



T.C

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**PLEVRA SIVISININ MİKROBİYOLOJİK İNCELEMESİ
VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİ**

Esmâ GÜLAÇAR

TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gülhan BORA

VAN-2021

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PLEVRA SIVISININ MİKROBİYOLOJİK İNCELEMESİ
VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİĞİ**

Esmâ GÜLAÇAR
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülhan BORA

VAN-2021

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik İncelenmesi ve Antibiyotik Dirençliliği” başlıklı tezim; 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.

Esma GÜLAÇAR

Tarih:11/06/2021

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği desteklerden dolayı tez danışman hocam Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr Gülhan BORA'ya, Laboratuar çalışmalarımı denetleyerek eğitimime büyük katkılar sunan değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Ömer AKGÜL'e, tez çalışmamın laboratuar aşamasında ihtiyacım olan materyal temininde bana yardımcı olan aynı zamanda çalışmamın sorumlu araştırmacısı YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Göğüs Cerrahi Uzmanı Prof. Dr Fuat SAYIR'A, tez sürecim boyunca desteğini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ESMA GÜLAÇAR

ÖZET

GÜLAÇAR E, Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik İncelenmesi ve Antibiyotik Dirençliliği, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021. Plevral efüzyonların en sık nedeninin enfeksiyonlar olduğu, bunların 3/5'inin pnömونيye sekonder, diğerlerinin ise ampiyem olduğu belirlenmiştir. Plevral enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, ve *Streptococcus pyogenes*'tir. Hastane kaynaklı pnömönilerde çok sayıda çoklu ilaç direnci saptanan etken vardır. Çoklu ilaç direncinin görüldüğü bakteriler şunlardır: *Burkholderia cepacia* (nadir) *Stenotrophomonas maltophilia*, *Metisiline dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA), *GSBL* ve/veya *karbapenemaz* (NDM, OXA-48) üreten *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*/ *calcoaceticus complex*, *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* (GSBL veya karbapenemaz üreten), *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Çalışmamızda Van yöresinde plevra sıvılarından izole edilen etkenlerin antibiyotik dirençliliklerini ve bu etkenlerin sıklığını belirlemeyi hedefledik. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma hastanesi yoğun bakım servislerinde tedavi görmekte olan plevral efüzyon tanılı 100 hastanın plevra sıvıları değerlendirildi. Kùltürlerin koloni morfolojileri. Katalaz testi, oksidaz testi ve gram boyama gibi biyokimyasal testleri değerlendirildi. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomérieux, USA) cihazı kullanıldı. İzole edilen bakteriler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *S. aureus* olarak belirlendi. Üç izolattın çoklu ilaç direnci gösterdiği, bu izolatların hem karbapenem direncine hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu görüldü. Çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae*, *P. Aeruginosa* ve *E. coli* nedenli gelişen plevral efüzyonun en iyi kolistin ile tedavi edilebileceği belirlendi. Fenotipik olarak çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakteriler moleküler incelemeye alınarak *bla_{OXA-48}*, *bla_{IMP}* ve *bla_{NDM-1}* geni taşıyıcılıkları değerlendirildi. 8 tane *K. pneumoniae* izolatının *bla_{OXA-48}* taşıyıcısı, 1 *E. coli* izolatımızın *bla_{NDM-1}* geni taşıyıcısı olduğu belirlendi. *bla_{IMP}* genine rastlanmadı. Sonuç itibarıyla bulguların bölgede plevral efüzyonda gelişen dirençli suşların direnç genlerinin saptanması antibiyotik dirençliliği ve duyarlılıklarının dünya literatür bilgisine ve enfeksiyonla mücadeleye önemli katkılar sağlayacağı ön görüldü.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik dirençliliği, Plevral Efüzyon, *Klebsiella Pneumoniae*, Karbapenem

ABSTRACT

GÜLAÇAR E, Microbiological Examination of Pleural Fluid and Antibiotic Resistance, Van Yüzüncü Yıl University Health Sciences Institute, Faculty of Pharmacy, Basic Pharmacy Sciences, Department of Pharmaceutical Microbiology, Master Thesis, Van, 2021. It was determined that the most common cause of pleural effusions was infections, 3/5 of them were secondary to pneumonia and the others were empyema. The most commonly isolated agents in pleural infections are *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Streptococcus pyogenes*. In hospital-acquired pneumonia, there are many multi-drug resistant agents. Bacteria with multi-drug resistance are: *Burkholderia cepacia* (rare) *Stenotrophomonas maltophilia*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL and/or carbapenemase (NDM, OXA-48)-producing *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticichia coliaceae* other *Enterobacteriaceae* (ESBL or carbapenemase producing) is *Pseudomonas aeruginosa*. In our study, we aimed to determine the antibiotic resistance of the agents isolated from pleural fluids in the Van region and the frequency of these agents.

The pleural fluids of 100 patients with pleural effusion who were being treated in the intensive care units of Yüzüncü Yıl University Research Hospital were evaluated. Colony morphologies of cultures. Biochemical tests such as catalase test, oxidase test and gram stain were evaluated. Vitek 2 Compact (Biomérieux, USA) device was used for identification of bacteria and evaluation of antibiogram test. The isolated bacteria were determined as *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *S. aureus*. It was observed that three isolates showed multidrug resistance, and these isolates had both carbapenem resistance and expanded β -lactam resistance. It was determined that pleural effusion caused by multi-drug resistant *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *E. coli* can be best treated with colistin. Gram-negative bacteria showing phenotypically multi-drug resistance were taken into molecular analysis and their blaOXA-48, blaIMP and blaNDM-1 gene carriers were evaluated. It was determined that 8 *K. pneumoniae* isolates were blaOXA-48 carriers and 1 *E. coli* isolates were blaNDM-1 gene carriers. No blaIMP gene was found. As a result, it was predicted that the findings will provide important contributions to the knowledge of the world literature and the fight against infection in the detection of resistance genes of resistant strains developing in pleural effusion in the region, antibiotic resistance and susceptibility.

Keywords: Antibiotic resistance, Pleural Effusion, *Klebsiella Pneumoniae*, Carbapenem

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TABLolar LİSTESİ	X
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Plevra Sıvısının Fizyolojisi	3
2.2.1. Plevral efüzyonlar.....	3
2.1.2. Plevral enfeksiyonlar	4
2.2.Plevra Enfeksiyonlarında Prevelans.....	8
2.3. Plevral Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Tedavi	10
2.4. Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik Analizleri.....	10
2.5. Antibiyotik Dirençliliği.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi	19
3.2. Genomik DNA Ekstraksiyonu ve Amplifikasyonu.....	19
4. BULGULAR	21
4.1. Bakteri İzolasyonu İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi Sonuçları.....	21
4.2. Genomik Dna Ekstraksiyon ve Amplifikasyon Sonuçları	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	38
EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi	40
EK 2. Tez Orjinallik Raporu	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
ADA	: Adenozin deaminaz
AGBHS	: A grubu beta hemolitik streptokoklar
AM	: Ampisilin
AM	: Amoksisilin-klavulanik asit
AN	: Amikasin
AOM	: Akut Otitis Media
ARB	: Aside Rezistant Basil
CAZ	: Seftazidim
CXM	: Cefuroksim
CYEA	: Charcoal Yeast Extract Agar'da
DA	: lindamisin
DFA	: Direkt Floresan Antikor Testi
DM	: DiyabetesMellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E	: Eritromisin
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMB	: Eozin Metilen Blue
EZN	: Ehrlich Ziehl Neelsen
FEP	: Sefepim
GN	: Gentamisin
GSBL	:Genişlemiş Spektrumlu Beta laktamaz
H2O2	: Hidrojen Peroksit
H2O	: Di Hidrojen Monoksit
HIV	: Human İnfluenza Virüs
HSV	:Herpes Simpleks Virüs
IFA	: İndirek Floresan Antikor
IFN –gama	: İnterferon gama
IgA	: Immunglobulin A
IgE	: Immunglobulin E
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IPM	: İmipenem
İL-8	: İnterlökin 8
KPC	: Klebsibella pnömöni karbapenemaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
MRSA	:Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NE	: Netilmisin
P	: Penisilin
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PÇL	: Parçalı Çekirdekli Lökosit
Ph	: Power Of Hydrogen

PNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RIA	: Radio Immuno Assay
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SF	: Serum Fizyolojik
Sp	: Alt tür
SX T	: Trimetoprim-sulfametoksazol
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü α
TP	: Tüberküloz Plörezi
U/L	: Enzim ünitesi/litre
VA	: Vankomisin
VRA	: Vankomisin Dirençli Enterok



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bakteriyel Ampiyemlerden izole edilen organizmaların sıklığı	7
Tablo 2. 1997 Yılı Yatan Hasta Verileri	9
Tablo 3. 2004 yılı ayaktan hasta verileri	9
Tablo 4. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid dizileri	23
Tablo 5. Hastaların plevral sıvılarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları	24

GİRİŞ

Plevral enfeksiyonlar yüksek bir insidans oranına sahip sık görülen klinik bir tablodur. Ampiyemli hastalarda %20 mortalite % 20 oranında ise 12 ay içinde iyileşme görülmektedir. Plevral enfeksiyonların genel insidansı artmaktadır(Finley C ve ark., 2008).Antibiyotik kullanımından önce plevral enfeksiyon olgularının %60-70'i *Streptococcus pneumoniae*'e bağlıken günümüzde bu oran %10'a düşmüştür. *Stafilococcus aureus*'ın prevalansının yükselmesi ile 1950'lerde stafilokok direnci gelişmiştir(Davies E ve ark., 2010).

Parapnömonik efüzyonlarda en sık görülen etiyoloji bakteriyel ve viral pnömonilerdir. Plevral boşlukta püy birikimine bağlı olarak ampiyem gelişir. Ampiyem oluşturan etkenler: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*'tur. Klinik tablo etkene ve püy oranına göre değişiklik göstermektedir(Erdoğu ve Metin, 2013). Ampiyemde rol oynayan etkenler sıklıkla *staphylococcus aureus* ve *streptococcus pneumoniae*'dir. Bakteriyel patojenlerin düşük seviyelerde bulunduğu plevral sıvılarda hızlı etken tespiti için Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR) etkili bir yöntemdir. Etkenin hızlı tespit edilmesi tedavinin başarısı için gereklidir(Özekinci, 2015).

Talay ve ark.,'nın 2002-2003 yılları arasında yaptıkları 41 hastanın alt solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik inceleme sonucuna göre en fazla izole edilen etkenler sırasıyla *Streptococcus pneumonia* (%39), *Klebsiella pneumonia* (%31.7), *Pseudomonas aeruginosa* (%19.5) olmuştur. Gram negatif basillerden ise *K. pneumonia* ve *P. aeruginosa* en sık üreyen etkenler olmuştur.

Antibiyoterapiden önce plevral enfeksiyonlardan %60-70 oranında *Streptococcus pneumonia* rol oynamaktaydı. Ancak bugün yalnızca %10'unda rol oynamaktadır(E. Davies ve ark., 2010).Antimikrobiyal ajanların büyük bir kısmı(penisilin, vankomisin, klindamisin, metronidazol, kinolonlar ve sefalosporin) plevranın enfekte kısmına yeterli konsantrasyonda ulaşabilmektedir. Plevral enfeksiyonların ampirik tedavisinde karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporin + klindamisin veya metronidazol, MRSA,

Vankomisin, beta-laktam, beta-laktam inhibitör kombinasyonları kullanılır (Öztürk Engin, 2006).

Nazokomiyal pnömönilerin antimikrobiyal tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır. Bunlar antipsödomonal spektrumu olan antibiyotiklerdir. Glikopeptidler ise etken olarak stafilokok varlığında kullanılmaktadır. Pnömoniye efüzyon eşlik ediyorsa ve nazokomiyal kaynaklı değil ise kullanılan antibiyotikler 2.-3. kuşak sefalosporinlerle beta-laktam+ beta-laktamaz kombinasyonu olmaktadır (Erdoğan ve Metin, 2013).

Akkoyun Bilgi ve arkadaşlarının penisiline yönelik yaptıkları antibiyotik direnç çalışmalarına göre parenteral penisilin (MİK) sınır değerleri için menenjit haricindeki izolatlarda penisilin direnci saptanmamıştır. Beta-laktamaz pozitifliği *Haemophilus* cinsi bakterilerde (51 suş) %2 oranında tespit edilmiştir. Eritromisine direnç %1,6 oranında *S. pyogenes* suşlarında görülmüştür. Glikopeptit direnci gram pozitif koklarda görülmemiştir. *S. pneumoniae* suşlarında CLSI (3) “oral penisilin” duyarlılık eşik değeri kriterlerine göre, penisiline yüksek düzey direnç %5 (2 suş), orta düzeyde direnç ise %2,5 (1 suş) oranında saptanmıştır (Akkoyun Bilgi ve ark., 2013).

