



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN
HASTALARDAN SOYUTLANAN *KLEBSİELLA*
KÖKENLERİNİN MİKROBİYOLOJİK VE KLİNİK FENOTİPİK
KARAKTERLERİNİN ANALİZİ**

LEYLA AKARTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. NEDİM ÇAKIR

2019 - LEFKOŞA

BEYAN

Bu Yüksek Lisans Tez çalışmasını baştan sona kadar kendi çalışmam olarak tamamladığımı, başka çalışmalardan kullanmış olduğum bilgi ve verileri genel bilgilerde ve kaynaklarda tam olarak gösterdiğimi, tez çalışmam sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara aykırı davranmadığımı, tez çalışmam ve yazımı zarfında telif haklarına uygun davrandığımı beyan ederim.

Leyla AKARTAş

TEŞEKKÜR

Sağlık sektöründe antibiyotiklere çoklu direnç sorununun önemini vurgulamak ve en doğru yöntemle ülkemizde *Klebsiella* enfeksiyonlarına karşı oluşan antibiyotik direncini belirlemek amacıyla başladığım çalışmamda, başından sonuna kadar bilgi ve deneyimleriyle beni destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Nedim ÇAKIR'a, çalışmada kullanılan verilere erişimimizi sağlama hususunda yardımcı olan Enfeksiyon Uzmanı Doç. Dr. Hüseyin Kaya SÜER'e, istatistiklerin yapılması aşamasında destek olan Sayın Sedat YÜCE'ye yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca yoğun çalışma temposu sırasında maddi ve manevi olarak ilgilerini üzerimden eksik etmeyen kıymetli eşim Deniz ALKAN'a, değerli annem Firdevse AKARTAŞ'a, biricik anneannem Leyla ÖZSALTIK'a ve yine bu süreçte yanımda olup bana destek veren arkadaşlarım; Nermin, Gülay, Müzeyyen, Feriha, Gülüş, Selen, Hazal ve Şerife'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Leyla AKARTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
RESİMLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. <i>Klebsiella</i> ve Türleri.....	6
2.1.1. <i>Klebsiella</i> türlerinin morfolojik, biyokimyasal ve kültürel nitelikleri	8
2.1.2. <i>Klebsiella</i> 'nın antijen yapıları ve virulans faktörleri	13
2.1.2.1. Kapsüler antijenler	14
2.1.2.2. Fimbria	15
2.1.2.3. Liposakkaritler (LPS).....	15
2.1.2.4. Serum direnci	16
2.1.2.5. Sideroforlar	16
2.1.3. <i>Klebsiella</i> 'ların bakteriyosinleri.....	17
2.1.4. <i>Klebsiella</i> 'ların hemolitik aktivitesi.....	17
2.1.5. <i>Klebsiella</i> 'da antibiyotik direnci ve geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi	17
2.1.6. <i>Klebsiella</i> ve türlerinin neden olduğu sağlık problemleri	19
2.1.7. Tedavi ve korunma.....	21
2.2. Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişimine Genel Bakış.....	21
2.2.1. İntrinsik direnç (Doğal direnç).....	23
2.2.2. Çevre ve şartlara bağlı direnç.....	23
2.2.3. Sonradan edinilmiş (kazanılmış) direnç.....	24
2.2.3.1. Kromozomal direnç.....	24
2.2.3.2. Plazmidlere bağlı direnç.....	24

2.2.3.3. Tranpozonlara bağılı direnç	26
2.3. Antibiyotiklere çoklu direnç (AÇD)	26
2.3.1. Krumpermana göre çoklu antibiyotik direnç indeksi	27
2.3.2. Çoklu ilaç direnci kavramları	28
2.4. Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler ve Türleri	31
2.4.1 Penisilinler	34
2.4.1.1. Doğal penisilinler	34
2.4.1.2. Yarı sentetik penisilinler	35
2.4.1.3. Penisilin + β -laktam inhibitör kombinasyonu	35
2.4.2. Sefalosporinler	36
2.4.3. Monobaktamlar	39
2.4.4. Karbapenemler	39
2.4.5. Beta laktam ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonları	40
2.5. Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	41
2.6. Beta Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları	41
2.6.1. Antibiyotikleri inaktive eden enzim sentezi	42
2.6.2. Hedef moleküllerde değişiklik	42
2.6.3. Antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi (geçirgenlik azalması)	43
2.6.4. Hücreye giren antibiyotiğin dışarı pompalanması	43
2.7. Beta Laktamazlar	43
2.7.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve türleri	44
2.7.1.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların klinik önemi ve tedavi yaklaşımları	47
2.7.2. Kromozomal indüklenen enzimler	52
2.7.3. Karbapenemazlar	52
2.7.3.1. Karbapenemaz üreten <i>Klebsiella pneumoniae</i>	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
4. BULGULAR	58
4.1. Verilerin İstatistiksel Analizi	58
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ	95
7. KAYNAKLAR	96
EKLER	106

ÖZGEÇMİŞ.....	107
----------------------	------------

TABLÖLAR

Tablo 2.1. <i>Klebsiella</i> Türlerinin Gruplandırılması.....	7
Tablo 2.2. Magiorakosun antibiyotik kategorileri.....	30
Tablo 2.3. Sefalosporinler	37
Tablo 2.4. Karpenemlerin antibakteriyel etki spektrumuna göre gruplandırılması ...	40
Tablo 3.1. Antibiyotik kategorilerine göre sınıflandırma	56
Tablo 4.1. Hastaların demografik/klinik özellikleri(N=288)	59
Tablo 4.2. GSBL pozitif olan hastaların demografik/klinik özellikleri(N=60)	60
Tablo 4.3. <i>Klebsiella</i> örnek türleri ve istenen bölümler.....	61
Tablo 4.4. <i>Klebsiella</i> 'ların çeşitli antibiyotiklere göre direnç oranları	65
Tablo 4.5. Krumperman'ın tanımına göre <i>Klebsiella</i> ÇAD İndeksi Oranları.....	67
Tablo 4.6. <i>Klebsiella</i> 'ların Magiorakos'un tanımına göre çeşitli antibiyotik kategorilerine direnç oranları	69
Tablo 4.7. Magiorakos'un tanımına göre <i>Klebsiella</i> ÇİD Oranları	71
Tablo 4.8. Hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Krumperman'ın tanımında hesaplanan toplam ÇAD indeks değerlerinin karşılaştırılması	74
Tablo 4.9. Hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Magiorakos'un tanımında hesaplanan toplam ÇİD değerlerinin karşılaştırılması	76
Tablo 4.10. Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 5.1. Bazı ülkelerde belirlenen GSBL oranları	81
Tablo 5.2. <i>Klebsiella</i> örneklerinin bölümlere göre dağılımı	84
Tablo 5.3. <i>Klebsiella</i> kökenlerinin tür dağılımları	85
Tablo 5.4. <i>Klebsiella</i> 'ların 18 tane antibiyotiğe karşı direnç bulguları.....	87
Tablo 5.5. Çalışmamızdaki ÇAD indeks aralıklarına karşılık gelen ÇİD, YİD ve TİD değerleri.....	91
Tablo 5.6. Çalışmada belirlenen aralıklara denk gelen ÇAD İndeksi oranları	92

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. <i>Klebsiella</i> türlerinin virülans faktörlerinin şematik gösterimi (Yakar, 2006)	14
Şekil 2.2. Bakterilerin antibiyotik direncinin tarihsel gelişimi (Rice, 2012)	22
Şekil 2.3. ÇİD (MDR), YİD (XDR), TİD (PDR) ilişkisi	29
Şekil 2.4. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Penisilinler). (Rice ve ark., 2003)33	
Şekil 2.5. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Sefalosporinler). (Rice ve ark., 2003)	33
Şekil 2.6. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Monobaktamlar). (Rice ve ark., 2003)	33
Şekil 2.7. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Karbapenemler). (Rice ve ark., 2003)	34
Şekil 2.8. Doğal ve semisentetik penisilinler (Rolinson, 1998)	36
Şekil 2.9. Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları (Kocabaş, 2014).	42
Şekil 2.10. <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemazların global genişlemesinin klinik epidemiyolojisi (Price, 2013).	53
Şekil 4.1. Örnek türlerini talep eden bölümlerin dağılımı	62
Şekil 4.2. <i>Klebsiella</i> türlerini talep eden bölümlerin dağılımı	63
Şekil 4.3. <i>Klebsiella</i> örnek türlerinin dağılımı	63
Şekil 4.4. <i>Klebsiella</i> 'ların çeşitli antibiyotiklere göre direnç oranları	66
Şekil 4.5. Krumperman'ın tanımına göre direnç düzeyleri	68
Şekil 4.6. <i>Klebsiella</i> 'ların Magiorakos'un tanımına göre çeşitli antibiyotik kategorilerine direnç durumlarının dağılımı	70
Şekil 4.7. Magiorakos'un tanımına göre direnç düzeyleri	72
Şekil 4.8. <i>Klebsiella</i> 'larda Krumperman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması	78

RESİMLER

Resim 2.1. <i>Klebsiella</i> 'ların mikroskoptan görünüşü (Yakar, 2006)	7
Resim 2.2. <i>K.pneumoniae</i> 'nin elektron mikroskobundaki görünüşü (Yakar, 2006) ...	7
Resim 2.3. İndol deneyi (Turan, 2012)	9
Resim 2.4. Metil Kırmızısı testi (Turan, 2012)	9
Resim 2.5. Voges-Proskauer deneyi (Turan, 2012)	10
Resim 2.6. Sitrat deneyi (Turan, 2012)	10
Resim 2.7. Üreaz testi a) Üre pozitif sonuç b) Üre negatif sonuç (Çolak, 2011)	11
Resim 2.8. <i>K. pneumoniae</i> 'nin Kanlı Besiyerindeki görünümü	12
Resim 2.9. <i>K. pneumoniae</i> 'nin Mc conkey agardaki görünümü	12
Resim 2.10. <i>K. pneumoniae</i> 'nin EMB agardaki görünümü	13
Resim 2.11. <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> 'in neden olduğu klinik tablo. (Kadri, 1987)	20

SİMGELER VE KISALTMALAR

GSBL: genişlemiş spektrumlu beta-laklamaz

GIS: gastrointestinal sistem

AÇD: Antibiyotiklere çoklu direnç

ÇAD: Çoklu Antibiyotik Direnci (Multiple antibiotic resistance)

ÇİD (MDR): (Çoklu ilaç Direnci) (Multidrug resistant)

YİD (XDR): (Yaygın İlaça Dirençli) (Extreme-drug resistant)

TİD (PDR): (Tüm İlaçlara Dirençli) (Pandrug resistant)

R. ornithinolytica: *Raoultella ornithinolytica*

K. oxytoca: *Klebsiella oxytoca*

K. pneumoniae subspecies *pneumoniae*

K.pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae subspecies *rhinoscleromatis*

K. pneumoniae subspecies *ozaenae*

K. granulomatis: *Klebsiella granulomatis*

R. planticola: *Raoultella planticola*

R. trevisanii: *Raoultella trevisanii*

R. terrigena: *Raoultella terrigena*

µm: Mikrometre

H₂S: Hidrojen sülfür

IMViC test: İndol, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer ve Sitrat testleri

KCN: Potasyum siyanür

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

XLD Agar: Xylose Lysine Deoxycholate Agar

EMB Agar: Eosin Methylen Blue Agar

SS Agar: Salmonella Shigella Agar

Mc Conkey Agar: Mac Conkey Agar

E. coli: *Escherichia coli*

“MLS” grubu antibiyotikler: Streptogramin B ve Makrolid-Linkozomid

DNA: Deoksiribo Nüklei asit

S.pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*

MRSA: metisiline dirençli Stafilokok aureus

NAG: Nasetil–glukozamin

NAM: N-asetil-muramik asit

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

ACA: amino sefalosporinik asit

B.fragilis: *Bacteroides fragilis*

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*

H. influenzae: *Haemophilus influenzae*

P. vulgaris: *Proteus vulgaris*

P.mirabilis: *Proteus mirabilis*

E. cloacae: *Enterobacter cloacae*

KPC: Karbapenemaz üreten *Klebsiella Pneumoniae*

GM: Gentamisin

AK: Amikasin

TZP: Piperasilin/Tazobaktam

ETP: Ertapenem

MEM: Meropenem

IMP: İmipenem

CXM: Sefuroksim - aksetil

CRO: Seftriakson

CPM: Sefepim

FIX: Sefiksim

CAZ: Seftadizim

NOR: Norfloksasin

CIP: Siprofloksasin

SXT, TMP/SMX: Trimetoprim-Sulfometoksazol

ATM: Aztreonam

AM: Ampisilin

AML: Amoksisilin-Klavulanat

CS: Kolistin

IQR: Dörtlükler arası fark (Inter Quartile Range)

KVC: Kalp ve Damar Cerrahisi

YDÜ hastanesine başvuran hastalardan soyutlanan *Klebsiella* kökenlerinin mikrobiyolojik ve klinik fenotipik karakterlerinin analizi

Öğrenci adı: Leyla AKARTAŞ

Danışmanı: Prof. Dr. Nedim ÇAKIR

Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç

Klebsiella suşlarının ürediği yatan ve poliklinik hastalarında, yaş ve cinsiyet dağılımına göre mikrobiyolojik ve klinik fenotipik karakterler analiz edilerek değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda klinisyenlere doğru ampirik tedavi yöntemlerini uygulamada yol göstermek amaçlanmıştır. Çalışmamızın diğer bir amacı ise günümüzde kullanılabilecek en sağlıklı antibiyotik direnç değerlendirme yöntemini belirlemektir. ÇAD İndeksi ve ÇİD karşılaştırılması hakkında daha önce çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, bu iki yöntemin karşılaştırılması bu alanda önemli bulgulara katkıda bulunacaktır.

Gereç Yöntem

Retrospektif Kohort olarak düzenlenen çalışmamızda, belirtilen yıllar arasında 288 *Klebsiella* örneği tespit edildi.

Bulgular ve sonuçlar

288 *Klebsiella* örneği incelendiğinde ise en yüksek direnç Ampisilin(%79,5)'e karşı saptanmıştır. Magiorakos ve arkadaşlarının oluşturduğu direnç yöntemi ile Krumperman'ın oluşturduğu direnç yöntemi karşılaştırıldığında her iki yöntemde de aynı değer elde edilen 81 klinik örnek tespit edilmiştir. Bunun yanında Krumpermana göre Magiorakos ve arkadaşlarının yönteminde 159 örneğin daha yüksek çoklu ilaç direnci bulunurken, 48'inin de daha düşük bulunmuştur. Tüm değerlendirmeler sonucunda da Krumperman'ın direnç yönteminin Magiorakos ve arkadaşlarının ortaya çıkardığı yöntemle göre daha sağlıklı bir yöntem olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *K.pneumoniae*, GSBL, Antibiyotik direnci, ÇİD, ÇAD indeksi

The analysis of the patients who has the microbial and clinical phenotypes of the *Klebsiella* in the NEU Hospital

Student name: Leyla AKARTAŞ

Supervisor: Prof. Dr. Nedim ÇAKIR

Department: Medical Mikrobiology and Clinical Mikrobiology

ABSTRACT

Aim of the project

The microbial and clinical phenotypes of the *Klebsiella* bacterial strains have been analysed according to age and the gender distribution in the outpatients and inpatients. This study was designed to guide the clinicians to practice the correct empirical treatment methods. The study also aims to determine the most efficient antibiotic resistance analysis method. The MDR method and MAR Index method were compared which has't been done before. Therefore, this study will contribute to important findings in this field.

Materials and methods

The study which was designed as Retrospective Cohort, determined that there were 288 *Klebsiella* specimens 2015 and 2017.

Result and conclusion

It has been detected that the highest resistance of 288 *Klebsiella* specimens was to antibiotic ampicillin (79.5%). The study identified 81 clinical samples that showed the same values in both Multiple Drug Resistance (MDR) method and the Multiple Resistance (MAR) method. In addition, 159 more and 48 less samples with multiple resistance are determined using MDR when compared to MAR.

All the evaluations of the study can be used to conclude that MAR Index method developed by Krumperman is more efficient than the MDR method developed by Magiorakos et al.

Key words: *K. pneumoniae*, ESBL, Antibiotic rezistance, MDR, MAR index

1. GİRİŞ

Klebsiella cinsi bakteriler fırsatçı patojenler olduğundan, insan ve hayvanların üst solunum yollarında, bağırsakta normal flora elemanı şeklinde bulunurlar ve klinik açıdan patojen türler ihtiva ederler. Özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde bu fırsatçı patojenin enfeksiyon etkeni toprak ve suda da bulunması nedeniyle tüketilen gıdalar yoluyla da gerçekleşebilmektedir (Ürkmez, 2009).

Klebsiella pneumoniae, *Enterobacteriaceae* ailesinin *Klebsiella* cinsinin önemli patojen türündendir. *Klebsiella pneumoniae* patojeni, *Klebsiella* cinsinde tıbbi açıdan büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyonların %75-86'sından *Klebsiella* türünün bağlı olduğu bu patojen sorumludur (Ölmez ve ark., 2016).

K.pneumoniae hem çevresel ortamlarda hem de hastane ortamlarında bulaşan bakteriyemi, pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarının en başta gelen nedenidir. Bu enfeksiyonlardan başka menenjit, göz enfeksiyonları ve karaciğer absesi şeklinde önemli enfeksiyonlara da etkili olmaktadır (Ölmez ve ark., 2016).

80'li yıllardan bu yana *K. Pneumoniae*, genişlemiş spektrumlu β -laktam ajanların klinik tedavilerde aktif olarak kullanımından dolayı bu ana enzimleri kodlayıp genlerini mutasyona uğratarak çeşitli enzimler geliştirmiştir. Oluşturulan bu enzimlerin epidemiyolojik açıdan en önemlileri genişlemiş spektrumlu β -laktam ajanları etkisiz hale getirmekte ve genişlemiş spektrumlu β -laklamazlar (GSBL) diye adlandırılmaktadır. β -laklamazlar genellikle *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli* gibi bazı enterik bakteriler arasında aşırı dozda salgılanmakta ve bu bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde önemli derecede zorluklara sebep olmaktadır (Ölmez, 2016).

Klebsiella türleri çoğunlukla hastanede yatan kişilerin nazofarinksinde ve gastrointestinal sisteminde kolonileşmektedir. Bundan dolayı hastane florasında ve hastalarda kolaylıkla konakçı olarak yerleşip çok uzun süre canlılıklarını devam ettirirler. Bu rahatsızlıktan dolayı hastanede yatarak tedavi alan hastalarda geniş spektrumlu sefalosporinler sıklıkla kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistemde bulunan *Klebsiella* türleri seçici olan antibiyotik baskısıyla in vivo şartlarda

mutasyon geçirerek GSBL üreten suşlar haline dönüşerek ortama hakim olurlar. GSBL üretimi sağlayan genler, bazen plazmidlerle bazende tranpozonlar ve integronlarla bakteriler arasında kolaylıkla yayılırlar. Son zamanlarda fazlaca tüketilen antibiyotiklerin çoğuna direnç gösteren ve GSBL üreten *K.pneumoniae*'nin neden olduğu çok sayıda hastane infeksiyon istilasını kayıtlara geçmektedir (Kıraç, 2011).

Klebsiella pneumoniae'nin çoklu direnç geni taşıyan plazmidleri bulundurmaları, bu bakterilerin birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmalarına yol açmıştır. Bundan dolayı da önemli hastane patojenidirler (Aladağ, 2006).

Gram-negatif bakteri türleri hücre çeperindeki dış katman yapısı sebebiyle Gram-pozitif bakterilere oranla antibiyotiklere karşı daha dirençli yapıdadır. Ayrıca genetik madde transferi ya da antibiyotiklerin seçici baskıları ÇİD'ne sebep olmaktadır (Koçulu, 2010).

Tüm dünyada bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirmiş oldukları kazanılmış direnç nicelikleri günden güne artış göstermektedir. Direnç gelişimi genellikle hususi antibiyotik kullanımından sonra gelişmekte ve bu gelişen direnç hastalar arasında transfer olabilmektedir. Tedavi aşamasında kullanılan farklı antibiyotiklere karşı gelişmiş olan dirençlerin aynı yerde toplanması ve antibiyotikler arası çapraz direnç gelişimi (ÇDİ), antibiyotiklere çoklu direnç (AÇD) problemini ortaya çıkarmaktadır (Üstün, 2007).

Antibiyotiklere çoklu direnç (AÇD) modern tedavide mortaliteyi ve morbiditeyi ciddi bir şekilde etkilemektedir. Bundan dolayı bu tanımların ayrıntısına gerek duyulmuştur. 1983 yılında Kruperman adında bir araştırmacı mikroorganizma duyarlılık testi geliştirmiştir. Geliştirdiği bu yöntemde kişilerin antibiyogram test sonucunda dirençli çıkan antibiyotik sayısını, kullanılan antibiyotik sayısına bölerek rakamsal bir ifade elde etmiştir ve buna göre direnç durumunu değerlendirmiştir (Kruperman, 1983).

2012 yılında ise Magiorakos ve çalışma arkadaşları yeni bir AÇD tanımı geliştirerek, önce antibiyotikleri gruplandırmışlardır. Sonra da bu gruplandırma üzerinden hastaların dirençli antibiyotik sayılarına göre ÇİD (MDR) (Çoklu Antibiyotik Direnci) (Multidrug resistant), YİD (XDR) (Yaygın İlaça Dirençli)

(Extreme-drug resistant) ve TİD (PDR) (Tüm İlaçlara Dirençli) (Pandrug resistant) olarak belirlemiş ve bunun doğrultusunda yorumlamıştır. Son zamanlarda ortaya çıkan çoklu antibiyotik direnci olan ÇİD üç veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olmayı ifade etmektedir. Yaygın ilaca dirençli anlamındaki YİD iki ya da daha az grup antibiyotiğe duyarlı olmak manasına gelmektedir. Tüm ilaca dirençli anlamındaki TİD ise polimiksinler dahil tüm antimikrobiyal grubuna direnç olarak tanımlanmıştır (Acar Kaya, 2014).

Bu çalışmanın amacı *Klebsiella* türlerinde çoklu ilaç direncini ortaya koymak, bunun demografik ve klinik özelliklerini saptamaktır. Ayrıca *Klebsiella* türlerinde çoklu direnç yöntemlerini karşılaştırmak ve klinisyenlere epidemiyolojik olarak direnç analizlerini yapabilecekleri en geniş bilgiyi veren yöntemi tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Klebsiella* ve Türleri

Klebsiella cinsi, *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesi olan *Klebsiellae* alt ailesine aittir. *Klebsiella*, adını 19. yüzyılda yaşamış olan ünlü Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'den almıştır (Ölmez, 2016).

İlerleyen yıllarda araştırmacı Carl Friedlander, *K. pneumoniae*'nin yaptığı ağır öldürücü pnömoni tablosunu geniş biçimde tanımlamıştır. Bundan dolayı *K. pneumoniae* yıllarca “Friedlander basili” olarak isimlendirilmiştir (Ölmez, 2016).

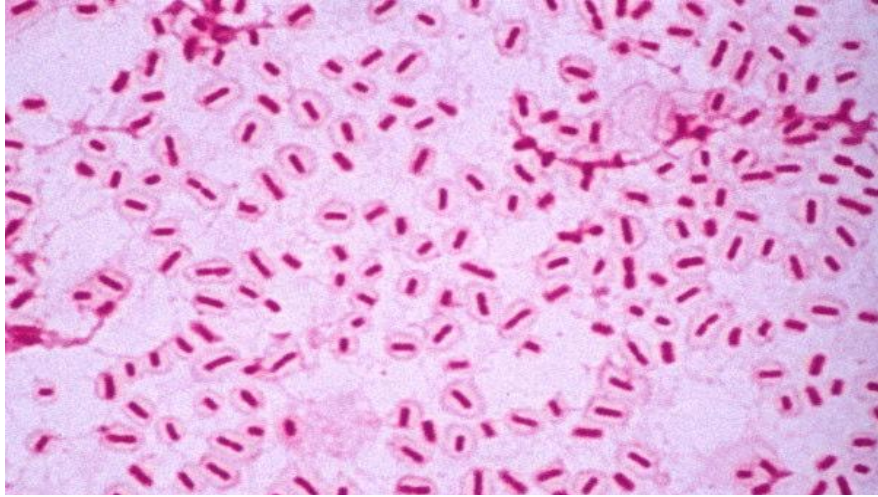
Klebsiella türleri doğada suda ve toprakta ayrıca bitkilerde, çevresel ortamlarda ve birçok memeli canlının mukozal tabakalarında kolonize olabilen türlerdir. Diğer cinslerden ayıran özellikleri hareketsiz ve genellikle geniş kapsüllü olmalarıdır (Ölmez, 2016).

Klebsiella türleri için yapılan yeni adlandırmada *K. pneumoniae*'nin üç alt türü saptanmıştır. Önceleri sadece *Klebsiella pneumoniae* diye isimlendirilen bakteriler için uygun görülen adlandırma *Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae* olmuştur. *K. ozaenae* ve *K. rhinoscleromatis* genetik incelemelere göre *K. pneumoniae*'nin alt türleridir (subsp) ama alışılmış olduğu için tür gibi isimlendirilmesi sürmektedir. Yeni taksonomik değişikliklere göre heterojen özellikteki cinste dokuz tür üç ayrı grup tanımlanmıştır (Ölmez, 2016).

