Grupta hiç saptanmadı. II. Grupta 1 örnekte saptanan *H. influenzae* (1 izolat)'ya I. Grupta hiç rastlanmadı. İzolat sayıları az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

I. grupta 54 izolat (% 13), II. grupta 8 izolat (% 7.2) *P. aeruginosa* saptandı. *P. aeruginosa* izole edilmesi açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 81 (% 19.5), II. grupta 15 (% 13.6) *S. aureus* saptandı. *S. aureus* izole edilmesi açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 16 (%3.8), II. Grupta 8 (%2) *E. coli* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *E.coli* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 11 (%2.6), II. Grupta 1 (%0.2) *S. pyogenes* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *S. pyogenes* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 5 (% 1.2), II. Grupta 11 (% 10) *K. pneumoniae* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *K. pneumoniae* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 5 (% 1.2), II. Grupta 2 (% 1.8) *A. junii* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *A. junii* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 2 (% 0.4), II. Grupta 2 (% 1.8) *A. baumannii* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *A. baumannii* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 2 (% 0.4), II. Grupta 1 (%0.2) *K. oxytoca* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *K. oxytoca* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 1 (%0.2), II. Grupta 2 (% 1.8) *E. aerogenes* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *E. aerogenes* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

I. grupta 1 (%0.2), II. Grupta 3 (%2.7) *E. cloacae* saptanmış olup yapılan istatistiksel analiz neticesinde *E. cloacae* açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Bakteri türleri açısından grupların karşılaştırılması

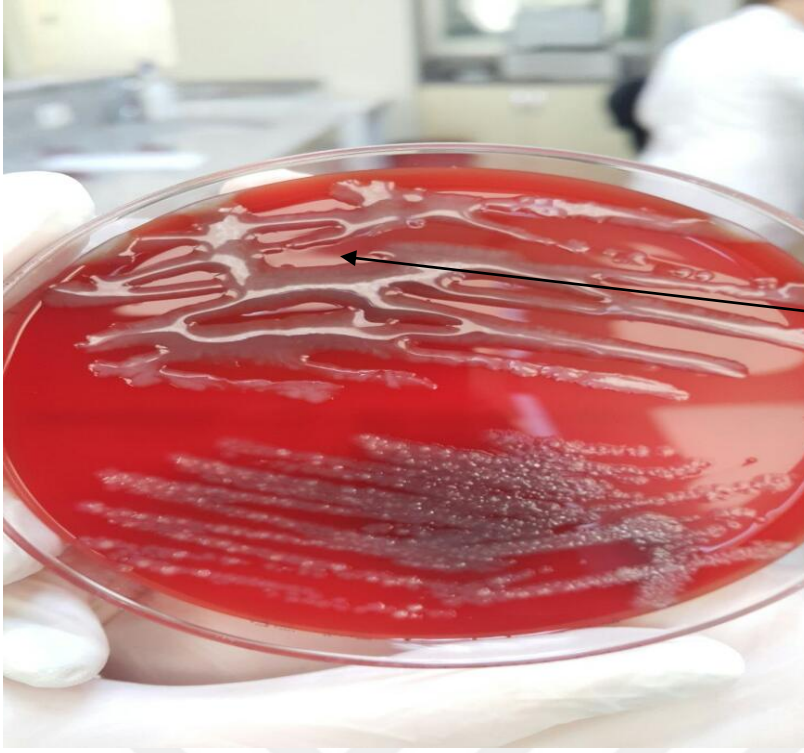
| Bakteri Türleri                | Grup I        |           | Grup II       |           | İstatistiki sonuç     |
|--------------------------------|---------------|-----------|---------------|-----------|-----------------------|
|                                | Üreme Sıklığı | Yüzde (%) | Üreme Sıklığı | Yüzde (%) |                       |
| NBF                            | 226           | 54.5      | 56            | 51        | <sup>1</sup> Anlamsız |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 81            | 19.5      | 15            | 13.6      | <sup>2</sup> Anlamlı  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | 54            | 13        | 8             | 7.2       | Anlamlı               |
| <i>Escherichia coli</i>        | 16            | 3.8       | 8             | 2         | Anlamlı               |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>  | 11            | 2.6       | 1             | 0.2       | Anlamlı               |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 5             | 1.2       | 11            | 10.0      | Anlamlı               |
| <i>Acinetobacter junii</i>     | 5             | 1.2       | 2             | 1.8       | Anlamsız              |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 2             | 0.4       | 2             | 1.8       | Anlamlı               |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>      | 2             | 0.4       | 1             | 0.2       | Anlamsız              |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | 1             | 0.2       | 2             | 1.8       | Anlamlı               |
| <i>Enterobacter cloacae</i>    | 1             | 0.2       | 3             | 2.7       | Anlamsız              |

<sup>1</sup> $p>0.05$ , <sup>2</sup> $p<0.05$

### Bakterilerde saptanan fenotipik farklılıklar

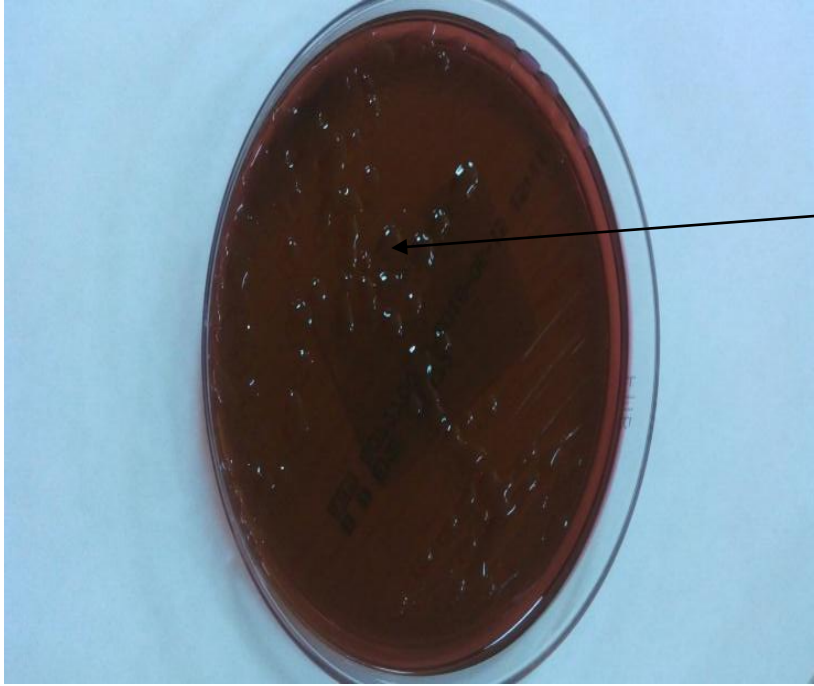
Kültürlerin değerlendirilmesinde *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'da klasik görüntülerinden farklı bakteri koloni morfolojisi saptandı. Saptanan farklılıklar:

- *P. aeruginosa*'da; mukoid koloniler, (Resim 4.1, 4.2)
- *S. aureus*'da; pigmentsiz, küçük, hemoliz yapmamış koloniler (Resim 4.3, Resim 4.4)