Bu çalışma Van yöresinde araştırma kapsamına dahil edilen plevral efüzyon tanılı 100 hastanın plevra sıvılarının mikrobiyolojik analizi yapılarak üremesi anlamlı bulunarak idantifiye edilen mikrobiyal suşların antibiyotik dirençliliği ve virülans faktörlerini ortaya koymayı hedeflemektedir. Bu kapsamda hastaların demografik özellikleri ve predisbozan faktörlerin virülansla ilişkisi belirlenmiştir. Antibiyotik direnç analizinde DNA amplifikasyonu ile bakterilerin direnç genleri ortaya konarak antibiyotik dirençliliği ve plevral enfeksiyonlara yönelik sürveyans çalışmalarına katkıda bulunacaktır. Bu çalışmanın konu ile ilgili eksik olan dünya literatür bilgi ve birikimine katkı sağlaması mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Plevra Sıvısının Fizyolojisi

Plevra, visseral ve parietal plevra olmak üzere 2'ye ayrılan; göğüs kafesini, akciğer parankimi, mediasteni ve diaframı saran seröz bir zarıdır(Light, 2001). Plevra sıvısının subplevral kapillerlerden plevra boşluğuna olan döngüsü Starling kanununa uygun olarak devam eder(Akkaynak, 1988).

Starling ve Tubby'nin, 1894'te damarlardaki sıvı ve proteinin, hidrostatik ve kolloid osmotik basınç dengesine bağlı olarak seröz boşluklara geçişini gösteren çalışmalarının sonuçları bugün kısmen geçerli olsa da ileriki zamanlarda yapılan çalışmalar filtrasyon katsayısının yani biyolojik membran geçirgenlik özelliğinin de seröz boşluklara geçişte rol oynadığını göstermektedir(Light,1995; Miserocchi,1997).

Plevral efüzyon, plevral alana ulaşan sıvı miktarının lenfatik yolla atılan sıvı miktarını geçmesiyle oluşur. Plevral boşluktaki emilim gücü filtrasyondan büyüktür(Akkaynak, 1988). Plevral sıvı oluşumunda plevral yaprakların kalınlığı, plevranın hidrostatik ve onkotik basıncı ile vasküler sistemin plevral yapraklara yakınlığı etkili olmaktadır(Çelik, 2004).

2.2.1. Plevral efüzyonlar

Plevral efüzyon plevral yapraklar arasında anormal sıvı birikimidir. Plevral efüzyon plevral hastalıklar arasında en sık görülen patolojidir. Tüm sistemik hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkması da bunda etkilidir(Light,2007).

Plevral aralıkta normal şartlarda 5-10 mL kadar transüda vasfında sıvı bulunmaktadır. Eksüdatif sıvı mezotelyal hücrelerde bozulan permeabilitenin etkisiyle birikir. Drenaj kapasitesini aşan bu sıvı artışı ile glikozun parçalanması, bakteri ve aktif lökosit ürünü laktat, Power of hydrogen (pH) ve glukoz değerlerinde düşmeye neden olur. Nötrofil ve diğer fagositlerin parçalanmasıyla laktat dehidrogenaz(LDH) meydana gelir(Erdoğu ve Metin, 2013).

Plevral aralıkta uygun tedavinin yapılmamasına bağlı olarak püy toplanmaya başlar ve ampiyem denilen tablo ortaya çıkar. Böylece kültürde bakteri üretilir. İnflamasyon alanına metabolik aktif fibroblastların göç etmesiyle yoğun bir fibrin birikimi ve septalarmeydana gelir ve böylece ‘komplike ampiyem’ gelişir(Erdoğu ve Metin).

Bakteriyel ve viral pnömoniler plevral aralıkta efüzyona yol açıp ampiyem oluşturabilmektedir. Ampiyemden sorumlu etkenler *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*’tur. Bakteriyel pnömonili hastaların %57’sinde bu tabloya has olarak parapnömonik efüzyon oluşur. Bunların %10 kadarı komplike olarak ampiyem gelişimine yol açmaktadır. Plevra sıvısı steril olması gereken bir sıvı olduğundan kontamine olmamışsıvıda saptanan mikroorganizmalar etken kabul edilmektedir. Çok sayıda polimorf nüveli lökosit(PNL) barındıran aynı zamanda pürülan bir görünüm kazanmış olan plevral efüzyonlar ampiyem karakterindedir. Parapnömonik ampiyemde en önemli adımlardan biride erken tanı ve ampiyemli sıvının drenajıdır. Torasentez işleminde püy saptanması ampiyem tanısı için spesifiktir. Antibiyotik tedavisi başlamadan önce torasentezle alınan sıvının mikrobiyoloji laboratuvarına hızla ulaştırılıp buzdolabında muhafaza edilmesi ve en geç 4 saat içinde analiz edilmesi gerekmektedir(Özekinci, 2015).

2.1.2. Plevral enfeksiyonlar

Plevral enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturan Pnömoni insidansında artış görülmektedir. BK’da yıllık 110 000 tane vakanın hastane yatışına neden olmaktadır. Plevral efüzyon pnömönili hastaların %57’ye varan bölümünde görülebilmektedir. Erken antibiyotik tedavisi sıvıyı rezülyasyona uğratar. Solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açan tablo ise efüzyona sepsisin eklenmesiyle ilerleyici, çok loküllü, komplike sıvı birikiminin oluşmasıdır. Plevral boşluk içinde cerahat (püy) oluşması ampiyem tablosunu oluşturur. Pnömoniye bağlı olarak gelişen ampiyem 3 aşamadan oluşan ilerleyici bir tablodur. Bu aşamalar sırasıyla basit eksüda, plevra kabuğu-plevral peel ve organizasyon aşamasıdır(Helen ve ark., 2010).

Plevral boşluğa sıvı geçişi erken eksüdatif aşamada damar geçirgenliğinin artışıyla gerçekleşir. Basit parapnömonik efüzyon diye adlandırılan bu evrede plevra sıvısı bakteriyel organizmalar içermemektedir. Bu efüzyonlarda genelde göğüs tüpü drenajı gerekmeyip antibiyotiklerle tedavi yeterli olmaktadır. Sıvının giderek artışı ile hasarlı endotelden bakterilerin alana girişiyle fibrinopürülan aşamaya geçilir. Bakterilerin varlığı ile ortama nötrofil girişi artar, protokoagülan aktivite artar, fibrinolitik aktivite azalır, koagülasyon kaskadı aktive olur, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin düzeyi artar ve doku tipi plazminojen aktivatörleri azalır. LDH >1000 İU/lpH<7.20, glukoz <2.2 mmol/l gibi bir dizi biyokimyasal değişikliklerle ampiyem oluşumu gerçekleşir. Organize olma aşamasında fibroblast proliferasyonu ile birlikte akciğer işlevlerinde bozulma gelişerek enfeksiyonun devamı sağlanmış olur. Plevral enfeksiyonun pnömoni kanıtı olmadan gelişmesine ise “primer ampiyem” adı verilmektedir(Helen ve ark., 2010).

Bakteriyel pnömonili hastaların %36-66’sında parapnömonik efüzyon gelişir. Pnömonide etken olabilen bakteriler şunlardır:

S. pneumoniae: *S. pneumoniae*’ninpnömokokal pnömonide oluşan parapnömonik efüzyonlardaki oranı %29-57’dir. Kan kültürü pozitif olsa bile oluşan efüzyonlar yüksek düzeyde olmayıp bunlarda ampiyem gelişme oranı düşüktür. Plevra mayide %6 oranında bir pozitiflik bildirilmiştir. Pnömokoksik pnömonili 80 tane hastanın incelendiği bir çalışmada efüzyon sıvıları mikrobiyolojik açıdan incelendiğinde plevral efüzyon sayısı 27, steril efüzyon sayısı 9 olarak tespit edilmiştir(Öztürk Engin,2006).

Mycoplasma pneumonia: Etken olduğu tabloda parapnömonik effüzyonların oranı % 4-20’dir. Pulmoner infiltrasyona yakın olup fazla miktarda olmayan bu efüzyonlar her iki tarafta da görülüp masif karakterde de görülebilmektedir. Bu bakterinin yol açtığı efüzyon sıvısı seröz ve eksüdatif karakterdedir. İnflamatuvar düzey düşüktür. Hemorajik effüzyon sık görülmez hücre sayısı ise değişiklik göstermektedir. Efüzyon orak hücre anemili hastalarda daha yüksek düzeyde görülmektedir(Öztürk Engin, 2006).

Legionella pneumophila: Plevral efüzyon %12-36 oranında saptanmıştır. Parankimal infiltrasyon belirlenebilir(Öztürk Engin, 2006).

Klamidya pnömonileri: *C.psittaci*'nin yol açtığı pnömonide %20-55 oranında plevral efüzyon görülürken *C. trachomatis*'in efüzyon etiyolojisinde rolü daha azdır.*C. pneumoniae*'nin ise %8-53 oranında efüzyon yaptığı saptanmıştır.Klamidyaların yol açtığı plevral efüzyonların çoğunlukla büyük hacimli olmadığı bildirilmiştir(Öztürk Engin,2006).

***Francisella tularensis*:** Bu bakteri ile enfekte olanların %13-64'ünde efüzyon olduğu bildirilmektedir. Parankimadaki hasar plevral tutulumu yol açar. Tuleremikaynaklı plevral efüzyon, ADA ve lenfosit yüksekliği, eksüdatif karakter gibi tüberküloz kaynaklı efüzyonla benzerlik göstermektedir. Tanıda İndirek floresan antikor(IFA), mikroaglutinasyon, tüp aglutinasyon, hemaglutinasyon,PCR, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay(ELİSA) gibi yöntemler kullanılır(Öztürk Engin,2006).

***Actinomyces ve Nocardia türleri*:** Aktinomikoz abse oluşturarak genelde torax ile birlikte akciğeride etkiler. Mikrobiyolojik tanıda duyarlı bir yöntem olan gram boyamanın ardından yapılan mikroskopik incelemede sülfür granülleri görülebilmektedir. 6-12 aylık tedavi süresinde aktinomikozda amoksisilin ve penisilin, nokardiyozda sulfonamid kullanılır(Öztürk Engin, 2006).

Diğer bakteriler: Plevral efüzyona yol açan diğer bakteriler şunlardır:*Listeria Monositogenes, Salmonella sp, Coxiella. Burnettii, Streptococcus pyogenes, Brucella sp. Campylobacter Fetüs,Stafilococcus aureus, Bacillus Anthracis, Eikenella Corodens, Heamophilus İnfluenzae, Rhodococcus Equi*(Öztürk Engin, 2006).

Tablo 1. Bakteriyel ampiyemlerden izole edilen organizmaların sıklığı(Öztürk Engin,2006).

Etken	1971-1973 n=214	1969-1978 n=93	1973-1985 n=343
<i>H.influenzae</i>	<1	0	3
<i>S.pneumoniae</i>	2	7	20
<i>Diğer streptokoklar</i>	13	22	8
<i>S.aureus</i>	8	8	17
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	10	11
<i>Pseudomonas sp</i>	5	9	3
<i>Diğer anaeroblar</i>	5	2	2
<i>Bakteriodes sp.</i>	11	14	18
<i>Anaerobik koklar</i>	15	9	10
<i>Fusobacterium sp</i>	7	8	6
<i>Prevotella sp</i>	6	4	6
<i>Diğer anaeroblar</i>	19	7	6

Solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen *K. Pneumonia* ve *E. coli* Hem toplum kökenli hemde nazokomiyal enfeksiyonlarda sıkça rol oynar. Üriner sistem, sepsis, diyare, kulak ve yara yeri enfeksiyonları gibi pek çok doku ve organda enfeksiyon oluşturabilmektedir. *E. coli* fırsatçı patojen olup pek çok suşunun kendilerine özgü virülans faktörleri vardır. *Klebsiella pneummonia* immün sistemi zayıflamış kişilerde pnömöniye yol açabilmektedir(Ateş, 2019).

2.2.Plevra Enfeksiyonlarında Prevelans

Her bir milyon kişide 3000 kişiyi etkilemekte olan plevra hastalıklarıyla ilgili Türkiye için net bir sayı vermek mümkün değildir. Plevral efüzyonlar sık görülen patolojiler olup Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yılda 1,5 milyon, ülkemizde ise 280 bin civarında plevral efüzyon saptanmıştır(Metintaş ve ark.,2003; Light, 2007;Fishman ve ark., 2008; Du Rand ve Maskell, 2010).

