



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ENGELLİ BİREYLERDE *K.PNEUMONİAE* VE *E.COLİ* İZOLATLARININ KARBAPENEM DİRENCİNİN ANALİZİ

FİZYOTERAPİST MEHMET SALİH CEYLAN
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülhan BORA

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENGELLİ BİREYLERDE *K.PNEUMONİAE* VE *E.COLİ*
İZOLATLARININ KARBAPENEM DİRENCİNİN ANALİZİ**

FİZYOTERAPİST MEHMET SALİH CEYLAN
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülhan BORA

VAN-2022

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Engelli Bireylerde *K.pneumoniae* ve *E.coli* İzolatlarının Karbapenem Direncinin Analizi.” başlıklı tezimin; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: M. Salih CEYLAN

Tarih: 07.06.2022

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği desteklerden dolayı tez danışman hocam Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Gülhan BORA'ya, yüksek lisans eğitimimde emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL'e, tez sürecim boyunca desteğini benden esirgemeyen arkadaşım Fizyoterapist Veli İPEK, Uzman Fizyoterapist Hakan AYDIN ve sevgili eşim Melek CEYLAN' a teşekkür ederim.

Fzt. M.SALİH CEYLAN



ÖZET

CEYLAN S, Enterobacteriaceae Familyası Ve Antibiyotik Direnci, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2022. Bakterileri tanımlamak için belirlenmiş klasik kıstaslar vardır; boyutu, morfolojisi, kültürlenme özelliği, hareket özelliği gibi. Enterobakteriler, genel olarak; gram(-) özellikli, spor oluşturmeyen, çomak(basil) şekilli, boyları 1-5 µm civarında, kolay kültürlenebilen, fakültatif anaerob, glikoz fermentasyonu yapabilen ve flagellaya sahip oldukları için (genellikle) hareket özelliğine sahip bakterilerdir. Aynı zamanda oksidaz negatif ve genelde katalaz pozitif olup nitral redüktaz pozitifdir. Bu kıstaslar dışında cins ve türleri daha ayrıntılı belirlemek için de fermentasyon tipi, bazı şekerlerin fermente edilmesi, kükürtlü bileşiklerin üretilmesi ve bazı metabolik enzimlerin varlığı gibi yöntemler de kullanılır. Bu çalışmada 2021 yılında, Rehabilitasyon merkezinde bulunan 70 öğrencinin boğaz, burun ve el bölgelerinden sürüntü örnekleri toplandı. Sürüntü örnekleri soğuk zincir altında Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına getirildi. Sürüntü örneklerinden %5 koyun kanlı agar (Acumedia, USA), McConkey Agar (Oxoid, UK) ve Eosin Methylen Blue (EMB, Oxoid, UK) agara ekimler yapıldı. Petri kapları, 24-48 saat 37°C’de inkubasyona bırakıldı. Kültürlerin koloni morfolojileri değerlendirildi. Katalaz, oksidaz, indol, H₂S ve Gram boyama gibi biyokimyasal testleri yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomérieux, USA) cihazı kullanıldı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin DNA ekstraksiyonu yapıldı. Trypton Soy Agara (Acumedia, USA) bakterilerin ekimi yapıldı ve 37°C’de 24 saat inkube edildi. Sonra, çoklu ilaç direncine sahip karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarına ait DNA’lar, EcoSpin Bacterial Genomic DNA kit (Echotech Biotechnology, TURKEY) protokolü kullanılarak elde edildi. Bakterilere ait DNA örnekleri -20°C’de stoklandı. Mikrobiyolojik analiz sonucunda 210 sürüntü örneğinden 28 *K. pneumoniae* ve 17 *E. coli* suşu izole edildi. *K. pneumoniae* suşlarının izolasyon dağılımlarına bakıldığında boğaz sürüntü örneklerinden 21 suş, burun sürüntü örneklerinden 5 suş ve el sürüntü örneklerinden 2 suş olduğu belirlendi. *E. coli* suşlarının izolasyon dağılımlarına bakıldığında boğaz sürüntü örneklerinden 6 suş, burun sürüntü örneklerinden 4 suş ve el sürüntü örneklerinden 7 suş olduğu belirlendi. Antibiyotik duyarlılık analizi sonucunda 5 *K. pneumoniae* ve 2 *E. coli* suşunun çoklu ilaç direnci profili gösterdiği belirlendi. Diğer izolatların ise test edilen antibiyotiklerin neredeyse tamamına duyarlı olduğu görüldü. Çoklu ilaç direnci gösteren *K. pneumoniae* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, AMC, CAZ ve CRO’ya karşı gösterdikleri belirlendi. Ayrıca, ETP, IPM ve MEM dirençlilik dağılım oranlarının aynı olduğu görüldü. *K.pneumoniae* izolatlarının tamamının CT’e duyarlı olduğu ortaya konuldu. Çoklu ilaç direnci gösteren *E. coli* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, CZ, CXM, CXA, CAZ, CRO, FEP, SPX ve SXT’ye karşı gösterdikleri belirlendi. Ayrıca, IPM dirençliliğinin aynı olduğu görüldü. *E.coli* izolatlarının tamamının CT’e duyarlı olduğu ortaya konuldu. Test edilen diğer antibiyotiklere ise *E. coli* izolatlarının duyarlı olduğu belirlendi.

ANAHTAR KELİMELEER: *E.coli*, *K.pneumoniae*, Antibiyotik direnci, Sürüntü

ABSTRACT

CEYLAN S. Analysis of Carbapenem Resistance of *K.pneumoniae* and *E.coli* Isolates in People with Disabilities Van 100. Yil University Institute of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Basic Pharmacology, Department of Pharmaceutic Microbiology, Thesis of Post Graduate, Van, 2022.

There are classical criteria established to identify bacteria; such as size, morphology, acculturation feature, movement feature. Enterobacteria, in general; They are gram(-) characteristic, non-spore forming, rod (bacilli) shaped, 1-5 μm in length, easy to culture, facultative anaerobe, capable of glucose fermentation and (usually) motile because they have flagella. It is also oxidase negative and generally catalase positive and nitral reductase positive. Apart from these criteria, methods such as fermentation type, fermentation of some sugars, production of sulfur compounds and the presence of some metabolic enzymes are also used to determine the genus and species in more detail. In this study, swab samples were collected from the throat, nose and hand regions of 70 students in the rehabilitation center in 2021. The swab samples were brought to the Faculty of Pharmacy Microbiology laboratory under cold chain. The swab samples were inoculated on 5% sheep blood agar (Acumedia, USA), McConkey Agar (Oxoid, UK) and Eosin Methylen Blue (EMB, Oxoid, UK) agar. Petri dishes were incubated at 37C for 24-48 hours. Colony morphology of the cultures was evaluated. Biochemical tests such as catalase, oxidase, indole, H₂S and Gram stain were performed. Vitek 2 Compact (Biomérieux, USA) device was used for identification of bacteria and evaluation of antibiogram test. DNA extraction of bacteria was performed in Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Microbiology laboratory. Bacteria were cultivated in Trypton Soy Agara (Acumedia, USA) and incubated at 37C for 24 hours. Then, DNAs of multidrug resistant carbapenem resistant *K. pneumoniae* strains were obtained using the EcoSpin Bacterial Genomic DNA kit (Echotech Biotechnology, TURKEY) protocol. DNA samples of bacteria were stored at -20C. As a result of microbiological analysis, 28 *K. pneumoniae* and 17 *E. coli* strains were isolated from 210 swab samples. When the isolation distributions of *K. pneumoniae* strains were examined, it was determined that there were 21 strains from throat swab samples, 5 strains from nasal swab samples and 2 strains from hand swab samples. When the isolation distributions of *E. coli* strains were examined, it was determined that there were 6 strains from throat swab samples, 4 strains from nasal swab samples and 7 strains from hand swab samples. As a result of antibiotic susceptibility analysis, it was determined that 5 *K. pneumoniae* and 2 *E. coli* strains showed multi-drug resistance profiles. Other isolates were found to be susceptible to almost all of the antibiotics tested. As a result of antibiotic susceptibility analysis of *K. pneumoniae* strains showing multidrug resistance, it was determined that they showed the highest resistance against AM, AMC, CAZ and CRO. In addition, ETP, IPM and MEM resistance distribution ratios were found to be the same. All *K. pneumoniae* isolates were found to be sensitive to CT. As a result of antibiotic susceptibility analysis of *E. coli* strains showing multi-drug resistance, it was determined that they showed the highest resistance against AM, CZ, CXM, CXA, CAZ, CRO, FEP, SPX and SXT. Also, the IPM resistivity was found to be the same. All *E.coli* isolates were found to be sensitive to CT. *E. coli* isolates were found to be sensitive to other antibiotics tested.

KEY WORDS: *E.coli*, *K.pneumoniae*, Antibiotic Resistance, Swab

İÇİNDEKİLER TABLOSU

KABUL VE ONAY.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Engellilik Ve Tedavi Süreçleri.....	9
2.2. <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	11
2.3. <i>Escherichia Coli</i>	12
2.4. Antibiyotik Direnci.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Analizi.....	21
3.2. Genomik DNA Ekstraksiyonu.....	21
3.3. Gen Amplifikasyonu.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
KAYNAKLAR.....	29
ÖZGEÇMİŞ.....	33
EKLER.....	34
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	34
EK 2. Tez Orijinallik Raporu.....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid dizileri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ökaryot ve Prokaryot Hücreler

Şekil 2. Gram Boyama Aşamaları

Şekil 3. Gram (+) ve Gram (-) Bakteri Hücre Duvarları

Şekil 4. Bakteri şekilleri



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NHSN:	Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı
ETEC:	Enterotoksijenik E.Coli
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
GSBL:	Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz
ÜSİ:	Üriner Sistem Enfeksiyonları
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
EMB:	Eosin Methylen Blue
AM:	Ampisilin
AMC:	Amoksisilin/Klavulanik Asit
PRL:	Pirerasilin
TPZ:	Piperasilin/Tazobaktam
CZ:	Sefazolin
CXM:	Sefuroksim
CXA:	Sefuroksim Aksetil
FOX:	Sefoksitin
CAZ:	Seftazidim
CRO:	Seftriakson
FEP:	Sefepim
ETP:	Ertapenem
IPM:	İmipenem
MEM:	Meropenem
TOB:	Tobramisin
AK:	Amikasin
NET:	Netilmisin
CN:	Gentamisin
ATM:	Azitreonam
SPX:	Siprofloksasin
LEV:	Levoflaksisin
TGC:	Tigesiklin

1. GİRİŞ

Enterobakteriler insan ve hayvanların gastrointestinal sistemlerinde normal olarak bulunan gram negatif ve basiller şekilli bakterilerdir(Donnenberg MS. ,2010). Enterobakteriler sağlık hizmetleri ve toplum kaynaklı enfeksiyonların altında yatan yaygın sebeplerindendir. Bu ailenin 70 den fazla türü olmasına rağmen Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) na rapor edilenleri *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve Enterobacter türleridir (Sievert DM ve ark. ,2013).