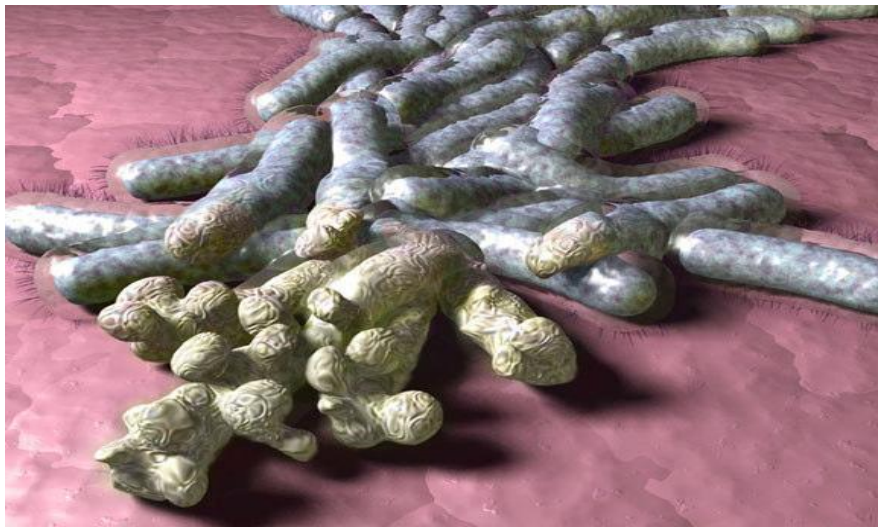
Genetik verilerden ulaşılan bilgilere göre ise ikinci grupta bulunan *Klebsiella*'lar, *Raoultella* cinsi olarak isimlendirilmiştir. *K. oxytoca* genetik olarak ayrı bir cins gibi ele alınmasını gerektirecek kadar farklı olduğu için, ayrı bir tür olarak kabul edilmektedir. Tablo 2.1.'de *Klebsiella* türlerinin gruplandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2.1. *Klebsiella* Türlerinin Gruplandırılması

Grup 1	Grup 2	Grup 3
<i>K. pneumoniae</i> subspecies <i>pneumoniae</i>	<i>R. ornithinolytica</i>	<i>K. oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i> subspecies <i>rhinoscleromatis</i>	<i>R. planticola</i>	
<i>K. pneumoniae</i> subspecies <i>ozaenae</i>	<i>R. trevisanii</i>	
<i>K. granulomatis</i>	<i>R. terrigena</i>	



Resim 2.1. *Klebsiella*’ların mikroskoptan görünüşü (Yakar, 2006)



Resim 2.2. *K.pneumoniae*’nın elektron mikroskobundaki görünüşü (Yakar, 2006)

2.1.1. *Klebsiella* türlerinin morfolojik, biyokimyasal ve kültürel nitelikleri

Uçları yuvarlak olup boyları 1-2 µm ve enleri 0,5-0,8 µm olan hareket etmeyen, sporsuz, kısa gram negatif bakterilerdir. Çoğunlukla ikili kısa zincirler şeklinde ya da tek olarak bulunurlar. Etraflarında polisakkarit şeklinde geniş bir kapsül bulunmaktadır. Katı besiyerlerinde büyük mukoid koloniler oluşturması polisakkarit kapsülü aracılığıyla olmaktadır. Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanmalarının yanısıra bazen de çok küçük koklara benzer biçimler yanında genellikle eski kültürlerde uzun flaman ve çok yönlü biçim değişiklikleri gösteren şekilleri de bulunmaktadır. Kapsül, Gram yöntemiyle boyanmış preperasyonlarda hücre çeperi dışında boyanmamış ve çoğunlukla düzgün olmayan bir bölüm olarak görülür (Ölmez, 2016).

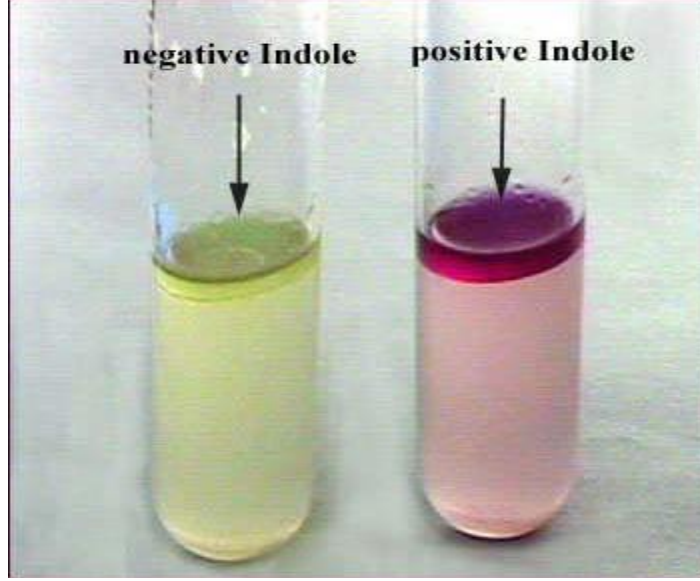
Klebsiella, ısıya karşı hassastır ve nemli durumlarda 55°C’de yarım saatte ölen ancak normal şartlarda muhafaza edilen kültürlerde günlerce, + 4°C’de ise aylarca yaşamını sürdüren cinsten bir bakteridir (Sığırcı, 2010).

Aynı zamanda kuruluğa karşıda çok dirençlidirler. Bu sebeple organik maddelerde kurutulan kültürlerde çokça uzunca bir süre yaşayabilirler. Üremek için özel besin maddelerine ihtiyaçları bulunmamaktadır (Sığırcı, 2010).

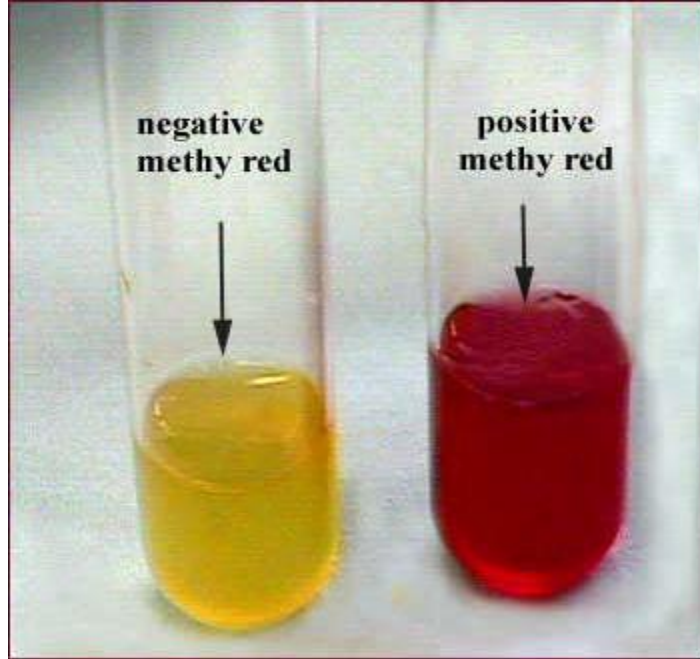
Fermantatif bakteriler olan *Klebsiella*’lar, malonat ve sitratı karbon kaynağı olarak kullanırlar. Çoğu şekeri fermente etseler de kökenler arasında bu konuda farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Sukroz, D-glukoz ve laktozu fermente etmelerinin yanı sıra mannitol, mukat, trehaloz ve adonitolü de fermente ederler. Fakat *Klebsiella rhinoscleromatis*, mukat ve laktozu fermente edemez. Diğer bütün *Enterobacteriaceae* aile üyelerinde olduğu gibi oksidaz aktiviteleri bulunmamaktadır. *Klebsiella* bakteri cinsleri H₂S (Hidrogen sülfür) üretmezler ve deoksiribonukleaz enzim aktivitesine sahip değildir (Polat, 2014).

Çoğu enterik bakteriden farkı ise nişastayı en çok 4 gün içinde gaz oluşturarak parçalamalarıdır. İndol oluşturmazlar, Metil kırmızısı deneyi negatif, Voges Proskauer deneyi ise pozitifdir ve tek karbon kaynakları ise Sitrat’tır. Bu durumda IMViC testleri “--++” şeklindedir. Üreaz olumlu olup, jelatini hidrolize etmezler. Besiyeri Potasyum siyanürlü (KCN) olan yerlerde ürerler aynı zamanda

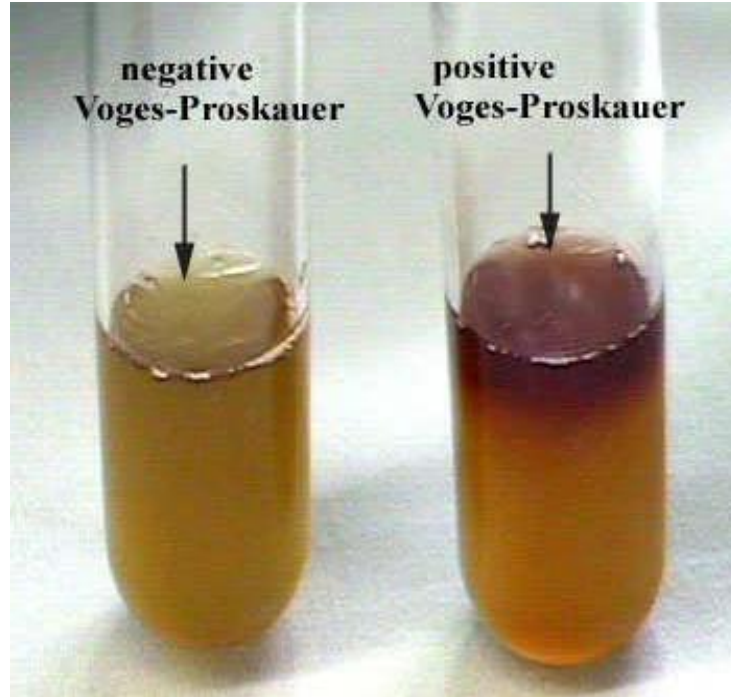
lizini dekarboksile ederler (Aladağ ve Durak, 2007). *K. Rhinoscleromatis*'i diğer türlerden sitrat negatif olması ayırır (Polat, 2014).



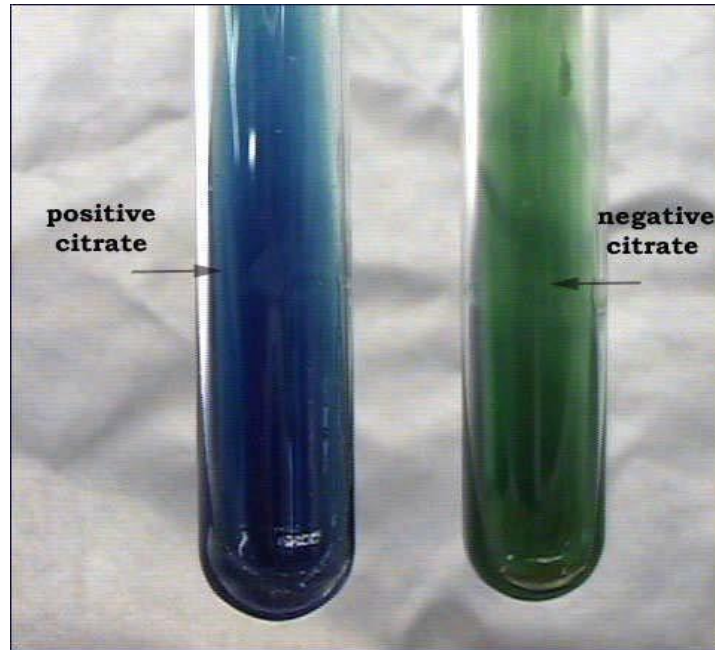
Resim 2.3. İndol deneyi (Turan, 2012)



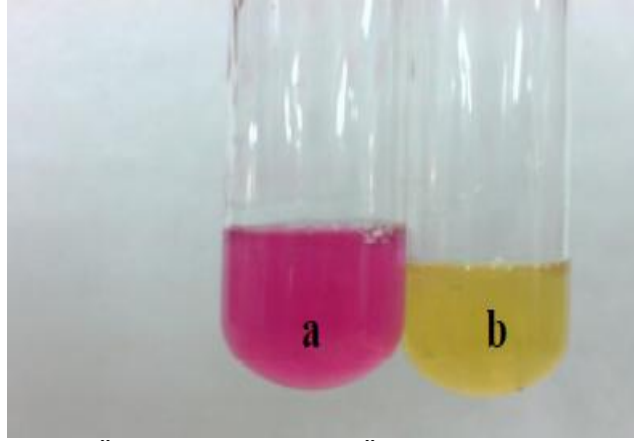
Resim 2.4. Metil Kırmızısı testi (Turan, 2012)



Resim 2.5. Voges-Proskauer deneyi (Turan, 2012)



Resim 2.6. Sitrat deneyi (Turan, 2012)



Resim 2.7. Üreaz testi a)Üre pozitif sonuç b) Üre negatif sonuç (Çolak, 2011)

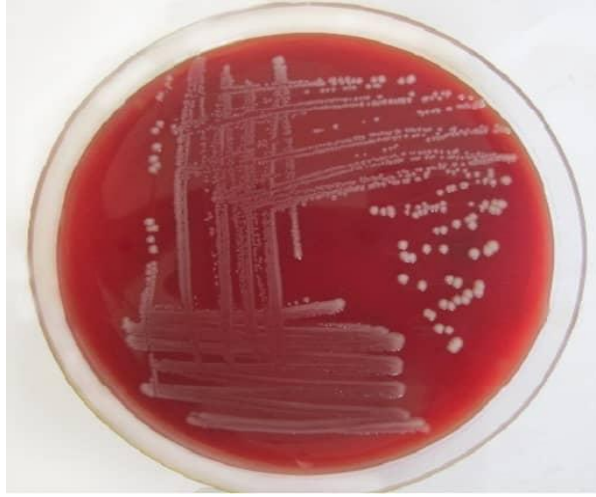
Özellikle bu bölümdeki klinikle alakalı suşların hiçbirinin, steril vücut bölgelerinden izolasyonunda güçlük bulunmamaktadır. Çevreden izolasyon için ve Non steril vücut bölgelerinden özel besiyerlerine ihtiyaç duyabilir (Abbott ve ark., 2009). Pnömonide balgam, üst solunum yolu infeksiyonlarında eküvyonla alınan sürüntüler, menenjitte BOS, idrar yolları infeksiyonlarında idrar, irinli hastalıklarda irin ve sepsiste kan; muayene maddesi olarak kullanılır. Elde edilen izolatlarda çeşitli antiserumlardan faydalanılarak tiplendirmeler yapılabilmektedir. Preperatlardan gram boyası ile boyananlarda Gram negatif, bir kısmı uç uca, ikişer ikişer bulunan çevresinde kapsül boşluğu gözlemlenen ve kalın bakteriler görülebilir (Ölmez, 2016).

Genel kullanım besiyerlerinde bağırsakta yaşayan bakterilerde ki üreme çeşidiyle aynı üreme yapısına sahiptirler, optimal ısı 37°C ve pH 7’de iyi üreme özelliğine sahiptirler. Aerop ve fakültatif anaeropturlar (Ölmez, 2016).

Klebsiella suşları, seçici besiyerlerinde ve kanlı ya da kan içermeyen nutrient agarda (MacConkey, XLD, EMB gibi) ürerler (Polat, 2014).

Besiyerleri sıvı olan *Klebsiella*’lar homojen halde bulanıklık ile dipte müköz halde çökelti oluşturarak ürerler. Ürediklerinde ise ortama bol miktarda kapsül maddesi salgırlar. *Klebsiella*’ların kapsüllemesi glikozlu ve kanlı besiyerinde en iyi şekilde olur. Katı besiyerin deki kolonileri tipik mukoid özellikte, akıcı koloniler halinde ve büyük sarımtırak gri renktelerdir. Ortam şartları uygun olmadığında S ve R koloni hallerine dönüşebilirler. Bu bakterilerin ayırt edilmesi belirli ısı derecelerinde üreme özelliklerine göre de yapılmaktadır (Ölmez, 2016).

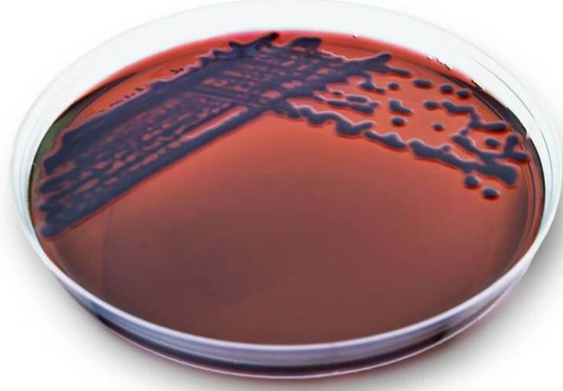
Mc Conkey agar besiyerinde (M-6) kırmızı mukoid, EMB besiyerinde (E-6) morumsu, XLD agarda (X-1) sarı, Hektoen agar'da (H-7) sarı-turuncu, , SS agarda (S-4) pembe koloni oluştururlar. Mc Conkey'de kırmızı ve EMB'de mor parlak refle veren koloniler, laktozu parçalayan bakterilerin onu parçalamayanlara göre değişik koloni oluşturma temeline dayanır.



Resim 2.8. *K. pneumoniae*' nın Kanlı Besiyerindeki görünümü



Resim 2.9. *K. pneumoniae*' nın Mc conkey agardaki görünümü



Resim 2.10. *K. pneumoniae*' nın EMB agardaki görünümü

Tipik mukoid kolonilerden çeşitli biyokimyasal deneyler ve bağışık antiserumlarla kapsül şişme reaksiyonu, aglütinasyon gibi yöntemlerle tanıya gidilir. Biyokimyasal özelliklerin araştırılmasında ticari amaçlı satılan hazır mikro yöntemler de kullanılır (Ölmez, 2016).

2.1.2. *Klebsiella*'nın antijen yapıları ve virulans faktörleri

Polisakkarit yapıda O ve K antijenleri bulunduran *Klebsiella* bakterilerinin serolojik tiplendirilmeleri de bu antijenler aracılığıyla yapılmaktadır (Ölmez, 2016).

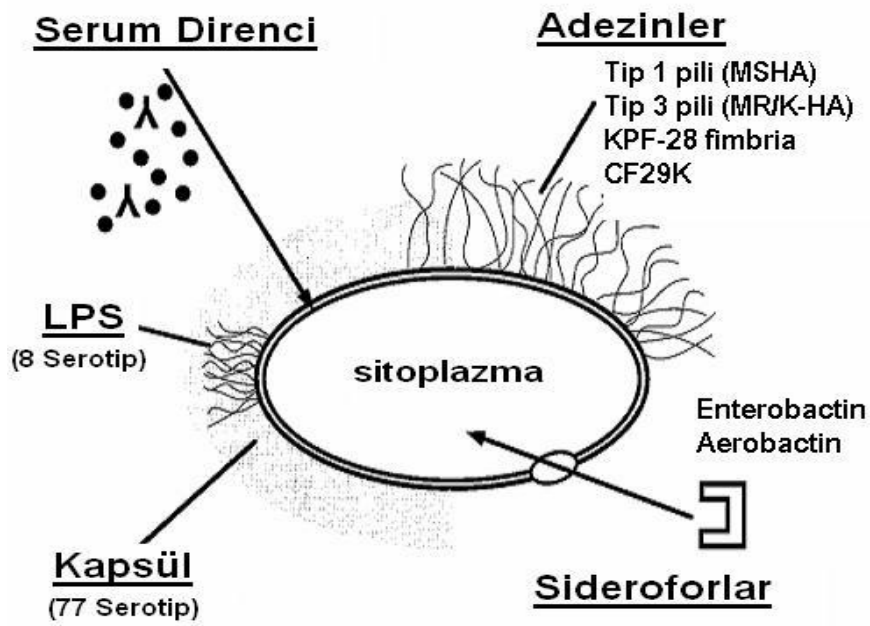
Somatik antijen olarak isimlendirilen O antijeni gram negatif mikroorganizmaların hücre çeperinde bulunan lipopolisakkarit tabakada bulunmaktadır (Ürkmez, 2009).

K (Kapsül) antijenleri O antijenlerinin dış tabakasında bulunan ve bazı *Enterobacteriaceae* üyelerinde rastlanan antijen çeşididir. *Klebsiella* genusunda polisakkarit (K antijeni) kapsül oluşumu söz konusudur. Bu kapsül O antijenlerinin üzerini sarar ve varlığı özel antikorlar kullanılarak kapsül şişme testi faaliyetiyle belirlenir (Ürkmez, 2009).

Günümüzde en çok kullanılan K antijeni ile tiplendirmedir. Bunun nedeni de K antijenlerinin O antijenlerinin sayısından daha fazla olmaları ve bu yüzden O antijenlerinin tepkimelerini engellemeleri ve K antijeninin O antijenlerinin üzerini kaplamasından dolayı O antijenlerinin tayin edilmesinin zorlaşmasıdır. 82 tip K

antijeninin varlığı ve 12 tip O antijeninin varlığı günümüzde tanımlanmıştır (Ürkmez, 2009).

Günümüzde *Klebsiella* bakteri türlerinin patojenite seviyelerinin belirlenmesinde 5 yöntem kullanılır. Bu yöntemler kapsül antijenleri, lipopolisakkaritler, fimbria, siderofor ve serum direnci üretimidir. Bunlardan başka, bakterilerin patojenitesini etkileyen diğer yöntemlerde bakteriyosin üretimi, hemolitik aktivite ve geniş spectrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığıdır (Yakar, 2006).



Şekil 2.1. *Klebsiella* türlerinin virülans faktörlerinin şematik gösterimi (Yakar, 2006)

2.1.2.1. Kapsüler antijenler

Klebsiella cinsi bakterilerin geniş polisakkarit kapsülü virulansında ana etkindir ve bakteri hücrelerini fagositeden korumaktadır. *Klebsiella* kapsül polisakkaritlerinin in vitro olarak makrofajların fonksiyonel kapasitelerini ve başkalaşımına engel oldukları için ayrıca infekte yüzeye lökosit göçünü geciktirdikleri belirlenmiştir (Kıraç, 2011).

2.1.2.2. Fimbria

Fimbrianın ‘adhezyon’ olarak adlandırılan yapışma kabiliyeti de virulansla alakalıdır. Fimbrialar’ın adhezinleri ve ligantları yapışmadan sorumlu en önemli yüzeyleridir. Fimbrialar genelde gram negatif bakterilerde bulundukları gibi bazı gram pozitif bakterilerde de bulunabilirler. Fimbriaların oluşumunu ortam koşulları (bakterinin içinde bulunduğu ortam, Oksijen, pH ve sıcaklık) etkilemektedir. Bakterilerin sitoplazmik membranlarından kaynaklanarak dışarı doğru uzantı oluşturan fimbrialar protein yapıda olup ‘pilin’ olarak adlandırılan ve birbirleri ile sarmal yapıda birleşen alt birimlerden oluşurlar (Kıraç, 2011).

Fimbrialar çok kırılğan olduğu için sürekli olarak kırılırlar ve yerlerine yenileri üretilir (Kıraç, 2011).

Klebsiella’lar iki tip fimbria bulundurmaktadır. Bunlardan ilki tip 1 (normal fimbria), ikincisiyse tip 3 pilidir. Tip 1 fimbrialar eritrositleri aglütine edebilirler. Uçlarında yüksek yapışma kapasiteli lektin yapısında adezin molekülleri bulunur. Tip 1 fimbrialar konak hücreye kolonizasyon için önemlidir.

Tip 3 pili ise yalnızca tanen(tannik asit) muamelesine maruz kalmış olan eritrositlere aglütine olur (Yakar, 2006).

K.pneumoniae örneklerinin solunum sistemini epiteline, üroepitelyal hücrelere ve endoteliyal hücrelere yapışmasında aktiflerdir (Kıraç, 2011).

2.1.2.3. Liposakkaritler (LPS)

Gram negatif bakterilerin hücre çeperinin yapısında Lipopolisakkaritler bulunur. Gram negatif bakteri liposakkaritleri üremekte olan bakterilerden ya da ölen bakterilerin hücre çeperinden ortama yayılır.

Lipopolisakkaritler hayvanlar ve insanlar için oldukça toksiktir aynı zamanda gram negatif bakterilerin enterotoksini olarak adlandırılırlar.

Lipopolisakkarit molekülü; Lipid A, polisakkarit ve kor bölgesi şeklinde 3 bölümden oluşur. Lipid A; Endotoksik etkili olan bölümdür. Monositler ve makrofajları uyarak sitokin salgılanmasına sebep olur.

Bakterinin O antijeni olarak adlandırılan majör yüzey antijeni Polisakkarit bölümü oluşturur. O antijenlerine göre sınıflandırılan *Klebsiella*'lar 8 serotipe ayrılırlar. Enterotoksinler şok, ateş ve hatta ölüme sebep olabilmektedir (Yakar, 2006).

2.1.2.4. Serum direnci

Serumun bakterisit etkisi konağın mikroorganizmalar tarafından istilaya uğramasına karşı ilk savunma durumlarından biridir. Serum bakterisit etkisi esas olarak kompleman proteinlerle başlatılır ve bu kompleman sistemi aracılığıyla savunma mekanizması devreye girer. Bu mekanizmaya karşılık olarak patojenik mikroorganizmalar serumun bakterisit hususiyetini etkisiz hale dönüştürecek yöntemler geliştirmiştir (Yakar, 2006).

Çogu kommersal gram negatif bakteri insan serumunun bakterisit etkisine duyarlıdır. Oysa patojenik suşlar genellikle serum direnç özelliği ihtiva ederler. İnsan serumunun bakterisit etkisine karşı dayanıklılık, birçok gram negatif bakteri için patojeniteyi indükler (Yakar, 2006).

Serumun bakterisit spesiyalitesinin temel rolünün mikroorganizmaların kanda ihtiva etmesi ve yayılmasının önlenmesi olduğu bilinse de bakteriyel seruma hassasiyetin derecesi mikroorganizmalar için patojenitenin derecesi ve enfeksiyonun ne kadar sürede gerçekleştirilebileceğini de belirler (Yakar, 2006).

2.1.2.5. Sideroforlar

Klebsiella'larda konak organizmadan demir iyonu sağlayabilen sideroforların varlığı gösterilmiştir. Sideroforlar yayılcı sistemik enfeksiyon oluşturmada esansiyel bir faktör olan demiri sağlayarak mikroorganizmaların işini kolaylaştırmaktadır. Bakterinin üreyebilmesi için redoks katalizörü olarak görev alan esas faktör demirdir.