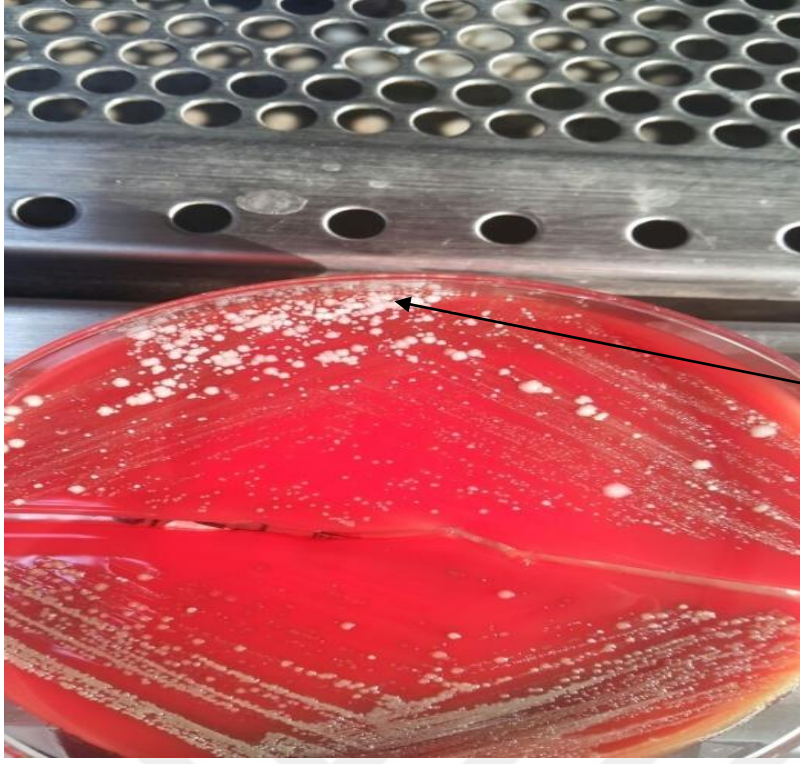
Mukoid *P. aeruginosa*

**Resim 4.1** Mukoid *P. aeruginosa* kanlı agar görüntüsü



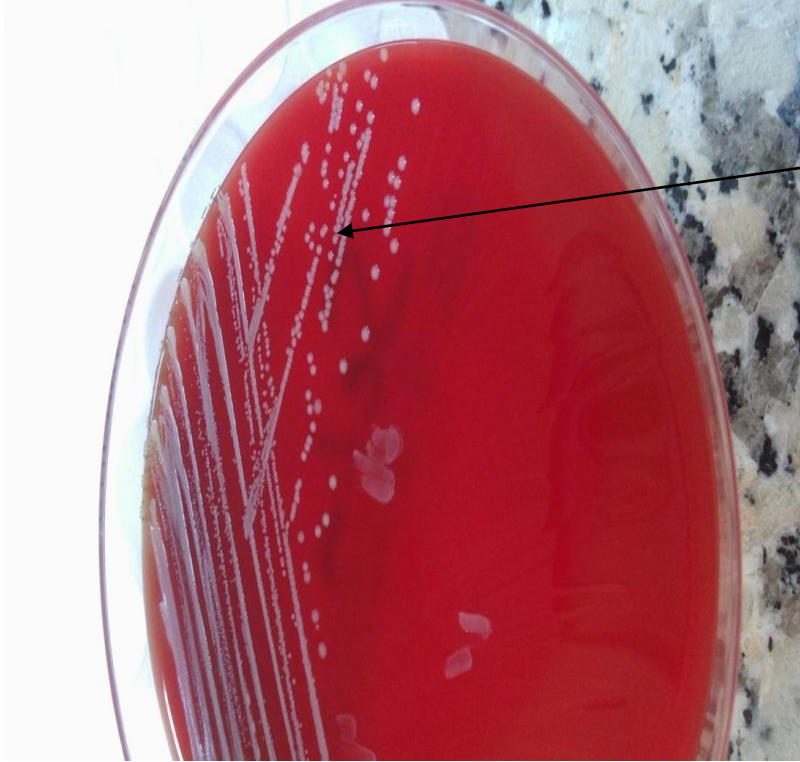
M koloni yapmış  
*P. aeruginosa*

**Resim 4.2** Mukoid *P. aeruginosa* EMB agar görüntüsü



*S. aureus* kolonisi

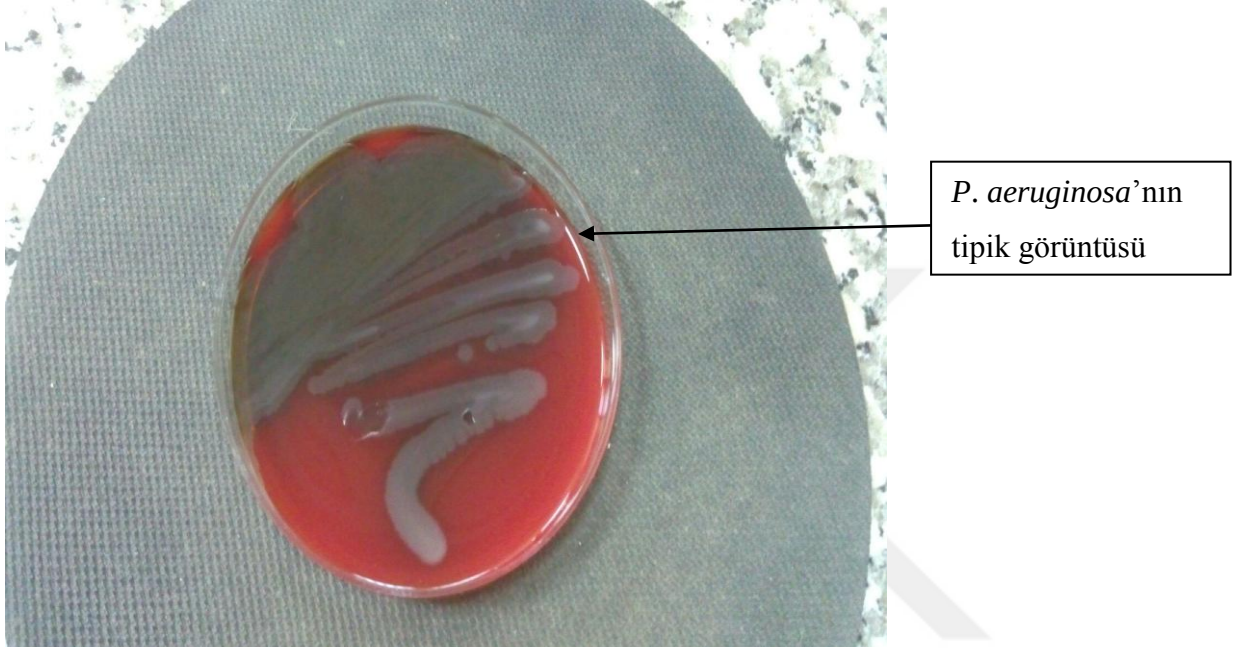
**Resim 4.3** Küçük koloni varyantlı *S. aureus*örnekteki görüntüsü



KKV *S. aureus*

**Resim 4.4** Küçük koloni varyantlı *S. aureus* pasaj görüntüsü

I. Grupta yer alan *P. aeruginosa* türlerinden 15'i (% 27.8) mukoid ve kapsüllü iken, II. Grupta saptanan tüm pseudomonas izolatların koloni morfolojisi normal görünümlü idi (Resim 4.5). Mukoid formda *P. aeruginosa* görülmesi açısından eski-yeni gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ )



**Resim 4.5** Kanlı agarda *P. aeruginosa*'nın tipik görüntüsü

I. Grupta yer alan *S. aureus* türlerinden 45'inde (% 46.9) küçük koloni varyantı şeklinde, atipik görünüşte iken II. Grupta saptanan tüm stafilocok izolatların 4'ü (% 26.7) atipik koloni morfolojisine sahip iken, diğer izolatların görünümü tipik morfolojide idi. (Resim 4.6). Küçük koloni varyantlı *S. aureus* görülmesi açısından eski-yeni hastalar arasında (Grup I-Grup II) istatistiksel fark saptandı ( $p<0.05$ ).



Tipik *S. aureus* kolonisi

**Resim 4.6.** Tipik görünümlü *S. aureus* kolonisi

Hastalardan 54'ünde (% 10.3) 3. sıklıkla *Enterobacteriaceae* üyesi olan bir bakteri izole edildi. İzole edilen enterik bakterilerde fenotipik fark gözlenmedi.

#### **Antibiyotik duyarlılık sonuçları**

En sık rastlanan etkenler olan *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılık sonucu Tablo 4.8, 4.9 ve 4.10'de verilmiştir (Resim 4.7).

**Tablo 4.8.** *Staphylococcus aureus* antibiyotik direnç oranları

| Antibiyotik                     | Dirençli izolat<br>n (%) |
|---------------------------------|--------------------------|
| Penisilin                       | 72 (75)                  |
| Sefepim                         | 48(50)                   |
| Sefazolin                       | 48 (50)                  |
| Meropenem                       | 48 (50)                  |
| Seftriakson                     | 48 (50)                  |
| Sefoksitin                      | 48 (50)                  |
| Vankomisin                      | 0                        |
| Rifampisin                      | 6 (6.3)                  |
| Fusidik Asit                    | 1 (6.3)                  |
| Trimetoprim-<br>sülfametoksazol | 0 (0)                    |

*S. aureus* izolatlarında 48 izolatta (% 50) metisilin direnci saptanmıştır. Metisilin dirençli izolatlarda oral kullanılacak antibiyotiklerden olan rifampisin, fusidik asit ve trimetoprimde direnç bulunmamış veya düşük düzeyde bulunmuştur. Pediatrik grup olduğu için tetrasiklin ve kinolonlar test edilmemiştir.

**Tablo 4.9.** *Pseudomonas aeruginosa* antibiyotik direnç oranları

| Antibiyotik            | Dirençli izolat<br>n (%) |
|------------------------|--------------------------|
| Meropenem              | 31 (50)                  |
| Sefepim                | 25 (40.3)                |
| Seftazidim             | 18 (29.0)                |
| Amikasin               | 18 (29.0)                |
| Piperasilin Tazobaktam | 13 (20.9)                |
| Siprofloksasin         | 13 (20.9)                |
| Tobramisin             | 13 (20.9)                |
| İmipenem               | 8 (12.9)                 |
| Gentamisin             | 8 (12.9)                 |
| Kolistin               | 0                        |

*P. aeruginosa* izolatlarında en dirençli antibiyotik meropenem olarak bulunmuştur (% 50). En etkili antibiyotik de kolistin olarak bulunmuş olup dirence rastlanmamıştır.

**Tablo 4.10** Enterik bakterilerin antibiyotik direnç oranları (n, %)

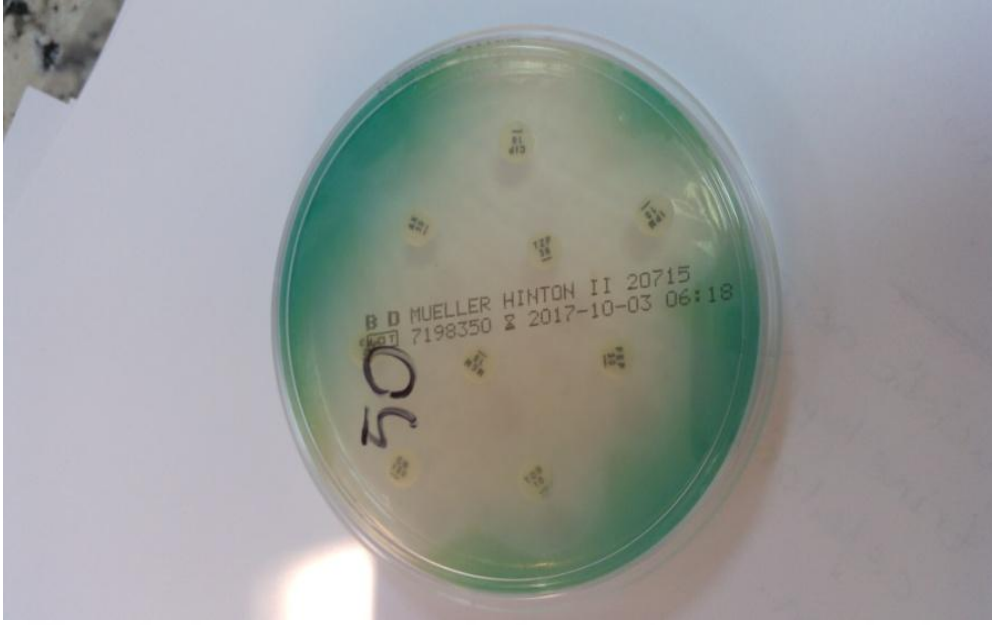
| Bakteri adı            | MEM <sup>1</sup> | FEP <sup>2</sup> | CAZ <sup>3</sup> | AK <sup>4</sup> | TZP <sup>5</sup> | C <sup>6</sup> | TOB <sup>7</sup> | IPM <sup>8</sup> | CN <sup>9</sup> |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|
| <i>E.coli</i>          | 3<br>(12.5)      | 6<br>(25)        | 4<br>(16.7)      | 1<br>(4.2)      | 2<br>(8.3)       | 0              | 0                | 2<br>(8.3)       | 1<br>(4.2)      |
| <i>K. pneumoniae</i>   | 2<br>(14.3)      | 4<br>(28.6)      | 7<br>(50)        | 1<br>(7.1)      | 3<br>(21.4)      | 0              | 0                | 1<br>(7.1)       | 2 (14.3)        |
| <i>S. marcescens</i>   | 0                | 1<br>(25)        | 0                | 0               | 1<br>(25)        | 0              | 0                | 0                | 1<br>(25)       |
| <i>E. cloacae</i>      | 1<br>(25)        | 0                | 1<br>(25)        | 0               | 2<br>(50)        | 0              | 0                | 0                | 0               |
| <i>K. oxytoca</i>      | 0                | 0                | 0                | 0               | 0                | 0              | 0                | 0                | 0               |
| <i>E. aerogenes</i>    | 0                | 1<br>(33)        | 0                | 0               | 0                | 0              | 0                | 0                | 0               |
| <i>Klebsiella spp.</i> | 0                | 0                | 0                | 0               | 0                | 0              | 0                | 0                | 0               |

<sup>1</sup>Meropenem, <sup>2</sup>Sefepim, <sup>3</sup>Seftazidim, <sup>4</sup>Amikasin, <sup>5</sup>Piperasilin-Tazobaktam, <sup>6</sup>Kolistin, <sup>7</sup>Tobramisin, <sup>8</sup>İmipenem, <sup>9</sup>Gentamisin

*S. aureus* ve *P. aeruginosa* antibiyotik direnç oranlarında Grup I ve Grup II arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

KKV'ye sahip *S. aureus* ve mukoid *P. aeruginosa* izolatlarının direnç oranlarında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05).