Plevral enfeksiyonlardaki etken dağılımında ampiyeme sıklıkla yolaçan etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, ve *Streptococcuspyogenes*'tir. Sık karşılaştığımız *Streptococcus pneumoniae*, %70 oranında toplum kökenli pnömöniye yol açarken ampiyeme %2 oranında yol açmaktadır. *Staphylococcus aureus* ise toplum kökenli pnömonilerin %2'sinde hastalık etkeni olarak görülürken ampiyem insidansı yetişkinlerde %10, çocuklarda %50 oranındadır. Ampiyemde başrolü oynayan gram negatifler *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir. *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* ve *Prevotella spp* plevral enfeksiyonlarda sık görülebilen anaeroplardır(Bartlett JG ve ark., 1974a; Bartlett JG ve ark., 1974b).

Avrupada toplum kökenli pnömöni yıllık %0,5-1,1 insidans oranına sahiptir. ABD'de 1 yılda hastaneye gelen 10 milyon kişiden 2-3 milyonunda pnömöni saptanmakta olup bunların 500. 000'in yatarak tedavi gerektirdiğini ve 45. 000 kişinin de hayatını kaybettiği bildirilmektedir. Ülkemizde sağlık bakanlığının 1997-2004 yılında elde ettiği çalışmalar pnömöninin morbidite ve mortalitesinin önemli oranda olduğunu göstermektedir(Tablo 2 ve 3)(Çağlayan Serin, 2011).

Tablo 2. 1997 yılı yatan hasta verileri(Çağlayan Serin, 2011).

Hastalık	Taburcu	Ölüm	Yatış süresi(gün)
Viral pnömöni	5.419	69	26 342
Diğer pnömöniler	111.637	1.690	550 326

Tablo 3. 2004 yılı ayaktan hasta verileri(Çağlayan Serin, 2011).

Bölgeler	Olgu Sayısı	Ölüm
Marmara	25 818	74
Ege	14 332	30
Akdeniz	11 697	1
İç Anadolu	17 480	18
Karadeniz	28 206	4
Doğu Anadolu	8 236	16
Güneydoğu Anadolu	19 494	0
Toplam	125 263	143

2.3. Plevral Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Tedavi

Plevral enfeksiyonlar antibiyotiklerle tedavi edilmeden önce *Streptococcus pneumonia* enfeksiyon etiyolojisinin %60-70'inden sorumluydu. Ancak günümüzde bu bakterinin rolü %10'a düşmüştür(E. Davies ve ark., 2010).

Antimikrobiyal ajanların büyük bir kısmı(penisilin, vankomisin, klindamisin, metronidazol, kinolonlar ve sefalosporin) plevranın enfekte kısmına yeterli konsantrasyonda ulaşabilmektedir. Plevral enfeksiyonların ampirik tedavisinde karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporin + klindamisin veya metronidazol MRSA, Vankomisin, beta-laktam, beta-laktam inhibitör kombinasyonları kullanılır(Öztürk Engin,2006).

Nazokomiyal pnömönilerin antimikrobiyal tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır. Bunlar antipsödomonal spektrumu olan antibiyotiklerdir. Glikopeptidler ise etken olarak stafilokok varlığında kullanılmaktadır. Pnömoniye efüzyon eşlik ediyorsa ve nazokomiyal kaynaklı değil ise kullanılan antibiyotikler 2.-3. kuşak sefalosporinlerle beta-laktam+ beta-laktamaz kombinasyonu olmaktadır(Erdoğan ve Metin, 2013).

2.4. Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik Analizleri

Bakteriyel pnömöniler %40 oranında plevral efüzyondan sorumludurlar. Etken izolasyonun yapılamadığı durumlarda anaerob, mikobakteri, amip ve mantar da araştırılması gerekmektedir. Plevra sıvı ve biyopsi doku sonuçları birlikte değerlendirildiğinde %90-95 tanı koymak mümkündür. Tüberküloz plörezi olgularında Ziehl-Neelsen boyama ile %10 luk bir oranda basil görme şansı varken kültür pozitifliği %20 oranındadır. Plevra iğne biyopsisinin yapıldığı durumlarda direk boyama ile basil aramak gerekir. Burada materyal ezilir ve ekimde lowenstein besiyeri kullanılır(Metin ve Arıbaş, 2013).

Tüberküloz plörezi şüphesi varlığında gerekli güvenlik önlemleri alınmalı ve sıvının ekimi için otomatize mikobakteri kültür sistemi ile löwenstein jensen besiyeri kullanılmalıdır. Tüberküloz şüphesi olan örneklerle ayrıca ARB(aside dirençli boyama) yapılmalıdır(Özekinci, 2015).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda tüberküloz plörezisi tanısı alan hastaların %88-90'ında akciğerin tek lobunda efüzyon gelişmektedir. Efüzyonel sıvının %88'i serofibrinöz, %12'si serohemorajik özelliktedir. Olguların %90'ında sıvıda lenfosit, %10'unda Parçalı çekirdekli lökosit(PÇL)hakimiyeti saptanmıştır. Plevral sıvıda mikroskopik olarak basil saptama oranı %2-10, kültür pozitifliği %12.5 bulunmuştur. Plevra biyopsisi kültürü ile bu oran %45.8'e yükselmektedir. %81.3 olguda ise kazeifikasyon nekrozunun saptanması ile idantifikasyon yapılabilmektedir. Klasik yumurtalı besiyeri Löwenstein-Jensen'de ortalama 27.8 gün, BACTEC(radyometrik kültür) TB ile 12.5 günde üreme saptanmıştır. Hepsi birlikte değerlendirildiğinde biyopsi ile karşılaştırılarak kültür duyarlılığı %54.5,spesifitesi %100 bulunmuştur.Plevral sıvı ve doku sonuçları birlikte değerlendirildiğinde tanı koyma oranı % 90-95 tir. PCR ile radyometrik kültür yöntemleri de tanı koyma hızı ve doğruluğunu arttırmaktadır(Asan ve ark.,2000; Ulubaş ve ark., 2000; Asan ve ark., 2001).

Plevral sıvıda viral etkenler organ transplant alıcıları ve immün yetmezlikli hastalarda daha sık saptanmaktadır. Post transplantasyon döneminde CMV(*citomegalo virüs*) ve VZV(*varicella zoster virüsü*) pnömonilerine sekonder olarak plevral efüzyon gelişebilir. CMV enfeksiyonun nötropeni durumunda görülmesi immün sistemi daha da baskılayarak invazif fungal enfeksiyona, gram negatif aerob bakteri enfeksiyonuna, *Pneumocystis*, *Listeria* ve *Nocardia* enfeksiyonuna predispozisyon oluşturmaktadır. Bu gruptan plevral efüzyona en sık gram negatif aerob basiller yol açarken *Listeria* en az görülen etken olmaktadır. Özellikle karaciğer transplant alıcılarında CMV'nin yanısıra *Herpes simplex virüsü*(HSV)'de pnömoni ve trakeobronşit etkeni olarak görülebilmekte olup az miktarda plevral sıvı görülmektedir(Sahn, 1991; Ferri ve ark., 2023).

Plevra sıvısındaki fungal etken tablosuna baktığımız zaman ise daha çok hematolojik malignite varlığında invazif pulmoner aspergilloza bağlı olarak pnömotoraks ve plevral aspergilloz gelişebilir. Kalp veya kalp-akciğer transplant alıcılarında meydana gelen plevral efüzyonda aspergilloz invazif mantar enfeksiyonu ve *legionella* düşünülmelidir. Bu plevral sıvı kültüründe *Aspergillus fumigatus* izole edilmiştir. *Aspergillus niger*, siyah sıvı görünümde olup, kalsiyum oksalat kristalleri içerebilir. Mantar hifasının meydana getirdiği kahverengi pıhtı görünümü aspergilloz için bir bulgudur. Plevral sıvıdan RIA(Radio Immuno Assay) ile antijen araştırılabilir. Serolojik

olarak *Aspergillus*'a spesifik IgE ve IgG antikorlarının tespiti kandan yapılabilir ancak bunun pozitifliği tanı koydurucu olmayıp negatifliği de aspergillozu ekarte etmek için yeterli değildir. Tüm bunlara ek olarak *Sporotrix*, *Candida*, *Mucor* ve *Paracoccidioides* enfeksiyonları da plevral efüzyon gelişimine neden olabilir.

İdiyopatik plevral efüzyonlarda mikrobiyolojik açıdan paraziter enfeksiyonlarda araştırılmalıdır. Karaciğer apse rüptürü sonucu plevral amebiyaz gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak gelişen plevral sıvı kahverengi çikolata sosu veya ançüz ezmesi görünümündedir. Pürülan görünüm tanıyı kolaylaştırıcı bir etkidir. İndirekt hemaglütinasyondan da yararlanılabilir. Bu olguların %98 'i seroloji pozitifdir.

Plevral kist hidatik nadir görülür. Genellikle komşu organ kistlerinin rüptürü sonucu da gelişebilir. Anafilaksi, ampiyem veya akciğer apsesi veya daha geç olarak sekonder diseminasyon hidatitoza neden olabilir. *Pneumocystis carinii* pnömonisine nadiren de olsa plevral efüzyon eşlik edebilir. *Strongyloides stercoralis*'e bağlı diseminasyon enfeksiyonunda plevral efüzyona yol açabilmektedir. Efüzyon sıvısının özellikleri sıvının steril veya gram negatif bakteri kültürünün pozitif olmasına göre değişmektedir. Diğer nadir görülen etkenler toksokariyaz, anizsakiyaz, flistozomiyaz'dır. Muhtemel aspirasyon pnömonisine sekonder gelişen, sıvıda canlı parazitin bulgusu ile tanı konan "trikomonal plevral efüzyon" bildirilmiştir. Sistemik ve plevral sıvı eozinofilisinin saptanması çok nadir bir durum olup, hemen daima paragonomiyazın göstergesidir. Pulmoner lezyonun plevral aralığa rüptüre olması sonucunda sıvıda parazit yumurtalarını mikroskopik olarak görmek mümkündür. Ayrıca yumurtalar ultrasonografik olarak da görüntülenebilir. Endemik bölge hastalarında görülen eozinofilik eksüdal plevral sıvıda mikrofilaria enfeksiyonu da düşünülmelidir (Bryant ve ark., 2000; Sahn, 1991; Mutluay ve ark., 2000; Roberts, 1988; Radosavljevic Asic ve ark., 1994; Uchida ve ark., 1995; Sivakumaran, 1997).

Plevra sıvılarındaki pozitiflik oranına baktığımız zaman %10'dan az oranda pozitifliği direk yaymalarda görmekteyiz. Mikobakterilerde de pozitiflik plevra sıvılarında idatifikasyon için yeterli sonuç verecek düzeyde değildir (Reçber, 2007).

Parapnömonik plevral efüzyonun etken araştırmasında var olan pnömoninin nazokomiyal veya toplum kaynaklı oluşu, diğer risk faktörleri ve pnömoninin şiddeti gibi

durumlar etkili olmaktadır. Ampiyem %70 oranında bakteri kaynaklı olarak meydana gelmektedir. Hastane enfeksiyonlarında sık karşılaştığımız etkenler enterokoklar, çoğunlukla Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*(MRSA) olmak üzere stafilokoklar ve *enterobacteriaceae*'lardır. Toplumda kazanılmış pnömoniye yol açan *Streptococcus pneumoniae* ile birlikte *Haemophilus influenza*, *Stafilococcus aureus*(Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli), *Streptococcus pyogenes* ve anaeroplardır. Kültür pozitifliği çok yüksek düzeyde olmadığı için spesifik bir antibiyotik tedavisinden bahsetmek pek çok vaka için mümkün değildir(Bryant ve ark.,2000; Ferrer ve ark., 1999; Muder ve ark., 1992; Kerem ve ark., 1994).

Bakteri tespit etmede başarı oranı klasik yöntemlerle %60 iken, moleküler yöntemlerin başarı şansı %75 tir. Bu yüzden son yıllarda tanıda moleküler yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle de bakteriyel patojenlerin yüksek seviyelerde bulunmadığı plevral sıvı gibi materyallerde moleküler tanı yöntemlerini kullanmak hızlı tanı açısından son derece önemlidir. Bakterilerin saptanmasında ve idantifiye edilmesinde PCR son derece duyarlı ve bir o kadar da hızlı bir tanı yöntemi olarak görülmüştür. Obeidat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre PCR düşük yoğunluktaki bakterileri saptama da hızlı bir yöntemdir. PCR'ın real time ve ters hibridizasyon testleri tüberküloz kaynaklı enfüzyonda tanı ile beraber antibiyogram olanağı da sağlayan önemli testlerdir. Böylece bu yöntemlerle bir gün içinde sonuç alınarak antibiyotik direnci ve tüberküloz etkenini saptama da en hızlı sonuç veren yöntemler olmayı başarmışlardır(Özekinci, 2015).