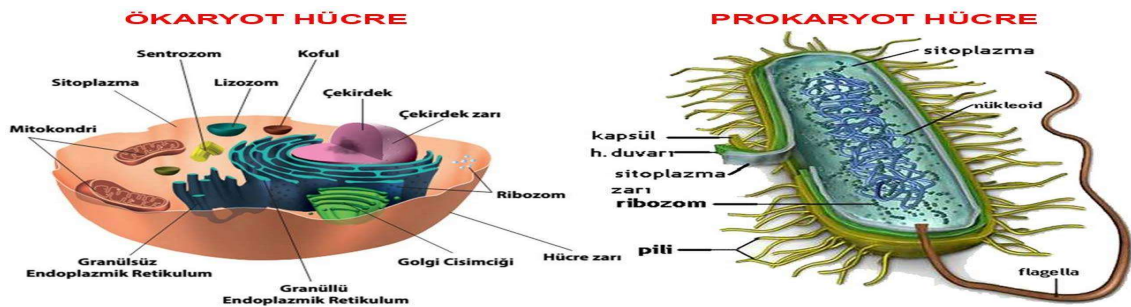
Tedavi süresi ve ortamıyla ilişkili gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik direncinin artmasıyla mortalite ve morbidite de artışlar söz konusu olmuştur. Bu artışlar dünya genelinde azımsanmayacak bir halk sağlığı problemine dönüşmüştür (Siegel JD ve ark. ,2007). Antibiyotiklerin yaygın kullanımı, var olan bakteri direncini daha da arttırmakta bu da başarısız tedavilere sebep olmaktadır (Özenci MV ve ark. ,1999).

Toplumdan bağımsız değerlendirilmesi imkânsız olan engelli bireylerin, engellerinin toplumda nasıl karşılandığı yetmezmiş gibi bir de onların tedavi süreçlerindeki problemlerinin varlığı bu konudaki eksiklikleri gözler önüne sermiştir. Engelli bireylerde bazı bakterilerde antibiyotik direncinin analiz edilmesiyle tedavi sürecine bakış açısının artırılmasını umuyoruz. Yapacağımız çalışmada engelli bireylerin problemlerini çözmede literatüre katkı sağlamayı düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Mikroorganizmalar; hücre yapıları, tek hücreli ya da çok hücreli oluşları, üreme, beslenme özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma yapılırken morfolojik özellikler de değerlendirilmektedir. Bu özellikler içerisinde hücre büyüklüğü, hücre şekli, hareket özelliği, boyanma özelliği, sporlu oluşu ve sporun yeri gibi özellikler söz konusudur. Metabolik ve fizyolojik özellikleri yanında genomik yapıları da sınıflandırmada kullanılır. Taksonomik sınıflandırmasına göre en özgün ve küçük olan tür; daha sonra sırasıyla ve genişleyerek cins, aile, takım, sınıf, bölüm, âlem olarak adlandırılmaktadır.

Mikroorganizmalar hücre yapılarına göre de prokaryotik ve ökaryotik hücre olarak ayrılırlar. Prokaryotik hücre; kromozomu hücrenin ortasında, 1 mm uzunluğunda, çift iplikli, çembersel tek bir DNA molekülünden oluşmuş zarla çevrili bir çekirdeği bulunmayan ilkel yapıdaki hücrelerdir. Aynı zamanda bu hücrede organelin olmadığı ve ribozomunun 70S büyüklüğünde olduğu bilinmektedir. Hücre zarını koruyan peptidoglikan içeren hücre duvarı bulunmaktadır. Ökaryotik hücreler de gelişmiş yapıdaki hücreler olarak tanımlanmaktadır. Bu hücrelerde gerçek bir çekirdek ve çekirdekçik mevcut olup; çekirdek içerisindeki nükleik asitler düz yapılı, histon ve histon olmayan proteinlerle beraber bulunurlar. Ökaryotik hücrelerde zara bağlı organeller, lizozom ve mitokondri bulunmakta ve ribozomları da 70S büyüklüğüne sahip hücrelerdir. Prokaryotik yapıli hücrelere basitçe bakteriler ve mavi-yeşil algler; ökaryotik yapıli hücrelere mantarlar ve parazitler örnek olarak gösterilebilir.



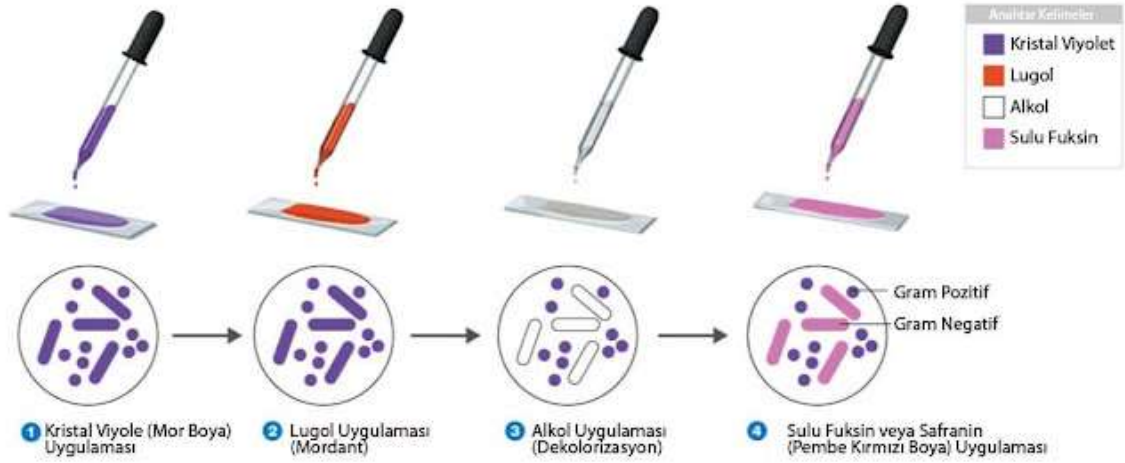
Şekil 1. Ökaryot Ve Prokaryot Hücreler

Mikroorganizmaların beslenme ve üremelerinin olabilmesi için gerekli bazı maddeler vardır bunlar; su, karbon, azot, mineraller, gelişme faktörleri ve vitaminler olarak geçmektedir. Bakteri hücrelerinin yaklaşık %70-90 ı sudan oluşmaktadır. Bakteriler suyu metabolik ve enzimatik aktiviteleri için kullanırlar. Karbonu polisakkarit, lipit ve proteinlerin yapıtaşlarını sentezlemek için kullanırlar. Azot, bakteri hücresinin %10 unu oluşturur ve protein ve nükleik asitlerin pürin, primidin ve çeşitlerin yapısını oluşturmakla görevlidir. Mineraller elektron transport reaksiyonları, enzim aktiviteleri ve yapı maddelerinin sentezi için gereklidir. Gelişme faktörleri ve vitaminler de mikroorganizmalar tarafından sentezlenemediği için dışarıdan alınması gereken maddelerdir. Örnek olarak; folik asit, glutamik asit, riboflavin ve hematin gösterilebilir. Yine üreme için optimal çevre faktörleri gerekli olup her mikroorganizma için farklı değer aralıkları mevcuttur. Bu faktörlere; sıcaklık, radyasyon, yüzey gerilimi, hidrojen iyon yoğunluğu, ozmotik basınç, nem ve oksijen sayılabilir.

Bakteri hücre yapısında nükleik asit, stoplazma, hücre zarı ve hücre duvarı bulunur. Bazı bakterilerde ise bu özelliklere ek olarak kapsül, kirpik, pilus bulunabilir. Nükleik asit; hücre hacminin %10' unu oluşturur ve DNA'nın bulunduğu çekirdek bölgesidir. Stoplazmadan zarla ayrılmamış olup serbest olarak bulunurlar. Stoplazma saydam ve viskoz özellikli, bakteri bütünlüğünü yüksek orandaki osmotik basınçla koruyan; içerisinde su, iyonlar, protein, ribozom, nükleik asit, granül ve metabolit barındıran hücre yapısından biridir. Ribozom; 70S büyüklüğüne sahip protein sentezinin yapıldığı yerdir. Boyutunun insan hücresindekinden farklı olması özelliğinden kaynaklı protein sentezi inhibisyonu yoluyla kullanılan antibiyotiklerde insanlardaki ribozomal RNA etkilenmez. Hücre zarı; stoplazmayı saran zardır. Yapısında fosfolipitler ve proteinler bulunur. Hücre transportu, basınç düzenleme, solunum işlevi, protein depoama, kemotaksis ve sindirim işlevi bu yapıda gerçekleşir.

Hücre duvarı; stoplazma zarının etrafında bulunan, hücreye şeklini veren ve dış etkenlerden hücreyi koruyan aynı zamanda hücre içi osmotik basıncın artışına bağlı hücrenin parçalanmasını engelleyen yapıdır. Mikoplazmalar hariç bütün bakterilerde bulunur. Hücre duvarında da farklılık gösteren yapılar mevcuttur. Bu yapı farklılığının oluşturduğu durumlardan biri de gram negatif ve gram pozitif bakteri ayrımının oluşmasıdır. Negatiflik ve pozitiflik özellikleri de laboratuvar ortamında gram boyama