Demir intrasellüler olarak hemoglobulin, myoglobulin, hemosiderin ferritin ve ekstrasellüler olarak transferin gibi proteinlere bağlıdır. Bakterilerin büyük çoğunluğu konakta ihtiyaç duyulan demiri siderofor ismi verilen düşük molekül ağırlıklı, yüksek duyarlılıklı şelatlar ile sağlamaktadır (Kıraç, 2011).

2.1.3. *Klebsiella*'ların bakteriyosinleri

Bazı *Enterobacter*'ler bakteriyosin olarak adlandırılan protein yapıda maddeler üretir. Bu maddeler duyarlı bakterilerin yüzeylerinde ki özel reseptörlere bağlanarak ölmelerine sebep olurlar. Çoğunlukla türlere ve yakın suşlara karşı etkilidirler. Bakteriyosin oluşturan suşlar kendi bakteriyosinlerine karşı dirençlilik özelliği gösterirler. Suşlar ve tiplendirilmesi arasındaki farklılıkların anlaşılabilmesinde bakteriyosin özgünlüğü önemlidir (Yakar, 2006).

2.1.4. *Klebsiella*'ların hemolitik aktivitesi

Patojenlik ve hemolitik aktivite arasındaki ilişki net bir şekilde anlaşılabilmiş değildir. Araştırmacılardan bazıları hemolitik aktivitenin *Klebsiella*'ların patojenitesinde kayda değer bir role sahip olmadığını belirtmiş olsalar da çoğu araştırmacılar tarafından da hemolitik aktivite *Klebsiella*'lar için bir virülans faktörü şeklinde değerlendirilmektedir. Petri kaplarında hazırlanan kanlı jeloz besiyerinde bakterilerin kolonilerin etrafındaki eritrositlere etki etmesine bağlı üç tip hemoliz adlandırılmıştır. Bu 3 tipten ilki beta-hemoliz olarak adlandırılır. Beta hemolizi kanlı plakta *Klebsiella*'lar yaparlar (Yakar, 2006).

2.1.5. *Klebsiella*'da antibiyotik direnci ve geniş spektrumlu beta laktamaz

(GSBL) üretimi

Antimikrobiyallere karşı oldukça dirençli olan *Klebsiella*'ların bu dirençleri *E. coli*'ninkinden fazladır (Kocabaş, 2014).

Klebsiella'ların özellikle hastane suşlarında, en çok izole edilen bakteriler arasında bulunurlar ve birçoğunun tedavisi üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterdikleri için oldukça güçtür (Yakar, 2006).

Aynı zamanda gentamisin, amikasin hatta tobramisin gibi aminoglikozidler ile aminoglikozidleri modifiye eden enzimlere karşıda çok fazla dirençli oldukları görülmektedir. *K. pneumoniae* doğal olarak çoğu zaman ampiciline karşı dirençlidir. β -laktam grubu antibiyotiklerle kinolonlara ve karbapenemlere karşı direnç geliştirebilen *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında ciddi tedavi problemi yaşanabilmektedir. Bu suşların β -laktam grubu antibiyotikler ve kinolonlar dışında kalan diğer antibiyotiklere karşıda artan nispette direnç geliştirebilmeleri önemli sorunlara sebep olmakla beraber direnç mekanizmaları arasında en önemli yeri GSBL enzimleri oluşturmaktadır (Kocabaş, 2014).

Enterobacteriaceae ailesindeki çoğu bakteri GSBL üretmekte ve bunlardan en fazla beta laktamaz üreten türün *Klebsiella pneumoniae* olduğu belirlenmiştir (Yakar, 2006).

SHV-2 adı verilen ilk GSBL *K.pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır (Sağlam, 2012). Son zamanlarda üzerinde birçok çalışma yapılan *Klebsiella* türlerinden *K.pneumoniae* ile *K.oxytoca* türlerinin de geniş spektrumlu GSBL enzimleri ürettikleri saptanmıştır. Buda ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Yakar, 2006).

Amerika da beta laktamaz üreten *Klebsiella* izolatlarının % 5'inin, Ulusal Nozokomiyal Enfeksiyon Çalışma Sistemi'nde tespit edilen *K. Pneumoniae* olduğu belirlenmiştir (Jacoby 1996). Avrupa'da bu çeşit türlerin görülme oranıda yüksektir. İngiltere ve Fransa'da klinik *Klebsiella* izolatlarından beta laktamaz üretenlerin miktarı %14-16 aralığında olduğu rapor edilmiştir (Sirot 1995).

Hastanelerde ve özgül bölgelerde bu miktar % 25-40 aralığında çıkmaktadır (Burwen ve ark 1994). Bununla birlikte *K. pneumoniae* türleri içinde beta laktamaz üretim miktarının, Latin Amerika'da %52, Batı Pasifik'te %28 ve ABD'de %12 olduğu varsayılmaktadır (Kuş, 2015).

2.1.6. *Klebsiella* ve türlerinin neden olduğu sağlık problemleri

Sağlıklı fertlerin dışkıda ve solunum yolunda %5-10 oranında *K. Pneumoniae* olduğu tespit edilmiştir. Nadiren normal bireylerin orofarinkslerinde bulunmaktadır (taşıyıcılık oranı da %1-6) (Akman, 2008).

Florada sınırlı ölçüde *Klebsiella* suşu bulunmasına rağmen yatarak tedavi gören hastalarda kolonizasyon niceliklerinin hızla artış gösterdiği bilinmektedir.

Hastane infeksiyonlarının %8'inden *Klebsiella*'lar sorumlu tutulmaktadır. Yapılan araştırmalardan birinde hastanede yatarak tedavi alan kişilerdeki bütün primer bakteriyemilerin %14'ü ve üriner infeksiyonların %9'unda *Klebsiella*'lar izole edilmiştir (Akman, 2008).

Gastrointestinal sistem, nazofarenks ve ciltte ihtiva eden *K. pneumoniae* bakterileri bulundukları ortamda uygun şartların oluşması ya da yer değiştirerek farklı organ ve sistemlere yerleşmeleri durumunda birçok hastalığa sebep olabilirler. *K. pneumoniae* hem hastaneden kazanılan hem de toplum kökenli enfeksiyon etkenidir. Bununla beraber *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının birçoğu hastanede yatarak tedavi alan hastalarda ya da farklı birçok nedene bağlı debilizasyon hallerinde oluşur. *K. pneumoniae* türleri, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve sağlık ilişkileriyle alakalı enfeksiyonlara ilaveten intravasküler, yara yeri enfeksiyonu ya da başka sebeplerle uygulanmış olan safra yolu enfeksiyonlarına, cihaz uygulanmasına bağlı enfeksiyonlara, menejit ve peritonite de sebep olurlar. *E. coli*'den sonra *K. Pneumoniae* Gram negatif bakteriyemilerin ve idrar yolu enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Farklı nedenlere bağlı olarak oluşan idrar yolu enfeksiyonları ile *K. pneumoniae*'ya bağlı olarak oluşan idrar yolu enfeksiyonları klinik olarak birbirinden ayırt edilememektedir (Ölmez, 2016)

Önceden Friedlander pnömonisi olarak adlandırılan *Klebsiella*'ların yaptığı pnömoni bakteriyel pnömonilerin %2'sidir. Çoğunlukla 40 yaşından büyük kişilerde ve 2 yaşından küçük çocuklarda görülür (Baykan ve ark., 2004). Solunum yollarının savunma mekanizması sıkıntılı olan diabetes mellitus, kronik obstruktif, alkolizm ve akciğer rahatsızlığı gibi ağır hastalığı olan bireylerde görülmektedir. Tedavi edilmediğinde %60-80 arasında ölümle sonuçlanmaktadır.

K. pneumoniae Gram pozitiflerden 4-5 kat daha az oranda sepsise neden olmasına karşın, mortalite sıklığı 2 kat daha fazladır. Yapılan çalışmalarda Rekürrent bakteriyemi, relaps ve re-enfeksiyonda en yaygın türlerden biri olarak belirlenmiştir. *K. oxytoca* burun akıntısı ve beyin apselerinden izole edilmiştir. *K. rhinoscleromatis* üst solunum yolu infeksiyonları ile ilişkilidir. Rinoskleroma diye adlandırılan üst solunum yolu (farinks) ve burun mukozasının katıldığı granülamatöz bir hastalığa neden olmaktadır.



Resim 2.11. *Klebsiella rhinoscleromatis*'in neden olduğu klinik tablo. (Kadri, 1987)

K. ozanae burun mukozasının ilerleyici atrofisi ile kendini gösteren, bir çeşit kronik atrofik rinit olan ve ozena denen klinik tabloya yol açar. *K. planticola* insan kan, solunum yolları ve idrarından izole edilmiştir ve bunların patolojik karakterinin *K. pneumoniae*'yla benzer özellikte olduğu saptanmıştır. *K. terrigia* yaygın bir şekilde doğada bulunur fakat klinik örneklerden izolasyonu saptanmamıştır. *K. ornithinolitica* da insan solunum yolu sekresyonu, kan ve idrar gibi klinik örneklerden soyutlanmıştır. *K. granulomatis* seksüel olarak geçmektedir ve insan şimdiye kadar bilinen tek rezervuarıdır (Ölmez, 2016).

Bu hastalıklar dışında *Klebsiella*'lar otitis media, sinüzit, prostatit, peritonit, anjin, kolesistit, menenjit ve daha az oranda olmak üzere çeşitli organ hastalıkları, sepsis, karaciğer absesine sebep olabilir (Kocabaş, 2014).

2.1.7. Tedavi ve korunma

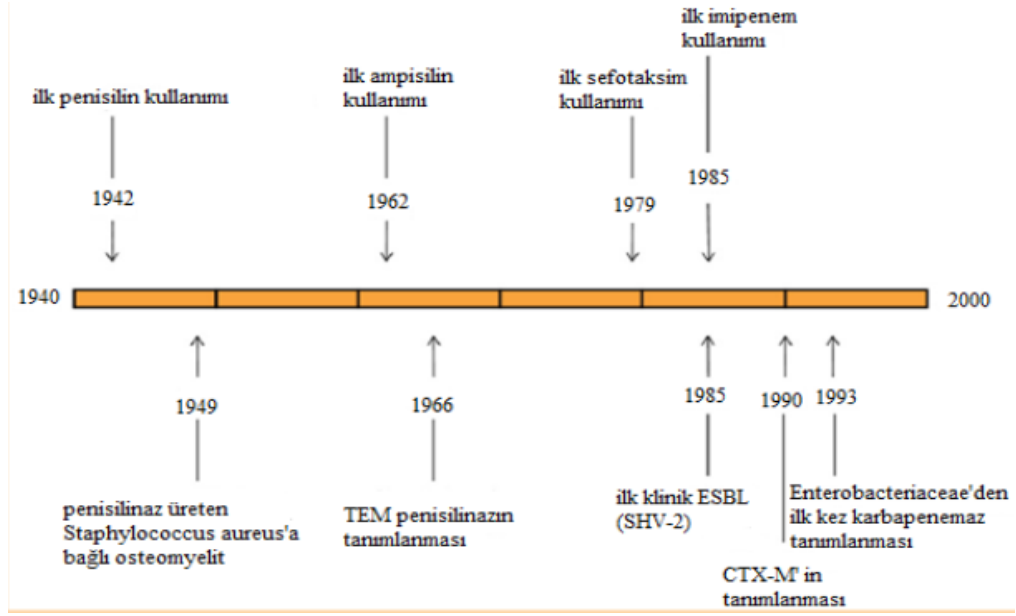
Klebsiella'ların üst solunum yollarında ve normal bağırsakta bulunması, ortam şartlarına karşı direnç göstermelerini ve kolay bir şekilde yayılmalarını sağlamaktadır. Korunmada ise genellikle hastane ortamında kesin aseptik şartlarda çalışma, ortamın dezenfeksiyonu, gereçlerin sterilizasyonu, çalışanların el temizliğine uymaları ve cerrahi kliniklerde, pansuman sırasında önlük ve maske kullanılması korunmak adına alınabilecek tedbirlerdendir (Kocabaş, 2014).

K. pneumoniae ampisiline ve karbenisiline doğal olarak dirençlidir. Diğer β -laktam antibiyotiklere de, özellikle salgıladığı β -laktamaz enzimi sebebiyle direnç göstermektedir. Bu enzimi salgılayan *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında aztreonam, ampisilin, piperasilin, 1, 2 ve 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin gibi antibiyotiklerin hiçbirisi etkili değildir. Bu nedenle bu enfeksiyonların tedavi edilmesinde diğer grup antibiyotiklerin duyarlılıklarına bakılarak veya β -laktam antibiyotik grubundan sadece karbapenemler kullanılmalıdır.

K. rhinoscleromatis suşları tetrasiklin, TMP/SMX, streptomisin'e duyarlıdır ve tedavi edilmesi 6-8 hafta kadar sürdürülmelidir. *K. ozaenae* antibiyotiklere karşı duyarlı olmaları sebebiyle kolayca tedavi edilebilmektedir. *K. ozaenae*, *K.pneumonia*'nın tersine karbenisilin ve ampisilin'e karşı duyarlıdır (Kocabaş, 2014).

2.2. Antibiyotiklere Karşı Direnç Gelişimine Genel Bakış

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ajanın üremeyi durdurucu ya da öldürücü etkisinden korunabilme kapasitesi direnç olarak tanımlanmaktadır (Ölmez, 2016).



Şekil 2.2. Bakterilerin antibiyotik direncinin tarihsel gelişimi (Rice, 2012)

Bakteriler antibiyotiklere karşı uzun ya da kısa vadede direnç kazanmaktadırlar. Antibiyotiklere karşı direnç kazanma gerek hasta gerekse de doktor için bazı problemleri beraberinde getirmektedir. Antibiyotiğe karşı dirençli olan bir bakteriyle infekte olan kişinin tedavi edilme süresi duyarlı bir bakteri ile infekte olmuş kişiden daha uzun olur ve hastanede yatma zamanını da uzatmaktadır. Dirençli olan bakterinin etken olduğu infeksiyonlara bağlı ölüm oranı, duyarlı olan bir bakterinin etken olduğu infeksiyondaki ölüm oranının iki katı fazladır. Bununla beraber antibiyotik direnci hastalarda daha toksik, daha geniş spektrumlu veya daha maliyetli antibiyotiklerin kullanımına neden olmaktadır (Akman, 2008).

Uygunsuz ve gereksiz antibiyotik tüketimi direncin yayılımına sebep olan etmenlerdir. Ama 1940'lı yıllarda yapılan araştırmalar antibiyotiklerin kullanılmadığı bazı adalarda toprak ve dışkı örneklerinden, streptomisin ve tetrasikline dirençli bakterilerin izole edildiğini göstermiştir. Bu durumda antibiyotik direncinin gelişiminin yalnızca yaygın antibiyotik tüketiminden kaynaklanmadığını, ayrıca mikroorganizmaların uygun olmayan koşullarda yaşamını devam ettirebilmesi için kendilerini savunma sürecinin bir parçası olduğu bildirilmektedir (Ürkmez, 2009). Bakteriler Yeni antibakteriyel ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla kaçınılmaz olarak, farklı birçok direnç mekanizması geliştirmişlerdir. Bakteriler antibiyotiklere rağmen doğal dirence sahip olabildikleri gibi ana kromozomal genlerde oluşan

mutasyon ya da kromozom dışı genetik materyal kazanılması (plazmid, transpozon vs) gibi yollarla sonradan da direnç geliştirebilmektedirler (Polat, 2014).

2.2.1. İntrinsik direnç (Doğal direnç)

İntrinsik Direnç yapısı nedeniyle bir organizmanın dirençli olması anlamındadır. Antimikrobik maddenin aktif olduğu hedef molekülün bulunmaması ve ilacın hedefe erişimini engelleyen doğal engeller bu türde direncin sorumluluğudur (Kıraç, 2011).

Örneğin dış membrandan ilacın geçememesinden dolayı, hemen hemen bütün Gram negatif bakteriler vankomisine dirençlidir. Rifampisin hidrofobik olduğu için dış zardan geçemeyeceği nedeniyle, Gram negatif bakterilerin bazılarında gözlemlenen rifampisin direnci de doğal dirençtir. Aynı şekilde hidrofobik bileşikler olan “MLS” grubu antibiyotiklerde (Streptogramin B ve Makrolid-Linkozomid) Gram negatif bakteri hücre çeperini geçemez ve bu nedenle doğal dirençlilik meydana gelir (Ölmez, 2016).

Bakterilerin *Mycoplasma* ve L formları gibi hücre çepersiz mikroorganizmalar, penisilin gibi hücre çeper sentezi inhibitörlerine karşı doğal dirençlidir (Sığırcı, 2010).

Klebsiella cinsi içerisinde yer alan mikroorganizmalar ele alındığında amoksisilin, ampicilin, tikarsilin ve karbenisilin antibiyotiklerine karşı doğal dirençli oldukları saptanmıştır (Ürkmez, 2009).

2.2.2. Çevre ve şartlara bağlı direnç

Antibakteriyel ajanın in vivo ve in vitro etkinliği arasındaki farklılığı ifade eden bir söylemdir. Laboratuvarda mikroorganizmaya etkili olarak değerlendirilen antibakteriyel bir ajan; dokudaki oksijen basıncı-pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi nedenlerle in vivo olarak etki göstermeyebilir. Örneğin birinci kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini geçemediklerinden dolayı, etken

mikroorganizmaya etkili bulunsalar dahi menejit tedavisinde kullanılamaz (Ölmez, 2016).

2.2.3. Sonradan edinilmiş (kazanılmış) direnç

Direnç çeşitleri arasında kazanılan direnç tipidir. Burada bakteriler için antimikrobik madde ilk temasta etkili olan ancak temas müddetinde ya da süregelen tedaviler esnasında antimikrobik maddeye karşı direnç gelişir. Antimikrobiklere karşı gelişen direnç esas olarak bu şekilde olmakta ve genetik değişim sonunda seleksiyonla dirençli kökenler meydana gelip yayılmaktadır (Polat, 2014).

Bu direnç tipi ekstrakromozomal(plazmid, tranpozon) veya kromozomal kökenli olabilmektedir (Ürkmez, 2009).

2.2.3.1. Kromozomal direnç

Kromozomal direnç, bakteri kromozomunda kendiliğinden (spontan) oluşan mutasyonlar sonucu meydana gelen direnç çeşididir. Bazı fiziksel ve kimyasal etkenler spontan mutasyon oluşumunu tetiklemekte ve bundan dolayı bakteri hücresinde yapısal değişimler oluşmaktadır. Bu yapısal değişimler hücrenin ilaca olan permeabilitesini düşürücü özellikte olabileceği gibi hücre içerisinde ilacın hedefinde de değişiklikler oluşturabilir. Aminoglikozid, Streptomisin, linkomisin, eritromisine karşı bu tipteki direnç gözlenmektedir (Polat, 2014).

Kromozomal mutasyonla oluşan direnç farklı türden bakterilere yayılmadığından ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişebilip üremesi kısıtlanabileceğinden ötürü plazmidle meydana gelen dirence göre daha az görülür (Polat, 2014).

2.2.3.2. Plazmidlere bağlı direnç

Kromozomdan bağımsız şekilde replike olan Plazmidler, sirküler yapıda ve çift sarmal içeren ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. Plazmidin replike olarak

kendini çoğaltabilmesi, konak içerisinde orijininin bulunması ve mikroorganizma içinde devamlılığını sürdürebilmesini kolaylaştıracak genlere sahip olmasıyla mümkün olabilir. Bu çeşit mikrobiyal hücrede devamlılığını sürdürmesini kolaylaştıran yapı R (rezistans) faktörleri olarak tanımlanmakta ve bir veya birkaç antimikrobiyal ilaca ve ağır metallere karşı direnç genlerini bulunduran plazmidler olarak bilinmektedir. plazmid genleri klinik açıdan ele alındığında, özellikle ilaçları parçalamaya yarayan enzimlerin üretiminden sorumludurlar. Mikroorganizmada özel olarak bulunan bir plazmidin tek bir kopyası olabileceği gibi değişik özellikler gösteren 1'den fazla plazmidin de aynı mikroorganizmada olması mümkün olup tek bir plazmidin bulunması zorunlu değildir (Ürkmez, 2009).

Plazmidler yatay olarak konjugasyon yoluyla aktarılabilir. Konjugasyon, iki bakteri hücrelerinin etkileşimi sonucunda genetik eleman aktarımı olup, türler arası plazmid aktarımının in vivo şartlarda da meydana gelmesi açısından önem taşımaktadır.

Ayrıca dirençlilik plazmidleri Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri türleri arasında da aktarılabilirler (Sığırcı, 2010).

Vücuttaki normal floranın plazmid transferine karşı bir koruma sağladığı belirtilmektedir. Normal bağırsak florasının genelini anaerop organizmaların meydana getirdiği ve anaerop şartlarda plazmid transferinin inhibe edildiği, bundan dolayı sağlıklı normal bağırsak florasının R-plazmidlerine karşı en iyi savunma yöntemi olduğu düşünülmektedir (Polat, 2014).

Direnç plazmidleri diğer duyarlı bakterilere transdüksiyon (direnç plazmidleri bakteriyofajlarla birleşir ve bakteriyofajlar bu direnç genlerini taşıyarak diğer bakterilere aktarır, örnek olarak β -laktamaz geninin hassas stafilokoklara aktarımı, salmonella'larda direnç aktarımı), transformasyon (diğer bakterilerin lizisiyle ortama dökülen plazmidler veya DNA kırıntıları duyarlı başka bakteriler tarafından alınır) ve konjugasyon (temasla oluşan sitoplazma köprüsü aracılığı ile R-plazmidleri dirençli bakteriden duyarlıya geçer) olaylarıyla geçerek direnç gen paketini aktarır ve böylece direncin yayılmasına neden olur. Plazmidlere bağlı direnç bulaşıcıdır ve genellikle antibiyotiği inaktive eden veya bakterinin geçirgenliğini değiştiren enzimler ile oluşmaktadır. Aminoglikozitler, sefalosporinler, kloramfenikol, makrolitler,

penisilinler, sulfonamidler, nitrofurantoin, fusidik aside karşı gelişen dirençten genellikle plazmidler sorumludur (Polat, 2014).

2.2.3.3. Tranpozonlara bağlı direnç

Transpozonlar, bakteri kromozomunun farklı bölgelerine yerleşebilen ya da kromozomdan plazmide, plazmidden plazmide, plazmidden DNA veya bakteriyofaja transfer edilebilen yapılardır. Kendi başlarına replike olamamaktadırlar. Bundan dolayı plazmid, bakteriyofaj ya da kromozom gibi bir replikon üstünde oluşum sağlayan DNA yapılarıdır. Direnç genlerini taşıyan ekstrakromozomal hareketli genetik oluşumlar, bakteriden bir başka bakteriye transformasyon, konjugasyon transdüksiyon ve transpozisyon gibi mekanizmalarla taşınırlar (Sığırcı, 2010). Kloramfenikol, ampisilin, tetrasiklinler, kanamisin ve trimetoprim karşı direnç gelişiminden sorumludur. Özellikle kısa vadede çoklu ilaç dirençli kökenlerin meydana gelip, yayılışında tranpozonların önemi büyüktür. R-plazmidleri ve tranpozonlar aracılığıyla; antimikrobik maddeyi parçalara ayıran enzim oluşturulması, hücre duvarının geçirgenliğinin hasar görmesi, ilacın hücreden atılması, ortamdan alınmasının düşmesi ve ilacın hücre içerisindeki etki yerine bağlanmasının azalması sonucunda direnç gelişmektedir (Polat, 2014).

2.3. Antibiyotiklere çoklu direnç (AÇD)

Uzun yıllardır enfeksiyonları önleyebilmek için mikroorganizmalara karşı birçok mücadele verilmiştir. Fakat bu konuda ne kadar çok başarı elde edilse de tam anlamıyla problem çözülmüş değildir. Çünkü ne zaman yeni bir antibiyotik geliştirilse, o antibiyotiğe karşı neredeyse aynı hızda direnç gelişmektedir. Tüm bu gelişmeler çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar kavramını ortaya çıkarmıştır. (Ertürk, 2010).

Bilinçsiz ve aşırı antibiyotik tüketimi, çoklu direnç gösteren suşların ortaya çıkmasına ve tedavinin zorlaşarak enfeksiyon yayılımına sebep olmaktadır. Dünyada ciddi bir problem olarak görülen çoklu antibiyotik direncinin sadece doğru tedavi

yöntemlerinin uygulanmasıyla en düşük düzeye indirilmesi mümkün olabilecektir (Ürkmez, 2009).

Çoklu direnç probleminin ortaya çıkmasıyla beraber, gelişen sağlık hizmetiyle alakalı enfeksiyonların maliyetinde, hızlarında, morbidite ve mortalitede yükselme görülmektedir (Ertürk, 2010).

Migroorganizmaların birçoğunda olduğu gibi *Klebsiella*'da da çok rastlanan plazmidler antibiyotik direncinden sorumlu olan direnç plazmidleridir (R-plazmidler). İlaç direnci R-plazmid üzerinde transpozon olarak adlandırılan gen paketlerinde bulunur. *Klebsiella*'lar R plazmidlerini kolayca kabul eden ve bu şekilde antibiyotiklere karşı çoklu dirençli hale gelebilen bakterilerdir (Ölmez, 2016).

2.3.1. Krumpermana göre çoklu antibiyotik direnç indeksi

Krumperman 1983 yılında çoklu antibiyotiklerin direnç oranlarını tanımlamak için bir yöntem önermiş ve antibiyotiklere duyarlılığı test edilen bir mikroorganizmanın direnç sayılarını test edilen antibiyotiklere oranlayarak bir indeks serisi oluşturmuş ve tüm izolatlar için Çoklu antibiyotik direnç (Multiple antibiotic resistance index: ÇAD: MAR) indeksi değerleri hesaplanmıştır (Krumperman, 1983).