- ✓ Enterik bakterilerde de kolistin direnci saptanmadı.
- ✓ *S. maltophilia* SXT direnci saptanmadı.
- ✓ Gram pozitif bakterilerden *S. agalactia* ve *S. pyogenes*'de penisilin direnci saptanmadı.



**Resim 4.7.** *P. aeruginosa* antibiyogram görüntüsü

## 5. TARTIŞMA

Kistik fibrosis sık rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Görölme sıklığı 2000-3500 canlı doğumda birdir (3, 4, 6). Taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmiştir. Hastalığın insidansı popölasyonlar arasında farklılık gösterebilmektedir (6). İngiltere’de insidans 1/2.500 ve taşıyıcılık oranı 1/25 olarak belirtilirken Asya ve Afrikalı’larda daha düşüktür (6). Hastalık ilk tanımlandığında sadece belirli çoğrafik bölgelerde görüldüğü bildirilirken günümüzde hastalığın tüm dünyada, ama farklı insidanslarda görüldüğü raporlanmaktadır (119). Türkiye’de yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmada, dünya insidansına benzer olarak hastalığın 3000 canlı doğumda bir görüldüğü şeklinde bildirilmiştir (121).

Kistik fibrozis ilk tanımlandığında bir çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmekteydi (121). Günümüzde tıbbi tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak hastalıkta yaşam süresinde uzama sağlanmış ve hastalık bir çocukluk dönemi hastalığı olmaktan çıkmıştır (121, 122).

Hastalarda rastlanan anormal KFTR geni ile oluşan salgısal içeriklerdeki değışikliklere bağlı olarak, birçok sistemi etkileyen sistemik bir klinik tablo oluşmaktadır. KF hastalarında solunum sistemi ile ilgili problemler, bakteriyel kolonizasyon ve kronik enflemasyon ve hastalığın ilerleyen yıllarında akciğer yetmezliği % 95 oranında rastlanır (123). En sık solunum sistemi tutulumu görölse de başta pankreas ve karaciğer olmak üzere, ter bezleri, gastrointestinal sistem ve üreme sistemini de etkileyerek çok farklı klinik seyir gösterebilmektedir (1).

Kistik fibrosis geninde meydana gelen mutasyonlar çok çeşitli olup günümüzde 1000’e ulaşan mutasyon türü belirlenmiştir. Mutasyonlardaki farklar hastalığın klinik seyrini etkilemekte olup, bazı mutasyonlarda hafif bulgularla seyreden hastalık tablosu oluştururken, bazı mutasyon türlerinde klinik tablonun çok ağır seyretmesine neden olmaktadır. Ağır seyirli KF olgularında yenidoğan döneminden itibaren mekonyum ileusu gibi bulgularla kendini gösterebilir. Süt çocukluğu döneminde gelişim geriliğı, anemi, yaygın ödem, psödo-Bartter sendromu, rektal prolapsus, çocukluk ve adölesan döneminde tekrarlayan vizing atakları, pürülan balgam çıkarma, nazal polipozis, astım, parmaklarda çomaklaşma, diyabetes mellitus gibi farklı klinik seyirlere rastlanabilir.

Tüm yaş gruplarında en sık rastlanan bulgular akciğer tutulumu ile ilgilidir (6, 120). Hastalıkta en önemli mortalite ve morbidite nedeni de tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıdır. Solunumsal salgıların artmış viskozitesi çeşitli mikroorganizmalarla oluşan kolonizasyona neden olmakta, üst solunum yolunda kolonize olmuş mikroorganizmaları barındıran damlacıkların aspirasyonu ile bu bakterilerin akciğere ulaşarak, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına bağlı kronik dönemde akciğer yetmezlik tablosunun oluşumu ile sonuçlanmaktadır (124).

Kistik fibrozis hastalarında ikinci sıklıkla etkilenen sistem gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal kanalda birincil mukozal defektine, pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak, mekonyum ileusu, malabsorbsiyon gibi çeşitli klinik tablolara rastlanmaktadır (125, 126).

KFTR genotipi ile pankreas tutulumu arasında oldukça yakın bir ilişki vardır ve sınıf I, II, III mutasyonlarının ağır olarak bilinen mutasyon türleri olup, bu genotipe sahip hastalarda pankreas yetmezliği ve buna bağlı diabetes mellitus tablosu daha sık görülmektedir (127, 128). Bunun dışında hastalarda var olan koyu ve yapışkan sekresyonlar pankreas duktus lümeninde birikerek obstrüksiyon gelişimine sebep olur ve duktusta genişleme meydana gelir. Sonuç olarak da ekzokrin pankreas dokusu hasarı ve fibrozis görülür (129).

Kistik fibrozis hastalarında kardiyak tutulum da görülebilir. KF'li erişkin hastalarda sol ventrikül anormalliği bulunmadığı halde sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyon kaybı olduğu gözlemlenmektedir (130).

Kistik fibrozis'te görülen solunum yolu enfeksiyonları genellikle polimikrobiyal niteliktedir ve tedavi ile eradikasyonu her zaman mümkün olmamaktadır. KF'de solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona yol açan en önemli mikroorganizmaların başında *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* ve *B. cepacia* gelmektedir. Bunun yanında *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* ve non-tüberküloz mikobakteriler de sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır fakat henüz patojenik etkileri açıklığa kavuşmamıştır (6, 131, 132).

Bu çalışma, hastanemizde ve bölgemizde rastlanan KF hastalarının genel özellikleri ve bu grup hastalarda solunum yolunda en sık rastlanan mikroorganizmaların irdelenmesi amacıyla yapıldı. Çalışma düzenlenirken hastalarda rastlanan farklılıkları karşılaştırmak amacıyla irdelenen hasta grupları, eski tanıli hastalar (Grup I) ve çalışma süresince tanı

almış yeni hastalar (Grup II) olarak gruplandırıldı. Hastaların tanı ve takibi ile ilgili olarak ilgili bilim dalından laboratuvara gönderilen hastalar çalışmaya dahil edildiğinden belirlenmiş çalışma periyodunda tüm hastalar çalışmaya alınmış olup, hasta seçiminde randomizasyon yapılmadı.

Kistik fibrozis her iki cinste benzer oranlarda görülür. 2002 yılında Karakoç ve ark. (133) tarafından Marmara Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 60 KF hastasında olguların % 58.3'ü kız, % 41.7'si erkek olarak bildirilmiştir. Erdem ve ark. (134) tarafından 2013 yılında Ankara'da yapılan bir başka çalışmada ise 41 KF'li hasta incelenmiş ve olguların % 54'ü kız, % 46'sı erkek olarak bulunmuştur. 2014 yılında Isparta'da Saygılı (135) tarafından yapılan ve 93 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada, olguların % 28.3'ü kız, yüzde % 71.7'si erkek olarak bildirilmiştir. Timurağaoğlu ve ark. (136) 2016 yılında yaptıkları 48 hastayı dahil ettikleri bir diğer çalışmada olguların % 45.8'inin kız ve % 54.2'sinin erkek olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda toplam 123 hasta irdelenmiş olup, olguların % 49.5'i kız, % 50.5'i erkek olarak saptandı. Çalışmamızda olguların gruplara göre sırasıyla tanı yaşı ortalaması  $5.80 \pm 4.35$  ve  $1.05 \pm 3.13$  olarak bulundu. Cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan Ki-Kare analizi neticesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = .067$ ). Ayrıca yaş ortalaması açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan bağımsız değişkenler t testi neticesinde Grup I'de yer alanların yaş ortalamasının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ( $p < 0.001$ ) görülmüştür. I. Grupta yer alan hastaların eski hastalar olmasından dolayı yaş ortalamasının yüksek olması beklenen bir veridir. II. Grup yeni tanı alan hastalar olduğundan bu grubun ortalaması aslında KF için ortalama tanı yaşını da göstermektedir. Verilen örneklerin ışığında bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Kistik fibroziste hastalarda klinik ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonu düşünüldüğünde etken mikroorganizmaların saptanması için solunum yolu kültürleri yapılmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında en kolay alınan ve tanı değeri yüksek örnek türü balgam olmakla birlikte küçük çocuklarda balgam örneği alınması oldukça zordur. KF hastalarında koyu ve viskos solunum yolu salgıları nedeniyle bu daha da zorlaşmaktadır. Aslında patojenlerin önce üst solunum yolu kolonizasyonu olduğu ve solunum salgılarının aspirasyonu ile alt solunum yollarına ulaştığı bilindiğinden bu hastalarda üst solunum yollarında saptanan patojenler anlamlı hale

gelmektedir. Bu çalışmada da hastaların yaş ortalaması 4.37 olarak bulunmuş olup, balgam örneği alınamadığından, bu hastaların % 94.2'sinden boğaz sürüntüsü örneği alındığı saptandı.