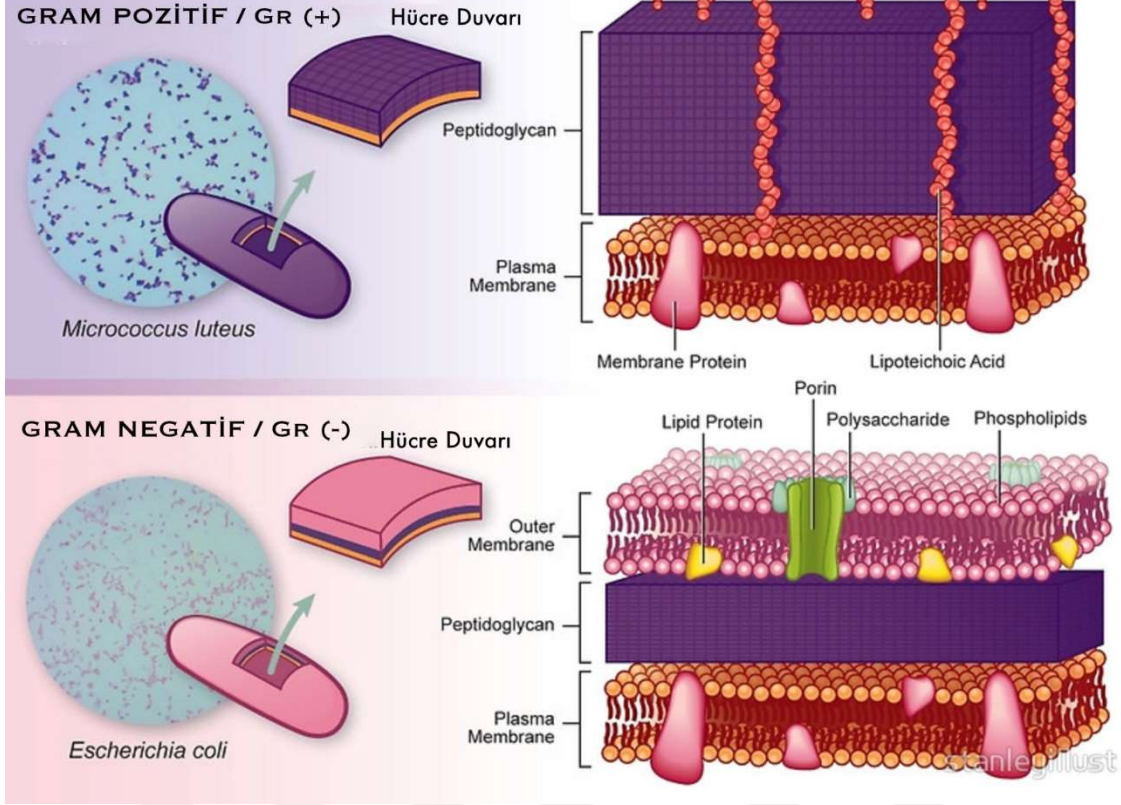
sonrasında bakterilerin aldığı renge göre belirlenir. Bakterinin aldığı renk mor ise gram pozitif, pembe ise gram negatif olarak adlandırılır. Gram boyama aşamalarını Şekil 2’de görebiliriz.



Şekil 2. Gram Boyama Aşamaları

Bütün bakterilerin hücre duvarında murein (peptidoglikan, glikoaminopeptid, mukopeptid) tabakası bulunmaktadır. Gram pozitif bakterilerde murein tabakası Gram negatif bakterilere göre daha kalın özelliktedir. Peptidoglikan tabaka polisakkarit yapıda bir iskelet ve tetrapeptid bir zincirden meydana gelmektedir. Polisakkarit yapı, tekrarlayan N-Asetil Glikoz Amin (NAGA) ve N-Asetil Muramik Asit (NAMA) alt birimlerinden oluşur. Tetrapeptid zinciri ise D ve L amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur ve bu zincir NAMA’ya bağlanır. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabaka hücre duvarının %50’sini oluştururken Gram negatifler bakterilerde bu tabaka %5-10 oranındadır. Diğer bir farklılık ise Gram pozitiflerin hücre duvarında teikoik asit (TA) varlığıdır. Bu asidin özelliği antijenik özellikte olmasıdır. Gram negatif bakterilerde ise hücre duvarının dış kısmında lipoprotein, dış zar ve lipopolisakkaritten (LPS) oluşan kompleks bir yapının varlığıdır. LPS Gram negatif bakterilerin endotoksini olup insan ve hayvanlar için çok toksik özelliktedir. Bu bakteri türünde hücre duvar yapısındaki lipitten dolayı hidrofilik moleküllerin geçişi olamayacağından ekstra porin veya por proteini denilen özel kanallar mevcuttur. Detaylı karşılaştırma yapabilmek adına Şekil 3’ü kontrol etmenizi öneririz.

Bakteri Hücre Membranları

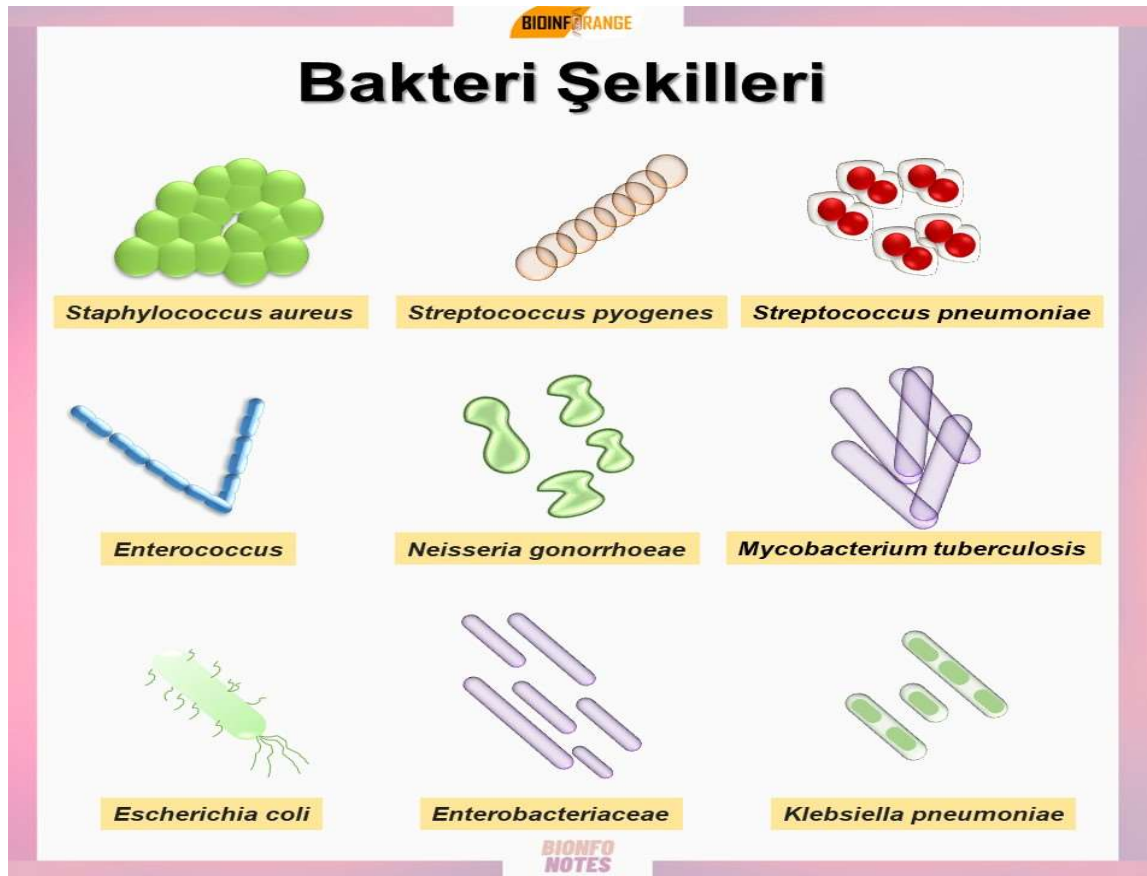


Şekil 3. Gram (+) ve Gram (-) Bakteri Hücre Duvarları

Penisilin bağlayan proteinler (PBP); hücre duvarındaki peptidoglikan yapımında görev alan proteinlerdir. PBP'lerde betalaktam antibiyotikleri bağlayan reseptörler bulunmaktadır. Bu proteinler penisilinlerin ve betalaktam antibiyotiklerin bağlandığı yerdir. Kapsül ise; bazı bakteri hücrelerinin en dış kısmında bulunan iyi bir antijenik özellik gösteren ve bakteriyi fagositoza karşı koruyan jel kıvamında bir yapıdır. *Klebsiella pneumoniae* kapsüllü bakteriye örnek olarak gösterilebilir. Flagella; bakterinin hareket edebilmesini sağlamakla görevli olup aynı zamanda antijenik özelliğe sahiptir. Pigment; bazı bakteri türlerinin üreme esnasında oluşur. Suda eriyebilen pigmentler besiyerini renklendirirken suda erimeyenleri yalnızca renkli koloni oluşturur. Bu renk verme durumu bakteri identifikasyonunda kullanılır. Örnek olarak *S.aureus* altın sarısı, *S.marcescens* parlak kırmızı, *P.aeruginosa* mavi-yeşil pigment yapar. Toksinler; bazı bakteriler bulundukları ortama ekzotoksin salgılar. Ekzotoksinler A ve B olmak üzere iki kısımdan oluşur. A kısmı toksisiteyi B kısmı da konak hücreye bağlanmayı görev edinmiştir. Bazı bakteriler de endotoksin içerir ve bu toksini

parçalanınca ortaya çıkarır. Endotoksinler; Gram (-) bakterilerde bulunan LPS yapısında bulunur ve ölen bakterinin hücre duvarından ortama dağılır.

Bakteriler boyandıklarında ışık mikroskobu ile görülebilirler ve görünüm olarak yuvarlak (kok), çomak (basil) ve sarmal şekillidir. Koklar; yuvarlak şekilli bakteriler olup ikili (diplokok), zincir görünümlü (streptokok) veya üzüm salkımı şeklinde (stafilokok) görünebilir. Çomaklar, silindir şeklindeki bakteriler olup uzunlukları değişebilir. Sarmal olanlar, tek veya çok kıvrımlı olabilirler. Spiroketler ve vibriolar olarak iki gruba ayrılırlar. Daha detaylı görebilmek adına Şekil 4 ‘ü inceleyebiliriz.



Şekil 4. Bakteri şekilleri

Bakteriler genelde ikiye bölünerek çoğalırlar. Bakteri sayısındaki artışı eksponansiyeldir. Yani önce 2, sonra 4, sonra 8 olarak devam eder. Bakteri sayısının iki katına ulaşma zamanına jenerasyon zamanı olarak tanımlanır. Escherichia coli’de jenerasyon zamanı 20 dakika iken Mycobacterium tuberculosis’de bu süre en az 12 veya 24 saattir. Tek bir bakterinin sınırlı bir bölgede tek bir hücreden üreyerek

oluşturduğu yapıya ‘koloni’ adı verilir. Bakterilerin identifikasyonunda renk, yüzey ve kenar yapısı gibi özellikleriyle belirgin koloni görüntüleri önemli yer tutar.

Mikroorganizmaların laboratuvar koşullarında üretilmesi, özelliklerinin incelenmesi, saf olarak elde edilmesi ve metabolik ürünlerin elde edilmesini sağlamak amacıyla hazırlanan ortamlara ‘besiyeri’ adı verilir. İki çeşit besiyeri mevcuttur. Bunlar canlı ve cansız besiyerleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. Canlı besiyeri olarak embriyolu yumurta, doku kültürü ve deney hayvanları kullanılır. Cansız besiyerleri amaca göre sıvı ve katı olarak hazırlanır. Cansız besiyerleri fonksiyonlarına göre basit besiyeri, zenginleştirilmiş besiyeri, özgül besiyeri, seçici besiyeri, ayırt ettirici besiyeri ve ayrılağı besiyeri olmak üzere sınıflandırılır. Bakteriler katı, yarı katı veya sıvı besiyerlerinde üretilir. Mikroorganizmaları üretme işlemine ‘kültür yapmak’ denir. Saf kültürde bakterilerin yeni besiyerlerine aktarılmasına ‘pasaj’ denir.