ÇAD indeksi tek bir izolat için hesaplanırken $\text{ÇAD} = A/B$ formülünden yararlanılmıştır. A: İzolatların dirençli olduğu antibiyotik sayısını B ise, izolatların test edildiği toplam antibiyotik sayısını ifade etmektedir. Buna göre hiçbir antibiyotiğe direnç göstermeyen bir mikroorganizmanın indeksi ÇAD:0,00, bütün antibiyotiklere dirençli bir mikroorganizmanın indeksi ise ÇAD:1,00 olmaktadır.

Örneğin bir mikroorganizmanın duyarlılığı 10 antibiyotiğe karşı test edilmiş ve 5 antibiyotik dirençli bulunmuşsa bu mikroorganizmanın ÇAD'ı $5/10 = 0,50$ dir. ÇAD indeks değeri 0,2'den büyük olması çoklu direnç açısından yüksek risk içerdiğini göstermektedir. Eğer bu değer 0,2'ye eşit ya da 0,2'den küçükse de çoklu antibiyotik direnç riski içermemektedir (Krumperman, 1983).

2.3.2. Çoklu ilaç direnci kavramları

Çok ilaca dirençli organizmaları tanımlamak için kullanılan yaygın ilaca dirençli (YİD: XDR), çoklu ilaç dirençli (ÇİD: MDR) ve tüm ilaçlara karşı dirençli (TİD: PDR) terimlerini tanımlanmıştır. Bu da çoklu ilaç dirençli organizmalar için surveyans verilerinin uygun biçimde kıyaslanmasına engel olmaktadır. Ayrıca bu durum toplum sağlığını tehdit eden direnç artışındaki tehdit hakkında doğru bilgilere erişilmesine engel olmaktadır. Dolayısıyla dirençli bu organizmaları tanımlamak için doğru terminolojinin kullanılması, bu konu hakkındaki surveyans verilerinin doğru bir şekilde kıyaslanmasında ve global epidemiyolojik öneminin kavranmasında önemli bir adım olacaktır (Şahutoğlu, 2015)

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) girişimiyle bu konuda uzmanlar 2008 yılında Stockholm’de ilk defa bu tanımlamaları yapmak için toplandı. Bu grup, tanımlamaları yaparken özellikle epidemiyolojik önemi olan, direnç geliştiren *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* türleri, Enterobakteriler (*Salmonella* ve *Shigella* harici), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerinde durdular. Mikobakteriler, *S.pneumoniae*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi toplum kaynaklı bakteriler daha önce literatürde direnç paternleri hakkında farklı gruplarca tartışılmış olduklarından bu tanımlamalar içinde yer almadılar (Şahutoğlu, 2015).

Bir bakteri izolatu, test edildiğinde dirençli, orta derecede dirençli ve duyarlı değil olarak tanımlanıyorsa, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve the US Food and Drug Administration (FDA)’a göre o antimikrobiyal ajana duyarlı olmadığı konusunda ortak karar alındı (Şahutoğlu, 2015).

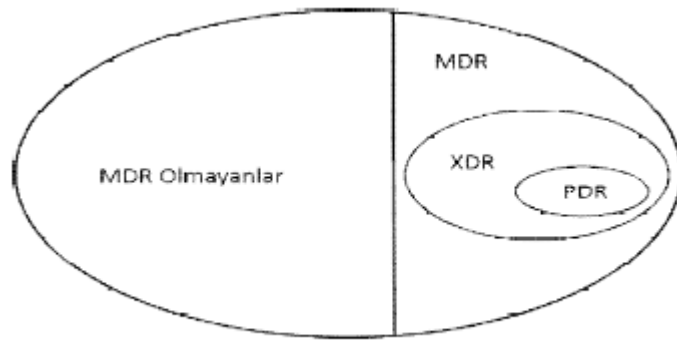
ÇİD: Birçok yazar ve otorite tarafından organizmaları ÇİD olarak tanımlamakta kullanılan metodlardan biri, in vitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, test edilen bakterinin birden çok antimikrobiyal ajana, sınıfa veya altsınıfa dirençli olmasıdır. Tanımlama çoğunlukla üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösteren gram pozitif veya negatif bakterileri belirlemekte kullanılır.

Bakterileri ÇİD olarak tanımlamakta kullanılan diğer bir metod ise anahtar bir antimikrobiyal ajana karşılık o bakterinin dirençli olmasıdır. Bakterilerden anahtar bir antimikrobiyal ajana dirençli olanlar, genelde başka antimikrobiyal sınıfa da dirençlidirler. Rezistansın epidemiyolojik önemini gösteren önemli bir faktörde anahtar antibiyotiğe karşılık dirençli bir bakteri için (örneğin metisilin rezistant S.aureus), o bakterinin direncini belirten düzenli bir sistem oluşturmaktır (Şahutoğlu, 2015).

YİD: Bütün antibiyotik grupları içinde en fazla iki antibiyotik sınıfına duyarlılığı olan bakterileri adlandırmakta kullanılır.

TİD: Yunanca’da “hepsi” anlamında “Pan” kelimesi kullanılmaktadır. Tüm antimikrobial ajanlara karşı direnç olduğunu tanımlamakta ise Pandrug-resistant kullanılır. Pandrug-resistant olarak adlandırmak için öncelikle kullanılabilen tüm ajanların test edilmesi, tümüne direnç saptandığının gösterilmesi ve ampirik tedavi için kullanılan tüm antibiyotik gruplarına karşı direncin tespit edilmesi gerekmektedir.

YİD olarak tanımlanan bir bakteriyel izolat aynı zamanda ÇİD’dir. Benzer şekilde TİD olarak tanımlanacak bir bakteriyel izolat YİD olmak durumundadır. Şekil 2.3. bu konuyla ilgili bilgi vermektedir (Şahutoğlu, 2015).



Şekil 2.3. ÇİD (MDR), YİD (XDR), TİD (PDR) ilişkisi

2012 yılında Magiorakos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoklu ilaç direnci kavramlarını kullanmışlardır. Araştırmacılar antibiyotikleri belirli gruplar altında sınıflandırmıştır ve grupta en az bir antibiyotik dirençli olduğu zaman o grubu dirençli olarak kabul etmişlerdir. Bu gruplara antibiyotik kategorileri demişlerdir. Geniş çaplı kabul görmüş bu tanımlara göre en az üç kategoriye dirençli organizmalara ÇİD mikroorganizma, en çok iki kategoriye duyarlılara YİD mikroorganizma, tüm kategorilere dirençlilere de TİD mikroorganizma olarak tanımlamışlardır (Şahutoğlu, 2015).

Magiorakosun antibiyotik kategorileri tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Magiorakosun antibiyotik kategorileri

Antimikrobiyal sınıf	Antimikrobiyal ilaç
Aminoglikozitler	Gentamisin
	Tobramisin
	Amikasin
	Netilmisin
Anti-MRSA Sefalosporinler	Ceftarolin (sadece <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> için)
Antipseudomonal Penisilinler + β -Laktamaz İnhibitörleri	Tikarsilin-klavulonik asit
	Piperasilin-tazobaktam
Karbapenemler	Ertapenem
	İmipenem
	Meropenem
	Doripenem
Genişlemiş spektrumlu olmayan sefalosporinler; 1. ve 2. kuşak sefalosporinler	Sefazolin
	Sefuroksim

Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Sefotaksim/Seftriakson
	Seftazidim
	Sefepim
Sefamisinler	Sefoksitin
	Sefotatan
Florokinolonlar	Siprofloksasin
Folat Redüktaz İnhibitörleri	Trimetoprim-Sulfometoksazol
Glisilsiklinler	Tigesiklin
Monobaktamlar	Aztreonam
Penisilinler	Ampisilin
Penisilinler + β -Laktamaz İnhibitörleri	Amoksisilin-klavulanik asit
	Ampisilin-sulbaktam
Fenikoller	Kloramfenikol
Fosfonik Asitler	Fosfomisin
Polimiksinler	Kolistin
Tetrasiklinler	Tetrasiklin
	Doksisiklin
	Minosiklin

2.4. Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler ve Türleri

Bakteri hücre çeperinin ana konstrüksiyonunu meydana getiren peptidoglikan, Nasetil-glukozamin (NAG) ve N-asetil-muramik asit (NAM) moleküllerinin ardışık olarak dizilmesi (transglikolizasyon) aracılığıyla oluşan uzun

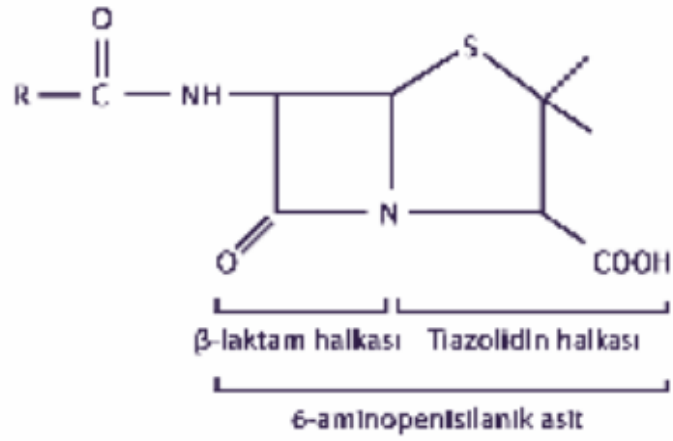
zincirlerin, NAM molekülleri aracılığı ile birbirlerine çapraz olarak bağlanmasıyla (transpeptidasyon) oluşur. Bakteri peptidoglikan katman yardımıyla hücre içindeki osmotik basınca dayanmaktadır (Çolak, 2011).

Antibiyotiklerden Beta-laktam grubu (penisilin, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri) olanlar günümüzde özellikle hastane infeksiyonlarının tedavi edilmesinde en çok faydalanılan antibakteriyel ajanlardır. Fakat bu şekilde tedavi bu gruba karşı gelişen direnci de yükseltmektedir (Özkul, 2007).

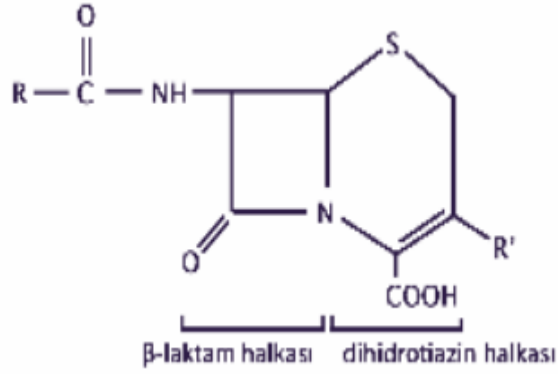
Beta-laktam grubu antibiyotikler hücre çeper sentezini engelleyen bakterisidal ajanlardır. Betalaktam antibiyotikler, bakteri hücre çeperinde transpeptidasyonu inhibe ederek peptidoglikan sentezini engeller. Bu antibiyotikler konstrüksiyonel benzerlikler sebebiyle transpeptidasyon sürecini sağlayan enzimlere bağlanırlar. Bu enzimler Penisilin Bağlayan Protein (PBP) olarak isimlendirilir. Bunun nedeni ise penisilin ve benzeri beta-laktamazlara olan ilgilerinden dolayıdır. Beta-laktam ajanlarının bağlanmasıyla PBP'ler ve böylece peptidoglikan sentezinin son aşaması olan transpeptidasyon engellenir. Bununla beraber antibiyotiğin tesiriyle bakteri hücrelerinde murein hidrolaz olarak adlandırılan otolitik enzimler de etkinleşerek peptidoglikanı parçalarlar. (Özkul, 2007) Sonuçta osmotik direnci kaybolan bakteri hücresi ölür. (Akman, 2008)

Farklı beta-laktam ajanların bakteri hücresi içerisinde bulunan çeşitli PBP'lere karşı afiniteleri birbirinden farklıdır (Özkul, 2007).

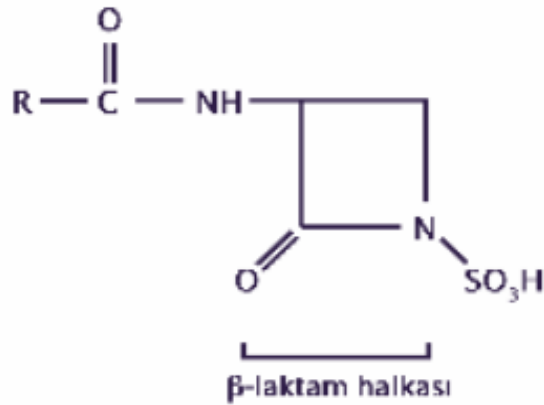
Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanabilir. Bunlar; Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler, Beta laktamaz inhibitörlü (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) beta-laktamlar (Fırat, 2005)



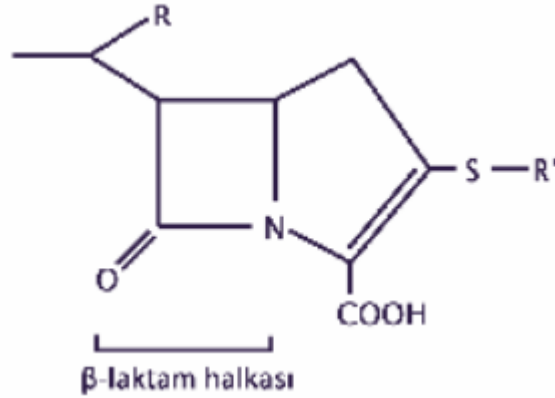
Şekil 2.4. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Penisilinler). (Rice ve ark., 2003)



Şekil 2.5. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Sefalosporinler). (Rice ve ark., 2003)



Şekil 2.6. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Monobaktamlar). (Rice ve ark., 2003)



Şekil 2.7. Beta-laktam ajanların kimyasal yapısı (Karbapenemler). (Rice ve ark., 2003)

2.4.1 Penisilinler

Penisilin temel yapısını, tiazolidin halkası ihtiva eden yan zincir ve çekirdek oluşturur. β-Dimetil sistein, Penisilin çekirdeği ve alaninden meydana gelmiştir. Antibakteriyel spektrumun büyük bir kısmını ve bir penisilin farmakolojik özelliklerini yan zincir oluşturur (Çolak, 1999). Penisilinler, hücre çeperinde PBP almaçlarına (reseptör) bağlanırlar ve transpeptidasyon aşamasını bloke ederek peptidoglikan sentezini engellerler. Penisilin tesiriyle bakteri hücrelerinde murein hidrolaz olarak adlandırılan otolitik enzimler etkinleşerek peptidoglikanı parçalarlar (Chambers, 2000).

Güçlü bakterisit etkiye sahip olan ve de çok düşük toksisiteli olmalarına karşın çokça etkili olan antibiyotiklerdir (Kamburoğlu, 2011).

Antibiyotiklerden Penisilin grubu olanların sınıflandırılması şu şekildedir:

2.4.1.1. Doğal penisilinler

Benzil penisilin (Penisilin G): Gram pozitif olan organizmalara, *Neisseria* ve birtakım anaeroba karşı aktif ve β-laktam üretmeyen

Fenoksimetil penisilin (Penisilin V): *Neisseria gonorrhoeae*'ye karşı daha az aktif olmanın yanı sıra Penisilin G ile aynı etki spektrumuna sahip

2.4.1.2. Yarı sentetik penisilinler

Penisilinaz dirençli penisilinler

Penisilin M: Penisilinaz üreten stafilokoklara karşı aktif (Metisilin, nafsilin, izaksazolil penisilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin, oksasilin.)

Genişlemiş spektrumlu penisilinler

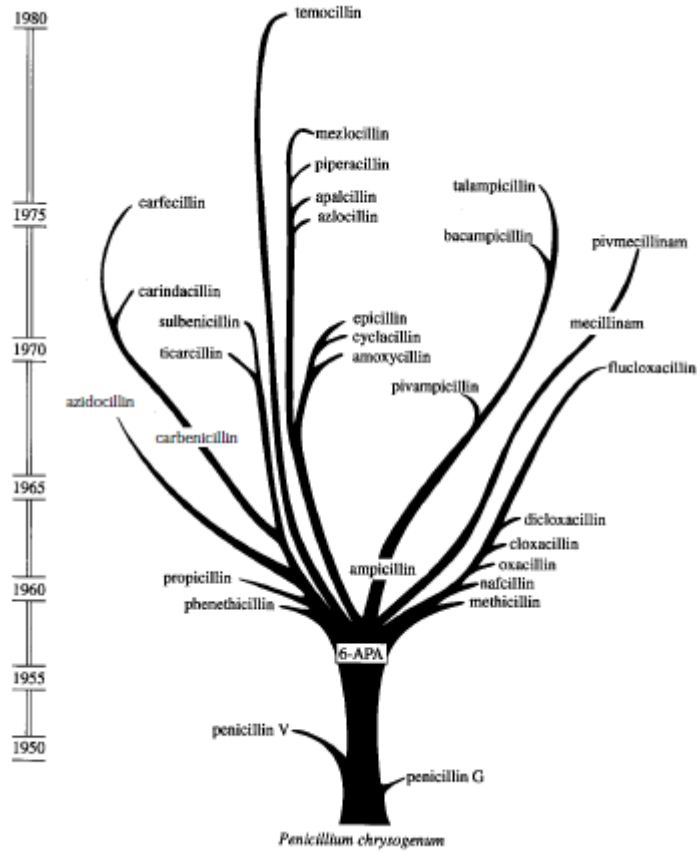
Aminopenisilinler (Penisilin A): *Salmonella*, *Shigella*'nın birçok suşuna ve *Proteus mirabilis* ile *Haemophilus influenzae*'ya karşı aktif olmanın yanı sıra streptokoklar, penisilin G ve meningokoklar üretmeyen pnömokolara karşı daha az aktif (ampisilin, episilin, pivampisilin, amoksisilin, siklasilin, bakampisilin)

Karboksipenisilinler (Penisilin C): Birçok *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'da β -laktamlar aracılığıyla hidrolize edilmiş aminopenisilinlerden daha kararlı (karbenisilin, tikarsilin)

Üreidopenisilinler (Penisilin U): Gram pozitif, enterikler ve *P. aeruginosa* 'ya karşı karboksipenisilinlerden daha fazla aktif (azlosilin, mezlosilin, piperasilin,)

2.4.1.3. Penisilin + β -laktam inhibitör kombinasyonu

β -laktam İnhibitörlerinin (BLI) Kombinasyonu: β -laktamaz üreten, *Staphylococcus* spp., bazı enterikler, *H. influenzae* ve *Bacterioides* spp. gibi organizmalara karşı ekstra etkinlik (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat) (Kocabaş, 2014).



Şekil 2.8. Doğal ve semisentetik penisilinler (Rolinson, 1998)

2.4.2. Sefalosporinler

Beta laktam halkası yanında penisilindeki beş üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde altı üyeli bir dihidrotiazin halkası içeren bileşiklerdir. Bu halkada fazladan bulunan karbon atomu nedeniyle üçüncü pozisyona yeni yan dalların eklenmesi yoluyla değişik türevler elde edilebilmiştir. Sefalosporinler de bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler (Derin, 2010).

Sefalosporinlere direnç beta-laktamaz yapımı, bakteri hücre duvar geçirgenliğinin azalması PBP'lerde modifikasyon olmak üzere başlıca 3 mekanizmayla gelişir. Sefalosporin direncine en sık yol açan mekanizma betalaktamaz yapımıdır. Sefalosporinlerin beta-laktamazlara karşı stabilitesi farklılık gösterir. Sefalosporinler Gram negatif bakteri hücre duvarından protein yapısında

porin adı verilen su dolu kanalları kullanarak geçer. Porinlerin sayısında veya çapında olan değişiklikler bakteriyel direnç ile sonuçlanır (Sağlam, 2012).

ACA çekirdeğine uygulanan değişiklikler aracılığıyla sefalosporinler dört farklı kuşağa ayrılır.

Tablo 2.3. Sefalosporinler

Birinci Kuşak	İkinci Kuşak	Üçüncü Kuşak	Dördüncü Kuşak
Sefalotin	Sefaklor	Sefatoksim	Sefepim
Sefapirin	Sefamandol	Sefiksim	Sefpirom
Sefazolin	Sefuroksim	Sefoperazon	
Sefaleksim	Sefonisid	Sefpodoksim	
Sefradin	Seforanid	Seftizoksim	
Sefadroksil	Sefprozil	Seftriakson	
Sefaloridin		Seftazidim	
	Sefamisinler:	Seftibuten	
	Sefoksitin		
	Sefotetan		
	Sefmetazol		

Birinci kuşak sefalosporinler: Birinci kuşak sefalosporinler enterokoklara ve metisiline dirençli olmayan stafilokoklara; *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella* türlerine ve *Bacteroides fragilis* hariç anaerob bakterilere etkindirler. Bu grupta bulunan sefalotin ve sefapirin artık kullanılmamaktadır. Sefaleksim, sefradin, sefadroksilin oral biyoyararlanımı yüksektir. Sefazolin sıklıkla cerrahi profilakside kullanılır (Balıkcı, 2007).

İkinci kuşak sefalosporinler: Bu gruptaki sefalosporinler birinci kuşağa ek olarak *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria* türlerine karşı etkilidirler. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oluşturan *E.coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilere karşı in vitro etkili ancak in vivo etkisizdirler. Sefuroksim toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde sıklıkla tercih edilir. Sefotetan gram negatif bakterilere karşı daha aktif iken sefoksitin ve sefmetazol *B.fragilis*'e daha etkindir (Balıkcı, 2010).

Üçüncü kuşak sefalosporinler: Gram negatif bakterilere 1.ve 2. kuşak sefalosporinlerden daha fazla etkilidir. Gram pozitif koklara ise 1. Kuşak sefalosporinlerden daha az etki etmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinler yüksek antimikrobiyal potensleri, geniş spektrumlu olmaları, düşük toksite göstermeleri ayrıca yüksek farmakokinetik etki göstermeleriyle ön plana çıkan antibiyotiklerdir. Merkezi sinir sistemine yüksek oranda geçmektedirler. Seftazidim, sefoperazon ve sefepim *Pseudomonas aeruginosa*'ya da etkilidir. Seftriakson *Neisseria gonorrhoeae*'ya bağlı olarak gelişen gonokok infeksiyonları ve *Salmonella* türlerine bağlı olarak oluşan tifoid ateşte de önerilen tedavilerde bulunmaktadır. Beyin omurilik sıvısına kolay geçtikleri için ve menenjit etkenlerinin tamamına etkili olduklarından dolayı akut bakteriyel menenjitlerin tedavisinde önemli faktörlerden bir tanesidir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin sakıncalı tarafı da bu gruptakilerden bir kısmının (seftazidim gibi) gram negatif basillerin ürettiği beta laktamazları indükleyerek beta laktam direnci oluşturmalarıdır (Çolak, 2011). GSBL için tespit edilen ciddi risk etkeni aşırı dozlarda üçüncü kuşak sefalosporin tüketimidir (Göker, 2007).

Dördüncü kuşak sefalosporinler: Hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerin PBP'lerine iyi afinite gösterdiklerinden en geniş spektrumlu sefalosporinlerdir. Gram negatif bakterilere karşı 3. kuşak sefalosporinler gibi; Gram pozitif bakterilere karşı da 1. Kuşak sefalosporinler gibi etkilidirler. Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokoklara karşı etkilidirler (Çolak, 2011). Sefepim plazmid geçişli çoğu β -laktamaz (TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi) sayesinde hidrolize karşı dirençlidir. *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus*, bazı *Staphylococcus* ve *P. aeruginosa*'ya

karşı etkilidir. β -laktamazlara direnci 3. kuşak sefalosporinlerden daha fazladır. Gram negatif bakterilerin dış membranından geçebilirler (Kocabaş, 2014).

2.4.3. Monobaktamlar

Klinik amaçlı olarak kullanılan tek monobaktam aztreonamdır. Aztreonamı *Chromobacterium violaceum* bakterisi salgılar. Yapısındaki beta laktam halkasına ekli başka halkanın bulunmaması onu diğer beta laktamlardan ayırmaktadır.

Monosiklik beta laktam halkasından oluşmaktadır. Gram pozitif bakterilerin PBP'sine bağlanamaz. Gram negatif bakterilerde PBP3'e bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder. *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Pseudomonas* türleri gibi birçok gram negatif çomaklara karşı etkilidir. Bunun nedeni birçok plazmidik ve kromozomal beta-laktamaz etkisine dirençli olmasıdır. Gram pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkisizdir. Aztreonam, paranteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. *K. pneumoniae*, *H. influenzae* gibi sık rastlanan gram negatif patojenlere karşı etkilidirler (Çolak, 2011).

Dar spektrumu olduğu için polimikrobiyal infeksiyonlarda yalnız başına tüketilmemelidir (Derin, 2010).

2.4.4. Karbapenemler

Karbapenemler tüm β -laktamlar içinde, çoğu Gram negatif, Gram pozitif aerobik ve anaerobik bakterilerin dahil olduğu en geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahiptirler. AmpC ve GSBL'ler dahil bir çok genişlemiş spektrumlu kromozomal ve plazmid aracılı β -laktamazların hidroliz stabiliteleri dolayısıyla diğer β -laktam antibiyotiklere göre daha az direnç gösterirler. Tablo 4'de Karbapenemlerin antibakteriyel etki spektrumlarına göre gruplandırılması gösterilmiştir (Kocabaş, 2014).

Tablo 2.4. Karbapenemlerin antibakteriyel etki spektrumuna göre gruplandırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Karbapenemler	Ertapenem Panipenem Tebipenem	İmipenem Meropenem Doripenem Biapenem	Tomopenem Razupenem

Grup 1: Karbapenemler nonfermentatif Gram negatif bakterilere tesiri sınırlı olan ve daha çok toplum asıllı enfeksiyonları tedavide tercih edilen antibiyotiklerdir.

Grup 2: Karbapenemler ise nonfermentatif Gram negatif bakterilere karşı daha fazla etkiye sahiptir ve nozokomiyal enfeksiyonları tedavide tercih edilen antibiyotiklerdir.

Grup 3: karbapenemler de yeni gelişmekte olan antibiyotiklerdir ve MRSA'ya karşı etkilidirler (Kocabaş, 2014).