Kistik fibrozis hastalarının solunum yolu örneklerinde çeşitli mikroorganizmalara rastlanmaktadır. *P. aeruginosa* ve *S. aureus* en sık bildirilen patojenlerdir. Özellikle *P. aeruginosa*'nın alt solunum yollarına yerleşmesi ile artan morbidite ve mortalite ilişkilendirilmektedir. Montagna ve ark. (137) Güney İtalya bölgesinde 2002-2010 yılları arasında 188 KF'li hastayı ve 1217 solunum yolu örneğini (boğaz sürüntüsü ve balgam) değerlendirmeye aldıkları ve 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında % 78.7 oranında en sık olarak *S. aureus* saptamışlardır. Konya'da 2014 yılında Adabalı'nın (138) yapmış olduğu çalışmada 64 KF'li hastadan alınan boğaz ve balgam kültürlerindeki mikroorganizma üremelerine bakıldığında *S. aureus* üreme oranı %22.4 olarak bulunmuştur. 2018 yılında Garbacz ve ark.'nın (139) Polonya'da yapmış oldukları çok merkezli bir çalışmada 107 KF hastasında (1 ay-47 yaş) 2012- 2014 yılları arasında toplamda 215 *S. aureus* izole edilmiştir. Genellikle küçük yaştaki KF hastalarının solunum yollarında ilk saptanan patojen *S. aureus* olarak bilinmektedir (140). Bizim araştırmamızda 123 KF'li hastadan 500 kez solunum yolu örneği toplanmış ve bu örneklerin 96'sında *S. aureus* üremesi tespit edilmiştir. Hastalardan alınan boğaz ve balgam kültürlerinden en sık izole edilen *S. aureus* olarak bulunmuştur (% 18.3). I. ve II. Grupta *S. aureus* izolasyon oranı sırasıyla % 19.5 ve % 13.6 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Semczuk ve ark. (141) 2005'te yayınladıkları bir çalışmada 58 KF'li (1 ay-20 yaş arası) hastanın boğaz ve balgam kültürlerinde % 13 oranında *P.aeruginosa* ürediği tespit edilmiştir. Karakoç ve ark. (133) 2002'de yapmış olduğu çalışmada 60 KF'li hastadan alınan balgam kültüründe % 46 oranında *P. aeruginosa* saptanmıştır. Yine Montagna ve ark. (137) 2011 yılında kaleme aldıkları çalışmada 188 KF'li hastanın 1217 solunum yolu örneği değerlendirilmiştir ve bunun % 58'inde *P.aeruginosa* saptanmıştır. Gaspar ve ark. (1) yapmış olduğu çalışmada 18 yaşında olan erişkin KF'li hastaların % 80'inde *P. aeruginosa* en sık rastlanan etken olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda toplamda ikinci sıklıkla (% 11.8) *P.aeruginosa* bulunmuştur. I. ve II. Grupta *P.aeruginosa* izolasyon oranı sırasıyla % 13 ve % 7.2 olarak bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Genel olarak çalışmalara bakıldığında KF'li hastalarda *E. coli* üreme oranının düşük olduğu görölmektedir. Yağcı'nın (142) 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada % 3.1 oranında *E. coli* ürediği saptanmıştır. Benzer olarak Montagna ve ark. (137) 2011'deki çalışmalarında *A. xylosoxidans*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *S. pneumonia*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae*'nin nadir üreyen mikroorganizmalar arasında oldukları bildirilmiştir. Bizim alışmamızda 3. sıklıkla *Enterobacteriaceae* ailesinden bir bakteri izole edilmiştir. İzolasyon oranı I. Grupta % 7 ve II. Grupta % 22.7 olarak bulunmuş olup *Klebsiella*, *Enterobacter* saptanma oranlarının II. Grupta anlamlı oranda daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu, yeni tanısı konulan hastalarda ilk kolonizasyonların endojen patojenlerle olduğu, hastalığın ilerleyen dönemlerinde II. Grupta hiç rastlanmayan ekzojen patojenlerin (*S. maltophilia*, *Enterococcus* spp., *S. marcescens*, *M. catarrhalis* gibi) kolonize olduğunu düşündürmektedir.

Montagna ve ark. (137) alışmalarında KF'li hastalarda *H. influenza*'yı % 13.3 oranında izole ettiklerini ifade etmektedirler. Yağcı'nın (142) alışmasında % 3.1 oranında *S. maltophilia* ürediği ifade edilmiştir. Landgraf Masoud ve ark. (124) alışmasında *H. influenza* kolonizasyonuna rastlanmamıştır, bunula birlikte % 18.8 oranında *S. maltophilia* saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise *S. maltophilia* % 0.3, *H. influenzae* ise % 0.2 oranında bulunmuştur. Bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Kistik fibrozis'te mikrobiyal ekoloji incelendiğinde önemli üç durum ile karşılaşılmaktadır. Birincisi KF'de farklı türde bakteri, virus ve mantarların koenfeksiyon yapması, ikincisi koenfeksiyon yapan bu türlerin birbirlerine karşı sinerjistik ve antagonistik özellik göstermeleri ve en önemli durum ise bu patojen mikroorganizmaların KF hastalarının akciğerlerinde ortaya çıkan seçici baskı ortamında farklılaşması ve bu sayede avantaj kazanmalarıdır. Landgraf Masoud ve ark. (124) alışmasında *S. aureus* saptanan örneklerin % 74.8'inde *P. aeruginosa* üremesi olduğunu saptayarak KF hastalarında enfeksiyon etkenlerinin sinerjik etkinliğine dikkat çekmiştir. Aynı tür bakterinin tamamen farklı fenotip ve genotipteki suşları ile de koenfeksiyon gelişebilmektedir. KF hastalarında en sık rastlanan patojenler olan *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'da kolonizasyon süresi uzadıkça, bakterinin kolonizasyonunu kolaylaştıran, immün sistemden kaçmasını ve antimikrobiyal sağaltıma dirençli olmasına neden olan farklı fenotipte adaptif formlarına rastlanmaktadır. Bakteride savunma mekanizması olarak sayılabilecek bu atipik morfolojiye sahip formlar *S.*

*aureus*'da küçük koloni varyantı (KKV) *P. aeruginosa*'da alginate üreten kapsüllü, mukoid formlar şeklinde görülmektedir.

Solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların başında *S. aureus* gelmektedir. KF hastalarından izole edilen *S. aureus* suşlarının gözardı edilemeyecek özellikleri mevcuttur bu da küçük koloni varyantlarının varlığı olarak bilinmektedir (75). KF hastalarının % 70'inden fazlasında solunum yolu örneklerinde normal *S. aureus* ve/veya KKV formlarının varlığı gösterilmiştir (143). Sadowska ve ark. (144) Polonya'da yaptıkları bir çalışmada 1.5 -19 yaş aralığındaki KF hastalarının solunum yolu örneklerini değerlendirmişlerdir. *S. aureus* üreyen 63 solunum yolu örneğinin % 37.1'inde KKV *S. aureus* ürediğini gözlemlemişlerdir (144). Wolter ve ark. (145) yaptıkları bir çalışmada ise KF'li 100 hastanın solunum yolu örneklerinden % 88'inde tipik *S. aureus* izole edilirken %24'ünde KKV *S. aureus* saptanmıştır (145). Semczuk ve ark. (146) 2008 yılında yayınlamış yapmış oldukları çalışmada 33 KF'li hastada boğaz ve balgam kültürlerinde %55 oranında KKV *S. aureus* üremesi tespit etmiştir. 2015 yılında Avusturya'da Landgraf Masoud ve ark. (124) yapmış oldukları bir çalışmada ise 147 hastayı değerlendirmeye almışlardır. Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında yapılan bu çalışmada 147 hastadan (10 ay-56 yaş arası) alınan solunum yolu örneklerinde 127 hastada fenotipik ve genotipik olarak 1399 *S. aureus* saptamış ve 12 hastaya ait izolatlarda KKV'ı varlığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda I. ve II. grupta KKV'ı görülme oranı sırasıyla % 46.9 ve % 26.7 olarak bulunmuş olup, eski tanı almış hastalarda atipik *S. aureus* izolatlarının anlamlı oranda yeni tanı olmuş hastalardan yüksek olduğu bulunmuştur.

Kistik fibrozis hastalarında sık rastlanan *P. aeruginosa*'nın farklı fenotiplerinin kolonizasyonuna da sık rastlanır. Bazı hastalarda tipik görünümlü türler yanı sıra, kapsüllü ve mukoid formda olanlar da aynı anda bulunabilir (147). *P. aeruginosa*'nın alt solunum yollarına yerleşmesi ile artan morbidite ve mortalite ilişkilendirilmektedir ve *P. aeruginosa* KF hastalarında solunum yollarında hastalığa yol açan en önemli patojen olarak ifade edilmektedir. İlk izole edilen *P. aeruginosa* suşları nonmukoid tipte olup genellikle antibiyotiğe duyarlıdırlar ve yoğun antibiyotik tedavisi ile eradike edildikleri bilinir. Fakat zaman içerisinde vakaların çoğunda mukoid tipte *P. aeruginosa* suşları kronik enfeksiyona sebep olmaktadır ve mukoid tipin görülmesi enfeksiyonun kronikleştiğinin habercisi olarak bildirilmektedir (6).

Çoğu KF hastasında enfeksiyona yol açan *P. aeruginosa* suşlarının enfeksiyon sürecinde normal fenotiplerinden (mukoid olmayan ve hareketli) KF fenotipine (mukoid ve hareketsiz) dönüştüğü ifade edilmektedir (87). KF hastalarında, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu kronik solunum yolu enfeksiyonları, biyofilm oluşumu ile ilişkilidir. KF hastalarının yaşları ilerledikçe solunum yolları mukoid koloni fenotipinde *P. aeruginosa* ile kolonize ve enfekte olmakta ve bu aşamadan sonra eradikasyon çoğunlukla olanaksız hale gelmektedir (148). KF hastalarının akciğerlerinde bulunan *P. aeruginosa*'nın non-mukoid fenotipten mukoid fenotipe dönüşümü genellikle solunum fonksiyonlarında hızlı bir düşüşe ve kötüleşen prognoza neden olmaktadır (149). Şener (150) *P. aeruginosa* üremesi olan 20 KF'li hastayı dâhil ederek gerçekleştirdiği bir çalışmayı 2014 yılında sunmuştur. Bu 20 KF'li hastadan alınan balgam kültürlerinden 107 *P. aeruginosa* suşu izole edilmiş ve bunun mukoid suş sayısı (n:58, %58) mukoid olmayan suş sayısından (n:49, %45.8) fazla saptanmıştır. Maçin'in (151) çalışmasına 100 hasta dâhil edilmiş olup bunların 37'si kadın 63'ü erkek olarak kayda geçmiştir. Sadece kadın hastalarda izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında erkek hastalara göre mukoid koloni varlığı daha yüksek bulunmuştur (kadın erkek oranı sırasıyla %30.0, %9.5). Bizim çalışmamızda ise I. grupta yer alan *P. aeruginosa* türlerinden 15'i (% 27.8) mukoid ve kapsüllü iken, II. grupta saptanan tüm pseudomonas izolatlarının koloni morfolojisi normal görünümlü idi. Mukoid koloni saptanması açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Litaratürde belirtilmiş olduğu gibi kronik hastalarda mukoid izolatların daha sıklıkla saptandığı tespit edildi. Aslında bakış açısı olarak fenotipik değişimin genotipe yansımalarının saptanması, farklı yapıdaki bakteriyel proteine karşı monoklonal antikorların geliştirilmesi ve lokal olarak bunların solunum yolunda uygulanması KF'de tedavide başarılı sonuçlar alınması ümit edilen bir alandır. *P. aeruginosa*'ya ait virulans faktörlerinden ekzotoksin A, elastaz, fosfolipaz C ve proteazlara karşı saptanan antikor titreleri erken anti-pseudomonal tedaviye olanak sağlayarak hastalık prognozunu olumlu yönde etkileyebilmektedir. Anti-pseudomonal antikorların tedavi izleminde de faydalı olduğu, başarılı bir tedavi sonunda antikor titresinin anlamlı ölçüde düşebileceği vurgulanmaktadır (117).