Mikroorganizmaların tüm özelliklerini seri işlemler sonucu belirleyip adını koyma işlemine ‘identifikasyon’ denir. Bakterilerin izole edilebilmesi için en yaygın ve basit yöntem plağı çizgi ekim yöntemidir. İdentifikasyon için mikroorganizmanın hareketliliğı ile beraber bakteriler çeşitli boyama yöntemleriyle boyanarak mikroskopta incelenip şekil ve büyüklükleri ve hücre duvarı özellikleri saptanabilir. Ayrıca kültür yöntemleri adı altında bakterilerin koloni morfolojileri, pigment oluşturma ve hemoliz oluşturma gibi bazı özellikleri saptanır. Biyokimyasal testler arasında; katalaz, koagülaz, üreaz, jelatinaz, kazeinaz, oksidaz, H₂S ve karbonhidrat fermentasyon testleri yer alır. Son olarak mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılıkları da identifikasyonda kullanılır.

Enterobacteriaceae’ye ait bakterilerin ortaya çıkma tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Veba; bakteriyel enfeksiyöz bir hastalık olup, 6. asırdan itibaren üç büyük pandemiyle milyonlarca insanın ölümüne yol açmıştır. Bu pandemi muhtemelen Orta Asya’dan köken alarak önemli ticaret yollarıyla batıya ulaşmıştır. Doğı Akdeniz’e ulaşmasıyla hızlı bir şekilde özellikle deniz yoluyla İtalya, Yunanistan ve Fransa’ya ve daha sonra da kara yoluyla Avrupa’ya yayılmıştır. 18. yüzyıla kadar Avrupa şehirleri sık sık büyük veba epidemisine maruz kalmışlardır. Vebanın 1894 yılında Hong Kong ve Kanton’a ulaşmasıyla üçüncü pandemisi de başlamıştır. Veba hala dünyanın birçok ülkesinde endemiktir (Zietz ve ark., 2004).

Tıp dünyasında basiller şekilli gram (-) özellikli bakterilerin en önemli olanları enterobacteriaceae familyasında bulunanlarıdır. Bu bilgiyi açacak olursak laboratuvar ortamında bulunan klinik önem arz eden izolatların %50 oranına bu bakteriler sahipler. Daha da detaylandırarak olursak sepsisemi nedenlerinin %50 oranına, gastroenteritlerin %70 oranına bu bakteriler neden olmaktadır, ayrıca basillerin %80 i bu gruptadır. Sağlık sektörünün önemli bir problemi olan hastane enfeksiyonlarından da bu bakteri ailesi sorumlu tutulmaktadır (Erdem B., 1999).

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan bir çalışmada diyare nedenlerine bakılmış ve Enterotoksijenik E.coli (ETEC) nin neden olduğu bulunmuş. Bakılan olgu sayısı 1 milyar olup bu olguların %30-40 ı beş yaş altı çocuklarmış. Ayrıca diğer ülkelerde de ishallerin %30-50 oranında sorumlusunun bu bakteri olduğu bulunmuştur. Asıl problem ise yıllık olarak üç yüz bin ila dört yüz bin arasında can kaybına sebep olması ve bunun büyük çoğunluğunun küçük yaşta çocuklar olmasıdır (Sanchez J ve ark. , 2005).

Bilindiği üzere hastalardan alınan patojenlerin identifiye edilmesi ile var olan antibiyotik direnci ve duyarlılıklarının erken tespiti durumunda hastaların ölüm oranlarında ve morbiditede azalma olmaktadır. Aynı zamanda sağlık sistemi için de daha az maliyetli ve daha profesyonel bir sektör olmaktadır (Backes ve ark., 1984).

Enterobacteriaceae lerin Prokaryotlar âlemi, Gracilicutes bölümü (division) ve Scotobacteria sınıfına ait olduğu bilinmektedir(Jahansson C. 1999). Enterobacteriaceae üyeleri birbirlerine çok yakın olup, genomları yüksek derecede homoloji göstermektedir. Bu ailede 31 cins ve 100'den fazla tür bulunmaktadır. Ancak bazıları çok nadir olarak insandan izole edilmektedir.

Enterobakteriler basiller içerisinde ve gram(-) özelliğinde olup tıbbi olarak önemli görülen bakterilerdendir. Vücudun birçok bölgesinde enfeksiyon oluşturabilme yetenekleri mevcut olup bağırsak bölgesinde belirgin olan türleri; *Shigella*, *Salmonella* dır. Gastrointestinal bölgede bulunan türleri de *Escherichia*, *Klebsiella* dır (Baştopçu A. , 2008).

Enterobacteriaceae familyası insan ve hayvanların kalın bağırsağında yaşayan normal flora bakterileri ile patojen bakterilerin bulunduğu birçok mikroorganizmayı

içine alan geniş bir gruptur. Bu bakteriler gram negatif, basil şeklinde, yaklaşık 0.3-1 µm ve 6.0 µm boyundadır. Endospor oluşturmamaktadır. Kirpikleriyle hareketlerini kontrol etmektedir. Çok sayıda kirpiğe sahip türlerin (örneğin *Proteus* türleri) agar besiyeri yüzeyindeki hareketleri "swarming" (buğu şeklinde yayılma) olarak adlandırılmaktadır. Tüm enterobakteriler basit besiyerlerinde kolayca üremektedir. Değişebilen aneorobtur. Bazıları tek karbon kaynağı olarak glikozu kullanmaktadır. Fermantatif metabolizmaları var olup glikozu parçalayarak asit ve birçoğu da gaz oluşturabilmektedir. Besiyeri üzerinde koliform tipi koloniler 1-3 mm olup, S (smooth) ve M (mukoit) kolonileri oluştururlar (Kayser ve ark., 2002).

Gram(-) özelliğine sahip patojen bakterilerde tedavi söz konusu olduğunda kısıtlı imkânların olduğunu bilmekteyiz. Bu problemin nedeni zamanla antibiyotiklere gösterilen direncin artmasıdır. Bu yüzden tedavide kısıtlı antibiyotik seçenekleri mevcuttur. Artan antibiyotik direnci de enterobakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisini gittikçe zorlaştırmaktadır (Nordmann ve ark., 2011).

Enterobacteriaceae familyasının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotikler şunlardır; kinolonlar, kloramfenikol, sülfanomidler, aminoglikozidler, bazı sefalosporinler ve bazı penisilinler. Bunun dışında kullanılan farklı antibiyotikler de mevcut olup en uygun antibiyotik kullanımı ise bakterinin antibiyotik duyarlılık testlerine göre belirlendiği söylenmektedir (Levinson W., 2018).

2.1. Engellilik Ve Tedavi Süreçleri

Engellilik, engelli olmak; aslında tüm dünyada adını tam olarak belirleyemediğimiz tanım olarak da sayfalar dolusu yazılmış yazılabilecek bir durum. Herhangi bir ırk, toplum, insan gözetmeden herkesin kapısının çalınabileceği bir durum. Doğuştan veya sonradan vücudun herhangi bir uzvunun fizyolojik, anatomik bozukluğuna ya da zihinsel ve psikolojik olarak yeti kaybına maruz kalan bireylerin; sağlıklı olduğunu bilimsel olarak bildiğimiz, düşündüğümüz veyahut söylediğimiz insanların yapabildiği fiziksel, sosyal, zihinsel aktivitelerden mahrum olma durumudur.

Kanıtı dayalı bilgilendirme yapılacaksa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2001 yılında yapmış olduğu tanımlama en geniş ve bilimsel olarak en gerçekçi olanıdır: (Barbotte ve ark., 2001).

Noksanlık “Sağlık bakımından “noksanlık” psikolojik, anatomik veya fiziksel yapı ve fonksiyonlardaki bir kaybı veya anormalliği ifade eder”.

Engellilik “Sağlık alanında “sakatlık” bir noksanlık sonucu meydana gelen ve normal sayılabilecek bir insana oranla bir işi yapabilme yeteneğinin kaybedilmesi ve kısıtlanması durumunu ifade eder.”

Maluliyet “Sağlık alanında “maluliyet” bir noksanlık veya sakatlık sonucunda, belirli bir kişide meydana gelen ve o kişinin yaş, cinsiyet, sosyal ve kültürel durumuna göre normal sayılabilecek faaliyette bulunma yeteneğini önleyen ve sınırlayan dezavantajlı bir durumu ifade eder.”

Engelliliğin nedenlerine gelecek olursak doğum öncesi, doğum zamanı ve doğum sonrası etmenler ön plana çıkmaktadır;

Doğum öncesi nedenlerde annenin geçirmiş olduğu hastalıklar (kızamıkçık, frengi, toksoplazma vb.), hamilelikte kullanılan ilaçlar, akraba evlilikleri, genetik faktörler, kan uyuşmazlıkları, annenin; yaşı, beslenmesi, sigara-alkol gibi uyuşturucu madde kullanması, radyasyona maruz kalması, yaşadığı psikolojik problemler, geçirdiği kazalar ve travmalar sayılabilir.

Doğum anında olabilecek problemler; bebeğin beynine farklı sebeplerden oksijenin gitmemesi veya az gitmesi, steril olmayan ortamda doğumun gerçekleşmesi, doğumda kullanılan aletlerin uzman olmayanlar tarafından kullanılması, bebeğin boynuna kordon dolanması, rahimdeki pozisyonu, erken-geç doğum, düşük-fazla ağırlıklı olması, zor doğuma sebep olabilecek diğer tüm faktörler.

Doğum sonrasına ise, geçirilen menenjit benzeri ağır hastalıklar, nöbetler, havaleler, travmalar, zehirlenmeler, hastalıklara yanlış ve geç müdahale, enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, kazalar, çocukların ihmal ve istismar edilmesi, nefes borusu

tıkanıklıkları, sonradan gelişen, kalıtsal hastalıklar, inme gibi dolaşım sal problemler vb. sayılabilir (Gürsoy ve ark., 2020).

Tedavi süreçlerine yardımcı olmak adına Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında yayınlamış olduğu genelgesinde detaylı bilgiler yer almaktadır (Anonim 1).

2.2. *Klebsiella Pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae, enterobakter familyasında bulunan; gram(-) özellikli, spor oluşturmayan, hareketsiz bir bakteri türüdür. Bu bakterinin nozokomiyal ve toplum kaynaklı enfeksiyonların nedenlerinden olduğu bilinmekte olup; ayrıca vücudun tüm bölümlerinde enfeksiyon oluşturabildiği bilinmektedir. Örnek verecek olursak; üriner sistem enfeksiyonlarında ve solunum sistemi enfeksiyonlarında altta yatan problemin sebeplerinden biri de bu bakteridir (Koneman ve ark., 1997).

Güncellenen bilgiler ışığında *K.pneumoniae* bakteri türünün pnömoniden ziyade yara enfeksiyonlarına ve bakteremiye yol açtığı da bilinmektedir (Livermore DM., 2002).