Mikrobiyolojik araştırma yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte anaerop bakterilerin ampiyem etiyolojisindeki rolü belirgin hale gelmiştir. Plevral ampiyem olgularının %25-66'sında aerop, %35-40'ında anaerop ve %21-40'ında hem aerop, hem anaerop bakteri izolasyonu saptanmıştır. Aerop basillerle birlikte veya tek başlarına etken olabilirler. Özellikle alkolizm, özofagus patolojisi, şuur bozukluğu veya ağız hijyeni bozukluğu gibi risk faktörlerinin varlığında daha çok anaerop etken gelişir. Ve bu grupta *Fusobacterium* ve *Bacteroides* türleri sık görülmektedir. Bu şekilde *Salmonella*, *Klostridia* veya parazitlerden *Entamoeba histolytica*'ya bağlı ampiyem de gelişebilir. Travma ve cerrahi sonrası gelişmekte olan ampiyem olgularında aerop gram negatif basiller ve *S. aureus* sık görülmektedir. Hemotoraks sonrası gelişen ampiyemlerde ise sıklıkla *S. aureus*,

pnömotoraks sonrası gelişen, seröz sıvı oluşan olgularda gram negatifler sıklıkla etkindir(Bryant ve ark.,2000; Ferrer ve ark., 1999; Muder ve ark., 1992; Kerem ve ark., 1994).

Yüksek pH değerine rağmen gram negatif bakteri görülmesi *Proteus spp.* gibi üreyi parçalayan bir etkeni düşündürür. Kötü kokulu ampiyem sıvısı ise anaeroplara düşündürür. Kültürde yalancı negatiflik yakın zamanlı antibiyotik kullanımı ile bağlantılı olabileceği gibi hassas mikroorganizmaların etken olduğu durumda uygun olmayan kültür tekniği kullanımına bağlı da olabilir. Yalancı negatifliğin bir başka nedeni ise bazı mikroorganizmaların püye içerisinde canlılığını yitirmesidir. Böyle durumlarda kan kültürü, PCR veya antijen araştırma yöntemlerine(örneğin idrarda *Legionella* antijeni) başvurmak gerekebilir(Bryant ve ark.,2000; Ferrer ve ark., 1999; Muder ve ark., 1992; Kerem ve ark., 1994).

İmmün yetmezlikli konakta kaviter pulmoner lezyona eşlik eden plevral efüzyon varlığı söz konusu ise *Corynebacterium equi* araştırılmalıdır. *Legionella* immün yetmezlikli ya da sitotoksik tedavi alan hastalarda parankim lezyonundan önce kendini gösteren efüzyon şeklinde görülebilir. Seröz eksüda niteliğindeki sıvıda orta derecede (PÇL) saptanır ve charcoal yeast extract agar(CYEA) 'da izole edilebilir. Özofagus rüptürüne sekonder gelişen *Legionella pneumophila* serogrup 5'e bağlı ampiyem olgusu da bildirilmiştir. Legionelloz şüphesi varlığında etken gram boyamada görülemeyeceği için direkt floresan antikor boyama yöntemiyle veya kültürde izole edilmesiyle idantifikasyona gidilebilir(Bryant ve ark.,2000; Ferrer ve ark., 1999; Muder ve ark., 1992; Kerem ve ark., 1994).

Nokardia akciğer parankim infeksiyonunun %15-50'sinde görülürken primer plevral infeksiyonunda görülme oranı bilinmemektedir. Seröz veya pürülan eksüda niteliğindeki sıvıda orta derecede PÇL bulunur. Sıvıdan boya ve kültür ile gösterilebilir. *Brucella melitensis* infeksiyonlarında öksürük ve dispne özellikle %16 kadar klinik tabloya eşlik edebilirken, pulmoner komplikasyon<%1'dir. Plevral efüzyon da nadir olarak gelişebilir(Bryant ve ark.,2000; Ferrer ve ark., 1999; Muder ve ark., 1992; Kerem ve ark., 1994).

Plevra sıvısından mikroorganizma izole etmek etiyolojik nedeni ortaya çıkarır. Ancak bazen sıvıda ampiyem varlığına rağmen etken saptanamayabilir. Bu durum genelde yakın zamanda alınan antibiyotik tedavisi veya anaerobik etkenin uygun koşullar sağlanamadığı için tespit edilememesi gibi nedenlerden kaynaklanır. Böyle durumlarda “counter” immünelektroforez yöntemiyle etkeni saptamak mümkün olabilmektedir. Tüberküloz ampiyem dışındaki yaymalarda genelde daima ARB(aside dirençli basil) negatif çıkmaktadır. HIV pozitiflerde rastlanan tüberküloz plörezilerde tüberküloz basili izolasyonu daha sıktır. Bunun zayıf bağışık yanıtla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Sıvının volüm miktarı ve sıvı konsantrasyonunun fazla oluşu sonuç alma oranını yükseltir. Plevra sıvısı kültürünün duyarlılığı %10-35 arasında bulunmaktadır(Özlü, 2000).

Antibiyotik tedavisi görmekte olan hastaların plevral sıvıları incelendiğinde %50 oranında bir negatiflik görülmektedir. Tekrar tekrar alınan kültürlerde etken saptanamıyorsa ve klinik tabloda enfeksiyon bulguları kendini göstermeye devam ediyorsa fungal enfeksiyon veya tüberküloz araştırılmalıdır.

Bazı anaeroplara için materyaller kontaminasyon ve bakteriyostatik riskinden dolayı hava ile temasını önleyecek taşıma kaplarında ve oda ısısında muhafaza edilmelidir. Anaeroplara doğrudan ekimi kantitatif kültür ve gram boyamadan sonuç almayı da engellemektedir. Diğer biyokimyasal yöntemlerinde (LDH, Ph, Glukoz gibi) değerlendirilmesi tanı ve tedavi süreci için gereklidir(Erdoğan ve Metin, 2013).

Plevral efüzyon viral enfeksiyonlarda %2-9 oranında görülmektedir. Lateral dekübitüs grafi yöntemi kullanıldığında ise %18'e çıkmaktadır. Bu hastalardaki efüzyon çoğunlukla asemptomatik olup miktarı yüksek değildir. Bu hastaların geneli bağışıklık sistemi zayıf kimselerdir. Plevral efüzyona neden olan virüsler şunlardır: *Adenovirus*, *RSV(Respiratuvar sinsityal virüs)*, *HSV*, *EBV(Ebstein barr virüsü)*, *İnfluenzae*, *Parainfluenzae*, *Dang virüs*, *CMV*(Öztürk Engin, 2006).

2.5. Antibiyotik Dirençliliği

Antibiyotikler biyofilm içeren bakterilerin az bir kısmında etkili olamayabilmektedir. Biyofilmin iç kısmındaki bakterilerin üreme hızlarının yavaş olmasında bunda bir etkindir(Durmaz, 2018).

Antibiyotikler konsantrasyon farkına bağlı olarak bakterilere 2 şekilde etki eder. Bunlar bakterilerin üreme faaliyetini durdurarak bakterinin etkisini azaltma(bakteriostatik etki) ve bakteri ölümü gerçekleştirme(bakterisid etki) şeklindedir(Anonim, 2009).

Antibiyotik dirençliliğine yönelik yapılmış olan antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucunda pek çok mikroorganizma bilinçsiz antibiyotik kullanımına bağlı olarak antibiyotiklere direnç geliştirmektedir. Enterokoklar eritromisin, trimetoprim-sulfometaksazol, beta-laktamlar, aminoglikozidler, klindamisin gibi pek çok antibiyotiğe direnç geliştirmişlerdir. Beta laktamlara ise kısmi direnç gösterirler. Antibiyotikler intrinsek(kromozomal) direnç geliştirmekle beraber dolaylı yoldan ekstrinsek(kazanılmış) dirençte geliştirebilirler. Enterokoklarda pek çok antibiyotiğe ekstrinsek direnç geliştirmişlerdir. Bu şekilde direnç kazanılan antibiyotikler kloromfenikol, tetrasiklin, linkozamid ve makrolidlerdir. Wade ve arkadaşları 1991’de penisilin ve vankomisine aynı anda yüksek direnç gösteren *E. Faecium*’u bildirmişlerdir. İlk olarak Vural ve arkadaşlarının 1998’de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden bildirdikleri vankomisin dirençli enterokoklar(VRE) artık neredeyse tüm hastanelerde bildirilen bir hastane enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızla önemli boyutlara ulaşan VRE’ler ABD’de %15-20 oranında görülmektedir(Altuner, 2020).

S. aureus toplum veya hastane kökenli pek çok enfeksiyonda en sık karşılaştığımız etkindir. Stafilokoklardaki penisilinaz üretimi ilk olarak 1944 yılında tespit edilmiştir. Zamanla kullanıma giren oksasilin, nafsilin, koksasilin, dikloksasilin ve metisilin ile penisiline dirençli bu stafilokoklar tedaviedilmiştir. Ancak yakın zamana kadar MRSA metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE)’de hızlı bir yayılma göstermiştir. Metisilin direnci her yerde farklı oranda görülebilmektedir. Bu oran ABD’de %5-40 arasında

değişirken japonyada %60, danimarkada %0.1'i bulmaktadır. MRSA'larda vankomisin uzun zamandan beridir kullanılmaktadır. Gram negatif bakterilerde genelde işleyen direnç mekanizması şu bileşenlerden oluşmaktadır: antibiyotiğe olan geçirgenliğin azalması, antibiyotiğin bağlandığı bölgede meydana gelen mutasyon, antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretilmesi ve efux pompasıdır. Beta laktamaz enzim üretimi bu noktada etkin rol oynar. Ancak dahada kötüsü genişlemiş spektrumlu beta laktamaz(GSBL) enzim üretimidir. “ Gram negatifler için önemli beta- laktamazlar Ambler sınıf A ve D, Ambler sınıf C ve karbapenemazlardır. Bir bakterinin GSBL bulundurması aztreonama, penisilinlere(piperasilin-tazobaktam hariç) ve tüm sefalosporinlere (sefamisinler hariç) karşı dirençli olduğu anlamına gelir. Karbapenemaz enzimi, karbapenemleri parçalayan beta laktamazlardandır. Bu enzimin aynı zamanda pek çok beta-laktam antibiyotiğe karşı da etkili olduğu bildirilmiştir(Altuner, 2020).

Antibiyotik bağlanma bölgesinde oluşan mutasyon topoizomera II ve IV'te meydana gelir. Diğer direnç mekanizmalarından olan efflux pompası ile antibiyotiği bakteri zarından dışarı atar. Bu işlevin gerçekleştirilmesini kolaylaştıran bir diğer mekanizma da membran geçirgenliğinin azalmasıdır. GSBL'lerin sıklıkla görüldüğü etkenler *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri ve *E. coli*'dir. Tespit edildiği diğer bakteriler ise *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* ve enterobacter türleridir. GSBL 'nin görülme sıklığına bakıldığında zaman 1997-2002 arasında sepsis olgularında görülen *Klebsiella* türlerinde GSBL sıklığı; Latin Amerika'da %43.4, Avrupa'da %21.7, Kuzey Amerika'da %5.8 oranında saptanmıştır. Gür ve arkadaşlarının Türkiye'de gerçekleştirdikleri çalışmaya göre ise GSBL; %42 oranında *E. coli* suşlarında *K. pneumoniae* suşlarında ise %41.4 oranında saptanmıştır. Karbapenemler GSBL üreten bakterilerde en iyi seçenektir. Ancak bu antibiyotiğin de yanlış kullanımı karbapenemaz sentezini gündeme getirebilir. ABD'de yapılan bir çalışma sonucuna göre *K. Pneumoniae* türlerinin GSBL üreticilerinde imipeneme duyarlılık %95,2 iken diğerlerinde %72,1 oranında saptanmıştır. KPC *Klebsiella* türlerinin sentezlediği karbapenemazdır. 1990 yılında ilk olarak KPC sentezleyen *K. pneumoniae* idantifiye edilmiş olup üretilen bu KPC'ye KPC-1 adı verilmiştir(Altuner, 2020).

P. aeruginosa ,sık karşılaşılan antibiyotiklere yönelik çoklu direnç geliştirebilen bir etkindir. Bu etkene yönelik şuan için kullanılan antibakteriyeller karbapenemler florokinolonlar, aminoglikozidler, kolistin, piperasilin ve seftazidimidir. Kinolon kullanımının artışıyla beraber bu etkende çoklu ilaç direnci artış göstermiştir. OprD porin kaybı *P. aeruginosa*'da imipenem direncini sonuç vermiştir. metallo-beta-laktamaz sentezide bu etkende direnç oluşumunda rol oynayan bir diğer mekanizmadır. Bu enzimin üretimi ile etken tüm antipseudomonal ve karbapenem beta laktamlara karşı direnç kazanmış olur. ABD'de 589 tane *P. aeruginosa* suşunda tespit edilen duyarlılık yüzdeleri; piperasilin-tazobaktamda %91, levofloksasinde %69, aztreonamda %74, sefepim ve seftazidimde %87, meropenem de %88, tobramisinde %89 siprofloksasinde %72, gentamisin ve imipenemde %84 oranında tespit edilmiştir(Altuner, 2020).