Farklı mikroorganizmaların arasında sinerjistik veya antagonistik etkileşimler olabileceği daha önce de ifade edilmişti. Buna istinaden KF hastalarının mikrobiyolojisini inceleyince, hastaların erken dönemlerinde *S. aureus* kolonizasyonu ile enfekte olması ve *S. aureus*'un solunum yollarını *P. aeruginosa*'ya daha duyarlı hale

getirmesi ortaya çıkmaktadır. Buna benzer bir ilişki solunum sinsityal virüs ve *P. aeruginosa* arasında da vardır. Mukoid *P. aeruginosa*'nın sebep olduğu kronik kolonizasyon ile *S. maltophilia*, *Mycobacterium abscessus* mikroorganizmalarının arasındaki etkileşimin, enfeksiyonu daha da kolay hale getirdiği düşünülmektedir (131, 147).

Kistik fibrozis hastalarında farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bunların başında profilaktik veya etkene yönelik, lokal veya sistemin antibiyotik uygulamaları gelmektedir. Antibiyotik tedavisinde amaç alt solunum yollarının tamamen non-enfeksiyöz hale getirilmesidir. KF'de antibiyotikler dört genel endikasyonla verilirler: Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek, enfeksiyonun erken alınmasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak, akciğerlerde akut alevlenmeyi tedavi etmek ve havayollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak. KF'te, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyogram sonuçlarına bakılarak verilir. Pseudomonaslarla olan akciğer enfeksiyonlarında direnç gelişimini azaltmak ve sinerjik etki elde etmek için iki anti-pseudomonal antibiyotik birlikte verilmelidir (117).

Antibiyotik dirençleri coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Antibiyotik direnç oranlarının takibi ampirik tedavi protokollerinde faydalı olmaktadır. Bu çalışmada da antibiyotik direnç oranları bu amaçla saptanmıştır.

Garbacz ve ark. (139) 2018 yılında Polonya'da yapmış oldukları çalışmada *S. aureus* izolatından penisiline % 83.3, azitromisine % 50.7, eritromisine % 49.8, klindamisin ve linkomisine % 43.7, siprofloksasine % 13, tetrasikline % 7.9, amiksaine 8.8, tobramisine % 6.1, gentamisine ise % 5.6 oranında direnç olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda *S. aureus* izolatlarında 48 izolatta (% 50) metisilin direnci saptanmıştır. Metisilin dirençli izolatlarda oral kullanılacak antibiyotiklerden olan rifampisin, fusidik asit ve trimetoprimde direnç bulunmamış veya düşük düzeyde bulunmuştur. Pediatrik grup olduğu için tetrasiklin ve kinolonlar test edilmemiştir. Saptanan direnç oranları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Şener (150) yapmış olduğu çalışmada meropenem, imipenem, seftazidim, piperasilin, amikasin, netilmisin, gentamisin, ofloksasin, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam, aztreonam, tikarsilin-sulbaktam ve tobramisin antibiyotiklerinin duyarlılıklarını çalışmış olup 56 farklı direnç fenotipi saptadığını belirtmiştir. İzole edilen toplam 107 *P. aeruginosa* şuşunun 37'si (% 34.6) tüm antibiyotiklere duyarlı iken 70'i (% 65.4'ü)

Çalışılan antibiyotiklere dirençli ya da orta-duyarlı bulunmuştur. Bizim alışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında en dirençli antibiyotik meropenem olarak bulunmuştur (% 50). En etkili antibiyotik de kolistin olarak bulunmuş olup dirence rastlanmamıştır. Saptanan direnç oranları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Dikkat çeken ve sevindirici olan saptanan patojenlerde direnç oranlarının yüksek olmamasıdır. Bununla beraber saptanan sonuçların invitro olması, biyofilm oluşumunun antibiyotiğin difüzyonunu engellediği, *S. maltophilia* gibi bazı non-fermenterlerin az geçirgen dış membranları nedeniyle intrinsik dirençlerinin bulunduğu akılda tutulmalıdır.

Kistik fibrozis genetik bir hastalık olduğundan önlenebilmesi mümkün değildir. Bununla beraber ülkemizde de yapılmakta olan yenidoğan taramalarının tanıyı kolaylaştırıp hastaların erken periyotta yakalanmasının sağlanabilmesi için önemlidir.

Bu çalışmada özellikle saptamış olduğumuz atipik bakteri formlarının tedavi alternatifi olarak çalışılmasına vurgu yapmak istedik. Daha kapsamlı çalışmalarda bu bakterilerde fenotipik saptanan farkları genotipik olarak da göstererek, kolonizasyon ve kronik enflamasyonu önleyici antikorların yapılması ve bunların inhalasyon şeklinde uygulanması çalışmalarının geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamıza 123 KF'li hasta dâhil edildi. Toplamda 500 solunum yolu örneği değerlendirildi ve solunum yoluna kolonize olan ve en sık saptanan mikroorganizma olarak *S. aureus* saptandı. İkinci sırada ise *P. aeruginosa* saptandı. 96 *S. aureus* izolatından sırası ile 45'i (% 46.9) ve 4'ü (% 26.7) atipik görünümde idi. 62 *P. aeruginosa* izolatından 15'i (% 27.8) mukoid olarak saptandı ve I. gruba dâhil olan olgularda görüldü. II. gruptaki olgularda atipik üreme görülmeydi. KF'li hastalarda mikroorganizmalarla kolonizasyonun, hastalığın progresyonunda önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada *P. aeruginosa* ve *S. aureus* kolonizasyonunun, diğer mikroorganizmalarla oluşan kolonizasyona göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada KF'li hastalarda bu mikroorganizmalarla kolonizasyonun sık olduğunu gördük. *P. aeruginosa*'nın eradikasyonunun daha zor olduğu gözönünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki olgularda *P. aeruginosa* üreme sıklığının ikinci sırada yer alması ve tedavi sürecinin efektif uygulanması koşulu ile KF'li hastaların sağkalım süresine katkıda bulunulabileceği düşünüldü. Kistik fibrozlu hastalarda *P. aeruginosa* enfeksiyonunun uygun antibiyotiklerle gereken sürede tedavi edilmesi ve endikasyonu olan hastalarda inhale antibiyotiklerin de kullanımına gerekli özen gösterilmelidir. Erken tanı, enfeksiyon kontrolü, beslenmenin düzeltilmesi, antibiyotik ve nebulize tedaviler ile KF'de yaşam beklentisi uzamış olmakla birlikte belirtilmesi gereken en önemli nokta erken tanıdır. Tarama programı 1 Ocak 2015 tarihinde Türkiye'de uygulanmaya başlamış olması hastalığın erken teşhis edilmesi ve KF'li hastaların yaşam kalitesi, süresi açısından olumlu bir gelişmedir.

Kistik fibroziste solunum sistemi tutulumu ve buna sebep olan patojenler morbidite ve mortalitenin % 90'ından sorumlu olduğu için klinisyenlerin amacının, altta yatan genetik anormalliğin kesin tedavisi bulununcaya kadar öncelikle ilerleyici hava yolu hasarını önlemek olması gerekmektedir (133).

Sonuç olarak kistik fibrozis tüm dünyada ve ülkemizde önemini koruyan bir hastalıktır. Kistik fibrozis ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artması hastalığın erken dönemde tanı ve tedavi almasını sağlayacaktır. Erken tanı ve uygun tedavinin direkt olarak hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığını unutmamak gerekir (2). Özellikle aile kistik fibrozis için aile öyküsü olması durumunda prenatal tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gaspar MC, Couet W, Olivier JC, Pais AA, Sousa JJ. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis lung disease and new perspectives of treatment: a review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32: 1231-1252.
2. Arhan S, Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Demografik, Laboratuvar Ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 2017, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 57 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Saniye Giritkan).
3. Voynow JA, Scanlin TF. Kistik Fibroz. Ahmet Akçay (Çev.), Çocuk Göğüs Hastalıkları. Panitch HB (Ed.), Güler N. (Çev. Ed.), İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007; 116-130.
4. CFF, About the Cystic Fibrosis, <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>, (e.t.: 03.01.2018)
5. Bozkurt-Güzel Ç, Gerçeker AA. Kistik fibrozun moleküler biyolojisi ve patogenezi. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2006; 20(1): 73-78.
6. Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Dergisi 2011;12(2): 1-140.
7. Sargın, ID, Kistik Fibrozis Tanısıyla İzlenen Hastaların Ve Ailelerinin Hastalıkla İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tedaviye Uyum Oranlarının Araştırılması, 2011, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 145 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Fazilet Karakoç).
8. Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. Science, 1992; 256 (5056): 530-532.
9. Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. Cell, 2003;115(7); 837-850.
10. Andersen, DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child 1938;56: 344-99.
11. Alagöz, M., Kronik Sinüzit, Nazal Polipozis Ve Bronşiektazili Hastalarda Kistik Fibrozis Açısından Ter Testi Ve Kftr Gen Mutasyonu, 2010, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 82 sayfa, Sivas, (Prof. Dr. Fatoş Tanzer)
12. Esterly JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. Thorax 1968; 23: 670-675.
13. Sobonya RE, Taussig LM. Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 290-295.
14. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. J Michigan Med Sci 1945; 44: 587-594.
15. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome v. genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration etiology. Am J Dis Child 1946;72: 62-80.