Klebsiella suşları laboratuvar ortamında primer olarak üredikleri kültür ortamında büyük koloniler ve mukoid görünümündedirler. Özellikle Mac Conkey agarda belirgin görülen bu bakteri yukarıda yazılı özelliklerine ek kırmızı pigmente sahiptir. Bu kırmızı rengin sebebi de genellikle agara difüze olan laktozdan asitin üretilmesidir (Koneman ve ark., 1997).

Bu bakteri türünün neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde; geliştirilen antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanılmasıyla bakterilerde yüksek oranda antibiyotik direncinin geliştiği gözlemlenmiştir (Tuncer ve ark., 1989).

K.pneumoniae'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde çoğunlukla tercih edilen antibiyotik grupları sefalosporin ve aminoglikozittir. Birçok ilaca direnç kazanmış olan *K.pneumoniae*; ampisilin ve karbenisiline ise doğal dirençlidir (Eisenstein BL., 1995).

Hastane enfeksiyonlarının önemli etkenlerinden olan *K.pneumoniae*, Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) oluşturabilme özelliğine sahiptir. En sık GSBL ler, *K.pneumoniae* suşlarında görülmekte olup emidemilere neden olabilmektedirler (Gültekin ve ark., 1999).

2.3. *Escherichia Coli*

1885 yılında Theodor Escherich adlı biyolog tarafından yeni doğan bir bebeğin dışkılarından izole edilen ve *Bacterium coli commune* adı verilen bakteri türü 1911 yılında *Escherichia Coli* olarak yeniden isimlendirilmiştir (Meng J ve Schroeder CM, 2007).

E.coli gram(-) özelliğinde, spor oluşturmayan, fakültatif anaerob çubuk formunda olan tipik mezofilik bakteridir. Optimal üreme sıcaklığı 7-45°C olup sıcaklığa direnç göstermezler. Uzun süreli soğuk ve donmuş ortamlarda canlılığını koruyabilir. Uygun pH değerinin nötr olduğu bilinmekte olup diğer koşulların elverişli olduğu durumlarda pH 4.4 gibi asidik ortamda da üreyebilir (Erol İ., 2007).

E.coli sıcakkanlı birçok hayvan ve insanın intestinal kanalının mikroflorasında bulunur. Bu bakterinin besinlerdeki varlığı fekal bir kontaminasyonun indikatörü olarak bilinmektedir (Erol İ., 2007).

Escherichia coli nin hem komplike olan hem de olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonları(ÜSİ)' nda hastalık etkeni olduğu belirtilmiştir (Kucheria ve ark., 2005).

E.coli'nin patojenik bazı suşlarının üriner sistem enfeksiyonu, hemolitik üremik sendromu, solunum sistemi enfeksiyonu, gastroenteritis, sepsisemi, neonatalmenenjit, diyare, peritonitis, mastitis ve pnemoniye sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca küçük çocuklarda ve hatta yeni doğanlarda sebebi bilinmeyen sepsisemi ve menenjitin de başlıca sebeplerinden olduğu bildirilmiştir (Donnenberg MS. ve Nataro JP., 2000).

Yapılan başka bir çalışmada da *E.coli*'nin hücresel artışı ile enfeksiyon tipinde besin zehirlenmesi oluşturarak, beyin ve böbrekte fonksiyonel ve patolojik bozukluklara, gastroenteritislere ve oluşturdukları toksinlerle intoksikasyona neden olduğu da belirtilmiştir (Olsvik ve ark., 1991).

2.4. Antibiyotik Direnci ve Direnç Mekanizmaları

Antibiyotikler, mikroorganizmaları öldürücü veya üremelerini durdurucu etki gösteren, çeşitli mikroorganizma türleri tarafından üretilen infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ajanlardır. Bakteriler için kullanılan antibiyotikler, ya bakteriyostatik etkili ya da bakterisit etkilidir. Bakteriyostatik etkili antibiyotikler, bakterinin üremesini durdurarak etkili olur. Bu sayede üremesi duran bakteriler vücudun sıvısal ve hücresel bağışıklık yanıtları sayesinde kolaylıkla ortadan kaldırılır. Bakteriyostatik etki gücü, ilacın minimum inhibitör konsantrasyonu(MİK)dur. Bakterisit etkili antibiyotikler ise, bakteriyi öldürerek etkisini gösterir. Bakterisit etki gücü minimum bakterisit konsantrasyon (MBK)dur.

Antimikrobiyal ajanlar etki mekanizmalarına göre; hücre duvarının sentezini bozanlar, protein sentezini bozanlar, nükleik asit sentezini bozanlar, hücre zarı geçirgenliğini bozanlar ve metabolik antagonistik etki oluşturanlar olarak ayrılırlar. Bir antimikrobiyal ajana duyarlı olan mikroorganizma çeşitliliğine, ‘antimikrobiyal spektrum’ denir. Bir ya da birkaç mikroorganizma türüne etkili olan antimikrobiyal ajanlara ‘dar spektrumlu’, çok sayıda mikroorganizma türüne etkili olan antimikrobiyal ajanlara ‘geniş spektrumlu’ antimikrobiyal madde denir.

Konak hücreye zarar vermeden veya çok az toksik etkiyle mikroorganizmaların çoğalmasının inhibe edilmesine ‘seçici toksisite’ adı verilir. Bu seçici etki, insan hücresi ile mikroorganizma hücresi arasındaki yapısal ve biyokimyasal farklılıklar oluşturur. Tedavi edici dozun, toksik doza oranına ‘terapötik indeks’ adı verilir ve bu oranın yüksek oluşu antibiyotiğin etkili olduğunu gösterir. İyi bir antimikrobiyal ajanda olması gereken özellikleri sıralayacak olursak; alerjik olmamalı, suda eriyebilmeli, dozu ayarlanabilmeli, stabil olmalı, maliyeti az olmalı ve mikrobisidal etkiye kısa sürede ulaşabilmelidir.

Betalaktam antibiyotikler, molekülün çekirdek bölgesindeki betalaktam halkasında yer alır. Bu antibiyotik ailesi, bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Bu inhibisyonu PBP’ye bağlanarak ya da doğrudan inhibe ederek gerçekleştirirler. Bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabakası memeli

hücrelerinde bulunmadığından, özellikle hamilelerde kullanılabilen antibiyotik grubu olarak seçilir.

Penisilinler, bakterisit etkili ve seçici toksisiteleri yüksek olan ilaçlardır. Bakteri hücre duvarının sentezinin son basamağını engelleyerek etkili olurlar. Hücre duvarı olmayan mikroorganizmalara karşı etkisizdirler. Bu antibiyotiklerin en önemli yan etkileri, alerjik reaksiyona sebebiyet vermeleridir.

Sefalosporinler, bakterisidal etkili ilaçlardır. Bu antibiyotik grubu da hücre duvarı sentezini transpeptidasyon basamağında inhibe ederler. Bu antibiyotik grubu, kuşaklar halinde piyasaya sürülmüş olup her bir kuşak bir öncekinin eksiklerini tamamlayarak veya öncekilere ekleme yaparak tedavi amaçlı kullanılmıştır. Dördüncü kuşak, betalaktamazlara en dayanıklı grup olarak bilinmekte ayrıca en geniş spektrumlu antibiyotik olarak bilinmektedir. Yan etkiler olarak alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal belirtiler, eozinofili ve kan bozuklukları, nörolojik belirtiler gibi problemler görülebilmektedir.

Monobaktamlar, sadece tek bir betalaktam halkasına sahip antibiyotiklerdir. Etkisi sadece gram negatifleredir. Ve PBP-3'e bağlanarak etkisini gösterir. Diğer betalaktamlardan farkı, monosiklik yapıdaki çekirdeğe sahip olmasıdır. Yan etkileri, gastrointestinal belirtiler, kan bozuklukları, ürtiker ve döküntülerdir.

Klavamlar(Betalaktamoz inhibitörler), yalnız başına antibiyotik etkiye sahip olmamakla beraber betalaktam antibiyotiklerle birlikte verildiğinde bakterilerin betalaktamaz enzim aktivitesini yok ederek kullanılan antibiyotiğin etkili olmasını sağlarlar.

Glikopeptidler, bakterilerin hücre duvarı sentezini bozan ve sitoplazmik membranın geçirgenliğini değiştiren, aynı zamanda RNA sentezini de inhibe eden antibiyotiklerdir. Bu özelliğiyle diğer betalaktamlardan ayrılırlar ve bakterisit etki gösterirler. Betalaktam antibiyotiklere direnç kazanmış gram pozitif bakterilere etkili, fakat gram negatif bakterilerin hücre duvarından geçemedikleri için bunlara karşı etkisizdir. Asıl kullanım alanları ise; betalaktam antibiyotiklerle tedavi edilemeyen pnömokok, metisiline dirençli stafilokok, çoklu ilaç dirençli enterokoklardır. Yan

etkileri; anafeksi, böbrek yetmezliği, işitme kaybı, kulak çınlaması, ateş basması ve kan bozukluklarıdır.

Basitrasın, polipeptit yapıdaki antibiyotik grubudur. Peptidoglikan yapısını oluşturan maddelerin taşınmasını engelleyerek hücre duvar sentezini inhibe eder. Topikal olarak kullanılır. Sistemik kullanım için çok toksiktir ve oral yolla absorbe olmaz.

Makrolidler, bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanarak, bu bölgeye tRNA molekülünün bağlanmasını ve peptit zincirinin uzamasını engellerler. Bu yöntemle bakterinin protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatik antibiyotiklerden olup, beraber kullanıldığı antibiyotiklerle etkinliklerini kaybedebilirler. O yüzden beraber kullanılacak antibiyotiklere dikkat edilmesi gerekir.

Linkozamidler de bakteri ribozumlu 50S alt birimine bağlanarak bu bölgeye tRNA molekülünün bağlanmasını ve peptit zincirin uzamasını engellerler. Bu yöntemle bakterinin protein sentezi inhibe olur. Bakteriyostatik etkili olan bu atibiyotikler aynı zamanda dar spektrumludurlar. Gastrointestinal belirtiler, kan bozuklukları ve alerjik belirtiler gibi yan etkilere sahiptirler.

Streptograminler, çoklu ilaç direncine sahip gram pozitif bakteri infeksiyonlarının ve son yıllarda özellikle vankomisine dirençli S.aureus (VRSA) ve vankomisine dirençli enterekok (VRE) infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etiklerden en sık rastlanana, enjeksiyon yerinde enflamasyon, artralji ve miyalji görülebilir.

Aminoglikozitler, bakteri içine aktif transport alınarak ribozoma bağlanır ve mRNA'nın 30S alt ünitesine bağlanır ve bu yolla bilgilerin yanlış okunmasına sebebiyet vererek protein sentezini engeller. Asıl etkinliği gram negatif bakteriler olup bazı gram pozitif bakterilere karşı da etkilidirler. Yan etkileri ise; denge ve işitmeyle ilgili bozukluklar ve toksik etkilerdir.