Karbapenemler, geniş etki spektrumu, klinikte göstermiş olduğu etkinliği ve elverişli güvenliğiyle ağır enfeksiyonları tedavi etme başlangıcında en başta kullanılacak antibiyotikler arasında bulunmaktadır (Çolak, 2011).

2.4.5. Beta laktam ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonları

Bakterilerin beta laktam antibiyotiklere karşı yaygın olarak kullandıkları direnç mekanizması, bu antibiyotikleri inaktive eden beta laktamaz enzimlerinin üretimidir. Beta laktamazlar, sayılarının ve etki spektrumlarının git gide artmasından dolayı klinik tedavide giderek artan bir problem oluşturmuş ve bu enzimlerin inaktive edilmesi için de beta laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Beta laktamaz inhibitörleri, kimyasal yapılarında beta laktam halkası bulunduran, bu şekli itibariyle beta laktam antibiyotiklere çok benzeyen, fakat yalnız başlarına kullanıldıklarında antibakteriyel etkinlikleri bulunmayan ve ya çok az bulunan maddelerdir. Günümüzde klinik kullanımda olan üç beta laktamaz inhibitörü vardır. Bunlar klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır (Gülay, 2003).

Klinik olarak kullanılan üç tane beta laktamaz inhibitörü vardır. Bunlar: Ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulanik asit ve piperasilin+tazobaktam en sık kullanılan kombinasyonlardır (Çolak, 2011).

Klavulanik asit ve sulbaktam, stafilokokların plazmid kökenli beta laktamazlarına, *H.influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *P. vulgaris*, *P.mirabilis*, *E.coli*, *K.pneumoniae* gibi Gram negatif bakterilerin plazmid kaynaklı beta laktamazlarına ve *Bacteroides fragilis* başta olmak üzere hemen hemen tüm anaerop bakterilerin enzimlerine karşı etkilidir. Tazobaktam ise diğerlerine ek olarak *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* gibi bakterilere de etkili olabilmektedir (Gülay, 2003).

2.5. Beta Laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

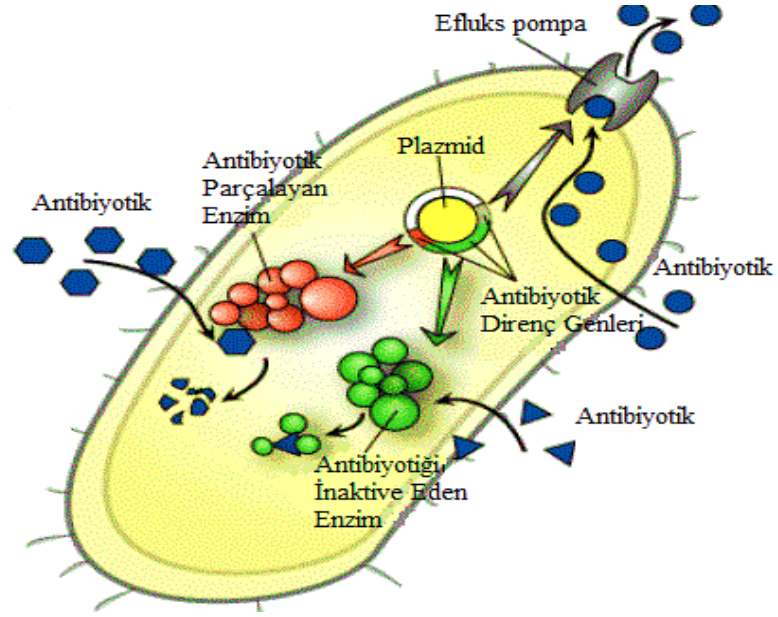
Beta laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanabilmek için Gram negatif bakterilerin dış membranındaki “porin” denen su dolu protein kanallarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunan beta-laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir.

Gram pozitif bakterilerde dış membran olmayıp sitoplazmik membranın üzerinde kalın bir peptidoglikan katmanı bulunur. Beta-laktamazlar bu katmana yapışık ya da bakteri hücresi etrafında dağınık olarak bulunurlar (Akman, 2008).

Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı yapısı basittir ve beta-laktamazları hücre dışına salgılandığından ilaç inaktivasyonu için gereken enzim miktarı fazladır. Gram negatiflerde periplazmik alanda az miktarda enzim bile antibiyotiklerin sitoplazmik membrandaki PBP'lere ulaşmadan etkisiz hale getirilmesinde yeterli olur (Göker, 2007).

2.6. Beta Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Beta-laktam ajanlara karşı direnç geliştirmek için bakteriler arasında 4 temel yol vardır.



Şekil 2.9. Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları (Kocabaş, 2014).

2.6.1. Antibiyotikleri inaktive eden enzim sentezi

Bakterilerin beta laktam antibiyotikleri parçalayan beta laktamaz enzimleri sentezlemeleri bu grup antibiyotiklere karşı meydana gelen dirençte en çok karşılaşılan sistemdir.

Bakterilerin meydana getirdiği beta laktamazlar beta laktam antibiyotiklerdeki beta laktam halkasını hidrolize ederek etkili olur (Çolak, 2011).

2.6.2. Hedef moleküllerde değişiklik

Bakteri hücre çeperindeki sentezde görev alan PBP proteinlerindeki farklılık sonucu beta laktam antibiyotiklerinin PBP'lere bağlanamaması sonucunda oluşur. Bu proteindeki mutasyonel değişim, aşırı sentez gibi sistemlerle direnç gelişebilmektedir. *E. coli*'deki PBP3 sentezlenmesi bu çeşit dirence örnek gösterilebilir (Çolak, 2011).

2.6.3. Antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi (geçirgenlik azalması)

Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotikler dış membranda bulunan porin olarak adlandırılan kanallardan geçmeleri gerekir. Bu kanallar gram negatiflerde büyük OmF (outer membrane protein), küçük OmC isimli kanallarından oluşur. Antibiyotikler bu kanallar aracılığıyla PBP'lere ulaşmaktadır. Bakteriler hücre çeperindeki porin kanallarını azaltarak ya da yapılarında değişiklik oluşturarak hücre içine giren antibiyotik miktarını düşürürler veya tamamen engellerler (Çolak, 2011).

2.6.4. Hücreye giren antibiyotiğin dışarı pompalanması

Antibiyotiklerin aktif pompa sistemi sayesinde hücre dışına atılması ve birikmesinin engellenmesidir. Örneğin E. coli suşlarında mutasyon oluşumu sonucunda beta laktam, tetrasiklin, kloromfenikol ve kinolon vb. antibiyotiklere dirençli hale gelmektedir. Pompa mekanizmalarından Gram negatif bakterilerde yaygın olanı RND (resistance-nodulation-division)'dir (Ertürk, 2010).

2.7. Beta Laktamazlar

Beta laktamazlar, penisilin, sefalosporin ve diğer beta laktam gibi antibiyotikleri hidrolize eden ve bu antibiyotiklere karşı direnç gelişimine sebep olan enzimlerdir. Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklik amid bağını, parçalayarak bu antibiyotikleri inaktive eden enzimlerdir. Yapısal olarak beta laktamazlar, PBP'lere benzerler. Beta laktam halkasındaki karbonil grubu ile bir ester köprüsü oluşturup siklik amid bağını bozar ve bir açıl-enzim türevi oluştururlar. Bu bir enzim-penisilloil ya da enzim-sefalosporil molekülüdür. üç grup protein reaksiyonu gerçekleştirir. Bunlar, düşük molekül ağırlıklı PBP'ler (D-D karboksi peptidazlar), yüksek molekül ağırlıklı PBP'ler (transpeptidazlar) ve beta laktamazlardır. Beta laktamazların çoğunluğu ve PBP'lerin tümü, aktif bölgelerinde bir serin aminoasidi bulunan ve bundan dolayı serin peptidazlar adıyla bir enzim üst ailesinde bulunurlar. Bu enzimlerin beta laktam antibiyotiklere bağlanması

aşamasında, ilk olarak bir açıl-enzim türevi oluşmaktadır. Daha sonraki aşamada, bir deaçilasyon işlemiyle, enzim açıl molekülünden ayrılarak rejenere olur. Bu deaçilasyon aşamasının hızı, beta laktamazlar ile PBP'ler arasındaki nüansı oluşturur.

Beta laktamazlar, açıl türevinden kısa zamanda ayrılırken, PBP'lerde ise bu aşama gerçekleşmez ve antibiyotiğin yerine enzimin inaktivasyonu ile sona erer (Gülay, 2003).

Beta-laktamazlar başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere Gram-negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizmadır. Bu enzimlerin genetik yapısı kromozomlar, plazmidler veya transpozonlardır. Bu enzimler Gram-negatiflerde periplazmik aralıkta bulunduklarından dolayı beta laktamazlara bağlı dirençte sıklıkla ilaç geçirgenliğiyle alakalı mekanizmalar rol almaktadır. Hücre çeperinin dış yüzeyindeki deliklerden geçen antibiyotiği etkisiz hale getirerek, stoplazma zarında bulunan PBP'ler ile birleşmesini engeller. Gram pozitif bakterilerde ise direkt olarak dış ortama salınmaktadır.

Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler son günlerde sayısı yaklaşık olarak 1000 olan değişik beta-laktamazın bir ya da birden fazlası aracılığıyla engellenebilir. Beta-laktamaz enzimlerinin bir takım özelliklerine göre farklı gruplandırmalar yapılmıştır. Bush beta laktamazları biyokimyasal (substrat profili) özelliklerine, Ambler, aminoasit ve nükleotit dizilerine (Moleküler Sınıflama), Sykes ve Richmond, izoelektrik noktalarına göre ayrılmışlardır. A, B, C ve D olmak üzere 4 çeşit beta-laktamaz enzimi vardır (Sağlam, 2012).

Günümüzde gram-negatif bakterilerde klinik açıdan ciddi problem oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz bulunmaktadır: GSBL (Ambler sınıf A ve D), Kromozomal indüklenen enzimler (Ambler sınıf C), Karbapenemazlar (Şahutoğlu, 2015).

2.7.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve türleri

Geçtiğimiz 20 yılda beta-laktamazların hidrolitik aktivitesine dayanıklı olan birçok yeni beta-laktam antibiyotiğin geliştirilmesine rağmen, bu antibiyotiklerin sıklıkla kullanımının neden olduğu seleksiyon baskısı, yeni beta-laktamazların ortaya

ıkmasına sebep olmuştur. Bu enzimler genellikle TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi beta-laktamazlardan 1-4 aminoasit farklılığıyla köken alan, plazmid kaynaklı enzimlerdir. Geniş bir etki spektrumu bulundurmaları ve de özellikle oksasefem (moksalatam) ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) hariç bütün sefalosporinlere karşı direnç oluşturmalarından dolayı bu enzimler GSBL olarak adlandırılmıştır. Bu enzimlerin yapımı plazmid aracılığı ile kontrol edilmekte ve çoğunlukla aminoglikozitleri değıştiren enzimleri kodlayan direnç genleriyle bir birleşim halinde bulunmaktadır. GSBL üretimiyle Kinolon direnci arasında da kuvvetli bir bağ olduğu gösterilmiştir.

GSBL'ler penisilinler ve sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiimino-aminotiazolil sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz etmektedir; klavulanik aside duyarlıdırlar ancak pipersalin-tazobaktam gibi beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlerine karşı gittikçe artan direnç bildirilmektedir (Ölmez, 2016).

Günümüze kadar tanımlanan GSBL'lerin sayısı 200'den fazladır. Şimdiye kadar 500-600 kadar beta laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Bu enzimlerin ise yaklaşık 200-300 tanesi GSBL'lerdir (Sağlam, 2012).

GSBL'ler özellikle *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarında yaygındır. GSBL yapan diğerk bakteriler *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morgenella*, *Proteus*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* olarak tanımlanmıştır (Ölmez, 2016).

Son günlerde enzimler üzerine yapılan çalışmalarda *Klebsiella* türlerinden *K.oxytoca* ile *K.pneumoniae* türlerinin de geniş spektrumlu beta laktamaz enzimleri ürettikleri bulunmuştur. Buda ciddi bir sorun teşkil etmektedir.

GSBL pozitif *Klebsiella* türlerinin yaygın olma sebepleri GSBL kodlayan genlerin büyük bir kısmının plazmidler ile yayılması ve bu mikroorganizmanın cilt ve yüzeylerde diğerk enterik bakterilerden daha uzun süre canlılığını korumalarıdır. Bununla beraber üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL pozitif *Klebsiella* türlerinin kolanize olması ve enfeksiyon oluşturmada çok ciddi bir tehlike faktörüdür (Ölmez, 2016).

Klebsiella spp. kapsülleri olmasından dolayı kuruluğak karşı dirençlidir, deri ve eşyalar üzerinde uzun süre kalarak çapraz enfeksiyonlara sebep olabilirler. Bu

bakteriler arasında farklı yollarla ya da GSBL kodlayan plazmidler tarafından farklı suşlar arasında direnç genleri transfer edilerek yayılabilir (Vural, 2005).

TEM-dışı ve SHV-dışı GSBL'ler; CTX-M, K1, GES-1, PER-1, PER-2, VEB-1, BES-1, IBI-1, IBI-2 ve OXA tipidir. Bu yeni enzimler sefamisinler ve tüm sefalosporinlere etkilidir. TEM-dışı ve SHV-dışı GSBL'ler arasında CTX-M beta-laktamazları en sık olanıdır (Ölmez, 2016).

GSBL'lerin büyük çoğunluğu aktif bölgesinde bir serin molekülü içerir ve Ambler'in moleküler sınıflamasına göre A sınıfında bulunur (Vural, 2005).

1982 yılında GSBL'ler ilk olarak *K. pneumoniae*'da tanımlanmıştır. Türkiye'de ise ilk kez 1992 yılında GSBL'ler *Klebsiella* spp.'de tanımlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çok merkezli araştırmalar GSBL'nin oranlarının merkezlere göre değişkenlik gösterdiğini, *E. coli*'de %0-27, *Klebsiella* spp.'de ise %33-86 olduğunu göstermiştir.

İnokulum etkilerinin olması, standart inokulum kullanılan in vitro test sonuçlarına bakılmadan seftazidime dirençli olan tüm *K. pneumoniae* suşlarının sefamisinler haricinde bütün sefalosporinlere dirençli olarak kabul edilmesi uygulamasına yol açmıştır (Ölmez, 2016)

TEM grubu

TEM-1 gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzimdir ve ampisiline dirençli *E.coli*'lerin %90'ında dirençten bu sorumludur. Plazmid kökenli olması ile bilinen en eski enzimdir. TEM-1 ve onun kimyasal benzeri TEM-2 enzimleri dar spektrumlu enzimlerdir; penisilin ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize edebilir ancak oksiimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur.

TEM grubu beta laktamazlar, *E.coli* ve *K. pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri* ve *Salmonella* spp. gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır. Bu enzim daha nadir olarak *Capnocytophaga ochracea* ve *P. aureginosa* 'da bulunmaktadır (Vural, 2005).

SHV grubu

SHV grubu enzimlerin öncüsü olan SHV-1 enzimi en sık *K. Pneumoniae*'da bulunmaktadır ve bu türde plazmid kökenli ampisilin direncinin %20' sine neden olmaktadır. SHV kökenli GSBL'lerin sayısı TEM kökenli olanlara kıyasla daha az olup, günümüzde sayıları yaklaşık 50 civarındadır.

SHV grubu enzimler *K. pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aureginosa*'da bildirilmiştir. Bu enzimlerden sadece bir tanesi (SHV-10) 'inhibitör dirençli' özellik göstermektedir (Vural, 2005).

CTX-M grubu

Son yıllarda GSBL'lerin arasına yeni bir grup katılmıştır. CTX-M olarak tanımlanan bu grup beta laktamazlar substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir. Seftazidimi bir miktar hidroliz etmekle birlikte klinikte dirence yol açacak kadar önemli değildir. Bu enzimlerin önemli bir özelliği de bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulonik asit ve sulbaktama göre fazla olmasıdır (Vural, 2005).

OXA grubu

OXA grubu enzimler Ambler grup D' de yer alan ve daha çok *P. aureginosa*'da bulunan GSBL' lerdir. Oksasiline yüksek afinite göstermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. Bu enzimlerin OXA-1' den OXA-10' a kadar olanları dar spektrumlu enzimleridir. TEM ve SHV türevlerinde olduğu gibi aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiminosefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (Vural, 2005).

GSBL pozitifliğine neden olan suşların tespitinde çift disk sinerji testi, E test, üç boyutlu test ve otomatize sistemler kullanılmaktadır (Turan, 2012).

2.7.1.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların klinik önemi ve tedavi yaklaşımları

Çeşitli kontrollü çalışmalar, GSBL üretimine ilişkin birbirinden bağımsız bazı risk faktörlerinin olduğunu göstermiştir. En sık belirlenmiş olan risk faktörleri, uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma veya daha önceden de hastanede kalma ve uzun süreli geniş spektrumlu sefalosporin kullanımıdır. Birçok

çalışmada daha önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya aminoglikozid kullanımının GSBL üreten suşla kolonizasyon ve enfeksiyon için yaklaşık 18 kat risk taşıdığı gösterilmiştir. Transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlar GSBL için risk altındadır. Sık tanımlanan diğer risk faktörleri entübasyon ve mekanik ventilasyon, santral venöz, arteriyel veya üriner katater bulunması, acil intraabdominal cerrahi ya da ve kalp yetmezliğidir (Şahin, 2016).

GSBL üreten bakteriler, bazı hastanelerde ciddi salgınlara yol açarken, bazen de sporadik enfeksiyonlardan soyutlanmaktadır. Yoğun beta-laktam kullanılan hastanelerde, antibiyotik baskısı sonucu ortamda dominant hale gelen bu suşların aşırı kolonizasyonu ve daha sonra çeşitli enfeksiyonlar izlemektedir. Deride uzun süre canlılığını koruyabilen *K. pneumoniae* gibi patojenler, antibiyotik kullanımı veya uzun süreli hospitalizasyon sonucu GSBL enzimlerini kazanmakta veya dirençli suşlar seçici etki sonucu kolonize olmaktadır. Daha sonra invaziv bir girişimle veya farklı yollardan derin dokulara ilerleyerek enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hemen hemen tüm sistem enfeksiyonlarına neden olabilen GSBL suşları en sık üriner sistem sonra da, solunum sistemi, yara ve kan enfeksiyonlarından soyutlanmaktadır (Riaz ve ark., 2011).

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar birçok yönden, GSBL (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaştırılmıştır. GSBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların diğer enfeksiyonlara göre hastanın hastanede yatış süresini uzattığı, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara neden olduğu ve morbidite oranlarının yükselmesine neden olduğu saptanmıştır (Fırat, 2005).

GSBL direncinin bakteriler arasında transfer edilmesini sağlayan plazmidler çoklu ilaç direnci taşımaktadır. GSBL'leri kodlayan genleri taşıyan tetrasiklinler, sülfonamidler, plazmidler aminoglikozidler, kloromfenikol ve sülfometaksazol'e karşıda direnç genleri içermektedirler. Bütün bu problemler klinik görevlilerinin tedavi yöntemlerini sınırlamaktadır (Özdemir, 2014)

Kısıtlayıcı bir diğer faktör ise mikroorganizmaların GSBL ile birlikte farklı direnç mekanizmalarına da sahip olmasıdır (Akman, 2008).

Üçüncü kusak sefalosporinler (seftazidim, sefotaksim, seftirakson), Dördüncü kusak sefalosporinler (Sefepim), Sefamisinler (Sefoksitin ve sefotetan) ve Kinolonlar GSBL pozitif mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda kullanılması sırasında direnç gelişebileceğinden tedavi başarısızlığı görülebilir. Bu nedenle bu antibiyotiklerin kullanılması önerilmemektedir (Özdemir, 2014)

Kinolonlar İn-vitro duyarlı bulunması halinde GSBL üreten mikroorganizmaların yaptığı üriner sistem enfeksiyonlarında kinolonlar kullanılabilir. Bakteriyemi ve nozokomiyal pnömonide de karbapenemlerin kullanılamayacağı durumlarda tercih edilebilirler (Koçulu, 2010).

Plazmidler aracılığıyla kinolonlara karşı direnç gelişimi giderek artmaktadır. *Klebsiella*'larda porin kaybı kinolonlara karşı direnç gelişiminden sorumlu tutulan mekanizmadır. Özellikle geniş spektrumlu beta laktamlar ve kinolonların yoğun bir şekilde kullanılması direnç gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Oltulu, 2014).

Beta laktam / beta laktamaz inhibitörleri GSBL'ler genellikle, klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam ile inhibe olurlar. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerinin GSBL pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ciddi sistemik enfeksiyonlarda beta laktam/beta laktamaz inhibitor kombinasyonlarının aminoglikozidlerle birlikte kullanılması tedavi başarısını arttırabilir (Akman, 2008).

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem) GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek antibiyotiklerdir. Hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisid etki göstermektedir. Tedavide tek başına kullanılabilirler. Karbapenemlerin bu alandaki etkinliğini gösteren çok sayıda klinik çalışma mevcuttur. Ancak antibiyotik seçimi yapılırken, karbapenemlerin yoğun kullanımı sonucu fermentasyon yapmayan Gram negatif basillerle ortaya çıkan karbapenem dirençli enfeksiyonların ve *K. Pneumoniae*'da porin defekti sonucu ortaya çıkan karbapenem direncini göz ardı edilmemesi gereklidir (Metan, 2004).

Özellikle imipenem GSBL(+) *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda oldukça etkilidir. Çok merkezli olarak 85 hasta ile yapılan bir çalışmada *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi gelişen hastalarda erken

dönemde karbapenem kullanımının mortaliteyi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda da karbapenemlerin Gram (-)’lere karşı en etkili antibiyotikler olduğunu ortaya konmuştur (Çetin, 2014).

Bununla birlikte, imipeneme direnç gösteren GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşları plazmid kaynaklı AmpC türü β - laktamaza sahip oldukları bilinmektedir. Üstelik çoklu direnç gösteren *Klebsiella* türlerinin ortaya çıkması, ne yazık ki GSBL’leri kodlayan plazmidlerin oldukça yüksek stabilitesini de beraberinde getirmiştir. Seftazidim ve diğer geniş spektrumlu sefalosporinlerin kesilmesinden sonraki yıllarda bile, GSBL üreten *Klebsiella* türleri tarafından kolonize hastalar gözlemlenmiştir (Kuş, 2015).

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli prospektif bir çalışmada, GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* ile gelişen bakteriyemilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve bakteriyeminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde uygulanan karbapenemin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı bulunmuştur. Diğer retrospektif bir araştırmada ise GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakteriyemilerinde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin ve karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Buna karşın amprik tedaviye uygun antibiyotik ile başlanmasa bile duyarlılık test sonuçlarına göre uygun antibiyotiğe geçildiğinde mortalitede bir fark olmadığı gözlenmiştir (Aladağ, 2016).

GSBL üreten bakterilerin oluşturduğu infeksiyonları sınırlandırma çalışmaları aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

Sürveyans programlarının uygulanması

Sürveyans terimi infeksiyonların ve antibiyotik direncinin izlenmesi anlamında kullanılmaktadır. Sürveyans programları antimikrobiyal duyarlılık oranlarını, çeşitli mikroorganizma topluluklarında direncin artısını, aktarılmasını ve direnç genlerinin ekspresyonunu gözlemek için uygulanırlar.

Sorunun kontrol edilebilmesi için sağlık kurumları kendi kapasitelerinin izin verdiği ölçüde teknik alt yapı oluşturmak zorundadır. Sağlık kurumları kendilerine en uygun GSBL saptama yöntemini uygulamalıdır (Akman, 2008).

Antibiyotik kullanımının kontrolü

Uygun olmayan dozlarda ve kısa süreli ya da aralıklı antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların artmasına neden olmaktadır. Dirençli mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların mortalitesi yüksektir ve hastanede yatış süresini uzatarak tedavi maliyetinin de yükselmesine yol açarlar. Hastaneye yatırılan olguların yaklaşık üçte birinde antibiyotik kullanılmakta ve bu antibiyotik kullanım oranı yoğun bakımlarda iki katına çıkmaktadır. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin özellikle seftazidimin yaygın kullanımı dirençli suşların seleksiyonuna ve GSBL yayılımına neden olmaktadır. Seftazidim kullanımının kısıtlandığı durumlarda tazobaktam/piperasilin ve GSBL üreten mikroorganizmalarda ilk seçenek olan karbapenemlere karşı direnç oranlarını arttırabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanım politikaları değiştirilmeden önce iyice düşünülmeli ve etkileri dikkatlice hesaplanmalıdır (Akman, 2008).

Dirençli suşların hastalara taşınmasının engellenmesi

Hastaya ait tıbbi kayıtlara ve yatak başı kartlarına GSBL uyarısı eklenmelidir. Hastaların, hastane personelinin ve ziyaretçilerin, korunma önlemleri ve uygulamaları konusunda eğitilmeleri gerekmektedir. GSBL üreten suşlarla infekte hastalarla mümkünse diğer hastalarla ilgilenildikten sonra ilgilenilmelidir. Hastayla temastan önce sonra eller dezenfektan ile yıkanmalıdır.

Hastaya dokunurken veya ilgilenirken koruyucu önlük ve eldiven kullanılmalıdır. İmha edilmeden önce tüm klinik materyal ayrı bir bölmede muhafaza edilmelidir. Eller yıkanmadan, koruyucu giysiler değiştirilmeden hastadan hastaya geçiş yapılmamalıdır. Eğer mümkünse GSBL üreten mikroorganizmalarla infekte ve kolonize hastalar için ayrı tıbbi cihazlar kullanılmalıdır veya diğer hastalar için kullanmadan önce dezenfekte edilmelidir. Mümkün olduğunca hasta nakilleri ve hareketleri önlenilmelidir. Nakil gerekliyse hastayı kabul edecek bölüm çapraz kontaminasyonu en aza indirmek amacıyla gerekli önlemleri almaları için uyarılmalıdır. Eğer mümkünse hastayı bir an önce taburcu edilmelidir. Eğer şartlar uygunsa hasta tek kişilik odaya yerleştirilmelidir ya da aynı mikroorganizma ile meydana gelen aktif infeksiyonlu hastaları aynı odaya yerleştirilmelidir (Akman, 2008).