Hastane kaynaklı pnömönilerde çok sayıda çoklu ilaç direnci saptanan etken vardır. Çoklu ilaç direncinin görüldüğü bakteriyel etkenler şunlardır: *Burkholderia cepacia* (nadir) *Stenotrophomonas maltophilia*, *Metisiline dirençli Staphilococcus aureus*(MRSA), *GSBL ve/veya karbapenemaz (NDM, OXA-48) üreten Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus complex* , *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* (GSBL veya karbapenemaz üreten), *Pseudomonas aeruginosa*. Viral etkenler ise: *RSV*, *İnfluenza virüs*, *Rhinovirüs*, *Parainfluenza virüs*, *Human bocavirus*, *Human coronavirus*, *Adenovirus*, *Human metapneumovirus*'tür.

Çoklu ilaç direncine sahip olmayan bakteriyel etkenler ise şunlardır. *Streptococcus pneumonia*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* *Metisiline duyarlı Staphilococcus aureus (MSSA)*, *Enterobacteriaceae* üyeleri (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*(Doğan, 2020).

Gram negatif bakterilerdeki direnç oranları artış göstermektedir. Bunda en büyük pay çoklu dirençli *P. aeruginosa*; GSBL ve karbapenemaz sentezleyen *Enterobacteriaceae* türleri, çoklu dirençli acinetobacter türlerine aittir. Antibiyotik dirençliliğinin tekrar tekrar üretilen antibiyotiklere rağmen hızla gelişmesi bu etkenlere ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelik surveyans çalışmalarının büyük bir ciddiyetle üzerinde durulması gerektiğini göstermektedir(Altuner, 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakteri İzolasyonu, İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesinde, plevral efüzyon tanısı almış yatan 100 hasta değerlendirildi. 100 hasta, yaş ve cinsiyetlerine göre sınıflandırıldı. Cerrahi operasyon sırasında hastalardan plevra sıvısı steril enjektörler içerisine alınarak soğuk zincirde bekletildi. Post operatif dönemde plevral sıvılar soğuk zincir altında hemen Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Araştırma laboratuvarına getirildi. Plevral sıvılardan %5 koyun kanlı agar (Acumedia, USA), McConkey Agar (Oxoid, UK) ve Eosin Methylen Blue (EMB, Oxoid, UK) agara ekimler yapıldı. Kültürler, 48 saat 37°C'de inkubasyona bırakıldı. Kültürlerin koloni morfolojileri değerlendirildi. Katalaz testi, oksidaz testi ve Gram boyama gibi biyokimyasal testleri yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyogram testi değerlendirmesi için Vitek 2 Compact (Biomérieux, USA) cihazı kullanıldı. *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *S. aureus* olduğu tanımlanan bakteriler -20°C'de stoklandı.

3.2. Genomik DNA Ekstraksiyonu ve Amplifikasyonu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji laboratuvarında bakterilerin DNA ekstraksiyonu yapıldı. -20°C'de stoklanmış bakteriler oda sıcaklığında çözdürüldü. Trypton Soy Agara (Acumedia, USA) bakterilerin ekimi yapıldı ve 37°C'de 24 saat inkube edildi. Sonra, çoklu ilaç direncine sahip *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, ve *S. aureus* suşlarına ait DNA'lar, G-Spin™ Total DNA Extraction kit (IntronBio, Korea) protokolü kullanılarak elde edildi. Bakterilere ait DNA örnekleri -20°C'de stoklandı.

Gram negatif bakterilerin DNA amplifikasyonu Poirel ve ark., (2011) yaptıkları çalışma referans alınarak gerçekleştirildi. PCR için 50 µl final solüsyonu olacak şekilde 5 µl kalıp DNA, 200 µM her bir deoksiniükleotid trifosfat (Life Technologies), 1.5 U Taq

DNA polymerase (abm, Canada), buffer (20 mM Tris-HCL, 50 mM KCL) ve 3 mM MgCL₂ (Biotools) hesaplandı. blaOXA-48, blaIMP ve blaNDM-1 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. Bakterilerin ampikon 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 ampikonlar görüntülendi. İzole ve identifiye edilen bakterilerin DNA amplifikasyonu Tablo 5'teki referans primerler kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir bakterinin PCR ile antibiyotik direnç identifikasyonu onaylandı.

Gram Pozitif bakterilerin DNA amplifikasyonu Sahebnaşagh ve ark. (2014) yaptıkları çalışma referans alınarak gerçekleştirildi. PCR için 50 µl final solüsyonu olacak şekilde 5 µl kalıp DNA, 200 µM her bir deoksinekleotid trifosfat (Life Technologies), 1.5 U Taq DNA polymerase (abm, Canada), buffer (20 mM Tris-HCL, 50 mM KCL) ve 3 mM MgCL₂ (Biotools) ayarlandı. mecA geni için PCR şartları; 94°C' de 2 dk, 94°C' de 20 sn, 54°C' de 45 sn, 72°C' de 60 sn, 72°C' de 5 dk, 40 siklus olacak şekilde ayarlandı. Bakterilerin ampikon 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 ampikonlar görüntülendi. İzole ve identifiye edilen bakterilerin DNA amplifikasyonu Tablo 4'teki referans primer kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir bakterinin PCR ile antibiyotik direnç identifikasyonu onaylandı.

4. BULGULAR

4.1. Bakteri İzolasyonu İdentifikasyonu ve Antibiyogram Testi Sonuçları

Yoğun bakım ünitelerinde uzun süredir tedavi görmekte olan 100 (50 kadın ve 50 erkek) hastanın plevra sıvısı örneklerinden 11 bakteri izole edildi. 50'şer kadın ve erkek hastadan sırasıyla 5 (%21,1) ve 6 (%9,9) bakteri izole edildi. İzole edilen bakterilerin dağılımlarının 1 (%1) *Staphylococcus aureus*, 8 (%8) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (%1) *E. coli* ve 1 (%1) *P. aeruginosa* olduğu belirlendi. Bakterilerin cinsiyete ve yaşa göre dağılımları Tablo 5'te verildi.

K. pneumoniae, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* suşları en yüksek oranda 50 yaş üzeri erkek ve kadın hastalardan izole edildi. Hem kadın hem de erkek hastaların plevral sıvılarında mikroorganizmaya maruz kalma oranlarında herhangi bir farklılık görülmedi. Ancak erkeklerde sadece *K. pneumoniae* invazyonu görülürken kadınlarda farklı tür bakterilerin invazyona neden olabildiği tespit edildi.

Bu çalışmada bakterilerimiz antibiyotik direnci yönünden değerlendirmeye alındı (Tablo 5). Tanımlanan *K. pneumonia* (8; %8) suşlarının tamamının çoklu ilaç direnci gösteren izolat olduğu belirlendi. Bu izolatların hem karbapenem direncine hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu görüldü. Plevral efüzyon gösteren hastadan izole edilen *E. coli* (1; %1) suşunun çoklu ilaç direnci fenotipi gösterdiği tespit edildi. Bu suşların hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu ortaya konuldu. Diğer bir hastadan izole edilen *P. aeruginosa* (1; %1) suşunun yapılan antibiyotik direnç analizi sonucunda çoklu ilaç direnci profiline sahip olduğu belirlendi. Bu izolatın hem karbapenem hem de genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu görüldü. Çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E.coli* nedenli gelişen plevral efüzyonun en iyi kolistin ile tedavi edilebileceği belirlendi. Kadın (72) bir hastadan izole edilen *S. aureus* (MRSA) suşunun ise farklı antibiyotiklere karşı duyarlı olduğu görüldü.

4.2. Genomik Dna Ekstraksiyon ve Amplifikasyon Sonuçları

Yüz hastadan izole ve identifiye ettiğimiz bakterilerin 11 tanesi fenotipik olarak çoklu ilaç direnci göstermesinden dolayı moleküler olarak analiz edildi. Gram negatif bakterilerin fenotipik antibiyotik direncine göre karbapenem ve genişlemiş β -laktam direnci gösteren 8 *K. pneumoniae*, 1 *E. coli* ve 1 *P. aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilerek blaOXA-48, blaIMP ve blaNDM-1 geni taşıyıcılıkları değerlendirildi. Gram negatif bakterilerimizden 8 *K. pneumoniae* izolatının blaOXA-48 taşıyıcısı olduğu belirlendi. Sadece 1 *E. coli* izolatımızın blaNDM-1 geni taşıyıcılığının olduğu görüldü. Plevral efüzyona neden olan gram negatif bakterilerimizin hiçbirinde blaIMP genine rastlanmadı.

Tablo 4. Çalışmada kullanılan referans oligonükleotid diziler

Gen Bölgesi	Primer Sekansı	Baz Büyüklüğü	Referans
blaOXA-48	F:5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3' R: 5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG -3'	438bp	Poirel ve ark. (2011)
blaIMP	F: 5'-GGAATAGAGTGGCTTAATTCTC-3' R: 5'-GGTTTAATAAAACAACCACC-3'	232bp	Poirel ve ark. (2011)
blaNDM-1	F: 5'-GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC-3' R: 5'-CGGAATGGCTCATCACGATC-3'	621 bp	Poirel ve ark. (2011)
mecA	F:5'-CCAATTCCACATTGTTTCGGTCATA -3' R:5'-GTAGAAATGACTGAACGTC CGATAA -3'	310 bp	Sahebnaşagh ve ark. (2014)

Tablo 5. Hastaların plevral sıvılarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları

No	Cinsiyet	Yaş	Bakteri	Genler	Antibiyotik Duyarlılıkları(MIC, S)
1	Female	72	<i>S. aureus</i>	MecA	Gentamisin Siprofloksasin Levofloksasin Moksifloksasin Linezolid Q/D Vankomisin Tigesiklin Nitrofurantoin SXT
2	Female	84	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Kolistin SXT
3	Female	75	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Tigesiklin Kolistin SXT
4	Female	61	<i>P. aeruginosa</i>	-	Amikasin Gentamisin Kolistin Tigesiklin
5	Female	53	<i>E. coli</i>	NDM-1	Kolistin SXT
6	Male	62	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Kolistin SXT
7	Male	60	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	SXT
8	Male	69	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Amikasin Gentamisin Kolistin SXT
9	Male	54	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Sefoksitin Amikasin Gentamisin Kolistin
10	Male	69	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	Piperasilin/Tazobaktam Sefoksitin Amikasin Siprofloksasin Tigesiklin Kolistin
11	Male	77	<i>K. pneumoniae</i>	OXA-48	SXT

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Plevral sıvı artışı pek çok hastalığa bağlı olarak oluşabilmektedir bunlardan biride plevrayı doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyen enfeksiyonlardır(Reçper, 2007).

Parapnömonik efüzyonlarda etkenler, altta yatan pnömoninin şiddetine, toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı oluşuna, ek risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak değişmektedir. Ampiyemde etken %70 bakteriler olup toplumda kazanılmış pnömoniye neden *Streptococcus pneumoniae*'ye ek olarak çok sayıda piyogenik bakteri bulunmaktadır. Bunlar *Staphylococcus aureus*(Metisiline duyarlı ve metisiline dirençli), Grup A streptokoklar (*S.pyogenes*), *Haemophilus influenza* ve anaeroplardır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda stafilokoklar(Özellikle MRSA), enterokoklar ve *enterobacteriaceae* üyeleri sıklıkla görülmektedir(Arseven, 2005;Martinon-Torres, 2012).

Bu çalışmada incelemeye alınan 100 hastanın plevral efüzyona yol açan enfeksiyonları hastane kaynaklı olarak bulundu. Pnömoni gelişen 11 hastada pnömoninin şiddetti yoğun bakım ihtiyacı gerektirecek kadar yüksek düzeyde saptandı. Bu çalışmaya paralel biçimde bizim çalışmamızda ampiyem gelişen olgularda etkenler bakteriyel etken olarak saptandı. Hastane kaynaklı olan bu enfeksiyonlarda 1(%1) oranında *S. aureus* saptandı. *Enterobacteriaceae* üyelerinden olan *E. coli*, 1(%1) oranında, *K. pneumoniae* ise (8;%8) oranında tespit edilmiştir.