Tetrasiklinlerin yapılarında okta hidronaftasen halkası bulunmaktadır. Bu antibiyotiklerin en önemli özelliği metal iyonlarına güçlü bağlanmalarıdır. Bakteri ribozomlarının 30S alt ünitelerine bağlanır ve aminoasit tRNA'nın ribozoma

bağlanmasını engelleyerek protein sentezini önler. Geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkilidirler. Diğer ilaçlarla kullanımına dikkat edilmelidir. 12 yaş altındaki çocuklarda ve gebelerde kullanılmaz. Baş ağrısı, gastrointestinal belirtiler ve görme bozuklukları yan etkileri arasında gösterilebilir.

Amfenikoller, ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak peptidil transferaz enzimini bloke ederler. Ve bu yolla protein sentezi engellenmiş olur. Bu antibiyotikleri önemli kılan özellikler; geniş spektruma sahip olması, görülen yan etki insidansının düşük oluşu, vücuda dağılımının iyi oluşu ve beyin bariyerini geçebilme özelliğidir. Beraber kullanılacak ilaçlarda çok dikkatli olunması gereklidir.

Kinolonlar, tümüyle sentetik olarak elde edilen antibakteriyel ajanlardır. İnsan nükleik asit sentezinde kullanılan enzimler ile bakteriyel topoizomeraazlar farklı oldukları için seçici toksiktirler. DNA sentezini durdurarak etkisini gösterirler. İlk gram negatif bakterilere etkiliyken, daha sonra spektrumlarını genişletmişlerdir. Önerilen kullanım alanı, alt üriner infeksiyonlarıdır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, dispepsi, baş ağrısı, uyku bozukluğu, döküntü ve kaşıntı yan etkilerindendir.

Rifamisinler, RNA polimerazı inhibe ederek nükleik asit sentezini bozarak etkisini gösterir. Bakterisidal ekilidirler. İlk kullanım zamanlarında karaciğer işlev bozuklukları görülebilir.

Sülfonamidlerin, penisilinlerden önce bakteriyel infeksiyonlarda kullanılan ilk ve tek kimyasal ajan olduğu bilinmektedir. Uzun süre kullanılmasının nedeni, spektrumunun geniş olmasıdır. DNA ve RNA sentezini bozarak etkisini gösterir. Bunu yaparken pürin bazları ve timidinin yapımını sağlayan enzimlerin işlevini bozar. Bakteriyostatik etkilidir.

Trimetoprimler, sülfonamidlerle benzer etkiye sahiptirler.

Karbapenemlerin, diğer betalaktamlardan farkı 1 pozisyonundaki karbon atomunun sülfür ile yer değiştirmesidir. Bununla beraber, beş üyeli halka yapısının 2 ve 3 numaralı karbon atomları arasında da satüre olmamış bir çift bağ içerir. Moleküldeki hidroksietil yan zinciri betalaktamın stabilitesinden sorumludur. Karbapenemler, Streptomyces cattleya ürünü olan tienamisinden geliştirilmiştir. En geniş spektrumlu

antibiyotik grubu olan karbapenemler, hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere etkilidirler. Hem plazmit kökenli hem de kromozom kökenli tüm betalaktamaz enzimlerine karşı dayanıklıdırlar. Fakat son yıllarda karbapenemleri parçalayan metallobetalaktamaz ve serin karbapenemazlar varlık göstermiştir. Karbapenem grubundan olan imipenem, geniş etki spektrumu ve betalaktamaz direnci gibi özellikleriyle beraber, böbrekte ileri derecede enzimatik yıkıma uğrar. Oluşan metabolit nefrotoksik özelliğindedir. İmipenem dehidropeptidaz-1(DHP-1) enzimine dayanıksız olduğundan silestanin ile birlikte kullanılırlar. Grubun diğer bir elemanı olan meropenem, imipenemden farklı olarak DHP-1 enzimine dayanıklı olduğundan tek başına kullanılabilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, flebit ve tromboflebit, gastrointestinal belirtiler, alerjik belirtiler, santral sinir sistemi toksisitesi gibi yan etkiler görülebilir.

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde bakterilerin antibiyotiklere olan direncinin artmasıyla sağlık camiasında kartopu gibi büyüyen bir problem ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda çoğu bakterinin ilk kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirdiği bilinmekte ve hatta örnek olarak da gösterilmektedir. Buna *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae*'nin geniş spektrumlu beta laktam ajanlara direnç geliştirmesi örnek olarak gösterilebilir (Gülay Z., 2002).

Bir mikroorganizma veya bakterinin ilaca direnci, doğal ya da sonradan kazanılmış özellikli olabilir ve onların bir ilaç tarafından etkilenmemesi olarak tanımlanır. Klinik olaraksa bir organizmanın kemoterapötik ilacın kullanıldığı doz aralığında plazmada oluşturduğu ilaç tarafından etkilenmemesi demektir.

Doğal (İntrinsik direnç) direnç, mikroorganizmanın anatomik yapısı nedeniyle antibiyotiğin hedef molekülünün bulunamaması veya ilacın hedefe ulaşmasını engelleyecek doğal özelliklerden kaynaklanan direnç tipidir. Örnek olarak, gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidogolikan çok az düzeyde olması sebebiyle yapısına etki eden antibiyotiklere direnç gösterir. Ya da hücre duvarı bulundurmeyen bakterilere verilecek olan hücre duvarı sentezini bozan antibiyotikler etkili olamaz.

Genetiğe bağlı olmayan direnç oluşumunda laboratuvar ortamında mikroorganizmaya etkilenimi bulunan bir ilacın, dokudaki oksijen basıncı ve pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi faktörler rol oynar. Örnek

olarak, birinci kuşak sefalosporinler etken mikroorganizmaya etkili oldukları halde kan beyin bariyerini geçemedikleri için menenjit tedavisinde kullanılamazlar.

Kazanılmış dirençte mikroorganizmanın genetik yapısının değiştiği ve antibiyotiğe direnç kazanan suşların oluşması söz konusudur. Bunun oluşmasında tekrarlanan ve uzun süreli kullanılan antibiyotikler sorumludur. Bakterilerde oluşan direnç genleri genetik materyalin üzerinde yer alır ve kromozom, plazmid, transpozonun kontrolündedir. Bu genler türler arasında hatta cinsler arasında geçiş yapabilir ve yayılabilirler.

Kromozomal direnç, mikroorganizmanın yapısında bazı fiziksel ve kimyasal faktörlere bağlı olarak ya da spontan gerçekleşen mutasyonlardan kaynaklı kazanılan direnç olarak bilinir. Ekstrakromozomal direnç, çeşitli yollarla aktarılan plazmit, transpozon ve integrum adı verilen genetik materyaller aracılığıyla yabancı bir DNA parçasının kazanılmasıyla ortaya çıkan direnç türüdür. Plazmitler, kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen çift sarmallı DNA içeren ekstrakromozomal genetik materyaldir. Transpozomlar, kromozomdan plazmide, plazmitten kromozoma geçebilen DNA dizileridir. Plazmitten farklı olarak bağımsız replike olamazlar ve çok kısa sürede çoklu ilaç dirençlerinin ortaya çıkmasında rolleri vardır. İntegrumlar, bir veya daha fazla direnç genini yakalayabilen genetik materyallerdir. Plazmit veya transpozomun bir parçası olabilirler.

Antibiyotiklere direnç farklı mekanizmalar ile gerçekleşmektedir;

İlacın bağlandığı hedef bölgelerinde değişiklik ile direnç gelişebilmektedir. Antibiyotiklerin hedef moleküller ile etkileşimi özgül olduğundan hedef moleküldeki küçük değişikliklerin antibiyotiğin bağlanmasına etkisi yüksektir. Hedefteki değişiklikler hedefin kendisindeki mutasyonlarla gerçekleşir. Hedef değişiklikleri ile oluşacak direncin derecesi değişkenlik göstermektedir.

Hücre zarı geçirgenliğindeki azalma da direnç oluşturabilmektedir. Gram negatif bakterilerde dış zarın varlığıyla stoplazmik zara ulaşım güçleşmektedir. Dış zardaki porinler aracılığıyla hücre içine transferler gerçekleşir. Por sayılarındaki azalma ile *K.pneumoniae* 'de sefoksitin ve seftazidim direncinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca

porinlerin yapısının bozulması da antibiyotiklerin hücreye girişini engellemektedir. Betalaktamlara olan direnç de porinlerdeki mutasyonlarla gerçekleşmektedir.

Stoplazmaya geçişin engellenmesi ile de direnç gerçekleşebilmektedir. Kromozomlarda oluşan mutasyonlarla gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki LPS'ler, dış membran proteinleri ve fosfolipitlerde olan yapısal değişiklikler ilacın hücre içine alınmasını engellemektedir. Sadece hücre dışında değil stoplazmik zarda da engeller bulunur. Hiperozmolarite, düşük pH ve anaerob koşullar da buna sebep olabilir.

Enzimatik inaktivasyon yöntemi antibiyotikleri parçalayan enzimlerin varlığında oluşan direnci tanımlamaktadır. Bakterilerin çoğu antibiyotik parçalayan enzim sentezlerler. Örnek olarak betalaktamaz enzimleri, betalaktam halkasındaki amid bağının ayrılmasına yol açarak antibiyotiği inaktive ederler.

20. yüzyılın dördüncü çeyreğinden beri kullanılmaya başlanan karbapenemlerin beta-laktam antibiyotikler içerisinde en geniş spektruma sahip olduğu bildirilmiştir. Bu grubun popüler olmasının en önemli farklılığı beta-laktam halkasında bulunan tiyazolidinik ekinde 4. pozisyonundaki sulfon un aksine karbon bulundurmalarıymış. 1980 lerde başlayan yoğun kullanımıyla beraber 2001 yılında bu gruptaki ilaçlara yenileri eklenmiştir. Karbapenem grubunda öncelikle kullanılan ilaç grupları; imipenem ve meropenemdir. Daha sonra bu gruba ertapenem , doripenem ve diğer üyeler de eklenmiştir (Mülazımoğlu L., 2010).

Karbapenemlerin plazmid ve kromozomal kökenli beta-laktamazlara dirayetli olduğu bilinmektedir. Lakin son zamanlarda serin karbapenemazların ve metallo-beta-laktamazların varlık göstermesi endişe verici bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (Le J., 2010).

Karbapenemazların, karbapenemleri hidrolize ettiği bununla birlikte karbapenemin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerini yükselttiğini bildiren araştırmalar vardır. Karbapenem direncini sınırlı düzeyde etkileyen bazı etmenler de şunlardır: GSBL üretimi impermeabilite ve dışa atım pompalarında aktivasyondur (EUCAST, 2018).