2.7.2. Kromozomal indüklenen enzimler

En tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nın AmpC türü enzimidir. Bu enzimi kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak; tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Bu enzim genetik olarak kontrollü venormalde az olarak sentezlenir. Ancak gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına ve fazla sentezlenmesine neden olur ve bu durumda bakteriyi yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale getirir. Yani izole edilen *E. cloacae* izolatu duyarlı bulunsada dahi, tedavi esnasında kontrol bölgelerinde gelişebilecek spontan mutasyonlarla dirençli hale gelebileceği için, karbapenemler hariç tüm beta-laktamlar bu bakterinin ağır enfeksiyonlarında güvenle kullanılamaz (Şahutoğlu, 2015).

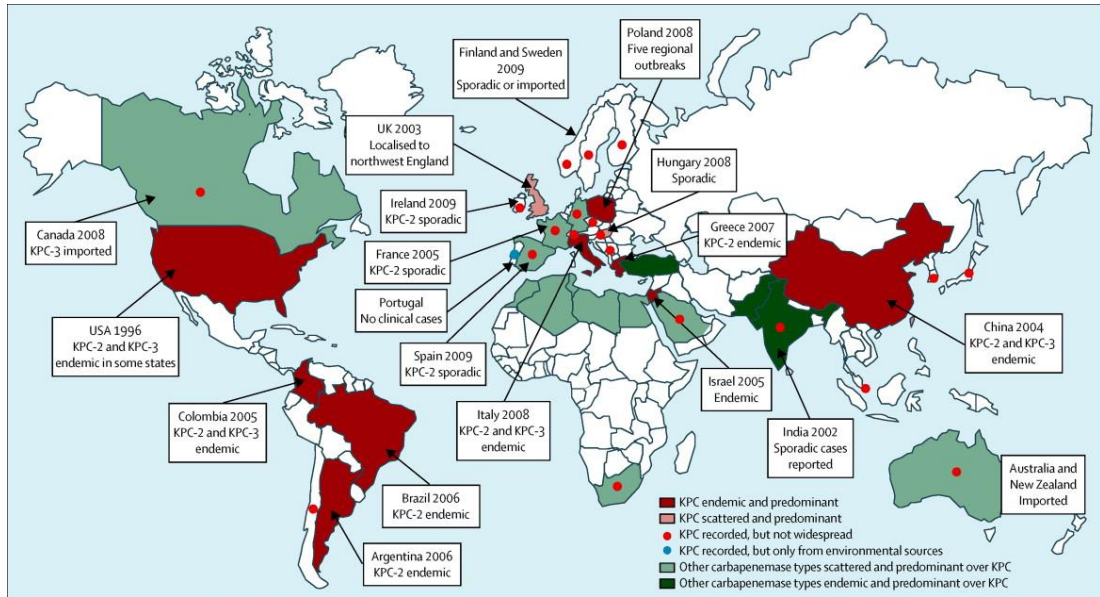
2.7.3. Karbapenemazlar

Karbapenamazlar; penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden β -laktamazlardır. GSBL'lerin tüm dünyada artan prevalansı karbapenem direncini arttırmış ve karbapenem direnci gelişimine zemin hazırlamıştır. *Enterobacteraceae* üyelerinde karbapenem direnci, yüksek düzey AmpC veya GSBL yapımı ve porin kaybı gibi birleşik mekanizmalarla görülebildiği gibi, günümüzdeki esas sorun karbapenamaz yapımıdır. *Enterobacteraceae* üyelerinde A, B, D sınıfı karbapenamazlar görülebilmektedir. Bunlar arasında en ünlüleri A sınıfından KPC, B sınıfından metallo-enzim NDM ve ülkemiz içinde D sınıfından OXA-48'dir. OXA-48 özellikle hastane kökenli *K. pneumoniae* izolatlarında giderek yayılmaktadır. Örneğin Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2013 yılı için kan kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının %44'ü karbapenemlere dirençlidir ve bunların %90'ı OXA-48'i üretmektedir (Gülay, 2014).

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* türü ilk kez dünyada 1996 yılında raporlanmış ve sonrasında dünyanın birçok bölgesinde görülmeye başlamıştır (Ölmez, 2016).

2.7.3.1. Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*

Hastane ortamında çoklu dirençli enterobakteriler içerisinde en önemlisi *K. pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak bilinir ve diğer betalaktam antibiyotikler yanında karbapenemleri de hidrolize eder. Sınıf A, grup 2f beta laktamazlara dahil olup, çoğunlukla plazmid aracılıdır. KPC üreten ilk *K.pneumonia* 1990'lı yılların sonunda izole edilmiştir ve ürettiği enzime KPC-1 adı verilmiştir. KPC üreten *K.pneumonia* ile gelişen enfeksiyonlar çoğunlukla; invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. KPC üreten *K.pneumonia* ile ilgili saptanmış olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda kalmak, invaziv araç kullanımı, bağışıklık yetmezliği ve çoklu antibiyotik kullanımı olarak saptanmıştır (Şahutoğlu, 2015).



Şekil 2.10. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazların global genişlemesinin klinik epidemiyolojisi (Price, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın içeriğinde Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Eylül 2015 - Temmuz 2017 tarihleri arasında işleme alınan çeşitli klinik örneklerde üreyen *Klebsiella* türleri ile ilgili veriler kullanıldı. Öncelikle uygun koşullarda hastalardan alınan numuneler laboratuvara ulaştırıldıktan sonra her numune kullanılması gereken besiyerlerine ekildi ve üreme gerçekleşmesi için etüvde bekletildi. Üremenin gerçekleşmesinin ardından, BD Phoenix 100 Automated Microbiology System’de hangi tür bakterinin ürediği, GSBL pozitifliği ve antibiyotik direnç durumları tespit edildi. Doğrulama gerektiren durumlarda ise Oxoid combination disk test yöntemi kullanıldı. Bu süre zarfında değerlendirmeye uygun 288 tane *Klebsiella* üremesinin gerçekleştiği klinik örnek belirlendi. Retrospektif Kohort olarak düzenlenen bu çalışmada, “Nucleus” programından hastaların dosyaları ve tıbbi kayıtlarından yaş, cinsiyet, *Klebsiella* suşlarına karşı antibiyotik duyarlılıkları, örnek türü, başvuru türü, hasta durumu ve isteyen bölüm gibi bilgilerinden yararlanıldı.

Kullanılacak örnekler belirlenirken 10 gün içerisinde aynı hastaya ait tekrarlayan aynı numune türünden olanlardan bir tanesi çalışmaya dahil edildi. Fakat aynı hastaya ait farklı klinik örnekler varsa antibiyotik dirençlerinin de farklı olabileceği gerekçesiyle çalışmaya alındı. Bu Çalışmadaki 288 klinik örnekte 100 ve daha fazla sayıda kullanılan antibiyotik direnç sonuçları değerlendirilmeye alındı. Bu miktardan az çalışılan antibiyotikler istatistiksel sonuçların doğruluk oranını düşüreceğinden çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada kullanılan antibiyotikler: Gentamisin (GM), Amikasin (AK), Piperasilin/Tazobaktam (TZP), Ertapenem (ETP), Meropenem (MEM), İmipenem (IMP), Sefuroksim - aksetil (CXM), Seftriakson (CRO), Sefepim (CPM), Sefiksim (FIX), Seftadizim (CAZ), Norfloksasin (NOR), Siprofloksasin (CIP), Trimetoprim-Sulfometoksazol (SXT), Aztreonam (ATM), Ampisilin (AM), Amoksisilin-Klavulanat (AML), Kolistin (CS)

Çalışmadan çıkarılan antibiyotikler: Netilmisin, Tikarsilin/Klavulanat, Sefoperazon/Sulbaktam, Sefazolin, Sefaklor, Sefotaksim, Sefoksitin, Levofloksasin, Fosfomisin, Piperasilin, Nitrofurantoin ve Ampisillin/Sulbaktam.

İlk olarak klinik örnekler yaş, cinsiyet, başvuru türü, hasta durumu ve GSBL varlığı açısından değerlendirildi ve her bir grubun istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı belirlendi.(Tablo 4.1.)

GSBL pozitif olan klinik örnekler yine yaş, cinsiyet, başvuru türü, hasta durumu ve gönderilen bölüm yönünden değerlendirildi. (Tablo 4.2.)

Bu klinik numuneler ayrıca isteyen bölüm, mikroorganizma türü ve örnek türüne göre de sınıflandırılarak hem tablo hem de grafiklerle gösterildi. (Tablo 4.3.) Örnek türü bölümünde Bronş lavajı ve sperm numuneleri sayılarının az olmasından dolayı çalışmadan çıkarıldı.

Daha sonra kullanılan her bir antibiyotik için direnç yüzdeleri ve istatistiksel olarak bu dirençlerin anlamlı olup olmadığı belirlendi. (Tablo 4.4.) Kayıtlardan aldığımız bilgilerde “Orta Duyarlı” olarak belirtilen antibiyotikler, Magiorakos ve arkadaşlarının tanımladığı gibi “Dirençli” olarak kabul edildi.

Çalışmada kullanılan antibiyotiklerden yola çıkılarak Krumperman’nın direnç yöntemiyle ÇAD İndeks değerleri hesaplandı. (Tablo 4.5.)

Ayrıca çalışmada kullanılan antibiyotikler, Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı ilaç direnç metodunda olduğu gibi gruplandırıldı ve her antibiyotik kategorisi için direnç yüzdeleri hesaplanıp istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı belirlendi. (Tablo 4.6.) Bu gruplardan yola çıkarak Magiorakos’un tanımlarına göre AÇD gösteren klinik örnekler TİD, ÇİD veya YİD olarak sınıflandırıldı. (Tablo 4.7.) Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı yöntemde toplam 17 tane antibiyotik grubu mevcuttur. Fakat bizim çalışmamızda sayıca az kullanılan antibiyotikler çıkarıldığı için toplam 11 antibiyotik grubu oluştu.

Tablo 3.1. Antibiyotik kategorilerine göre sınıflandırma

Antimikrobiyal Kategori	Antimikrobiyal Ajan
Aminoglikozidler	Gentamisin Amikasin
Antipseudomonal penisilinler+beta-laktamaz inhibitörleri	Piperasilin/Tazobaktam
Karbapenemler	Ertapenem Meropenem İmipenem
Genişlemiş spektrumlu olmayan sefalosporinler (1. ve 2. kuşak sefalosporinler)	Sefuroksim - aksetil
Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler (3. ve 4. Kuşak)	Seftriakson Sefepim Sefiksim Seftadizim
Florokinolonlar	Norfloksasin Siprofloksasin
Folat redüktaz inhibitörleri	Trimetoprim-Sulfometoksazol
Monobaktamlar	Aztreonam
Penisilinler	Ampisilin
Penisilinler + beta-laktamaz inhibitörleri	Amoksisilin-Klavulanat
Polimiksinler	Kolistin

Krumperman'nın kullandığı direnç yöntemiyle hesaplanan direnç değerlerini sırasıyla yaş, cinsiyet, başvuru türü, GSBL, hasta durumu ile karşılaştırdı ve yine istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.(Tablo 4.8.)

Magiorakos ve arkadaşlarının oluşturduğu antibiyotik gruplarına göre belirlediği direnç değerlerini yine sırasıyla yaş, cinsiyet, başvuru türü, GSBL, hasta durumu ile karşılaştırdı ve yine istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi. (Tablo 4.9.) Bu değerlendirilmenin yapılabilmesi için oluşturulan antibiyotik grupları ile belirlenen tabloda her bir numune için Krumperman'da olduğu gibi rakamsal değerler belirlendi ve bu rakamsal değerler sayesinde karşılaştırma yapılabilirdi.

Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.' da standart ortalama değerlerinin yanında daha doğru bir ortalama değer elde etmek için IQR(Inter Quartile Range) değerleri de belirlendi.

Son olarak da Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı direnç yöntemi ile Krumperman'ın kullandığı direnç yöntemi karşılaştırıldı ve yine istatistikler olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi. (Tablo 4.10.)

4. BULGULAR

4.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma kapsamına alınan hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel olarak çözümlenmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özelliklerine, örnek türlerine ve örneği isteyen bölümlere, Krumperman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre antibiyotiklere duyarlılık-direnç durumlarının dağılımına ilişkin bulgular frekans analizi ile belirlenmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Krumperman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin hipotez testlerinin belirlenmesi için direnç değerlerinin normal dağılım gösterme durumu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiş ve normal dağılıma uymadığı saptanmıştır. Bu sebeple hastaların yaş gruplarına göre Krumperman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasında nonparametrik bir test olan Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Hastaların cinsiyet, başvuru türü, GSBL ve ölüm durumlarına göre Krumperman'ın ve Magiarakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasında yine nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Araştırmaya katılan hastaların Krumperman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasındaki karşılaştırmada ise Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Araştırma kapsamına alınan hastaların demografik/klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hastaların %19,44'ünün 0-18 yaş arası, %40,63'ünün 19-65 yaş arası ve %39,93'ünün 65 yaş ve üzeri yaş grubuna mensup olduğu görülmüştür.

Araştırmaya dahil edilen %60,76'sının kadın, %39,24'ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların hastaneye başvuru türleri incelendiğinde, %37,15'inin ayakta tedavi, %62,85'inin yatarak tedavi talebinde bulundukları saptanmıştır. Araştırmaya katılan hastaların %78,82'sinin, %21,18'inin ise öldüğü belirlenmiştir. Hastaların %79,17'sinin GSBL testi sonucu negatif, %20,83'ünün test sonucunun pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik/klinik özellikleri(N=288)

	Sayı(n)	Yüzde(%)	X ²	p
Yaş grubu				
0-18 yaş	56	19,44		
19-65 yaş	117	40,63		
65 yaş üstü	115	39,93		
Cinsiyet				
Kadın	175	60,76	13,347	0,000*
Erkek	113	39,24		
Başvuru Türü				
Ayaktan	107	37,15	13,347	0,000*
Yatan	181	62,85		
Hasta Durumu				
Sağ	227	78,82	19,014	0,000*
Ölen	61	21,18		
GSBL				
Negatif	228	79,17	98,000	0,000*
Pozitif	60	20,83		

*p<0,05

Araştırma kapsamına alınan GSBL pozitif hastaların %8,33'ünün 0-18 yaş arası, %50,0'sinin 19-65 yaş arası ve %51,67'sinin 65 yaş ve üzeri yaş grubuna mensup olduğu görülmüştür. Araştırmaya dahil edilen GSBL pozitif hastaların

%58,33'ünün kadın, %41,67'sinin erkek olduğu belirlenmiştir. GSBL pozitif hastaların hastaneye başvuru türleri incelendiğinde, %18,33'ünün ayakta tedavi, %81,67'sinin yatarak tedavi talebinde bulundukları saptanmıştır. Araştırmaya katılan GSBL pozitif hastaların %65,00'inin sağ, %35,00'inin ise öldüğü belirlenmiştir. Alınan örneklerin %53,33'ün idrar örneğidir.

Tablo 4.2. GSBL pozitif olan hastaların demografik/klinik özellikleri(N=60)

	Sayı(n)	Yüzde(%)	X ²	p
Yaş Grubu				
0-18 yaş	5	8,33		
19-65 yaş	30	50,00		
65 yaş üstü	25	41,67		
Cinsiyet				
Kadın	35	58,33	1,667	0,197
Erkek	25	41,67		
Basvuru Türü				
Ayaktan	11	18,33	24,067	0,000*
Yatan	49	81,67		
Hasta Durumu				
Sağ	39	65,00	5,400	0,020*
Ölen	21	35,00		
Örnek Türleri				
İdrar	32	53,33	0,267	0,606
Diğer	28	46,67		
Gönderilen Bölüm				
Beyin Cerrahi	7	11,67		
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	4	6,67		
Dahiliye	7	11,67		
Dermatoloji	1	1,67		
Enfeksiyon	1	1,67		
Geriatri	3	5,00		
Göğüs Hastalıkları ve Allerji	17	28,33		
Kardiyoloji	5	8,33		
Laboratuvar	2	3,33		
Nöroloji	10	16,67		
Plastik Cerrahi	1	1,67		
Üroloji	2	3,33		

*p<0,05

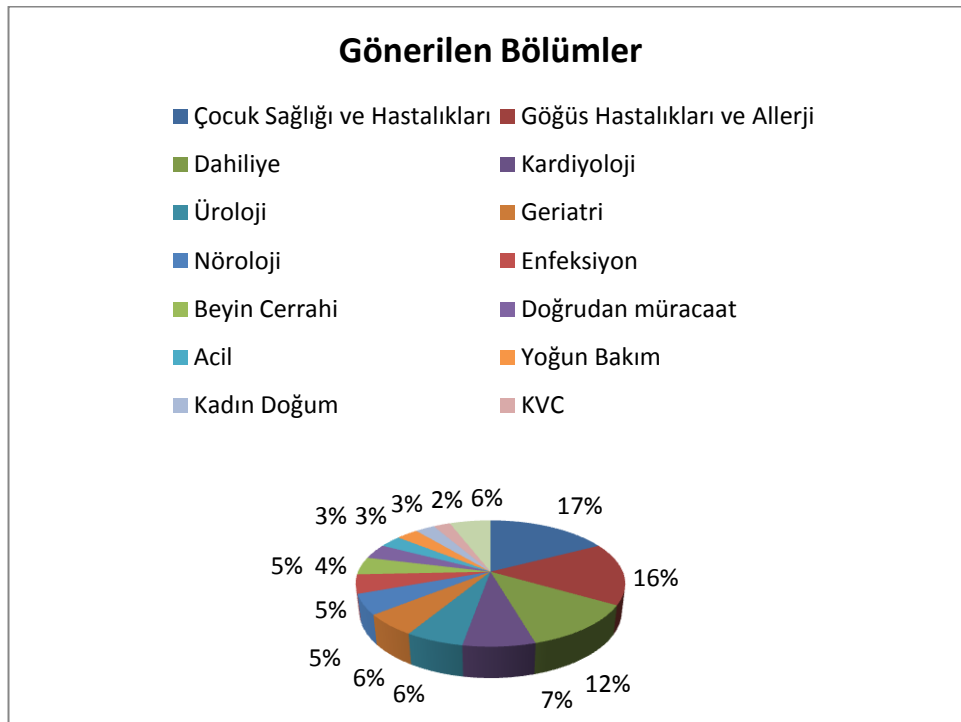
Tablo 4.3.'te araştırma kapsamına alınan hastalardan alınan örnek türleri ve tahlilleri isteyen bölümlerin dağılımı gösterilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hastalardan alınan örneklerin %17,36'sini Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, %15,97'sini Göğüs Hastalıkları ve Alerji, %12,15'ini Dahiliye, %7,29'unu Kardiyoloji, %5,90'ını Üroloji, %5,56'sını Geriatri, %5,21'ini Nöroloji, %4,86'sını Enfeksiyon, %4,51'inin Beyin Cerrahi, %3,13'ünün Acil, %3,13'ünün yoğun bakım, %2,78'inin Kadın Doğum, %2,43'ünün KVC ve %5,88'inin diğer bölümler talep etmiştir. Alınan örnek türlerinin %56,94'ünün idrar, %17,01'inin balgam, %8,68'inin aspirasyon sıvısı, %6,25'inin Kan, %5,56'sının Abse/Yara materyali, %4,17'sinin Katater ucu ve %1,39'unun Vajinal Akıntı/Sürüntü olduğu görülmüştür.

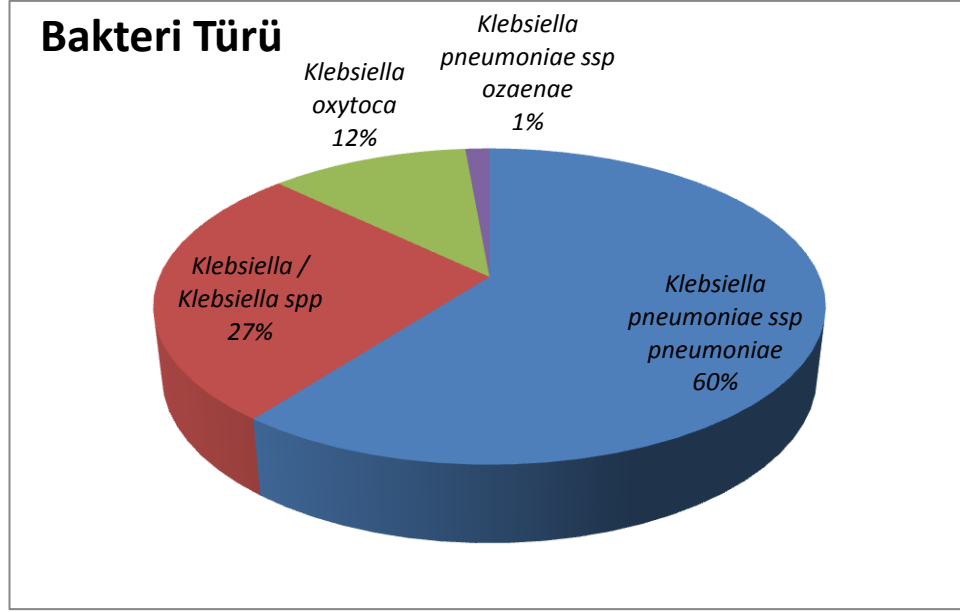
Tablo 4.3. *Klebsiella* örnek türleri ve istenen bölümler

Gönerilen Bölüm	Sayı(n)	Yüzde(%)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	50	17,36
Göğüs Hastalıkları ve Alerji	46	15,97
Dahiliye	35	12,15
Kardiyoloji	21	7,29
Üroloji	17	5,90
Geriatri	16	5,56
Nöroloji	15	5,21
Enfeksiyon	14	4,86
Beyin Cerrahi	13	4,51
Doğrudan müracaat	11	3,82
Acil	9	3,13
Yoğun Bakım	9	3,13
Kadın Doğum	8	2,78
KVC	7	2,43
Diğer	17	5,88

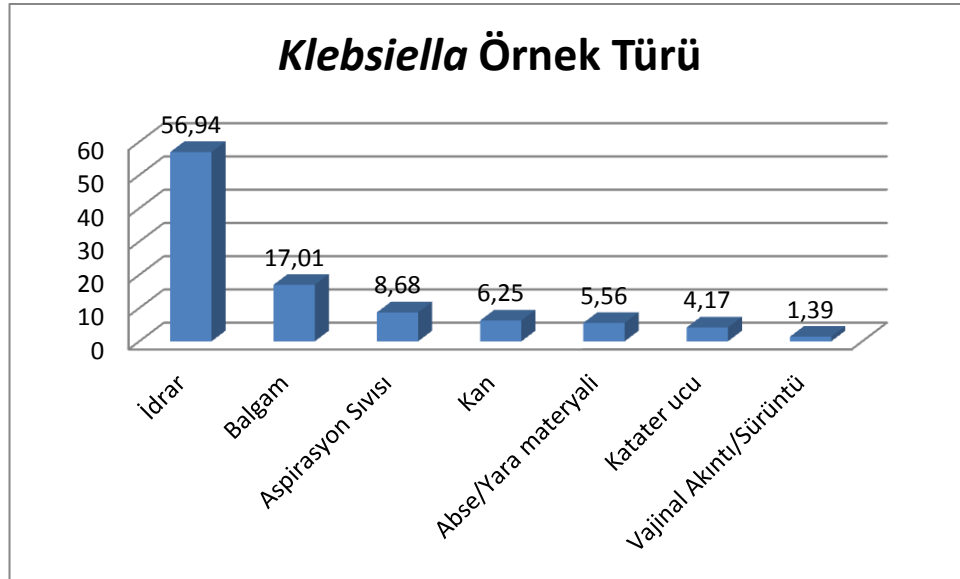
Klebsiella Türleri		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp <i>pneumoniae</i>	174	60,42
<i>Klebsiella</i> / <i>Klebsiella</i> spp	77	26,74
<i>Klebsiella oxytoca</i>	33	11,46
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp <i>ozaenae</i>	4	1,39
Klebsiella Örnek Türleri		
İdrar	164	56,94
Balgam	49	17,01
Aspirasyon Sıvısı	25	8,68
Kan	18	6,25
Abse/Yara materyali	16	5,56
Katater ucu	12	4,17
Vajinal Akıntı/Sürüntü	4	1,39



Şekil 4.1. Örnek türlerini talep eden bölümlerin dağılımı



Şekil 4.2. *Klebsiella* türlerini talep eden bölümlerin dağılımı



Şekil 4.3. *Klebsiella* örnek türlerinin dağılımı

Tablo 4.4.'te ve Şekil 4.4.'te araştırma kapsamına alınan hastaların bazı antibiyotiklere karşı duyarlılık-direnç durumlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.4. ve Şekil 4.4. incelendiğinde, araştırmaya dahil olan hastaların %88,44'ünün Gentamisin'e duyarlı, %11,56'sının dirençli olduğu, %87,41'inin Amikasin'e duyarlı, %12,59'unun dirençli, %82,02'sinin Piperasilin/Tazobaktam'a duyarlı, %17,98'inin dirençli olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %88,16'sının

Ertapenem'e duyarlı, %11,84'ünün dirençli olduğu, %94,12'sinin Meropenem'e duyarlı, %5,88'inin dirençli olduğu, %87,27'sinin İmipenem'e duyarlı, %12,73'ünün dirençli olduğu, %65,0'inin Sefuroksim–aksetil'e duyarlı, %35,0'inin dirençli olduğu, %68,44'ünün Seftriakson'a duyarlı, %31,56'sının dirençli olduğu görülmüştür. Araştırmaya dahil edilen hastaların %69,62'sinin Sefepim'e duyarlı, %30,38'inin dirençli olduğu, %68,84'ünün Sefiksim'e duyarlı, %31,16'sının dirençli olduğu, %67,83'ünün Seftazidim'e duyarlı, %32,17'sinin ise dirençli olduğu, %73,53'ünün Norfloksasin'e duyarlı, %26,47'sinin dirençli olduğu belirlenmiştir. Hastaların %76,78'inin Siprofloksasin'e duyarlı, %23,22'sinin dirençli, %70,54'ünün Trimetoprim/Sulfametoksazol'a duyarlı, %29,46'sının dirençli olduğu, %71,32'sinin Aztreonam'a duyarlı, %28,68'sinin dirençli olduğu, %20,51'inin Ampisilin'e duyarlı, %79,49'unun dirençli olduğu, %57,40'mın Amoksisilin/Klavulanat'a duyarlı, %42,60'sının dirençli olduğu ve %98,26'sının Kolistin'e duyarlı, %1,74'ünün ise dirençli olduğu saptanmıştır.