Klebsiella pneumoniae aşırı alkol tüketimine bağlı olarak zaman zaman Friedlander's bacillus” yada Friedlander'in pnömonisi diye bilinen toplum kaynaklı pulmoner enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Bu bakterinin sıklıkla K1 kapsül formu akut pnömonide rol oynamaktadır. Diğer formlarda etkili olmaktadır. Toplum kaynaklı pnömonilerle ilgili güncel veriler yeterli sayıda değildir. *Klebsiella spp.* kolonizasyonu uzun süreli hastande yatmaya ve antibiyotik tedavisine bağlı olarak gelişmektedir. Sağlık çalışanlarında *Klebsiella spp.* taşıyıcılığı ise sık görülebilmektedir. Taşıyıcılar bu enfeksiyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Giani ve arkadaşlarının nazokomiyal enfeksiyonları konu alan bir çalışmanın sonucuna göre *K. Pneumoniae*%11

oranıyla *Pseudomonas*'tan sonra en yaygın görülen ikinci gram negatif olmuştur(Ateş,2019).

Bu çalışmada *K. pneumoniae*'nin görülme sıklığı(%8) bu çalışmadaki verilerin aksine *pseudomonas aeruginosa*(%1) dan daha yüksek bulunmuştur.Çalışmamızda toplum kaynaklı enfeksiyonlar tespit edilememekle birlikte *Klebsiella spp.* kolonizasyonu için çalışmaya alınan ve bakteri izole edilen hastaların (11 tane) tamamı uzun süreli hastane yatışlarının olduğu ve uzun süreli farklı antibiyotik tedavisi gördükleri tespit edilmiştir.

BK'da yapılan bir araştırmaya göre *Haemophilus influenza*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* gibi etkenler komorbiditeli hastalarda daha sık görülmekte olup streptokok şuşları(*S. Aureus* ile *S. milleri* grubu dahil)olguların %65' lik diliminden sorumludur. Anaeroplara görülme sıklığı ise %12-34 düzeyinde olup PCR gibi DNA amplifikasyon tekniği ile idantifikasyon yapıldığında bu oran %76'ya varabilmektedir. Böylece anaeroplara olguların %14'ünde tek etken olarak bulmak mümkün olabilmektedir(Helen E ve ark., 2010).

Bu çalışmada plevral kültür pozitifliği gösteren hastalarda komorbid hastalık varlığı araştırılmadı Bu çalışmada izole edilen etkenlerin tamamı anaerop olup PCR, DNA amplifikasyon gibi tanı koyma hızı ve doğruluğu yüksek yöntemler kullanılarak etken izole etme şansı en yüksek düzeye çıkarıldı.

S.aureus parapnömonik efzüyonda ampiyem de önemli rol oynayan etkenlerdendir. Özellikle de toplum kökenli MRSA'nın neden olduğu parapnömonik efüzyon insidansı artış göstermektedir (Kaplan, 2019).

Hastane kaynaklı pnömonilerde etken mikroorganizma pnömöninin hastanede meydana geliş süresi, risk faktörleri, altta yatan hastalıklara göre farklılık arz etmektedir. Erken başlangıçlı pnömonilerde genelde metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* rol oynarken geç başlangıçlı pnömonilerde %55-85 oranında *Enterobacter spp.*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* gibi gram negatif basiller görülürken %20-30 oranında *S.aureus* ve gram pozitif koklar görülmüştür. Ülkemizdeki tabloya bakıldığında ise *S. aureus* yoğun bakım

enfeksiyonlarının %5-10'undan sorumlu olup %60-95 oranında metisilin dirençli suşların rol oynadığı saptanmıştır(Gözüm,2010).

Talay ve arkadaşlarının 2002-2003 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyon etkenlerine yönelik 41 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya göre en fazla üreme gösteren etkenler sırasıyla *Streptococcus pneumonia* (%39), *Klebsiella pneumonia* (%31.7), *Pseudomonas aeruginosa* (%19.5) olmuştur. Gram negatif basillerden ise *K. pneumonia* ve *P. aeruginosa* en sık üreyen etkenler olmuştur.

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık görülen mikroorganizmalar: GSBL oluşturan *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *pseudomonas aeruginosa*, *MRSA*, *Haemophilus influenza* olarak tespit edilmiştir(Gözet,2016).

Sivas yöresinde toplum kaynaklı pnömönilerde rol oynayan etiyolojik etken sıklığı; *S. pneumoniae* %44.2, aerobik gram-negatif basiller %23.3, *M. pneumoniae* %16.3, *C. pneumoniae* %9.3, *L. pneumophila* %7 olarak bulunmuştur. KOAH %51.6 ile en temel predispozan faktör olmuştur. Van'da alt solunum yolu enfeksiyonlarına yönelik yapılan bir çalışma sonucuna göre tespiti edilen etkenlerin oranı %35.8 *S. pneumoniae*, %23.8 beta hemolitik streptokoklar, %17.9 *K. pneumonia*, %5.9, *P. aeruginosa* ve %5.9 *S. aureus* şeklindeydi. Ülkemizde yine benzer şekilde yapılan sekiz tane üniversite hastanesinin araştırma kapsamına alındığı bir çalışmada en çok izole edilen etkenler *S. pneumoniae* (%23.4), *M. pneumoniae* (%21.9) ve *Respiratuar Sinsityal Virüs(RSV)*(%16) olmuştur. Garbino ve arkadaşları yatarak tedavi gerektiren toplum kaynaklı pnömönili hastalarının %12.6'sında *S. pneumoniae*, %7.5'inde *M. pneumoniae*, %6'sında *H. influenzae*, %5.3'ünde *Legionella spp.*, %4.4'ünde *S. aureus*, %7.9 gram-negatif basilleri tespit etmişlerdir. Pnömönilere en çok eşlik eden kronik rahatsızlıklar %20 KOAH, %22 konjestif kalp yetmezliği,%14, böbrek yetmezliği,%12 DM olarak tespit edilmiştir(Talay ve ark., 2014).

Bu çalışmada izole edilen mikroorganizmalar yapılan çalışmaları destekler biçimde *K. pneumonia*(%1), *P. Aeruginosa*(%1) ve *S. aureus*(%8) olarak tespit edilmiştir.

Talay ve ark.'ın 2002-2003 yılları arasında alt solunum yolu enfeksiyonları tanısı ile yatan 84 hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre bakteri izole edilen 41 hastanın (6; %14.6)' sı kadın (35; %85.4) 'i erkek hastaydı. İzole edilen etkenlerin oranı *Streptococcus pneumonia*(16;%39.0), *Klebsiella pneumonia*(13;%31.7), *Pseudomonas aeruginosa*(8;%19.5), *E. Coli*(2; %4.9), *Staphiloccoccus aureus* (2;%4.9) şeklindedir(Talay,2014).

Bu çalışmada 50 kadın ve 50 erkek hastadan toplamda 11 tane bakteri elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 50 kadın hastadan 5(%21), 50 erkek hastadan 6(%9.9) oranında patojen etken izole edildi. Elde edilen suşlar 50 yaş ve üzerinde daha yüksek oranda gözlenmiştir. Etkenlerin cinsiyet dağılımında ise büyük bir farklılık bulunmamakla birlikte *K. pneumoniae* invazyonu yalnızca erkeklerde tespit edilmiştir. Bakterilerin yaş ve cinsiyete göre dağılımları cinsiyete ve yaşa göre dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Antibiyotik dirençliliği günümüzde büyük bir hızla büyümekte olan önemli bir sorun haline gelmiştir. Bakteriler penisilinle beraber antibiyotiklerle tanıştıktan sonra direnç geliştirip bunu diğer türlere de aktarmışlardır. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı bu tablonun büyümesine neden olmaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı sadece flora bakterilerinde değil patojenlerde de direnç neden olup dünya genelinde direnç genlerinin yayılımına neden olduğu için antibiyotiklerinin doğru kullanımı, dirençliliği ve çevreye rasgele yayılımı ile ilgili sörveyans çalışmalarının dikkatli takibi ve doğru antibiyotik kullanımı önem taşımaktadır(Ateş, 2019).

E. Coli penisilin direncinin yanı sıra beta β -laktamaz üretimi sayesinde çoklu ilaç direnci gösterebilmektedir. Sefalosporinler ve penisilinin yanı sıra GSBL'lar 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler ve beta laktamlar gibi pek çok antibiyotiğe direnç göstermektedirler. Karbapenem direnci *E. coli* ve *K. Pneumoniae* 'nin nazokomiyal izolatlarında saptanmıştır. *E. coli*'nin *qnr* ve *aac (6')* *Ib-cr* genleri florokinolon direncine yol açmakta olup genellikle bunlar β -laktam direnç genleri olan *bla CTX-M14* ve *bla CTX-M-15* ile ilişkilendirilmektedir. 16S rRNA metil-transferaz armA geni ise *E. coli*'de aminoglikozitlere karşı direnç neden olmaktadır. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin yıllık sörveyans raporunun(ECDC, data 2011) bildirdiğine göre, çalışmaya dahil edilen tüm bölgelerde *E. coli*'nin aminoglikozit, 3. kuşak sefalosporin

ve florokinolonlara dirençli izolat ve 3 antibiyotiğe de dirençli suşlar bulunmuştur. Ülkemiz ise %25.2 ile en yüksek ESBL-pozitif suş oranına sahiptir. Yine ülkemizde *E. coli*'nin florokinolon direnci ile alakalı çalışmalar da mevcuttur. İzolatların *qnr* genlerinin düşük prevelans oranlarına rağmen direnç oranlarını yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. *E. coli*'nin shiga toksin üreten formu son yıllarda önemli sayıda salgına neden olmuştur. Avrupa da 2011 yılında önemli salgınlara yol açan yeni tip *e. coli* O104: H4 serotipinin Almanyada enfekte ettiği kişi sayısı 4.000'i bulmuştur. Yine burda bildirilen HUS vaka sayısı 900 'ü geçmiştir. HUS'un önemli bir nedeni de O157(EHEC O157: H7 serotipidir. *E. coli* O25b: H4 / ST131(sekans tip 131) serotipi antibiyotik direnci gösterebilen yaygın bir ExPEC suşu olup çok sayıda enfeksiyonda rol oynamaktadır. *E. Colive Klebsiella*' da saptanan KPC-2, Mcr-1, Qnr, *Mag-A*, *Wca-G*, *Rmp A* genleriönemli direnç genleridir(Ateş, 2019).

Bu çalışmada %1 oranında izole edilen *E. coli* suşunun çoklu ilaç direnci fenotipi gösterdiği tespit edildi. *E. coli* suşunun hem karbapenem hemde genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu tespit edildi. Bu etken SXT ve kolistine duyarlı olmakla beraber *E. coli*'nin yol açtığı plevral efüzyonun en iyi kolistin ile tedavi edilebildiği belirlendi. Direnç geni olarak KPC-2, Mcr-1, Qnr, *Mag-A*, *Wca-G*, *Rmp A* saptanmayıp NDM-1 genini taşıdığı belirlendi. Bakterilerin *bla_{OXA-48}*, *bla_{IMP}* ve *bla_{NDM-1}* gen taşıyıcılıkları değerlendirmeye alınarak 1 *E. coli* izolatının *bla_{NDM-1}* geni taşıyıcısı olduğu tespit edildi. Plevral efüzyona yol açan gram negatif bakterilerimizin hiçbirinde *bla_{IMP}* genine rastlanmadı. *E. coli*'nin geçmiş yıllarda önemli salgınlara yol açan Shiga toksin içeren suşları, yeni tip *e. coli* O104: H4 serotipleri ve bunların çeşitli antibiyotik dirençliliği tespit edilemedi.

Klebsibella pneumonia sahip olduğu CPS sayesinde antimikrobiyal peptit ve polipeptitlerden korunur. Ayrıca CYLD ve MJP-1 ekspresyonunu uyararak hBD2 ve hBD3 ekspresyonunu azaltmaktadırlar. Bu etkenin oluşturduğu biyofilmin antibiyotik dirençliliğine yönelik 2000 yılında yapılan ilk çalışmada biyofilm ile kaplı *K. Pneumoniae* ampisilin ve siprofloksasine direnç göstermiştir. Siprofloksasin biyofilmlere kolaylıkla penetrasyon sağlayabilirken ampisilinin *K. pneumoniae* biyofilmlerine penetre

olamadığı görülmüştür. Ampisilin ancak β -laktamaz etkinliği olmayan mutanta sahip biyofilmlerde etkili olmuştur. Bu etkenin adeziv formlarında siprofloksasin, piperasilin, seftazidim, piperasilin, sefoperazon, sefepim, netilmisin, meropenem, tazobaktam ve amikasin gibi pek çok antibiyotikte direncin daha da arttığı görülmüştür. Tetrasiklin ve kloromfenikolin için 2009 yılında yapılan bir çalışma ise bu antibiyotiklerin daha yüksek MİK düzeylerinde *K. pneumoniae* biyofilmlerinde ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$) etkili olduğu bildirilmiştir. *K.pneumoniae* biyofilm oluşturarak tüm antimikrobiyal ajanlara direnç kazanmıştır. Amikasinin etkinliği biyofilm eskidikçe azalmaktadır. Buna bir neden olarak kalkoflor boyamasında ek polisakkarit artışı gösterilmektedir. Gentamisin ise kendisine duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarının biyofilmlerinde de etkili olabilmektedir. *K. pneumoniae*'nin antibiyotik direnç tablosuna bakılırsa amino-penisilin ile karboksi-penisilinlere doğal dirençli iken GSBL ve karbapenemaz içeren izolatların gündeme gelmesi ile birlikte üçüncü kuşak sefalosporin ve karbapenem direnci de oluşmuştur. ESBL üreten suşları ise pek çok antimikrobiyal ajana direnç kazanmışlardır. Seftazidime yüksek düzeyde direnç gösteren *K. pneumoniae* suşlarının GSBL ürettiği düşünülmektedir. KPC enzimini taşıyan *K. pneumoniae* suşları ise tigesiklin, kolistin ve birdençok aminoglikozite duyarlıdır ancak bu antimikrobiyallere bile direnç geliştirebilen suşları tanımlanmıştır(Ateş, 2019).