Antibiyotik direnci olan enterobakter türlerinin dirençlerinin artması ve çeşitlenmesi durumunda dünyanın bununla nasıl başa çıkacağı belirsizlik oluşturmakta ve bu durumun morbidite – mortaliteyi de arttıracığı yadsınamaz bir gerçek olarak önümüzde durmaktadır (Morrill ve ark., 2015).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Analizi

2021 yılında, Rehabilitasyon merkezinde bulunan öğrencilerin boğaz, burun ve el bölgelerinden sürüntü örnekleri toplandı. Sürüntü örnekleri soğuk zincir altında Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına getirildi. Sürüntü örneklerinden %5 koyun kanlı agar (Acumedia, USA), McConkeyAgar (Oxoid, UK) ve Eosin Methylen Blue (EMB, Oxoid, UK) agara ekimler yapıldı. Petri kapları, 24-48 saat 37C’de inkubasyona bırakıldı. Kültürlerin koloni morfolojileri değerlendirildi. Katalaz, oksidaz, indol, H₂S ve Gram boyama gibi biyokimyasal testleri yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomerieux, USA) cihazı kullanıldı (Lev ve ark., 2018).

K.pneumoniae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları testinde Ampisilin (AM), Amoksisilin/ Klavulanik Asit (AMC), Pirerasilin (PRL), Piperasilin/ Tazobaktam (TPZ), Sefazolin (CZ), Sefuroksim (CXM), Sefuroksim Aksetil (CXA), Sefoksitin (FOX), Seftazidim (CAZ), Seftriakson (CRO), Sefepim (FEP), Ertapenem (ETP), İmipenem (IPM), Meropenem (MEM), Tobramisin (TOB), Amikasin (AK), Netilmisin (NET), Gentamisin (CN), Azitreonam (ATM), Siprofloksasin (SPX), Levofloksasin (LEV), Tigesiklin (TGC), Kolistin (CT), Fosfomisin (FF), Nitrofurantoin (F), Trimetoprim/ Sulfametoksazol (SXT) kullanıldı. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing MIC (mg/L) sınır değer tablosu kullanılarak yapıldı (EUCAST, 2018). Karbapenemazların varlığının doğrulanması için, CLSI (2012) klavuzuna uygun olarak modifiye Hodge testi (MHT) yapıldı (Ribeiro ve ark., 2014).

3.2. Genomik DNA Ekstraksiyonu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin DNA ekstraksiyonu yapıldı. Trypton Soy Agara (Acumedia, USA) bakterilerin ekimi yapıldı ve 37C’de 24 saat inkube edildi. Sonra, çoklu ilaç direncine sahip karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarına ait DNA’lar,

EcoSpin Bacterial Genomic DNA kit (Echotech Biotechnology, TURKEY) protokolü kullanılarak elde edildi. Bakterilere ait DNA örnekleri -20°C’de stoklandı.

3.3. Gen Amplifikasyonu

Bakterilerin DNA amplifikasyonu için May TaqTM DNA Polymerase (Bioline, Bio- 21105) protokolü kullanıldı. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (mPCR) için 25µl final solüsyonu olacak şekilde 10µL 5x MyTaq reaction buffer (5 mM dNTPs, 15 mM MgCl₂), 5µL template DNA, her bir primer’den 1µL (20µM), 1µL MyTaq DNA polymerase ve 8µL PCR suyu (ddH₂O) hesaplandı. *bla_{OXA-48}* için PCR şartları; 94°C’ de 10 dk, 94°C’de 30 sn, 52°C’de 40 sn, 72°C’de 50 sn, 72°C’de 5 dk, 40 siklus olacak şekilde ayarlandı. Amplikon büyüklüklerinin değerlendirilmesi için HyperLadderTM marker (50 Baz Pair, Bioline, USA) kullanıldı. Bakterilerin amplikon ürünleri Thermo EC300XL2 elektroforez cihazında 100 Voltta 1 saat boyunca %1.5’luk agaroz jel üzerinde yürütüldü. Bio-Print- ST4 (Vilber Lourmant, France) cihazı kullanılarak amplikonlar görüntülendi. İzole ve identifiye edilen bakterilerin gen bölgelerinin amplifikasyonu Tablo 1’deki primerler kullanılarak gerçekleştirildi.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid dizileri

Gen Bölgesi	Primer Sekansı	Baz Büyüklüğü	Referans
<i>bla_{OXA-48}</i>	F: 5'- GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3' R: 5'- CATCAAGTTCAACCCAACCG -3'	438bp	Poirel ve ark. (2011)
<i>bla_{IMP}</i>	F: 5'- GGAATAGAGTGGCTTAATTCTC- 3' R: 5'- GGTTTAATAAAAACAACCACC-3'	232bp	Poirel ve ark. (2011)
<i>bla_{NDM-1}</i>	F: 5'- GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC-3' R: 5'- CGGAATGGCTCATCACGATC-3'	621 bp	Poirel ve ark. (2011)
<i>bla_{VIM-1}</i>	F: 5'- GATGGTGTGTTGGTCGCATA- 3' R: 5'- CGAATGCGCAGCACCAG-3'	390 bp	Poirel ve ark. (2011)
<i>bla_{KPC-2}</i>	F: 5'- CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG- 3' R: 5'- CTTGTCATCCTTGTTAGGCG- 3'	798 bp	Poirel ve ark. (2011)

4. BULGULAR

Mikrobiyolojik analiz sonucunda 210 sürüntü örneğinden 28 *K.pneumoniae* ve 17 *E.coli* suşu izole edildi. *K.pneumoniae* suşlarının izolasyon dağılımlarına bakıldığında boğaz sürüntü örneklerinden 21 suş, burun sürüntü örneklerinden 5 suş ve el sürüntü örneklerinden 2 suş olduğu belirlendi. *E.coli* suşlarının izolasyon dağılımlarına bakıldığında boğaz sürüntü örneklerinden 6 suş, burun sürüntü örneklerinden 4 suş ve el sürüntü örneklerinden 7 suş olduğu belirlendi.

Antibiyotik duyarlılık analizi sonucunda 5 *K. pneumoniae* ve 2 *E. coli* suşunun çoklu ilaç direnci profili gösterdiği belirlendi. Diğer izolatların ise test edilen antibiyotiklerin neredeyse tamamına duyarlı olduğu görüldü. Çoklu ilaç direnci gösteren *K.pneumoniae* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, AMC, CAZ ve CRO'ya karşı gösterdikleri belirlendi. Ayrıca, ETP, IPM ve MEM dirençlilik dağılım oranlarının aynı olduğu görüldü. *K.pneumoniae* izolatlarının tamamının CT'e duyarlı olduğu ortaya konuldu. Çoklu ilaç direnci gösteren *E.coli* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, CZ, CXM, CXA, CAZ, CRO, FEP, SPX ve SXT'ye karşı gösterdikleri belirlendi. Ayrıca, IPM dirençliliğinin aynı olduğu görüldü. *E.coli* izolatlarının tamamının CT'e duyarlı olduğu ortaya konuldu. Test edilen diğer antibiyotiklere ise *E.coli* izolatlarının duyarlı olduğu belirlendi.

Moleküler analizler sonucunda 3 *K.pneumoniae* izolatının OXA-48 geni, 1 *K.pneumoniae* izolatının NDM-1 geni ve 1 *K.pneumoniae* izolatının OXA-48+KPC-2 geni taşıdıkları ortaya konuldu. *E.coli* izolatlarının birinin OXA-48 geni ve birinin NDM-1 geni taşıdığı belirlendi. *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarının hiçbirinin IMP ve VIM geni taşımadığı görüldü.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

K. pneumoniae'nin antibiyotik direncinin tüm dünyayı ilgilendiren bir konu olduğunu yapılan çalışmalar ortaya koymaktadır. Bu bakterinin neden olduğu hastalıklara yukarda bahsetmiştik. Gelişen bakteri direncinin ağır enfeksiyonlara hatta ölüme neden olduğu bilinmektedir. Bu bakteri direncini azaltabilmek veya ortadan kaldırmak adına günümüze dek süregelen çalışmaları görmekteyiz.

2008 yılında yapılan bir çalışmada *K.pneumoniae*'nin imipenem ve ertapenem direnci saptanmamıştır (Tunçcan ve ark., 2008).

Gür ve arkadaşlarının (2008) yaptığı bir çalışmada bu bakterinin neden olduğu imipenem direnci %1,3 olarak hesaplanmıştır.

Yine 2008 yılında ABD'de Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı(NHSN) verilerine göre karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* oranı % 3,6-10,8 arasında hesaplanmıştır. Avrupa'da bu oran %0,6 ve düşük seyretmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada *K.pneumoniae* suşunda Gentamisin direnç oranı %23, Amikasin direnç oranı %12, Seftazidim direnç oranı %31,6 olarak tespit edilmiştir (Öksüz ve ark., 2008).

Hastane ortamında alınan başka bir çalışmada idrarda meropenem direncini %26, imipenem direncini %29; steril vücut sıvılarında sırasıyla %22,7 ve %38,6; yara-trakeal aspirat örneklerinde ise %36,1 ve %52,8 olarak bulmuşlar (Pehlivan ve ark., 2014).

2014 yılında kan kültürlerinden alınan başka bir çalışmada *K.pneumoniae*'nin imipenem direncini %47, meropenem direncini %45 olarak bildirmişlerdir (Kıbar ve ark., 2014). Yapılan başka bir çalışmada karbapenem direnci bu bakteri için %9 olarak bulunmuştur (Terzi ve ark., 2012).

Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *K.pneumoniae*'nin AK direnç oranı %39,6, Gentamisin direnç oranı %52,3 bulunmuş (Kılınç ve ark., 2015).

K.pneumoniae' nin Seftazidim direncini Mehli ve arkadaşları (2007) %69,2 bulmuşken Kılınç ve arkadaşları (2015) %82,7 bulmuşlardır.

2007 yılındaki başka bir çalışmada imipenem direnci tespit edilememiştir (Selçuk ve ark., 2007). Yine aynı şekilde Duman ve arkadaşları da imipenem, meropenem ve amikasin direnç tespit edememişlerdir (Duman ve ark., 2011).

Dünyada bazı devletlerde yapılan *K.pneumoniae* çalışmalarında da şu bilgilere varılmıştır;

ABD' de AMC direnç oranı %18,5; Seftazidime %11,7; Seftriaksona %7,1; Siprofloksasine %0,5;

Kanada'da sırasıyla, %12,7; %7,1; %6,5 ve %0,7;

İtalya'da sırasıyla, %30,4; %29,6; %4,2 ve %0

Ve son olarak Fransa'da sırasıyla, %2,8; %2,9 ve diğerlerine %0 olacak şekilde direnç oranları tespit edilmiştir (Jones ve ark., 2004).