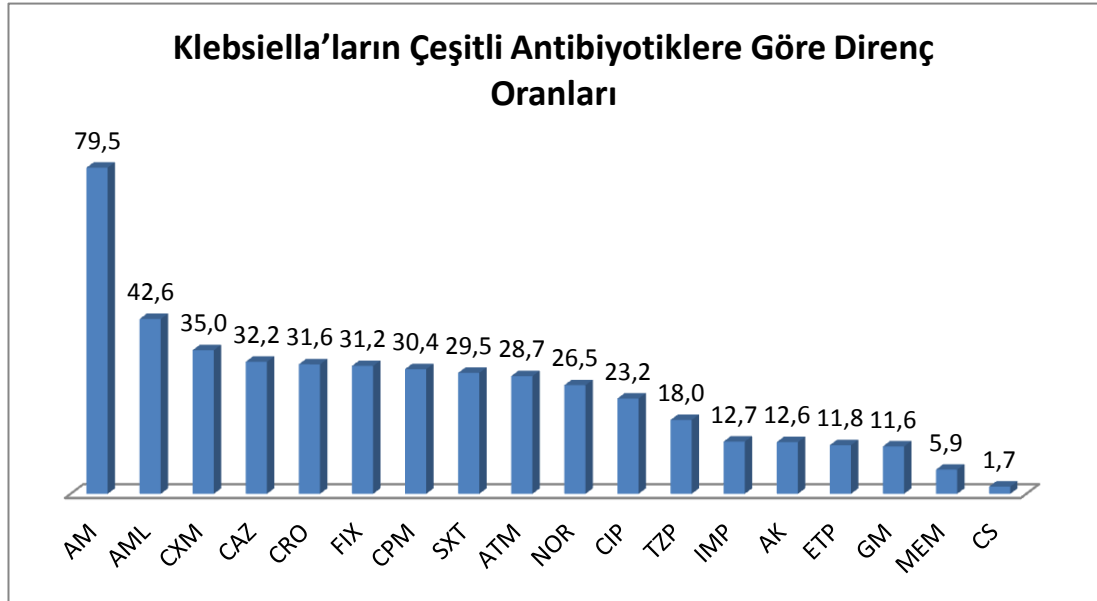
%44,31'inin Ampisilin'e duyarlı, %55,69'unun dirençli, %70,52'sinin Aztreonam'a duyarlı, %29,48'inin dirençli, %68,60'mın Sefepim'e duyarlı, %31,40'mın dirençli, %73,58'inin Seftazidim'e duyarlı, %26,42'sinin dirençli, %68,21'inin Seftriakson'a duyarlı, %31,79'unun dirençli, %63,03'ünün Siprofloksasin'e duyarlı, %36,97'sinin dirençli, %93,54'ünün Ertapenem'e duyarlı, %6,46'sını dirençli, %83,68'inin Gentamisin'e duyarlı, %16,32'sinin dirençli, %98,14'ünün İmipenem'e duyarlı, %1,86'sının dirençli, %97,54'ünün Meropenem'e duyarlı, %2,46'sının dirençli, %57,40'mın Norfloksasin'e duyarlı, %42,60'mın dirençli, %91,03'ünün Piperasilin/Tazobaktam'a duyarlı, %8,97'sinin dirençli, %54,92'sinin Trimetoprim/Sulfametoksazol'a duyarlı, %45,08'inin dirençli ve %69,88'inin Sefiksim'e duyarlı, %30,12'sinin dirençli oldukları belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların antibiyotiklere karşı duyarlı-dirençli olma durumlarının karşılaştırılması için ki kare analizi uygulanmış ve hastaların Ampicillin dışında tüm antibiyotiklerde duyarlı olma oranı dirençli olma oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların Ampisilin'e karşı dirençli olma oranı duyarlı olma oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.4. *Klebsiella*'ların çeşitli antibiyotiklere göre direnç oranları

Antibiyotikler	Duyarlı		Dirençli		X ²	p
	n	%	n	%		
Gentamisin (n=225) - GM	199	88,44	26	11,56	133,018	0,000*
Amikasin (n=286) - AK	250	87,41	36	12,59	160,126	0,000*
Piperasilin/Tazobaktam (n=228) - TZP	187	82,02	41	17,98	93,491	0,000*
Ertapenem (n=228) - ETP	201	88,16	27	11,84	132,789	0,000*
Meropenem (n=221) - MEM	208	94,12	13	5,88	172,059	0,000*
İmipenem (n=275) - IMP	240	87,27	35	12,73	152,818	0,000*
Sefuroksim - aksetil (n=120) - CXM	78	65,00	42	35,00	10,800	0,001*
Seftriakson (n=225) - CRO	154	68,44	71	31,56	30,618	0,000*
Sefepim (n=237) - CPM	165	69,62	72	30,38	36,494	0,000*
Sefiksim (n=138) - FIX	95	68,84	43	31,16	19,594	0,000*
Seftadizim (n=286) - CAZ	194	67,83	92	32,17	36,378	0,000*
Norfloksasin (n=102) - NOR	75	73,53	27	26,47	22,588	0,000*
Siprofloksasin (n=267) - CIP	205	76,78	62	23,22	76,588	0,000*
Trimetoprim-Sulfametoksazol (n=224) - SXT	158	70,54	66	29,46	37,786	0,000*
Aztreonam (n=265) - ATM	189	71,32	76	28,68	48,185	0,000*
Ampisilin (n=156) - AM	32	20,51	124	79,49	54,256	0,000*
Amoksisilin-Klavulanat (n=277) - AML	159	57,40	118	42,60	6,069	0,014*
Kolistin (n=115) – CS	113	98,26	2	1,74	107,139	0,000*

*p<0,05



Şekil 4.4. *Klebsiella*'ların çeşitli antibiyotiklere göre direnç oranları

Tablo 4.5.'te ve Şekil 4.5.'te araştırmaya dahil edilen hastaların Krumperman'ın tanımına göre *Klebsiella* ÇAD İndeksi verilmiştir.

Tablo 5 incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların %1,74'ünün YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,90-0,99 arası ve %1,74'ünün YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,80-0,89 arasında bulunmuştur.

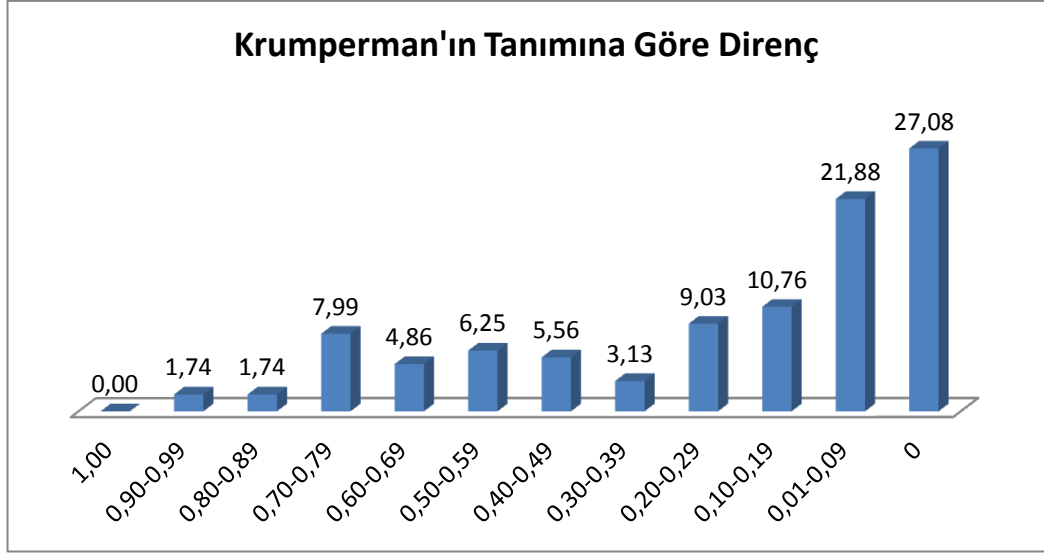
Hastaların %7,99'unun ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,70-0,79 arası, %4,86'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,60-0,69 arası, %6,25'inin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,50-0,59 arası, %5,56'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,40-0,49 arası, %3,13'ünün ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,30-0,39 arası ve %9,03'ünün ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,20-0,29 arasındadır.

Araştırma kapsamına Hastaların %10,76 Tekli/İkili Direnç değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,10-0,19 arası, %21,88'inin Tekli/İkili Direnç değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,01-0,09 arası ve %27,08'inin Tam duyarlılık değeri ÇAD indeks aralığına göre 0 olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastaların toplam ÇAD indeks değeri 0,251'dir.

Tablo 4.5. Kruperman'ın tanımına göre *Klebsiella* ÇAD İndeksi Oranları

ÇİD Karşılığı	ÇAD İndeks Aralıkları	Sayı(n)	Yüzde(%)
TİD	1,00	-	-
YİD	0,90-0,99	5	1,74
YİD	0,80-0,89	5	1,74
ÇİD	0,70-0,79	23	7,99
ÇİD	0,60-0,69	14	4,86
ÇİD	0,50-0,59	18	6,25
ÇİD	0,40-0,49	16	5,56
ÇİD	0,30-0,39	9	3,13
ÇİD	0,20-0,29	26	9,03
Tekli/İkili Direnç	0,10-0,19	31	10,76
Tekli/İkili Direnç	0,01-0,09	63	21,88
Tam Duyarlılık	0	78	27,08
Toplam ÇAD İndeksi		0,251	



Şekil 4.5. Krumpelman'ın tanımına gören direnç düzeyleri

Tablo 4.6.'da ve Şekil 4.6.'da araştırmaya dahil edilen hastaların antibiyotik kategorilerine duyarlılık-direnç durumları Magiorakos'un tanımına göre verilmiştir.

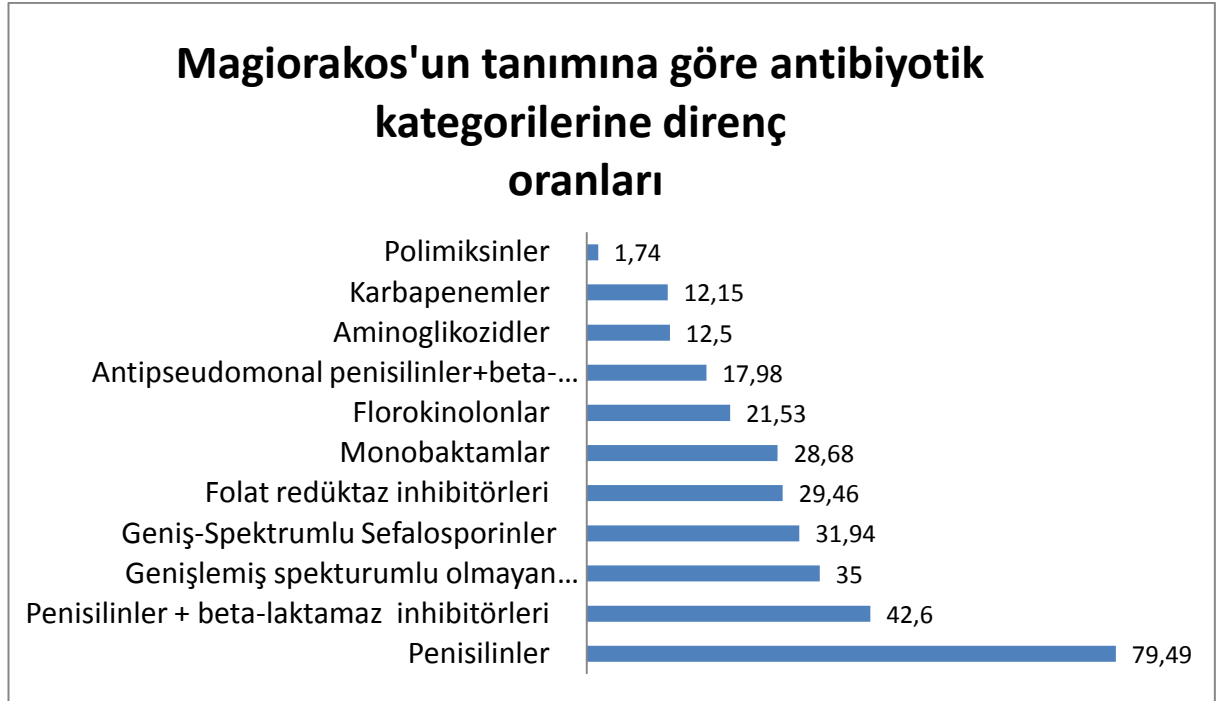
Tablo 4.6. ve Şekil 4.6. incelendiğinde, araştırmaya katılan hastaların %87,50'sinin Aminoglikozidler'e duyarlı, %12,50'sinin dirençli olduğu, %82,02'sinin Antipsödomonal penisilinler +beta-laktamaz inhibitörleri'ne duyarlı, %17,98'inin dirençli olduğu, % 87,85'inin Karbapenemler'e duyarlı, %12,15'inin ise dirençli olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %65,0'inin Genişlemiş spektrumlu olmayan sefalosporinler (1. ve 2. kuşak Sefalosporinler)'e duyarlı, %35,0'inin dirençli olduğu, %68,06'sının Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler (3. ve 4. kuşak Sefalosporin)'e duyarlı, %31,94'ünün dirençli olduğu, %78,47'sinin Florokinolonlar'a duyarlı, %29,46'sının dirençli olduğu belirlenmiştir. Araştırma kapsamına alınan hastaların %70,54'ünün Folat redüktaz inhibitörleri'ne duyarlı, %29,46'sının dirençli olduğu, %71,32'sinin Monobaktamlar'a duyarlı, %28,68'inin dirençli olduğu, %20,51'inin Penisilinler'e duyarlı, %79,49'unun dirençli olduğu saptanmıştır. Hastaların %57,40'ının Penisilinler + B laktamaz inhibitörler'ine duyarlı, %42,60'ının dirençli olduğu, %98,26'sının Polimiksinler'e duyarlı, %1,74'ünün ise dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların antibiyotiklere karşı duyarlı-dirençli olma durumlarının karşılaştırılması için ki kare analizi uygulanmış ve hastaların Penisilin dışında tüm antibiyotiklerde duyarlı olma oranı dirençli olma oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların Penisilin'e karşı dirençli olma oranı duyarlı olma oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.6. *Klebsiella*'ların Magiorakos'un tanımına göre çeşitli antibiyotik kategorilerine direnç oranları

Antibiyotik Kategorileri	Duyarlı		Dirençli		X^2	p
	n	%	N	%		
Aminoglikozidler (n=288)	252	87,50	36	12,50	381,583	0,000*
Antipsödomonal penisilinler +beta-laktamaz inhibitörleri (n=228)	187	82,02	41	17,98	93,491	0,000*
Karbapenemler (n=288)	253	87,85	35	12,15	607,250	0,000*
Genişlemiş spekturumlu olmayan sefalosporinler (1. ve 2. kuşak sefalosporinler) (n=120)	78	65,00	42	35,00	10,800	0,001*
Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler (3. ve 4. Kuşak) (n=288)	196	68,06	92	31,94	430,507	0,000*
Florokinolonlar (n=288)	226	78,47	62	21,53	264,396	0,000*
Folat redüktaz inhibitörleri (n=224)	158	70,54	66	29,46	37,786	0,000*
Monobaktamlar (n=265)	189	71,32	76	28,68	48,185	0,000*
Penisilinler (n=156)	32	20,51	124	79,49	54,256	0,000*
Penisilinler + beta-laktamaz inhibitörleri (n=277)	159	57,40	118	42,60	6,069	0,014*
Polimiksinler (n=115)	113	98,26	2	1,74	107,139	0,000*

* $p<0,05$



Şekil 4.6. *Klebsiella*'ların Magiorakos'un tanımına göre çeşitli antibiyotik kategorilerine direnç durumlarının dağılımı

Tablo 4.7'de ve Şekil 4.7.'de araştırmaya dahil edilen hastaların Magiorakos'un tanımına göre *Klebsiella* ÇAD İndeksi verilmiştir.

Tablo 4.7 incelendiğinde, hastaların %0,69'unun TİD değerinin ÇAD indeks aralığına göre 1,00 olduğu saptanmıştır. Araştırma kapsamına alınan hastaların %3,13'ünün YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,90-0,99 arası ve %4,17'sinin YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,80-0,89 arasında bulunmuştur.

Hastaların %5,56'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,70-0,79 arası, %4,86'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,60-0,69 arası, %5,21'inin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,50-0,59 arası, %3,47'sinin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,40-0,49 arası, %8,33'ünün ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,30-0,39 arası ve %7,29'unun ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,20-0,29 arasındadır.

Araştırma kapsamına Hastaların %22,57'sinin Tekli/İkili Direnç değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,10-0,19 arası, %7,64'ünün Tekli/İkili Direnç değeri ÇAD

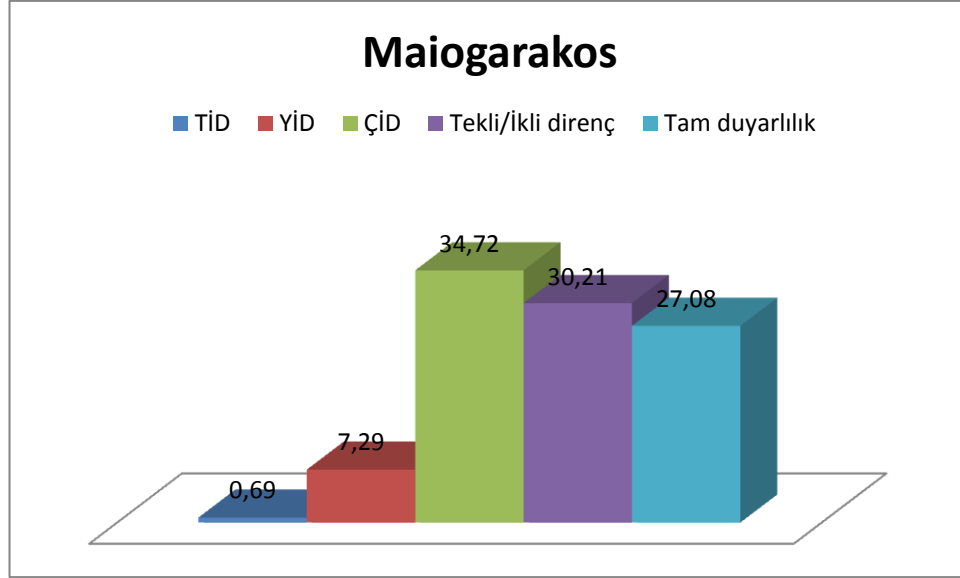
indeks aralığına göre 0,01-0,09 arası ve %27,08'inin Tam duyarlılık değeri ÇAD indeks aralığına göre 0 olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastaların toplam ÇAD indeks değeri 0,278'dir.

Şekil 4.7.'ye göre araştırma kapsamına alınan hastaların %0,69'unun Magiorakos'un tanımına göre TİD, %7,29'unun YİD, %34,72'sinin ÇİD, %30,21'inin tekli/ikili direnç ve %27,08'inin tam duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Magiorakos'un tanımına göre *Klebsiella* ÇİD Oranları

ÇİD Karşılığı	ÇAD İndeks Aralıkları	Sayı(n)	Yüzde(%)
TİD	1,00	2	0,69
YİD	0,90-0,99	9	3,13
YİD	0,80-0,89	12	4,17
ÇİD	0,70-0,79	16	5,56
ÇİD	0,60-0,69	14	4,86
ÇİD	0,50-0,59	15	5,21
ÇİD	0,40-0,49	10	3,47
ÇİD	0,30-0,39	24	8,33
ÇİD	0,20-0,29	21	7,29
Tekli/İkili Direnç	0,10-0,19	65	22,57
Tekli/İkili Direnç	0,01-0,09	22	7,64
Tam Duyarlılık	0	78	27,08
Toplam ÇAD İndeksi			0,278



Şekil 4.7. Magiorakos'un tanımına göre direnç düzeyleri

Tablo 4.8.'de araştırmaya katılan hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin uygulanan Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.8. incelendiğinde araştırma kapsamına alınan hastaların Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). 0-18 yaş grubunda yer alan hastaların Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin 19-65 yaş ve 65 yaş ve üstü bireylerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. 19-65 yaş ve 65 yaş ve üstü bireylerin direnç değerleri benzer bulunmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Kadın ve erkek bireylerin Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri benzerdir.

Hastaların başvuru türüne göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri karşılaştırıldığında, yatan hastalara ait direnç değerlerinin ayakta başvuru yapan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Hastaların GSBL durumuna göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu tespit

edilmiştir ($p<0,05$). GSBL pozitif olan hastaların direnç değerleri, GSBL negatif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Araştırmaya alınan hastaların sağ olma ve ölme durumlarına göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Ölen hastaların Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri sağ olan hastalara göre yüksek olsa da farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.8. Hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Krumperman’ın tanımında hesaplanan toplam ÇAD indeks değerlerinin karşılaştırılması

	n	$\bar{x}$	s	M	IQR	SO	X^2 / Z	p	Fark
Yaş grubu									
0-18 yaş	56	0,13	0,16	0,06	0,22	114,94	10,030	0,007**	a-b
19-65 yaş	117	0,30	0,30	0,15	0,54	157,21			a-c
65 yaş üstü	115	0,24	0,27	0,14	0,44	145,97			
Cinsiyet									
Kadın	175	0,24	0,27	0,07	0,44	141,89	-0,669	0,503	
Erkek	113	0,25	0,28	0,14	0,45	148,54			
Başvuru Türü									
Ayaktan	107	0,17	0,23	0,06	0,27	120,69	-3,771	0,000**	
Yatan	181	0,29	0,29	0,17	0,48	158,57			
GSBL									
Negatif	228	0,13	0,17	0,06	0,19	116,46	-11,260	0,000**	
Pozitif	60	0,65	0,16	0,69	0,25	251,07			
Hasta Durumu									
Sağ	227	0,22	0,26	0,08	0,39	139,63	-1,936	0,053	
Ölen	61	0,32	0,31	0,21	0,59	162,63			
Toplam	288	0,24	0,27	0,13					

** $p < 0,01$ a: 0-18 yaş, b: 19-65 yaş, c: 65 yaş ve üstü

Hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Magiorakos’un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin uygulanan Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi sonuçları Tablo 4.9.’da verilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen hastaların Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). 0-18 yaş grubunda yer alan hastaların Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin 19-65 yaş ve 65 yaş ve üstü bireylerden daha düşük olduğu görülmüştür. 19-65 yaş ve 65 yaş ve üstü bireylerin direnç değerleri benzerdir.