16. di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to disease. *Pediatrics* 1953;12: 549-563.
17. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpin by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959; 23: 545-549.
18. Shwachman H, Mahmoodian A. Pilocarpine iontophoresis sweat testing. Results of seven years' experience. *Mod Probl Paediatr* 1967; 10: 158-182.
19. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*, 1983; 301: 421-422.
20. Knowles MR, Status MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983; 221: 1067-1070.
21. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-118.
22. Riordan, J. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 1989;245: 1066-1073
23. di Sant'Agnese PA, Davis PB, Cystic fibrosis in adults: 75 cases and review of 232 cases in the literature. *Am J Med* 1979;66: 121-132
24. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 1989; 245: 1073-80.
25. US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children, The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). Accessed at <http://cftr2.org> on August 16, 2017.
26. Welsh MJ, Tsui L, Boat TF, Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7. Edition, New York, McGraw-Hill, 1995: 3799-3876
27. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis, *Respiration* 2000;67 (2): 117-133.
28. Steven, M. Rowe, MD, Stacey Miller, BS. and Eric J. Sorscher MD. Cystic fibrosis, *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
29. Abeliovich D. Screening for five mutations detects 97% of cystic fibrosis (CF) chromosomes and predicts a carrier frequency of 1:29 in the Jewish Ashkenazi population. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 951-956.
30. Ramachandran S. Regulation Of gene expression in cystic fibrosis: implications for biology and therapeutics, 2012, Graduate College of The University of Iowa, Genetics, PHD, 314 page, Iowa (Prof. Dr. Paul B. McCray, Jr.)
31. Gan KH. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *The New England journal of medicine* 1995;333: 95-9
32. Zielenski J. Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annual review of genetics* 29, 1995; 777-807.
33. Haardt M. Benharouga M. Lechardeur D. Kartner N. Lukacs GL. C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

- without impairing its biogenesis. A novel class of mutation. The Journal of biological chemistry 1999; 274: 21873-21877.
34. <https://www.cftrscience.ca/slides/genetics-science/et.>: 16.02.2018
35. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> et.: 17.02.2018
36. Ülgenalp A. Strip assay metodu kullanılarak “cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)” geni mutasyonlarının analizi, DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2009;23(2): 47-51
37. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hospital Practice 1997; 32: 115-118.
38. Clain J. Lehmann-Che J. Dugueperoux I. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. Hum Mutat, 2005; 25: 360-71.
39. Hull J. Basic science of cystic fibrosis. Current Pediatrics. 2003;13: 253-258.
40. Reid L. De Haller R. Lung changes in cystic fibrosis. In Cystic Fibrosis: a symposium, Chest and Heart Association, London 1964.
41. Ratjen FA. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354: 291-293.
42. Little Wood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. J.of Royal Society of med 1992;18: 13-19.
43. Wolfgang L. Karl-Heinz S. William BW. Taxonomic outline of the phylum, Firmicutes, Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology, Paul De Vosat (Ed.), 2. Edition, Springer, 2009; 3: 392-420.
44. Cengiz AT. Staphylococcus, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Şemsettin Ustaçelebi (Ed.), Güneş Kitapevi, Ankara 1999; 339-348.
45. Dündar V. Dündar Öztürk D. Stafilocok Enfeksiyonları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Topçu AW. Söyletir G. Doğanay M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008; 2065-2077.
46. Akman Doğan A., Kistik Fibrozlu hastaların burunlarında staphylococcus aureus taşıyıcılığının ve izole edilen suşların antibiyotik duyarlılığının saptanması, 2008, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 64 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Zayre Erturan)
47. Verleof J. Fluit AC. Schmitz FJ., Staphylococci and other miccoccaceae. Infectious Diseases, Cohen J, Powderly WG. (Eds.), Toronto, Mosby, 2003; 2119-2133
48. Vural A, Afşar İ, Kurultay N, Demirci M. Staphylococcus aureus’da metisilin direncinin saptanmasında disk difüzyon, oksasilin agar tarama, mikrodilüsyon ve pbp2a lateks aglütinasyon testlerinin karşılaştırılması. Ankem Dergisi 2011; 25: 145-149.
49. Sultan N. Stafilocoklar ve benzer gram-pozitif koklar, Tıbbi Mikrobiyoloji, Başustaoğlu AC, Yıldiran ŞT, Tanyüksel M, Yapar M, (Çev. Ed.). Medical Microbiology, Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.1. Baskı, Atlas Kitapçılık, Ankara, 2010: 209-224.
50. Washington CW. Allen SD. Janda WM. Koneman EW. Procop GV. Schreckenberger PC. Woods GL. Gram- positive cocci. Koneman’s Color Atlas

and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, chapter 12, 2006; 623-671

51. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). 5th ed, New York, Churchill Livingstone, 2000; 2069-2091.
52. Kloos WE. Staphylococcus, Microbiology and microbial infections. Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Oxford University Press, New York 1998: 577-632.
53. Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus, and another catalase-positive cocci that grow aerobically, Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover MC (eds). American Society for Microbiology, Washington DC 2003: 384-404.
54. Ünal S. Staphylococcus aureus: Direnç mekanizmaları. Önemli ve Sorunlu Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları Ulusoy S. Usluer G. Ünal S. (Ed.), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2004: 23-38
55. <https://www.alilamedicalimages.com/> et: 01.05.2018
56. Larsen HS. Mahon CR. Staphylococcus. Textbook of Diagnostic Microbiology, Mahon CR and Manuselis GJ (eds.), 1995: 326-338
57. Boyle-Vavra S. Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Panton-Valentine leukocidin. Lab Invest 2007; 87: 3-9
58. Lagace-Wiens PR. Alfa MJ. Reductions in workload and reporting time by use of methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening with MRSA Select. J Clin Microbiol 2008; 46: 1174-1177.
59. Gilpin D. McGrath S. Moffitt K. Steinhuber A. Dolhoff A. Botzenhart K. MRSA from cystic fibrosis patients: a comparison of virulence factor expression under aerobic & anaerobic conditions. Pediatr Pulmonol 2010; 33: 339.
60. Smith K. Gould KA. Ramage G. Gemmell CG. Hinds J. Lang S. Influence of tigecycline on expression of virulence factors in biofilm-associated cells of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(1): 380-387.
61. Moreillon P. Que YA. Glauser MP. Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania 2005: 2321-2351.
62. Noble WC. Staphylococcal Diseases, Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Oxford University Press, New York 1998: 231-256.
63. Kahl B. Herrmann M. Everding AS. Koch HG. Becker K. Harms E. Persistent infection with small colony variant strains of Staphylococcus aureus in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1998; 177: 1023-1029.
64. Von Eiff C. Becker K. Metze D. Lubritz G. Hockmann J. Schwarz T. Intracellular persistence of Staphylococcus aureus small-colony variants within keratinocytes: a

- cause for antibiotic treatment failure in a patient with Darier's disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1643-1647.
65. Lyon BR, Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: Genetic basis. *Microbiol Rev* 1987;51: 88-134.
  66. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;11: 1265-1273.
  67. Çetin ET, Anđ Ö. *Staphylococci* resistant to methicillin. *Br Med J* 1962; 2: 51.
  68. Grüneberg RN. Anti- Gram positive agents. What we have and what we would like. *Drugs*, 1997;6: 29-38.
  69. Forbes BA, Schaberg DR. Transfer of resistance plasmids from *Staphylococcus epidermidis* to *Staphylococcus aureus*: Evidence for conjugative Exchange of resistance. *J Bacteriol* 1983;153: 627-634.
  70. Ploy M, Grelaud C, Martin C. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French Hospital. *Lancet*, 1998;351: 1212.
  71. Maranan MC, Moreira B, Boyle Vavra S. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: Epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 813-849.
  72. Centers For Disease Control and Prevention. *Staphylococcus* resistant to vancomycin- United States, MMWR 2002; 51: 565-902
  73. Chang S, Sievert DM, Hageman JC. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the van A resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348: 1342-1347
  74. Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Infection control considerations. *Clin Infect Dis* 1998;27: 245-249.
  75. Pakaştıçalı N., Kistik Fbrozlu Hastaların Solunum Yolu Örneklerinde *Staphylococcus aureus* Küçük Koloni Varyantlarının ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Araştırılması, 2014, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 60 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Hasan Nazik)
  76. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 627-32.
  77. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(8): 814-21.
  78. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *J Am Med Assoc* 2010; 303(23): 2386-92.
  79. Tarzi S, Kennedy P, Stone S, Evans M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J Hosp Infect* 2001; 49(4): 250-254.

80. Patrozou E, Reid K, Jefferson J, Mermel LA. A cluster of communityacquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospital security guards. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(4): 386-8.
81. Saint S, Higgins LA, Nallamotheu BK, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *Am J Infect Control* 2003; 31(6): 354-6.
82. Flayhart D., Lema C., Borek A., Carroll KC. Comparison of the BBL CHROMagar *Staph aureus* agar medium to conventional media for detection of *Staphylococcus aureus* in respiratory samples, *J Clin Microbiol Aug.* 2004;42(8): 3566-3569.
83. Samra Z, Ofir O, Bahar J. Optimal detection of *Staphylococcus aureus* from clinical specimens using a new chromogenic medium, *Diagnostic Microbiol Infect DisAug*, 2004;49(4): 243-247.
84. Han Z, Lautenbach E, Fishman N, Nachamkin I. Evaluation of mannitol salt agar, CHROMagar *Staph aureus* and CHROMagar MRSA for detection of 57 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from nasal swab specimens, *J Medical Microbiol Jan*, 2007; 56(Pt 1): 43-46.
85. Carricajo A, Treny A, Fonsale N, Bes M, Reverdy ME, Gille Y, Aubert G, Freydiere AM. Performance of the chromogenic medium CHROMagar *Staph aureus* and the Staphychrom coagulase test in the detection and identification of *Staphylococcus aureus* in clinical specimens, *J Clin Microbiol July* 2001;39(7): 2581-2583.
86. Gaillot O, Wetsch M, Fortineau N, Berche P. Evaluation of CHROMagar *Staph aureus*, a new chromogenic medium, for isolation and presumptive identification of *Staphylococcus aureus* from human clinical specimen, *J Clin Microbiol Apr*, 2000;38(4): 1587-1591.
87. Blondel-Hill E, Henry DA, Speert DP, Pseudomonas. Şener B. (Çev.), *Manual of Clinical Microbiology*, Levinson W. (ed.), Atlas Kitabevi, Ankara, 2008, 734-748.
88. Bıyık İ, Karbapenem Dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) Geninin Araştırılması, 2017, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 67 sayfa, Samsun, (Yrd. Doç. Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı).
89. Erdem B, *Pseudomonaslar*, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi Ş.(Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara 1999, 551-558
90. Vahaboğlu H, Akhan S, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *pseudomonas* türleri, Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008, 2175-2186.
91. Laverty G, Gorman SP, Gilmore BF. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilm Formation. *Pathogens* 2014; 3: 596-632.
92. Timur D, Yoğun Bakım Hastalarından İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojisi Ve Antibiyotik Duyarlılığı, 2016, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 101 sayfa, Kayseri, (Doç. Dr. Esmâ Kaya)
93. Saraçlı MA. “Quorum sensing” mikroorganizmalar iletişim mi kuruyor? *Gülhane Tıp Dergisi* 2006;48; 244-50.