Çukurova üniversitesinde 1076 tane solunum yolu örneği üzerinde yapılan inceleme sonucu elde edilen 39 tane Klebsiella izolatlarında %100 oranında ampisilin direnci saptanmış bunu takiben seftazidimde %79,49, Sefepimde ve %76,92 oranında sefalosporin grubuna direnç saptanmıştır. %82,05'lik hassasiyet oranı ile kolistin en hassas antibiyotik olarak bulunurken bunu %64,1 hassasiyet oranı ile imipenem ve meropenem gibi antimikrobiyal ajanlar takip etmiştir(Gözet,2016).

Bizim çalışmamızda %8 oranında saptanan *K. pneumoniae* suşlarının hepsinde çoklu ilaç direnci gösteren izolatlar saptandı. Bu izolatların yine diğer bakterilerde olduğu gibi çoklu ilaç direnci gösteren izolatlar olduğu, hem karbapenem hemde genişlemiş β -laktam direncine sahip olduğu belirlendi. İdentifiye ettiğimiz bakterilerin tamamı fenotipik olarak çoklu ilaç direnci gösterdikleri için moleküler incelemeye tabi tutuldu. Buna göre *K. pneumoniae* izolatlarının *bla*_{OXA-48} taşıyıcısı olduğu belirlendi. Bu etken de OXA-48 direnç geni tespit edildi. *E. Coli* gibi çoklu ilaç direnci göstermesine rağmen

bizim çalışmamızda elde edilen verilere göre *K. pneumoniae*'e duyarlı olduğu antibiyotikler daha fazladır. Bu antimikrobiyal ajanlar kolistin, SXT, tigesiklin, amikasin, gentamisin, sefoksitin, piperasilin/tazobaktam, siprofloksasin olarak bulunmuştur. Buda çalışmamızın (Ateş,2019)'un çalışmasının aksine buetken piperasilin, tazobaktam siprofloksasin ve amikasine duyarlı bulunmuştur. Bu da Klebsibella suşlarımızın adeziv formda olmadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar referans kabul edildiğinde elde ettiğimiz 2 tane Klebsiella suşu gentamisine duyarlı biyofilm içermektedir. Bu çalışma ile paralel giden bir bulgumuz ise *K. pneumoniae*'nin GSBL ve karbapenem direncine sahip oluşudur. Etkende GSBL üreten suş bulunmamıştır. Çalışmamızda bu bakterinin yol açtığı plevral efüzyonun en iyi kolistin ile tedavi edilebildiği ortaya konmuştur. Çalışmamız da Klebsiella suşları Gözet, 2016'nın çalışma sonuçlarına paralel biçimde β -laktam grubu antibiyotiklerinden sefalosporinlere meropenem gibi karbapenemlere, ampisiline dirençli bulunmuştur. Kolistine ise yüksek duyarlı bulunmuştur.

S. aureus'un antibiyotik dirençliliği çok hızlı bir şekilde gelişebildiği için doğru antibiyotik seçimi daha da önem kazanmaktadır. Penisilin G antibiyotiği 1940 yılında stafilokoklara karşı güçlü bir etkiye sahipken bir yıl içinde bu antibiyotiğe direnç geliştiren suşlar tanımlanmıştır. Benzer biçimde 1950 yılında *S. aureus* bütün suşlarıyla beraber eritromisine duyarlı iken 6 ay gibi kısa bir süre içerisinde eritromisine direnç geliştirmiştir. MRSA'lar penisilinin yanı sıra tetrasiklin, beta laktam ve aminoglikozitlere de direnç kazanmışlardır. Vankomisin dirençli enterokok, Metisilin dirençli stafilokok, penisilin dirençli stafilokok gibi pek çok dirençli bakterinin ortaya çıkmasıyla beraber yeni bu dirençli bakterilere etkili antibiyotik ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu amaçla geliştirilen bir antibiyotik olan linezolid için gram pozitif bakterilerde henüz özgün direnç geni tespit edilmemiştir. Linezolid *S.pneumoniae*'nin yol açtığı toplum kaynaklı pnömoni ve *S.aureus*'un yol açtığı hastane kökenli pnömonilerde kullanılmaktadır. 264 gram pozitif ve 91 tane MRSA ile ortaya çıkan ventilatör ilişkili pnömönili iki randomize, çok merkezli, çift kör çalışma sonuçlarının bildirdiğine göre linezolid kullanımı vankomisine kıyasla gram pozitiflerde 2.6; MRSA'da 4.6; tüm hastalarda 1,6 kat kadar sağ kalım ile bağlantılı bulunmuştur. Linezolidin Akciğer dokularınınbüyük bir kısmına vankomisine kıyasla daha iyi ulaşabilmesi bunda önemli rol oynamaktadır(Lama,2010).

Vankomisim ve klindamisinin *S. aureus*'ta tercih edilebilecek en uygun antibiyotikler olduğu bildirilmiştir. Özellikle de MRSA üzerinde gl bir etkiye sahiptir. Özellikle *S. aureus*, A grubu streptokok yada anaerobların neden olduğu parapnmnik olgularda iyileşme yavaştır(Kaplan, 2019).

Siprofloksasin ve levofloksasin kullanımı özellikle hastane yatışlarında MRSA için risk teşkil etmekle beraber MSSA (Metisilin Duyarlı *Stafilococcus aureus*)artışı üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. MRSA için risk oluşturan diğer anibiyotikler glikopeptit ile geniş spektrumlu sefalosporinlerdir.2016 yılında Çukurova niversitesinde 1076 solunum yolu örneğinin incelendiği bir çalışma sonucuna göre elde edilen 22 tane *S.aureus* izolatının tamamında (%100) rifampisin direnci gözlenirken, benzilpenisilin direnci %90,9 klindamisin ve kolistin %31,8 oranında dirençli bulunurken tigesiklin, lineolid, trimetoprim/sulfometaksazol, vankomisin, fusidik asit, tigesiklin'e %100 oranında ;gentamisin ve fosfomisine %90.9, siprofloksasin ve moksifloksasine %86,4 oranında hassasiyet grlmştir(Gözet,2016).

Bizim alışmamızda %1 oranında izole ettiğimiz *S. aureus* için duyarlı bulunan antibiyotikler: Gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, linezolid Q/D, Vankomisin, tigesiklin, nitrofurantoin, SXT Olarak belirlenmiştir. mecA direnç genine sahip bir MRSA olan *S. aureus*'tabla_{IMP} genine rastlanmadı. Vankomisin (Kaplan, 2019)'un bildirdiği çalışmada *S. aureus* için en uygun antibiyotiklerden biri olarak bulunmuştur. Yine (Lama,2010)'un bildirdiği gibi bu etkene karşı linezolid vankomisine kıyasla daha dokulara iyi invaze olması sayesinde daha etkilidir. Yapılan alışmaları destekler biçimde MRSA için yüksek oranda duyarlılık gösteren tigesiklin, vankomisin, gentamisin, siprofloksasin, moksifloksasin, linezolid gibi antibiyotikler tablo 5'te gösterilmiştir.

Pseudomonas aeruginosa mekanik ventilatörle ilişkili pnömöniye neden olabilmektedir. Çapraz kontaminasyon ile bu etken hastanede hızlı bir yayılım gösterebilmektedir. Bu bakterinin oluşumunu kolaylaştıran etkenler yoğun bakım

tedavisi, solunum yoluna yönelik invaziv işlemlerin yanı sıra aminoglikozit, geniş spektrumlu sefalosporinler, florokinolon ve penisilin kullanımıdır. Farklı sayıda olgu-kontrol grubu içeren çalışma sonuçlarının bildirdiğine göre Piperasilin/tazobaktam dirençli *P. aeruginosa* da imipenem, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozidler ile genişspektrumlu sefalosporinler, piperasiline dirençli *P. Aeruginosa*'da florokinolonlar, İmipeneme dirençli *P. aeruginosa* için imipenem, piperasilin/tazobaktam ve aminoglikozidler risk teşkil etmektedir. *Pseudomonas*'ın direnç oranlarında ciddi bir artış görülmektedir. 2001 yılında National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem raporlarının bildirdiğine göre dirençli *P.aeruginosa* suşlarında %17,7 İmipenem, %27,3 kinolonlar %26,4 oranında üçüncü kuşak sefalosporin direnci bulunmuştur (Gözet, 2016).

Düzce Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada alt solunum yolu örneklerinden elde edilen 108 tane *P. aeruginosa* izolatında netilmisine %40, gentamisine %29, aztreonama %21, seftazidime %17, amikasin %17, piperasiline %14, siprofloksasine %13, imipeneme %12 oranında direnç görülmüştür (Talay, 2013).

Bizim çalışmamızda %1 oranında izole edilen *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç testinin sonucunda çoklu ilaç direnci profiline sahip olduğu belirlendi. Bu izolat hem karbapenem hem de GSBL direncine sahip olduğu belirlendi. Yapılan genomik DNA ekstraksiyonu ve amplifikasyon sonucuna göre *P.aeruginosa*'nın *bla_{OXA-48}*, *bla_{IMP}* ve *bla_{NDM-1}* gen taşıyıcısı olmadığı belirlendi. Konu ile ilgili (Talay, 2019)'un çalışmalarını destekler biçimde bu etken için aztreonam, seftazidim, amikasin, piperasilin, siprofloksasin, imipeneme direnç tespit edilmiş olup %29 oranında gentamisin direncinin tespit edilmesinin aksine çalışmamızda elde ettiğimiz *pseudomonas* suşu gentamisine duyarlı bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmamızdan elde edilen verilere göre plevra sıvısında direnç oranı gittikçe artmakta olan suşların hastalarda yoğun bakım endikasyonu gerektirecek kadar ağır parapnömonik efüzyonla seyreden plevral doku enfeksiyonlarına yol açtığı görülmektedir. İzole ettiğimiz mikrorganizmaların 50 yaş üzerinde sıklıkla patojen etki

göstermesi de etkenlerin virülans faktörlerinin kronik hastalık ve ileri yaşla beraber immün sistemin etkinliğini zayıflatmasıyla daha da etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda kültür pozitif hastaların tamamının ampiyem dışı plevral efüzyon veya plevraya invaze olmamış diğer akciğer enfeksiyonları şikayetiyle hastane yatışları gerçekleştikten sonra plevral enfeksiyonların gelişmesi dolayısıyla hastane kökenli plevral enfeksiyona sahip olmaları özellikle cerrahi yoğun bakımlarda göğüs drenaj tüpleri ve ventilatör cihazları gibi alt solunum yoluna yönelik invaziv işlemlere maruziyet veya post operatif dönemlerde olmaları, uzun süreli hastane yatışları ve uzun süreli antibiyotik kullanımı bu enfeksiyonların gelişimi için risk oluşturmuştur.

Hastaların plevra sıvısı dışında pnömöni gibi akciğerin diğer dokularını tutan enfeksiyonlara bağlı olarak uzun süreli antibiyotik tedavisi görmüş olmaları antibiyoterapi tedavisi tamamlanmış olan hastaları incelemeye almış olmamız gibi durumlar geniş bir hasta popülasyonuna rağmen sınırlı sayıda etken izole etmemize neden olmuştur. Olguların 2/3'sinde süperenfeksiyonlar gelişmiştir. Buda hastaya uygulanan tedavi ve bakım prosedürlerinde hastane personelinin çapraz bulaşma ve kontaminasyon riski açısından önemli rol oynadığını göstermektedir.