Yine İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada bu bakteriye direnç oranları sırasıyla, Amoksisiline %100; Sefuraksime %9,2; Siprofloksasine %2,5 ve Gentamisine %0,8 olarak bulunmuştur (Gray JW., 2004).

Bizim çalışmamızda ise çoklu ilaç direnci gösteren *K.pneumoniae* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, AMC, CAZ ve CRO'ya karşı gösterdikleri belirlendi.

E.coli, vücudumuzdaki doğal bakterilerdendir. Bu bakteri de bağışıklık sisteminin zayıf olduğu ve üremesinin artacağı uygun ortam bulduğunda çoğalmaktadır. Artan bu bakteri vücutta çeşitli enfeksiyonlara ve bundan kaynaklı ölümlere neden olabilmektedir. Bakterinin tedavi edilmesindeki engellerden en önemlisi ilaçlara karşı direnç kazanmasıdır. Bu bakteride gelişen antibiyotik direnci tüm dünyayı bu duruma karşı seferber etmektedir.

2000 ve 2002 yılları arasında dünyada bazı ülkelerde 17 yaş altı sepsis tanılı çocuklardan izole edilen *E.coli* suşlarında antibiyotik dirençleri aşağıdaki gibi verilmiştir;

AMC direnç oranı ABD’de %6,8; Almanya’da %0; Fransa’da %10; İtalya’da %15,5; Kanada’da %7,

CAZ direnç oranı sırasıyla %2,4; %1,4; %0,9; %5,6; %4,7

CRO direnç oranı sırasıyla %1,3; %0; %2,9; %1,8; %5,7

SPX direnç oranı sırasıyla %2,3; %2,2; %1,3; %4,2; %3,5 olarak bildirilmiştir (Jones ve ark., 2004).

Kılınç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *E.coli*’deki Kinolon direnci %63,8; Amikasin direnç oranı %7; Gentamisin direnç oranı %37,2 olarak bulunmuştur (Kılınç ve ark., 2015).

Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada *E.coli*’deki Seftazidim direnç oranı %17,1; alıntılanan başka çalışmada Gentamisin direnç oranı %26; Amikasin direnci %15 olarak bulunmuştur (Öksüz ve ark., 2008).

Seftazidim direncini Mehli ve arkadaşları (2007) %67,2; Kılınç ve arkadaşları (2015) %73 olarak bulmuştur.

İngiltere’deki çalışmada Amoksisiline direnç %68,3; Sefuraksime %11,3; Siprofloksasine %7,7; Gentamisine %5,6 direnç oranları bulunmuştur (Gray JW., 2004).

Duman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2011) İmipeneme, Meropeneme ve Amikasine direnç tespit edilememiş; aynı zamanda Selçuk ve arkadaşları (2007) da İmipeneme direnci tespit edememiş; aynı zamanda Tunçcan ve arkadaşları (2008) da İmipenem ve Ertapenem direncini saptayamamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise *E. coli* suşlarının yapılan antibiyotik duyarlılık analizleri sonucu en yüksek direnci AM, CZ, CXM, CXA, CAZ, CRO, FEP, SPX ve SXT’ye karşı gösterdikleri belirlendi. Ayrıca, IPM dirençliliğinin aynı olduğu görüldü.

Tüm bu çalışmalar ışığında görülen bölgesel farklılıklar olsa bile bakteri dirençliliği yüksek seyretmekte olup bir an önce bu konuda kesin önlemler alınmalıdır. Önlem olarak da bilinçli antibiyotik kullanımının topluma anlatılması, hastanelerde de bulaş ihtimali yüksek olduğundan gerekmedikçe gidilmemesi gerektiği, bağışıklık sisteminin arttırılması sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz programlarının

uygulanması ; sedanter yaşamdan uzak durulması ve engelli ailelerine özellikle bu konuda bilgi verilip yardımcı ve destek olunması ve son olarak engelliye sahip ailelere acınacak bir davranış şekliyle yaklaşılması, empati kurularak davranılması gerektiğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

Anonim 1, <https://www.saglik.gov.tr/TR,11155/201079-sayili-ozurlu-kisilere-yonelik-saglik-hizmetlerinin-sunumuna-iliskin-genelge.html>

Backes B A, Cavalieri S J, Rudrik J T, Britt E M. Rapid antimicrobial susceptibility testing of Gram negative clinical isolates with the Auto Microbic system. J of Clinic Microbiol 1984;19(6):744-747.

Barbotte E, Guillemin F, Chau N, the Lorhandicap Group, Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. Bulletin of the World Health Organization 2001;79(11):1047–55.

Baştopçu A. Toplum Kökenli Ve Hastane Kökenli İnfeksiyonlardan Elde Edilen Gram Negatif Bakterilerin Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direncinin Araştırılması 2008.

Clinical and Laboratory Standards Institute, “Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 22th informational supplement,” Approved Document M100-S22, CLSI, Wayne, PA, 2012.

Donnenberg MS. Enterobacteriaceae [Chapter 218]. In: Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier 2010;2815–34.

Donnenberg MS, Nataro JP. The molecular pathogenesis of Escherichia coli infections. In: Cary JW, Linz JE, Bhatnagar D, eds. Microbial Foodborne Diseases, Mechanisms of Pathogenesis and Toxin Synthesis. 1st ed. America: Technomic Publishing Co. 2000;87-130.

Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Derg 2011;33:189-96.

Eisenstein BI. Enterobacteriaceae, In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2 (Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), New York, Churchill Livingstone Inc 1964-1980;1995.

Erdem B. Enterobacteriaceae. İn: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999;471-515.

Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı. Ankara: Pozitif Matbaacılık Ltd Şti; 2007.

EUCAST uzman kuralları. [https://www.tmconline.org/userfiles/file/EUCAST_Uzman_Kurallari_Surum_3_1. pdf] (Erişim tarihi: 01 Nisan 2018)

Gray JW. A 7-year study of bloodstream infections in an English children’s hospital. Eur. J. Pediatr. 2004;1489-1497.

Gülay Z. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Yorumu. TORAKS DERG. 2002;3:75-88.

Jahansson C. Bakterlerin sınıflandırılması. İn: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999;23-33.

Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu L. Hastane infeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 1999;13:515-520.

Gür D, Gülay Z, Arıkan AÖ ve ark. Türkiye’de hastane izolatu Gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(4):537-544.

Gürsoy F. Özel Gereksinimli Çocuklar. Çocuk Gelişimi Uygulamaları. Ed. N.Aral. Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Yayını 2020.

Jahansson C. Bakterlerin sınıflandırılması. İn: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999;23-33.

Jones ME, Karlowky JA, Draghi DC, et al. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004;1133-1135.

Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert J., Zinkernagel, R.M. Tıbbi Mikrobiyoloji. Nobel Yayıncılık; 2002

KILINÇ, Çetin, et al. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int. j. basic clin. med.* 2015;3.3:125-130.

Kıbar F, Etiz P, Gök G, Ekenoğlu Y, Güler Ö, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi . 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya. Kongre Kitabı: 238.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1997;171-252.

Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem, *Postgrad Med J.* 2005;81(952):83-6.

Le J, Castanheira M, Burgess DS, McKee B, Iqbal R, Jones RN: Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California, *J Clin Microbiol* 2010;48(2):623-5.

Lev, A. I.,Astashkin, E. I., Kislichkina, A. A., Solovieva, E. V., Kombarova, T. I., Korobova, O. V., ... & Fursova, N. K. Comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2012–2016 that differ by antibiotic resistance genes and virulence genes profiles. *Pathog Glob Health* 2018;112(3):142-151.

Levinson W. Tıbbi mikrobiyoloji ve immünoloji. Şener B, Esen B. (Çev.Editörleri). Güneş Kitabevi; 2018.

Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* : Our worst nightmare. Clin infect Dis. 2002;34:634-40.

Mehli M, Gayyurhan ED, Zer Y, ve ark. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnfek Derg 2007;21(3):141-5.

Meng J, Schroeder CM. *Escherichia coli*. In: Simjee S, ed. Foodborne Diseases. New Jersey: Humana Press; 2007;1-25.

Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv050. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv050>

Mülazımoğlu L. 1986'dan Günümüze Karbapenemler. ANKEM DERG 2010;24(Ek 2):33-35.

Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>

Olsvik O, Wasteson Y, Lund A, Hornes E. Pathogenic *Escherichia coli* found in food. Int J Food Microbiol 1991;12(1):103-13.

Öksüz Ş, Yavuz T, Şahin İ ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 2008;38(3- 4):117-21.

Özenci MV, Kırdar S, Yüce A, Yuluğ N; Üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen *E.coli* suşlarının sulbaktam-ampisilin ile klavulanik asit-amoksisilin duyarlılıklarının karşılaştırılması, İnfeksiyon Derg 1999;13:71.

Pehlivan A, Karakoç AE, Yücel M, Yağcı S, Üzmez E, Özışık AD. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2014 yılı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının analizi. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya. Kongre Kitabı: 243.

Poirel, L., Walsh, T. R., Cuvillier, V., & Nordmann, P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011;70(1):119-123.

Ribeiro, V. B., Linhares, A. R., Zavascki, A. P., & Barth, A. L. (2014). Performance of quantification of modified Hodge test: an evaluation with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolates. Biomed Res. Int. 2014;1:1-6.

Sanchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera an ETEC diarrhea. Curr. Opin. Immunol. 2005;17:388-398.

SELÇUK, K. A. Y. A., et al. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. FIRAT TIP DERG, 2007;12.1:34-36.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006, Am J Infect Control 2007;35(10-2):165-93.

Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1–14.

Strategy for the control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Hospital Antimicrobial Stewardship Working Group, Health Protection Surveillance Centre (HSPC), Guidelines for antimicrobial stewardship in hospitals in Ireland 2009. Available at [https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology Antimicrobial Resistance / InfectionControlandHAI/Guidelines/](https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology/Antimicrobial%20Resistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/) accessed January 2016

Terzi HA, Karakeçe E, Çiftçi İH. *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *AUHSJ* 2013;4(2):68-71.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters e. 2018. Version 8.0, <http://www.eucast.org>.

Tuncer İ, Baysal B, Erboyacı A. Değişik klinik örneklerden üretilen *Klebsiella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM DERG* 1989;3:574-577.

Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızıl K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM DERG* 2008;22(4):188-192.

Zietz B, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207 (2):165-78.

EK 2. Tez Orijinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Engelli Bireylerde K.pneumoniae ve E.coli İzolatlarının Karbapenem Direncinin Analizi			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
9	2	18	2	35
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
		13 /06 / 2022	%14	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. M. Salih CEYLAN				

Öğrencinin Adı Soyadı	MEHMET SALİH CEYLAN
Anabilim Dalı	TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ (FARMASÖTÜK MİKROBİYOLOJİ)
Öğrenci No	19930006016

Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
----------	--

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Gülhan BORA	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
---	---