94. Pedersen SS, Hoiby N, Espersen F, Koch C, Role of alginate in infection with mucoid pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis, Thorax 1992;47: 6-13.
95. Govan J, Deretic V, Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid pseudomonas aeruginosa and burkholderia cepacia, Microbiology Review 1996; 60: 539-574.
96. Çıbık O, Haemophilus Influenzae Suşlarında Beta Laktam Antibiyotik Direncinin Genetik Yöntemlerle Araştırılması, 2014, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 71 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. Zerrin Aktaş).
97. Murphy TF, Haemophilus infecitons, Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G. L., Bennet J. E., Dolin R (eds.), Elseiver, Churchill, Livingstone, 2005;2: 2661-2669.
98. Cutting GR, Zeitlin PL. Genetics and pathophysiology of Cystic Fibrosis, Kending's disorder of the respiratory tract in children, Chernick V, Kendig EL (eds). (7th ed), W.B. Saunders, Philedelphia 2006; 848- 860.
99. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. J Pediatr, 2007;151: 85-9.
100. Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı, Çocuk Göğüs Hastalıkları, Elif Dağlı-Fazilet Karakoç (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007, 225-230.
101. Haver K. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. Pediatrics 2004;113: 1573-81.
102. De Boeck K. Wilschanski M. Castellani C. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61: 627-35.
103. Farrell FM. Rosenstein BJ. White TB. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153: 4-14.
104. Castellani C. Cuppens H. Macek M. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cystic Fibrosis 2008; 179-96.
105. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cysticfibrosis despite good clinical status. Pediatrics. 1997;99: 29-34.
106. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting RC. Cystic Fibrosis, Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). (8th ed). McGraw-Hill, New York 2001; 5121-5184.
107. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Diseases of the airways. Diagnosis of diseases of the chest. Bralow L. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990: 1208-1219.
108. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat incystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics, 1959;23: 545-549.
109. Bobadilla JL, Macek MJr, Fine JP, Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat 2002; 19: 575-606.

- 110.Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E, et all. Highest heterogeneity for cystic fibrosis:36 mutations account for 75 % of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am JMed Genet* 2002; 113: 250- 257.
- 111.Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br. Med. Bull.* 2009; 889: 93-110.
- 112.Oberwalder B. Physiotherapy for airway clearance in pediatrics. *Eur Respir J* 2000;15: 196-204.
- 113.Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin. Pharmacother* 2010;11: 1373-1385.
- 114.Retsch- Bogart, G.Z, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest* 2009;135: 1223-1232.
- 115.Özçelik U, Kistik fibrozis. *Katkı Pediatri Dergisi*2010;32: 133-155.
- 116.Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation, *Cur Opin Pulm Med* 2008;14: 589-94.
- 117.Emiralioglu N, Yalçın E, İnal İnce D, Özen H, Köksal G, Özçelik U, Hekimler için kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi, Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği, (Yayın yeri ve yılı yok), 10-11
- 118.[http://www.tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST\\_2018\\_Klinik\\_Sinir\\_Deger\\_Tablolari\\_Surum\\_8.1.pdf](http://www.tmc-online.org/userfiles/file/EUCAST_2018_Klinik_Sinir_Deger_Tablolari_Surum_8.1.pdf), e.t: 05.06.2018.
- 119.Kabra S, Kabra M, Shastri S, Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7 Suppl.1: 147-150.
- 120.Kiper N, Yalçın E. Kistik fibrozis. *STED.* 2003; 12(4): 31-133.
- 121.Guyatt GH, Thomson PJ, Berman LB, et all. How should be measure function inpatients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis* 1985;38: 517- 552.
- 122.Castellani C, Duff DJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N,Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision, *Journal of Cystic Fibrosis* 2018;17; 153-178
- 123.Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *ClinInfect Dis* 1995; 21: 839-851.
- 124.Masoud-Landgraf L, Zarfel G, Kaschnigg T, Friedl S, Feierl G, Wagner-Eibel U, Eber E, Grisold AJ, Kittinger C. Analysis and characterization of staphylococcus aureus small colony variants isolated from cystic fibrosis patients in austria. *Curr Microbiol* 2016 May;72(5): 606-611. doi: 10.1007/s00284-016-0994-z. Epub 2016 Jan 28.
- 125.Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, et al: Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 304-308.
- 126.Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 467-491.

127. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, et al. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1066-1069.
128. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 199-201.
129. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2007; 7: 447-450.
130. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. 2000; 118: 1063-1068.
131. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull* 2009; 889: 93-110.
132. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 47-56.
133. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T, Kut A, Dağlı E, Kistik Fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı. *Türk Pediatri Arşivi* 2002; 37: 19-24.
134. Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S, Kistik fibrozisli hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi/Turkish J Pediatr Dis* 2013; 3: 134-137.
135. Saygılı CU, Klinik Olarak Kistik Fibrozis Düşünülen Hastalarda Ter Testi ve Mutasyon Analizleri Sonuçları ile Fenotip ve Genotip İlişkisinin Araştırılması, 2014, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 59 sayfa, Isparta, (Prof. Dr. Metehan ÖZEN).
136. Timurağaoğlu L, Şen V, Gürkan MF, Kistik Fibrozisli Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi, *Archives Of Pediatrics/Çocuk Hastalıkları Arşivi* 2016; 1(1): 29-36.
137. Montagna MT, Barbuti G, Paglionico F, Lovero G, Iatta R, De Giglio O, Cuna T, Coretti C, Santostasi T, Polizzi A, Manca A, Caggiano G, Bouchara JP. Retrospective analysis of microorganisms isolated from cystic fibrosis patients in Southern Italy, 2002-2010. *J Prev Med Hyg.* 2011 Dec; 52(4): 209-14.
138. Adabalı A, 2006-2013 Yılları Arasında Fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde Tanı ve Tedavi Alan Kistik Fibrozisli Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi, 2014, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 120 sayfa, Konya, (Doç. Dr. Sevgi Pekcan).
139. Garbacz K, Piechowicz L, Podkowik M, Mroczkowska A, Empel J, Bania J. Emergence and spread of worldwide *Staphylococcus aureus* clones among cystic fibrosis patients, *Infection and Drug Resistance* 2018; 11: 247-255.
140. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 918-951.
141. Semczuk K, Dmeńska H, Dzierzanowska D, Kołodziejczyk M, Gabińska E, Zareba H. The analysis of the isolated microorganisms from the respiratory tract of cystic

- fibrosis patients treated in Children's Memorial Health Institute 1999-2002, *Pneumonol Alergol Pol.* 2005;73(1): 41-7.
142. Yağcı S, Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Yolu Örneklerinde *Staphylococcus Aureus* Küçük Koloni Varyantlarının Değerlendirilmesi, 2008, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 77 Sayfa, Ankara, (Prof. Dr. A. Gülşen Haşçelik).
143. Kolak M, Karpati F, Monstein H-J, Jonasson J. Molecular typing of the bacterial flora in sputum of cystic fibrosis patients. *Int. J. Med. Microbiol.* 2003;293: 309-317.
144. Sadowska B, Bonar A, von Eiff C, Proctor RA, Chmiela M, Rudnicka W, Characteristics of *Staphylococcus aureus*, isolated from airways of cystic fibrosis patients, and their small colony variants. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2002; 32(3): 191-197.
145. Wolter DJ, Emerson JC, McNamara S, Buccat AM, Qin X, Cochrane E, et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3): 384-391.
146. Semczuk K, Dzierianowska-Fangrat K, Dmeńska H, Dzierzanowska D. The frequency of small colony variants of *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with cystic fibrosis *Med Dosw Mikrobiol.* 2008;60(4): 319-28.
147. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiol* 2007; 153: 917-923.
148. Altun HU, Şener B. Biyofilm infeksiyonları ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2008; 39: 82-8.
149. Hancock RE, Speert DP, Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. *Drug Resist Updat*, 2003;4: 247-255.
150. Şener D, Kistik Fibrozisli Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarının Fenotipik Özelliklerinin, Antibiyotik Duyarlılıklarının ve Genotiplerinin Klinik Takipteki Önemi, 2014, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 228 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Necla Akçakaya).
151. Maçın S, Pigmentli ve Pigmentsiz *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Virulans Faktörlerinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Karşılaştırılması, 2014, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, 73 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz).

## ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Gaziantep’de doğan Müzeyyen Selin Büdeyri Sayınilköğrenimini Mehmetçik İlkokulu’nda tamamlamıştır. Orta öğretim ve lise eğitimini Gaziantep Anadolu Lisesi’nde tamamlayıp, üniversite hayatına 2005 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde başlamıştır. 2006 yılında yatay geçiş ile geldiği Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden 2009 yılında mezun olmuştur. Aynı yıl Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıp Fakültesi’nde Klinik Araştırma Koordinatörü olarak işe başlamıştır. 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji ABD’de başladığı yüksek lisans programına halen devam etmektedir.