Tespit ettiğimiz izolatların tamamının çoklu ilaç direnci göstererek geniş bir antibiyotik grubunu oluşturan karbapenem ve beta laktamlara direnç geliştirmesi konuyla alakalı literatür çalışmasında gösterdiği biçimde geçmişten günümüze dirençli suşların artış gösterdiğini bununda antibiyotik tedavisinde seçenekleri azalttığını göstermektedir. İncelemeye aldığımız hastaların (70;%70)'inin anamnez bilgilerine göre hastane ortamı dışında farklı zamanlarda çok sayıda antibiyotik kullanmış olmaları bilinçsiz antibiyotik kullanımın direnç gelişimindeki rolünü göstermektedir. Elde ettiğimiz izolatların MecA, OXA-48, NDM-1 gibi önemli çoklu direnç genlerine sahip olması daha geniş kapsamlı çalışmalardan elde edilebilecek çeşitli suşların direnç genlerinin tespiti ve antibiyotik dirençliğinin tespiti önem taşımaktadır. Plevral enfeksiyon ve antibiyotik dirençliliğiyle ilgili yapılmış çalışmalar yeterli sayıda değildir. Çalışmamız konuyla alakalı literatür bilgisine katkı sağlayıp plevra sıvısında mikroorganizma araştırmasına yönelik yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- Akkoyun Bilgi E, Gönüllü N, Küçükbasmacı, Ö, Altinkum S, Mamal Torun M, Kiraz N. Çocukların Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnci. JAREM. 2013; 3: 7-103.
- Altuner Ü. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde 2014-2018Yılları Arasında İzole Edilen Enfeksiyon Etkenleri Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi[Tıpta Uzmanlık tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2020.
- Anonim. Klinik Mikrobiyoloji Analizleri İçin Örnek Alınması ve Gönderilmesi. [ErişimTarihi5haziran2019].Erişimadresi:<http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=klinik-bakteriyel-tani-ders-notlari.pdf>
- Anonim. Antibiyotik Duyarlılık Testleri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. s.10-20.
- Arman D. Plevral Sıvı Analizi İmmünolojik ve Mikrobiyolojik Değerlendirme. 2010. [Erişim Tarihi 5 haziran 2019]. Erişim adresi:<http://www.toraks.org.tr/Download.aspx?book=488>
- Ateş A. Üriner Ve Solunum Yolu Enfeksiyonlarından İzole Edilen *E. coli* ve *Klebsiella* İzolatlarında Bazı Virülans Genleri İle Antibiyotik Direnç Genlerinin Sıklığı[Uzmanlık tezi]. Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi; 2019.
- Bakıcı M.Z, Çelik C, Dayı F, Güneyi A, Türkmen N, Altun A. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Test Rehberi. Cumhuriyet Üniversitesi. Sivas. 2019;150-10
- Betriu C, Sanchez A, Gomez M, Cruceyra A, Picazo JJ. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study, Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 1717-9.
- Biberoğlu K. Toplumda Gelişen Pnömoniler, İnfeksiyon Hastalıkları Serisi. 1999; 2: 19-26.
- Bilaçeroğlu S, Çağlayan B, Dalar L, Kırkıl G, Filiz Koşar F, Metintaş M ve ark. Plevrahastalıkları tanı ve tedavi rehberi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2018;3(20):5-7.
- Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of Strep Throat in Adults: Are Clinical Criteria Really Good Enough? Clin Infect Dis 2002;35:126-129.
- Bocczazi A, Tonelli P, Ceruti R. What's new in streptococcal pharyngitis. Int J Antimicrob Agents. 2000;16:287-289.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease, Lancet Infect Dis. 2004; 4: 144-54. [CrossRef].
- Camcıoğlu Y, Çocukluk Çağında Plevral Ampiyem. ANKEM 2002; 16 (No, 3): S. 285-290.
- Cooper RJ, Hoffman İr, Bartlett JG Et Al. Principles Of Appropriate Antibiotic Use For Acute Pharyngitis İn Adults: Background. Ann Intern Med. 2001;134:509-517.

- Çelik G, Kaya A. Plevra Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks. 1996;44: 46-9.
- Çelik R. Plevral Efüzyonlarda transüda-eksüda Ayırımında sL-selectin Düzeylerinin Tanı Değeri. İstanbul: Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve Göğüs Cerrahisi Merkezi; 2004. s.5-60.
- Davies H.E, J. O. Davies R, W. H. Davies C. Erişkinlerde Plevral Enfeksiyonların Tedavisi. Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Rehberi 2010;s. 61-65.
- Dikensoy Ö. Plevra Hastalıkları. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, 2000;s. 1-15
- Durmaz İ. Gıda Kaynaklı Slime Üreten Gram Negatif ve Gram Pozitif Bakteri İzolatlarındaki Antibiyotik Direncinin Araştırılması[Yüksek lisans tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2018.
- Doğan E. Yoğun Bakım Ünitesinde Alt Solunum Yolu Örneklerinde Acinetobacter Baumannii Üreyen Hastalarda Il-8'in Enfeksiyon ve Kolonizasyon Ayırımında Tanı Değeri[Uzmanlık tezi]. Çanakkale: Çanakkale onsekiz mart üniversitesi; 2020.
- Ecevit İ.Z. Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı. 2012. [Erişim Tarihi 5haziran2019].Erişimadresi:http://solunum.org.tr/TusadData/Book/535/3011201611513008_Bolum_07_Mikrobiyolojik.pdf
- Erdoğu V, Metin M. Parapneumonic Pleural Effusion and Empyema. Solunum 2013;15(2):69-76.
- Evren E. Kan ve İdrar Dışı Vücut Sıvılarında Mikrobiyolojik Tanı. 4. Ulusal klinik mikrobiyoloji Kongresi. Ankara. 2017:94-20
- Feder HM.I, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. Pediatrics. 1999;103:47-51,
- Gözet Y. Solunum Sistemi Enfeksiyonlarına Neden Olan Bakteriyel Etkenler Ve Antibiyotik Hassasiyetlerinin Belirlenmesi[Yüksek lisans tezi].Adana: Çukurova Üniversitesi;2016.
- Gözüm S. Geç Başlangıçlı, Hafif-Orta Klinik Şiddetteki, Çok İlaça Dirençli Bakterilerle Enfeksiyon Ve/VeyaYüksek Mortalite Riski Olmayan, Hastanede Gelişen PnömonilerdeEtken Spektrumu Ve AntibiyotikDuyarlılığı[Uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi;2010.
- Gündoğan A, Gümüş S. Plevra Hastalıklarına Giriş. 2015. [Erişim Tarihi 5 haziran 2019]. Erişim adresi: http://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/200/511201410425-02Bolum_01Plevra_18.pdf
- Gwaltney JM. Jr. Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis. 1996;23:1209-1225.
- Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE. Principles Of Appropriate Antibiotic Use For Acute Rhinosinusitis In Adults: Background. Ann Intern Med. 2001;134:498-505.
- Katmer R. S, Karakurt S, Plevra Sıvısı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ESTI, Pulmonary effusion guide.İstanbul 2014;10-1.

Kaplan, G. Çocukluk Çağı Plevral Efüzyon Nedenleri, Klinik Bulguları ve Yönetimi; Retrospektif Bir Analiz[Uzmanlık tezi]. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi;2019.

Lama T. Son Üç Yıl İçinde Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda, Solunum Yollarında Gram Pozitif Bakterilerin Neden Olduğu Enfeksiyonlarda Vankomisin, Teikoplanin ve Linezolid Antibiyotiklerinin Etkinliğinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması. [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2010.

Leblebicioğlu H. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyumu; 5 Kasım 2002. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu; 2002;31:167-182.

Lemos M, Pozo RM, Montes GS, Saldiva PH. Organization Of Collagen And Elastic Fibers Studied In Stretch Preparations Of Whole Mounts Of Human Visceral Pleura. Ann Anat. 1997;179(5):447-52.

Light RW, Hanım H. Pleural Disease And Acquired İmmune Deficiency Syndrome. Eur Respir J 1997; 10: 2638-43.

Metin B, Kadir A. O. Plevral Sıvıda Tanısal Uygulamalar. [Erişim Tarihi 5 Haziran 2019]. Erişim Adresi: [Http://Www.Jcam.Com.Tr/Files/KATD-2197.Pdf](http://www.jcam.com.tr/files/KATD-2197.pdf)

Metintaş. M, Kalyoncu A.F, Koşar F. Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Plevra Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Rehberi. TTD Ve TÜSAD Yayını. Ankara, 2016; S.10-40.

Mutlu B, Akçam Z, Akçam M, Leblebicioğlu H, Vahaboğlu H. Grup A Beta-Hemolitik Streptokok Nedenli Akut Tonsillofarenjit Tedavisinde Tek Doz Benzatin Penisilin G Uygulaması Flora. 2002;7:33-37.

Mutsaers SE. Mesothelial Cells: Their Structure, Function And Role In Serosal Repair. Respirology; 2002;7(3):171-91.

Özekinci T. Plevral Sıvının Mikrobiyolojik Ve İmmünolojik Analizi. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. Diyarbakır. 2015; 3 (3): 316-318.

Özlü T. Plevra Sıvılarında Tanı. Toraks Dergisi. 2000;2:85-94

Öztürk Engin D. Plevral Efüzyon Ve Ateş. Haydarpaşa Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. İstanbul. 2006. S. 1-57.

Pintelon I, Brouns I, De Proost I, Van Meir F, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory Receptors In The Visceral Pleura: Neurochemical Coding And Live Staining In Whole Mounts. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;36(5):541-51.

Poe RE-T, Israel RH, Utell MJ, Et Al. Sensitivity, Specificity And Predictive Values Of Closed Pleural Biopsy. Arch Intern Med. 1984; 144: 325-8.

Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR For Detection Of Acquired carbapenemase Genes. Diag Microbiol Infect Dis. 2011; 70(1): 119-123. DOI 10.1016/J.Diagmicrobio.2010.12.002.

Purssell E. Upper Respiratory Tract Infection In Infants From A Nutritional Perspective. J Fam Health Care 2009; 19(5): 164-168.

Rakel RE. Textbook Of Family Practice. In: Parri FM, Neu HC, Connelly JV. Infectious Diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company 5th Ed 1995: 317-392.

Reçper M. Tüberküloz Plörezi Plevra Sıvısı Vesperumda Ölçülen Adenozin De Aminaz, Gama İnterferon Ve İnterlökin-18 düzeylerinin Tanısal Değeri[Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. 2007;5-70.

Sahebnaşagh R.,Saderi H., Owlia P. The Prevalence Of Resistance To Methicillin In *Staphylococcus Aureus* Strains Isolated From Patients By PCR Method For Detection Of Meca And Nuc Genes. Iranian J Pub Health,2014;43(1): 84.

Selçuk Z.T. Plevral Efüzyon. 2002. [Erişim Tarihi 5 Haziran 2019]. Erişim Adresi: http://File.Toraks.Org.Tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/Kisolculu3-Pptpdf/Toros_Selcuk.Pdf

Sönmez Ö, Plevral Efüzyonlu Hastalardas serum C- Reaktif Proteinin Tanısal Değerinin Araştırılması[Uzmanlık Tezi].İstanbul: Heybeliada Sanatoryumu Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim - Araştırma Hastanesi. 2005;70-10.

Şahin E, Her Yönüyle Plevra ve Hastalıkları. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları ; 2018. S.10-200.

Şener Cömert Ş. Plevra Hastalıklarında Tanısal İşlemler. SBÜ Kartal Dr.Lütfi Kırdar SUAM Göğüs Hastalıkları Kliniği. İstanbul. S.1-70.

Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, De Carvalho FB Ve Ark. Characteristics And Determinants Of Outcome Of Hospital-Acquired Bloodstream Infections In Intensive Care Units: The EUROACT International Cohort Study. Int Care Med. 2012; 38(12): 1930-1945.

Talay F, Çetinkaya E, Gençoğlu A, Şafak G, Taş İ, Altın S, Kar Kurt Ö ve Ark.Alt Solunum Yolu İnfeksiyonu Nedeniyle Yatan Hastalarda Nonspesifik Kültür Antibiyogram Sonuçları ve Ampirik Tedavi Yaklaşımları. Abant Med J. 2014;3(1):21-26.

Tarlow MJ. Macrolides In The Management Of Streptococcal Pharyngitis/Tonsillitis. Pediatr Infect Dis J. 1997;16:444-448.

Tassi OF, Marchetti GP. Pleural Disease: Historic Perspective, In Light, Richard W, Lee, YC Gary, Textbook Of Pleural Diseases: CRC Press; 2008: 1-9.

Wilson A. On The History Of Disease-Concepts: The Case Of Pleurisy. Hist Sci 2000 Sep;38 Pt 3(121):271-319.



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



YÜKSEK LİSANS TEZİ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Plevra Sıvısının Mikrobiyolojik İncelemesi ve Antibiyotik Dirençliliği			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
12	2	42	1	55
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		07/06 / 2021	%5	
*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 ilişkin 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. Öğrencinin Adı Soyadı Esma GÜLAÇAR İmza				

Öğrencinin Adı Soyadı	Esma GÜLAÇAR
Anabilim Dalı	Temel Eczacılık Bilimleri
Öğrenci No	18930006001
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

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