## **8. EKLER**

## 8.1.Ek 1.Etik Kurul Onayı

| GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                |                              |                                                                                                          |                             |                              |                            |                            |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                                                |                              | Kistik Fibrozlu Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Değerlendirilmesi |                             |                              |                            |                            |             |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                   |                                                |                              | 123                                                                                                      |                             |                              |                            |                            |             |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                 |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | BİYolojik MATERYEL TRANSFER FORMU |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | İLAN                              |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | YILLIK BİLDİRİM                   |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SONUÇ RAPORU                      |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ           |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DİĞER:                            |                                                |                              | <input type="checkbox"/>                                                                                 |                             |                              |                            |                            |             |
| Karar No:2016 /123                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                |                              | Tarih: 18.04.2016                                                                                        |                             |                              |                            |                            |             |
| <p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p> |                                   |                                                |                              |                                                                                                          |                             |                              |                            |                            |             |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                   |                                                |                              |                                                                                                          |                             |                              |                            |                            |             |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |                                                |                              | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu   |                             |                              |                            |                            |             |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                   |                                                |                              | Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ                                                                               |                             |                              |                            |                            |             |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                         | Cinsiyet                     |                                                                                                          | Araştırma ile İlişki        |                              | Katılım *                  |                            | İmza        |
| Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | FARMAKOLOJİ                       | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/>                                                                             | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof.Dr. Mehmet KESKİN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PEDİATRİ                          | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr Feridun IŞIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | GÖĞÜS CERRAHI                     | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. İlker SEÇKİNER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ÜROLOJİ                           | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr. Ramazan BAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | FİZYOLOJİ                         | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Doç. Dr Bönaymin KISACIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | İÇ HASTALIKLARI                   | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E x <input type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Prof. Dr.Yasemin ZER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MIKROBİYOLOJİ                     | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/>                                                                             | EX <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>   | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | Araştırmacı |
| Doç.Dr.Seval KUL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | BİYOİSTATİSTİK                    | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/>                                                                             | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Yrd. Doç. Dr Betül TAŞ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ        | Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/>   | Kx <input type="checkbox"/>                                                                              | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | FARMAKOLOJİ                       | Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü                  | E <input type="checkbox"/>   | K x <input type="checkbox"/>                                                                             | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| Eyüp ÇELİK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | AVUKAT                            | Gaziantep Barosu                               | Ex <input type="checkbox"/>  | K <input type="checkbox"/>                                                                               | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| İrem ELBEYLİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | MİMAR                             | Gaziantep Büyükşehir Belediyesi                | E <input type="checkbox"/>   | Kx <input type="checkbox"/>                                                                              | E <input type="checkbox"/>  | H x <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |             |
| <p>*:Toplantıda Bulunma</p> <p style="text-align: right;">Etik kurul 25.2.16<br/>Ali Cane Özdoğan<br/></p> <p>Etik Kurul Başkanının<br/>Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ<br/>İmza: </p> <p style="text-align: right;">Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   |                                                |                              |                                                                                                          |                             |                              |                            |                            |             |

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Kistik Fibrozlu Hastaların Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 123                                                                                                      |

|                      |                  |                                                                              |
|----------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                       |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep |
|                      | TELEFON          | 0342 360 07 53 / 77704                                                       |
|                      | FAKS             | 0342 360 39 27                                                               |
|                      | E-POSTA          | gaunetikkurul@gmail.com                                                      |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                                                              |                                                                                      |                                          |                                    |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                         | Prof. Dr. Yasemin ZER                                                                |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ<br>UZMANLIK ALANI                                         | Tıbbi Mikrobiyoloji                                                                  |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ<br>BULUNDUĞU MERKEZ                                       | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji<br>Anabilim Dalı            |                                          |                                    |                                       |
| VARSA İDARİ SORUMLU<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                                     |                                                                                      |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİ                                                                                 |                                                                                      |                                          |                                    |                                       |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br>UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                      |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                             |                                                                                      |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE<br>TÜRÜ                                                                 | FAZ 1                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | FAZ 2                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | FAZ 3                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | FAZ 4                                                                                | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | Gözlemsel ilaç çalışması                                                             | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | Tıbbi cihaz klinik<br>araştırması                                                    | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | İn vitro tıbbi tanı cihazları<br>ile yapılan performans<br>değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | İlaç dışı klinik araştırma                                                           | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                              | DİĞER İSE BELİRTİNİZ :                                                               |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                | TEK<br>MERKEZ<br><input type="checkbox"/>                                            | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

| DEĞERLENDİRİLEN<br>BELGELER | Belge Adı                              | Tarihi                   | Versiyon<br>Numarası | Dili                            |                                    |                                |
|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                             | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                    |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                             | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR<br>FORMU |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                             | OLGU RAPOR FORMU                       |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                             | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                      |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| ERLENDİRİLEN<br>BELGELER    | Belge Adı                              |                          |                      | Açıklama                        |                                    |                                |
|                             | SIGORTA                                | <input type="checkbox"/> |                      |                                 |                                    |                                |

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALBAYRAK

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## 8.2. Ek 2. Posterin Yayınlanma Onayı

**XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi**

9. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi  
Ankara Mikrobiyoloji Derneği

International Symposium on Parasitic Zoonoses  
Turkish Society of Microbiology,  
Study Group for Parasitology

**16 - 20 Kasım 2016**  
Titanic Deluxe Otel  
Belek - Antalya

**Konuşma Özetleri  
ve  
Bildiri Kitabı**

[www.tmc2016.org](http://www.tmc2016.org)

## POSTER BİLDİRİLER

bölgelerine pigment üretimi olmayan suşlara göre daha fazla sahip oldukları görülmüştür ( $p \leq 0.05$ ). ExoT gen bölgesi de yine pigment üretimi olan suşlarda daha fazla saptanmıştır.

**Sonuç:** Bu sonuçlar pigment üretimi olan *P. aeruginosa* suşlarının hem fenotipik, hem de genotipik virulans faktörlerinin pigment üreten suşlara göre daha fazla sahip olduklarını göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre pigment üretimi virulans değerlendirmek açısından önemli bir belirteç olarak kabul edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Pseudomonas aeruginosa*, virulans, pigment

**Tablo 1.**

| Virulans Faktör | Pigment üreten suşlar<br>n (%) | Pigment üretmeyen suşlar<br>n (%) | p     |
|-----------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Elastaz         | 42 (84)                        | 46 (92)                           | 0.356 |
| Proteaz         | 48 (96)                        | 24 (48)                           | 0.001 |
| Hareket         | 48 (96)                        | 41 (82)                           | 0.055 |
| Hemoliz         | 49 (98)                        | 30 (60)                           | 0.001 |
| DNaz            | 2 (4)                          | 18 (36)                           | 0.001 |
| Mukus           | 9 (18)                         | 8 (16)                            | 1.000 |
| RhIA            | 46 (92)                        | 45 (90)                           | 1.000 |
| RhIB            | 49 (98)                        | 39 (78)                           | 0.006 |
| ExoT            | 10 (20)                        | 4 (8)                             | 0.150 |
| ExoU            | 1 (2)                          | 1 (2)                             | 1.000 |
| ExoS            | 40 (80)                        | 29 (58)                           | 0.031 |
| ExoY            | 50 (100)                       | 38 (76)                           | 0.001 |

## İMMÜNOLOJİ, KONAK SAVUNMASI, ENFEKSİYON PATOGENEZİ VE AŞILAR

### PS-204

#### KİSTİK FİBROZLU HASTALARIN SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selin Büdeyri<sup>1</sup>, Yasemin Zer<sup>1</sup>, Özlem Keskin<sup>2</sup>, Sevgi Bilgiç Eltan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

**Giriş ve amaç:** Kistik fibrozis en sık solunum ve gastroenteral sistem olmak üzere birden çok sistemi etkileyen, çocuk ve genç erişkinlerde yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Yedinci kromozomda bulunan kistik fibrozis geninde meydana gelen mutasyonlar, gen ürünü olan ve temelde hücrel klor kanalı olarak görev yapan proteinin hatalı senteziyle sonuçlanır. Böylece KF'de hücre membranından su ve tuz transportu etkilenir ve solunum yollarında, pankreasta, gastroenteral sistemde, ter bezlerinde ve diğer ekzokrin dokulardan salgılanan sıvının kompozisyonunda değişiklik oluşur. Bu değişiklikler akciğerlerde mukusun visko elastisitesinin artması ve epitelyal örtü sıvısının daha tuzlu olmasıyla birlikte enfeksiyon ajanlarının kolay yerleşmesine neden olur. Akciğer komplikasyonları bu grup hastalarda önemli mortalite nedenlerindedir. Solunum yollarına ait sekresyonların mikrobiyolojik incelemeleri sonucunda özellikle kolonize olan mikroorganizmaların üretilmesi hastaların progresyonunun takibinde önemlidir. Bu çalışma hastanemizde takip edilmekte olan KF hastalarında en sık hangi patojenlerin kolonize olduğunun saptanması amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, Ocak-Ağustos 2016 tarihleri arasında Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı'ndan rutin olarak

gönderilen, kistik fibrozis tanısı almış hastaların boğaz sürüntü kültürleri ile yapıldı. Örnekler %5 koyun kanlı agar ve eosin-metilen mavisi agarı ekildi. Tanımlamada, konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (BD, USA) kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde 120 hastaya ait boğaz sürüntü kültürü değerlendirildi. Hastalar, 5 ay-17 yaş aralığında (ortalama 3.9), 61'i kız (%50.8), 59'u (%49.2) erkek idi. Hastaların 76'sında (%63.3) normal flora saptanırken, 44'ünden (%36.7) en az bir patojen saptandı. Bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Sonuç:** Kistik fibrozisde solunum yolunda bakteriyel kolonizasyonun takibi ve sonuçların değerlendirilerek uygun tedavi yaklaşımının uygulanmasının hastalarda sağkalım oranını artırdığı bilinmektedir. Bu grup hastaların yaşları gereği balgam gibi alt solunum yolu patojenlerini saptamak amaçlı örnek alabilmek pek mümkün olmamakla beraber, etkenin önce nazofarinksde kolonize olmasından dolayı, üst boğaz sürüntü kültürleri kolonizasyonların tespitinde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kistik fibrozis, boğaz sürüntüsü, patojen kolonizasyon

**Tablo 1.** Kistik Fibrozis hastalarının boğaz sürüntü kültürlerinde saptanan etkenlerin dağılımı

| Etken                           | Sayı |
|---------------------------------|------|
| Normal flora                    | 76   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 17   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 13   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | 5    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>     | 5    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    | 4    |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>  | 3    |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>   | 2    |
| <i>Escherichia coli</i>         | 2    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1    |

**Notlar:** Bu çalışma yüksek lisans öğrencisi Bio. Selin Büdeyri'nin tez çalışmasından oluşturulmuştur.

## İMMÜNOLOJİ, KONAK SAVUNMASI, ENFEKSİYON PATOGENEZİ VE AŞILAR

### PS-205

#### ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ VİRULANS FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Salih Maçın<sup>1</sup>, Yakut Akyön Yılmaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şırnak Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şırnak

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** *Pseudomonas aeruginosa* minimal üreme koşullarında bile üreyebilmesi, doğada yaygın olarak bulunması, değişik virulans faktörlerinin yanı sıra, doğal olarak varolan ve geliştirdiği direnç mekanizmaları ile morbidite ve mortalitesi yüksek önemli bir bakteridir. Bu çalışmadaki amacımız çeşitli klinik örneklerden üretilen *P. aeruginosa* izolatlarının virulans faktörlerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada çeşitli klinik bölgelerden laboratuara gönderilen örneklerden (idrar 22, püü 17, yanık yarası 15, dren 4, konjonktiva 1) izole edilen 59 *Pseudomonas* suşu incelenmiştir. Virulans faktörlerinin tespiti amacıyla; DNaz, proteaz, elastaz, hemoliz, hareket, piyosiyanın ve mukus varlığı araştırılmıştır.