Hastaların cinsiyetlerine göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Araştırmaya katılan Hastaların başvuru türüne göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Yatan hastalara ait direnç değerlerinin ayaktan başvuru yapan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hastaların GSBL durumuna göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). GSBL pozitif olan hastaların direnç değerleri, GSBL negatif olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Hastaların sağ olma ve ölme durumlarına göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Hastaların demografik/klinik özelliklerine göre Magiorakos'un tanımında hesaplanan toplam ÇİD değerlerinin karşılaştırılması

	n	$\bar{x}$	s	M	IQR	SO	X^2 / Z	p	Fark
Yaş grubu									
0-18 yaş	56	0,16	0,17	0,11	0,29	117,40	8,507	0,014*	a-b
19-65 yaş	117	0,32	0,31	0,17	0,53	156,37			a-c
65 yaş üstü	115	0,27	0,28	0,14	0,45	145,62			
Cinsiyet									
Kadın	175	0,26	0,28	0,13	0,44	142,50	-0,513	0,608	
Erkek	113	0,28	0,29	0,14	0,44	147,60			
Basvuru Türü									
Ayaktan	107	0,19	0,24	0,10	0,30	121,98	-3,566	0,000**	
Yatan	181	0,31	0,30	0,18	0,47	157,81			
GSBL									
Negatif	228	0,15	0,18	0,10	0,24	116,15	-11,384	0,000**	
Pozitif	60	0,70	0,17	0,71	0,31	252,24			
Hasta Durumu									
Sağ	227	0,25	0,27	0,13	0,38	140,00	-1,786	0,074	
Ölen	61	0,34	0,32	0,20	0,63	161,23			
Toplam	288	0,27	0,28	0,14					

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

a:0-18 yaş, b:19-65 yaş, c:65 yaş ve üstü

Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması için uygulanan Wilcoxon testi sonuçları Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

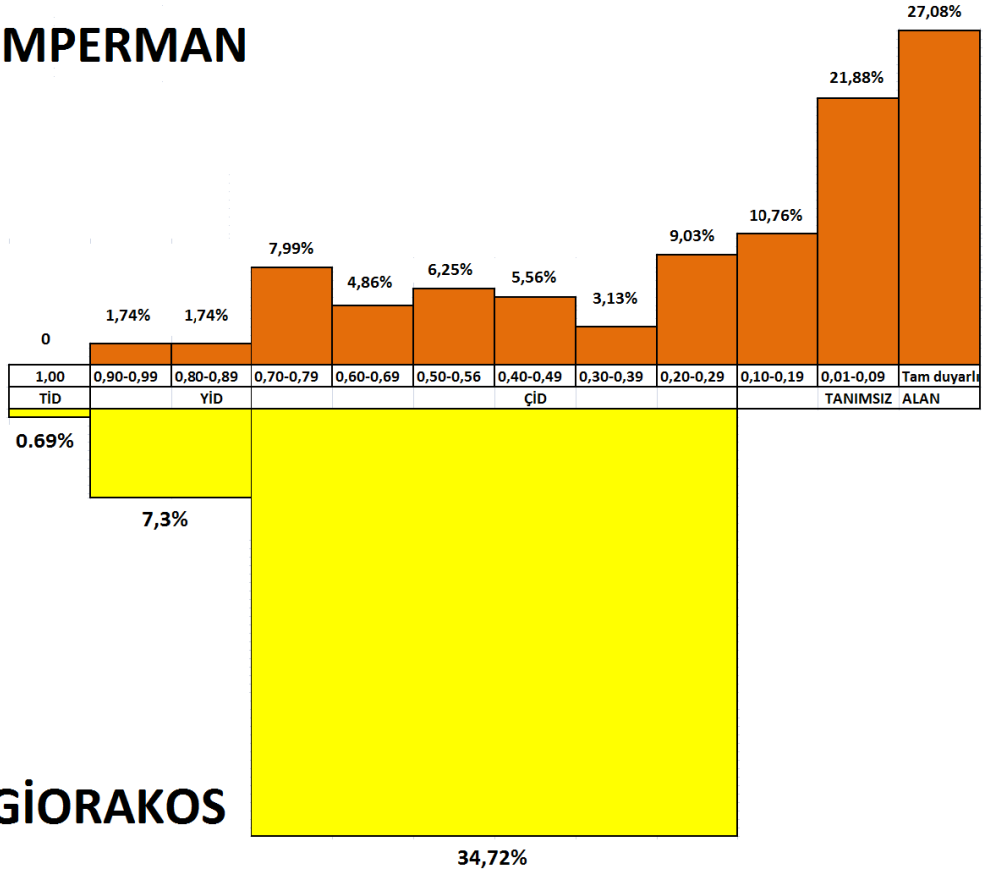
Araştırma kapsamına alınan hastaların Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerini arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri, Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.10. Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması

		n	Sıra Ort.	Sıra Top.	X ²	p
Magiorakos	Negatif Sıralar	48	92,52	4441,00	-7,332	0,000**
-	Pozitif Sıralar	159	107,47	17087,00		
Krumperman	Eşit	81				

** $p < 0,01$

KRUMPERMAN



MAGİORAKOS

Şekil 4.8. *Klebsiella*'larda Krumberman'ın ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Tüm Dünya’da çoklu antibiyotik direnci büyük bir sorun haline gelmiştir. Bu sorunun ortaya çıkmasıyla birlikte oluşan enfeksiyonların tedavileri daha da zorlaşmakta ve iyileşmesi daha uzun sürmektedir. Hatta bu enfeksiyonlar kontrol altına alınamaz ise ölümlerle de sonuçlanabilmektedir. Bu durumu minimum seviyeye indirmek için de antibiyotiklere karşı oluşan direnç oranlarının belirlenmesi ve hastalara en doğru antibiyotik tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Çalışmamızda iki farklı antibiyotik yöntemini kullanarak hangisinin daha doğru sonuçlara ulaştığını saptamak ve Kuzey Kıbrıs’taki *Klebsiella* enfeksiyonu sonucunda oluşan antibiyotik direnç oranlarını belirlemek amaçlanmıştır.

Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Eylül 2015 - Temmuz 2017 tarihleri arasında 288 tane *Klebsiella* örneği saptanmıştır.

Bu çalışmada yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, en fazla(%80.56) 19 yaş ve üzeri kişilerde *Klebsiella* bakterisine ait enfeksiyon görülmüştür.

Ürkmez 2009 yılında yaptığı çalışmada farklı üç hastaneden topladığı 67 *Klebsiella* örneğini 0-12 yaş(çocukluk dönemi), 12-21 yaş (ergenlik dönemi), 21-65 yaş (yetişkinlik dönemi) ve 65- (yaşlılık dönemi) olmak üzere toplam 4 yaş döneminde gruplandırmış. *Klebsiella* örneklerinin Hastane 1 ve 2’de yetişkinlik dönemi, 3’te ise yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerindeki hastalarda daha fazla bulunduğunu belirlemiştir. Hastane 1 ve 3’te de çocukluk dönemine ait örneğe rastlamamıştır. Bu üç hastanenin her birinde yetişkinlik ve yaşlılık grubuna ait verilerin belirgin bir şekilde çocukluk döneminden daha fazla olduğunu görülmüştür. Bizim çalışmamız ile değerlendirildiğinde bulunan sonuçlar birbirleri ile uyumlu çıkmıştır.

Klebsiella bakterisi farklı yaşlardaki kişilerde hastalığa neden olabilecek fırsatçı bir patojendir. Bu konunun önemini göstermek için bu bakterileri yaş gruplarına göre sınıflandırdık. Bu sınıflandırmada 19-65 yaş ve 65 yaş üstü örneklerin daha fazla olması immün sistemin yaşla orantılı olarak azalmasıyla alakalı olabileceği düşünülmüştür.

Bu 288 örneğin %60,76'sı kadınlara aittir.

Ürkmez, *Klebsiella* örneklerinden izole ettiği hastaları cinsiyetlerine göre incelediğinde Hastane 2 ve hastane 3'te kadın oranı fazlayken, hastane 1'de kadın ve erkek hastaların sayısının birbirine çok yakın olduğu, fakat erkeklerden daha fazla örneğin elde edildiği vurgulanmıştır.

Ölmez'in 2016'da yapmış olduğu çalışmasında; Ocak 2009-Nisan 2015 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında değerlendirilen 1586 *K. Pneumoniae* örneğinden %54'ü erkek ve %46'si kadın olduğu belirtilmektedir.

Kuş'un çalışmasında da 2011-2013 tarihlerindeki *Klebsiella*'ların cinsiyet yönünden eşit dağılımda olduğu belirtilmektedir.

Çalışmamızda en fazla klinik örneğin idrar olduğunun belirlenmesinden yola çıkarak, kadınların üriner sistem enfeksiyonlarının daha sık olduğu da göz önüne alınırsa kadın oranının neden yüksek olduğu anlaşılabilir.

Çalışmamıza göre *Klebsiella* etkeni olan enfeksiyonların çoğunluğunu (%62,85) yatarak tedavi gören hastalar oluşturmaktadır.

Pazarlı (2010)'nın çalışmasında, Şubat-Ağustos 2009 tarihleri arasında laboratuvara gelen 120 *Klebsiella* örneğinden 77 tanesinin (%64,16) yatarak tedavi gören hastalardan oluştuğu belirtilmektedir.

Pazarlı'nın yaptığı çalışmada elde edilen sonuç ile bizim çalışmamızdaki sonuç birbiriyle örtüşmektedir.

Klebsiella'lar florada az miktarda bulunmalarına rağmen, yatarak tedavi gören hastalarda bu kolonizasyon oranının hızla arttığı bilinmektedir. Bu nedenle yatarak tedavi gören hastalarda bu enfeksiyonun görülme oranı daha yüksektir.

Klebsiella üreyen 288 hastamızın 61 tanesinin enfeksiyonları mortal sonuçlanmıştır. Elimizde klinik veriler olmadığı için hastaların ölümlerinin *Klebsiella* enfeksiyonuna bağlı olduğunu öne sürmek mümkün değildir. Fakat çoğu zaman çoklu ilaç direncinden dolayı tehlikeli hale gelebilecek bu *Klebsiella* enfeksiyonunun tedavi kısıtlanması nedeniyle bazı hastalarda ölüme de neden olabileceği bilinmektedir.

GSBL üreten bakterilerle ilgili tüm Dünya’da birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Bazı ülkelerde belirlenen GSBL oranları

	GSBL ORANI (%)	Çalışmanın yapıldığı ülke
Bizim çalışmamızda (2015-2017)	20,83	KKTC
Gazi ve ark., 2016 (2010-2014)	16,7	KKTC
Ölmez, 2016	61,06	Türkiye
Parlak ve ark., 2012	67	Türkiye
Kıraç, 2011	55	Türkiye
Akyar ve ark., 2010	13,6	Türkiye
(Gröbner ve ark., 2009; Bali ve ark., 2010)	2,9	Almanya
Albayrak ve Kaya, 2009	21,9	Türkiye
Akman, 2008	65	Türkiye
Güdücüoğlu ve ark., 2007	49	Türkiye
Kolar ve ark., 2006	24,2	Çek Cumhuriyeti
Aladağ, 2006	36	Türkiye
Mendelson ve ark., 2005	40,5	İsrail
Çetinkaya ve ark., 2005	19	Türkiye
Turner, 2005; Jones ve Pfaller, 2003	12,3 51,9 16,7 58,7 28,2	Kuzey Amerika Güney Amerika Kuzey Avrupa Batı Avrupa Asya Pasifik
Bülüç ve ark., 2003	48	Türkiye
Jain ve ark., 2003	86,6	Hindistan
Navon ve ark., 2003	79	İsrail’de
Albertini ve ark., 2002	11,4	Fransa
Löker, 2000	42,6	Türkiye

Titizler, 2000	9	Türkiye
Babini ve Livermore, 2000	32	Fransa
	9	İngiltere
	38	İtalya
	5,5	İspanya
	61	Türkiye
	23	Almanya
	32	Belçika
	8	Hollanda
Tassios ve ark.,1999	1	Hollanda
Vahaboglu ve ark., 1997; Vahaboglu, 1998; Rice ve Bonomo, 2000	60	Türkiye

Tablodaki sonuçlar değerlendirildiğinde GSBL-pozitif *Klebsiella* bakteri oranlarının ülkeler ve bölgeler arasında değişken olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar bölgedeki görülen hastalık yoğunluğuna, özellikle sağlık çalışanlarının temas izolasyonuna karşı önemine, oluşan enfeksiyonların kontrol altına alınmasının önemine ve ampirik tedavide kullanılan antibiyotik yoğunluğuna bağlıdır. Ayrıca tablodaki GSBL oranlarına bakıldığı zaman da tüm dünyada yaygın olduğu ve hızla yayılmakta olduğu görülmektedir.

Her hastanede bakterilerin oluşturduğu GSBL oranlarını bilinmesi ve periyodik olarak takip etmesi gerekmektedir. Bu oranın belirlenmesiyle doktorlar bu enfeksiyonlar karşısında daha doğru bir ampirik tedavi uygulayacak ve bu direncin yayılmasının engellenmesi için gereken önemler alınacaktır.

GSBL üreten bakterilerin diğer antibiyotiklere de dirençli olmasının nedeni plazmidlerde GSBL dışında diğer direnç genlerinin de bulunmasından kaynaklandığı düşünülebilir (Derin, 2010).

Çalışmamızı Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) yönünden değerlendirecek olursak, %20,83 örnekte pozitif olarak tespit edilmiştir. Gazi ve ark., (2016)'nın çalışmalarında Ağustos 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında yine

bizim çalışmamızda olduğu gibi YDÜ Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarından izole edilen *Klebsiella* örneklerinin %16,7 oranında GSBL pozitifliği saptadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızla kıyaslandığında ise KKTC’de GSBL pozitif oranının yükseldiği görülmektedir. Oluşturulan tablo incelendiğinde, KKTC’deki GSBL oranı birçok ülkeye göre daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç her ne kadar da çoğunluğu ifade etmese de GSBL enzimleri plazmidler ile aktarıldığı için oluşan direnç hızlı bir şekilde yayılabilmektedir. Ayrıca GSBL’ye bağlı oluşan direnç bilinçsiz ve gereksiz antibiyotik kullanımlarına bağlı olarak da ilerleyen yıllarda daha fazla yükselebileceği düşünüldüğünden şimdiden önlem alınması gerekmektedir.

GSBL pozitif örnekler incelenecek olursa 49 tanesi (%81,66)’sı yatarak tedavi gören hastalara aittir. Bu kabul edilen örnekler genellikle 17’si Göğüs Hastalıkları ve Alerji bölümünden, 10’u Nöroloji Bölümünden, 7’si Dahiliye, 7’si Beyin, 4’ü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve 5’i Kardiyoloji bölümünde takip edilen hastalardan oluşmaktadır. Yoğun Bakım bölümünde ise bu dönemde oluşan GSBL pozitif *Klebsiella* enfeksiyonu bulunmamıştır.

Kuzucu ve ark., (2011)’nin çalışmasında GSBL pozitif *Klebsiella* spp. örneklerinin 28 (%71,7)’i yatarak tedavi alan hastalardan izole edildiği saptanmıştır.

Kıraç (2011), Turner (2005), Jones ve Pfaller (2003) ve Koçulu (2010) çalışmalarında GSBL pozitif klinik örnekleri en fazla yoğun bakım ünitelerinde olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda yoğun bakımdan izole edilen *Klebsiella* örneklerinin az olmasından dolayı bu bölümde herhangi bir GSBL pozitif *Klebsiella* enfeksiyonu bulunmadığı düşünülmektedir.

GSBL pozitif olan 60 hastanın %53,33’ünde enfeksiyonun gerçekleştiği klinik örnek idrardır.

Kuzucu ve ark., (2011), Vural (2005), Koçulu (2010), Çetinkaya ve ark. (2005) ve Bonfiglio ve ark., (2002)’nin çalışmalarında GSBL pozitif *Klebsiella* spp. örneklerinin çoğunluğunun idrar örneklerinden oluştuğu belirtilmiştir.

GSBL pozitif olan 60 hastaya ait örneklerden 35 (%58,33)’i kadın, 25 (%41,67)’i erkektir.

Koçulu (2010) çalışmasında, GSBL pozitif 166 hastanın %40,5'inin kadın, %59,5'inin de erkek olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da GSBL pozitif hastalar cinsiyet açısından analiz edildiğinde bu çalışmadaki sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiş ve cinsiyetlere göre belirlenen oranların birbirlerine yakın olduğu saptanmıştır.

Çalışmada değerlendirmeye alınan 288 örneğin tamamına bakıldığı zaman çoğunluğunu oluşturan bölümler tablo 5.2.'de belirtilmiştir. Bu enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için de özellikle bu bölümlerde bir takım önlemler alınması gerekmektedir.

Tablo 5.2. *Klebsiella* örneklerinin bölümlere göre dağılımı

	<i>Klebsiella</i> örneklerinin oranları (%)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü	17,36
Göğüs Hastalıkları ve Alerji Bölümü	15,97
Dahiliye Bölümü	12,15

Parlak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beş yıllık (Ocak 2006 - Eylül 2010) süreçte 994 *K.pneumoniae* örneklerinin klinik bölümlere göre dağılımı incelendiğinde sırasıyla en yüksek çıkan bölümler Pediatri (%54,1), Yoğun Bakım (% 11,1) ve Göğüs Hastalıkları (% 6,8) bölümleridir.

Ölmez'in 2016'da 1586 örnek üzerinden yaptığı çalışmasında 630'u (%39,7) Pediatri Servisinden, 135'i (%8,5) Yoğun Bakım Ünitesinden, 110'nu (%6,9) Üroloji Servisinden ve %5,8'i ise Göğüs Hastalıkları bölümünden geldiği belirtilmiştir.

Ürkmez (2009)'da 67 *Klebsiella* suşu ile yaptığı çalışmasında; *Klebsiella* örneklerinin servislerde ki bölümlere göre dağılımlarını belirledi ve farklı üç hastaneden topladığı *Klebsiella* örneklerinin en yoğun bulunduğu servisleri sırasıyla nöroloji ve acil servis olarak belirtti. En az *Klebsiella* suşunun bulunduğu servisin de kulak burun boğaz olduğu tespit edilmiştir.

Pazarlı, klinik örnekleri 28 bölümden toplamıştır. 120 *Klebsiella* örneklerinin en fazla toplandığı bölümler Üroloji (%12,5), Çocuk sağlığı ve hastalıkları (%11,66), Nefroloji (%9,16) ve Göğüs hastalıkları (%8,33)'dir.

Kuş, 53 *Klebsiella* örneklerinin en çok istenen bölümler %22,6 oranla Yoğun Bakım, %15,1 oranla Onkoloji ve %13,2 oranla Yenidoğan Yoğun bakımdır.

Yukardaki kaynakların çoğunda yoğun bakım ünitelerinde *Klebsiella* kökenleri yüksek oranda izole edilirken bizim çalışmamızda bu servisten izole edilen *Klebsiella* oranı %3,13 olduğu dikkat çekmektedir. *Klebsiella* kökenlerinin izole edildiği klinikler Pediatri servisi olup olmadıklarına göre incelendiğinde bizim çalışmalarımızla benzer çalışmaların uyum içinde olduğu görülmektedir.

İzole edilen *Klebsiella* kökenlerinin tür dağılımları ise sırasıyla %60,42 *Klebsiella pneumoniae* ssp *pneumoniae*, %11,46 *Klebsiella oxytoca*, %1,39 *Klebsiella Pneumoniae* ssp *ozaenae*'dir. %26,74'ünün türü belirlenemeyip *Klebsiella/Klebsiella* spp olarak adlandırılmıştır.

Tablo 5.3. *Klebsiella* kökenlerinin tür dağılımları

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ssp <i>pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> ssp <i>ozaenae</i>	<i>Klebsiella/Klebsiella</i> spp	<i>K. ornithinolytica</i>	<i>K. rhinoscleromatis</i>	<i>Klebsiella terrigena</i>
Bizim çalışmamızda	60,42	11,46	1,39	26,74	-	-	-
Vural, 2005	70	30	-	-	-	-	-
Akman, 2008	86	8	4	-	1	1	-
Ürkmez, 2009	33	22	-	-	34	3	8
Kıraç, 2011	98	2	-	-	-	-	-
Kaygusuz, 2010	73,28	26,72	-	-	-	-	-
Pazarlı, 2010	95	5	-	-	-	-	-

Bu çalışmalara bakıldığı zaman *Klebsiella*’lar içerisinde en çok izole edilen türün genellikle *K.Pneumoniae* olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda çıkan sonuç ile uyumludur.

288 klinik örneğin %56,94’ idrar türünden oluşmaktadır. Ardından %17,01’i Balgam, %8,68’i Aspirasyon sıvısı, %6,25’i Kan ve sayıca az olan geriye kalanı ise Abse/Yara materyali, Kateter ucu ve Vajinal Akıntı/Sürüntü rnek türlerinden olduğu tespit edilmiştir.

K.pneumoniae örneklerinin örnek türlerine göre dağılımına bakıldığında, Parlak ve arkadaşlarının çalışmasında %47,92, lmez’in çalışmasında %56,1, Vural’ın çalışmasında % 40, rkmez’in çalışmasında %69, Akman’ın çalışmasında %84,53, Pazarlı’nın çalışmasında %55, Kaygusuz’un çalışmasında %50,96 ve Kuş’un çalışmasında da %26,4 idrar numunesinden oluşmaktadır.

Klebsiella rneklerinin idrar materyalinden daha fazla izole edilmesi, üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan faktörlerden daha sık oranda bağırsak florasında yer alan gram negatif basiller ve enterokokların bulunması kaynaklıdır.

Yapılan araştırmalar idrar yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenler arasında *Enterobacteriaceae* familyası üyelerinin payının %70’in üzerinde olduğuına işaret etmektedir.

Tablo 5.4. *Klebsiella*'ların 18 tane antibiyotiğe karşı direnç bulguları

	Bizim Çalışmamızda (n=288)%	Gazi ve ark., (2016) (2010- 2014) (n=204) Direnç (%)	Parlak ve ark., 2012 (n=994) Direnç (%)	Ölmez, 2016 (n=1586) Direnç (%)	Vural, 2005 (n=100) Direnç (%)	Akman, 2008 (n=194) Direnç (%)	Ürkmek, 2009 (n=67) Direnç (%)	Kıraç, 2011 (n=100) Direnç (%)	Pazarlı, 2010 (n=120) Direnç (%)
Gentamisin	11,56	14,2	40	40,94	22	-	-	34	11,66
Amikasin	12,59	0,0	6	15,38	15	54,64	11,94	-	5
Piperasilin/ Tazobaktam	17,98	10,8	51	55,77	18	-	37,31	60	
Ertapenem	11,84	4,6	-	23,02	-	-	-	42,4	
Meropenem	5,88	1,0	0,2	2,98	-	-	-	31	
İmipenem	12,73	0,0	0,2	3,55	2	-	10,44	30	0
Sefuroksim- Aksetil	35,00	-	-	-	-	-	-	-	
Seftriakson	31,56	22,4	-	69,17	34	77,84	34,32	63,3	
Sefepim	30,38	21,7	69	67,33	28	-	-	62	27,5
Sefiksim	31,16	-	-	-	-	-	-	-	
Seftazidim	32,17	21,1	68	71,33	34	60,83	43,28	-	
Norfloksasin	26,47	18,0		27,65	-	-	-	-	
Siprofloksasin	23,22	20,1	21	39,13	39	-	13,43	34	25
Trimetoprim- Sulfometoksazo l	29,46	30,9	58	51,74	66	65,98	88,05	32	38,33
Aztreonam	28,68	21,7	72	73,5	35	71,65	-	-	
Ampisilin	79,49	-	100	100	-	97,94	100	90,6	89,17
Amoksisilin- Klavulanat	42,60	29,7	73	73,64	57	80,93	26,86	-	46,66
Kolistin	1,74	-	-	-	-	-	-	-	

Klebsiella'ların 18 tane antibiyotiğe karşı direnç durumları değerlendirildiğinde en fazla direnç Ampisilin'e karşı %79,49 oranında görülmüştür.

Ancak bu oran benzer çalışmalarda belirtilen oranların altındadır. Ampisilindeki R faktörleri tarafından kodlanan beta laktamaz enziminin, antibiyotiği inhibe etmesinden dolayı direncin yüksek çıktığı düşünülmektedir. (Sawai 1973). Bu da Ampisilin'in gerek duyulmadıkça tedavi seçeneklerin arasında yer almamasına dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda yüksek dirence sahip diğer antibiyotikler ise Amoksisilin/Klavulanat (%42,6), Seftazidim (%32,17), Seftriakson (%31,56), Sefiksim (%31,16) ve Sefepim (%30,38)'dir. Bu durumda *Klebsiella* enfeksiyonu tedavisinde bu antibiyotikler de en son seçenekler arasında olması gerekmektedir. Ama bu direnç sonuçlarının GSBL salınımına ait olduğu açıkça görülmektedir.

Çalışmamızda *Klebsiella*'ların en duyarlı olduğu antibiyotikler Kolistin (%1,74), Meropenem (5,88), Gentamisin (%11,56), Ertapemen (%11,84), Amikasin (%12,59) ve İmipenem (12,73)'dir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak *Klebsiella* enfeksiyonu için kullanılabilecek en doğru antibiyotik grupları Polimiksin, Aminoglikozidler ve Karbapenemlerdir. Ancak özellikle Karbapenemlerin basit enfeksiyonlarda değil hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda, diğer antibiyotik tedavilerine yanıt alınamayan klinik durumlarda kullanılması bir doğru antibiyotik kullanım prensibidir. Magiorakos'un belirlediği antibiyotik kategorilerine göre direnç oranları belirlenip, en duyarlı olan kategoriler değerlendirildiğinde ise yine benzer sonuç elde edilmiştir. Ama oluşturduğu kategoriler aracılığıyla bir takım daha düşük dirence sahip olan antibiyotikleri ortadan kaldırmıştır. Örneğin *Klebsiella*'ların çeşitli antibiyotiklere göre direnç oranlarının belirlenmesinde Meropenem'e direnç %5,88 bulunurken, Magiorakos'un yönteminde Meropenemin ait olduğu Karbapenem direnci %12,15 olarak belirlenmiştir. Bu da Magiorakos'un Direnç oranlarını yuvarlayıp doğru sonuçtan uzaklaştırdığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki antibiyotik gruplarının duyarlı ve dirençli oranları, beta laktam antibiyotiklere göre incelendiğinde en duyarlı olan Karbapenemler iken en dirençli ise Penisilinlerdir.

Gazi ve ark., (2016) YDÜ Hastanesi Laboratuvarından 2010-2014 tarihleri arasında izole edilen *Klebsiella* verilerini kullanarak yaptıkları çalışma ile bizim

çalışmamız karşılaştırıldığı zaman, KKTC’de yılların ilerlemesiyle genellikle birçok antibiyotiğe karşı direncin arttığı saptanmıştır.

Tüm çalışmaların sonuçları hep birlikte değerlendirildiğinde ise bizim çalışmamızın sonucunda elde edilen direnç oranları genellikle diğer çalışmalardan düşük olduğu görülmektedir. Bu da antibiyotik kullanımının ilerleyen yıllarda daha fazla artması sonucunda bu antibiyotiklere karşı oluşabilecek direnç oranlarının daha yüksek olabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır.

AÇD(Antibiyotiklere Çoklu Direnç) kavramı günümüzde büyük bir sorun haline gelmiştir. Bu durum tedavi seçenekleri kısıtlamakta ve zorlaştırmaktadır. AÇD’dan yola çıkılarak birçok araştırmacı değişik tanımlar ortaya çıkarmıştır. Bunlardan bir tanesi 1983 yılında Krumperman’a ait bir direnç kavramıdır. Krumperman her bir örneğin dirençli olan antibiyotik sayısını, toplam antibiyotik sayısına bölerek rakamsal bir değer elde etmiş ve bu değerden yola çıkarak 0.2’nin üzerinde çıkan örnekleri çoklu antibiyotiğe dirençli (ÇAD İndeksi) olarak belirlemiştir.

Diğer bir direnç kavramı ise 2012 yılında Magiorakos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu kavramda ilk olarak antibiyotikler Magiorakos ve arkadaşlarının belirlediği antibiyotik kategorilerine göre sınıflandırılır ve orta duyarlı olan antibiyotikler ise dirençli olarak kabul edilir. Bu sınıflandırma ile ilgili olarak Enterobacteriaceae ailesine ait 17 antibiyotik kategorisi belirlemişlerdir. Klinik örnek değerlendirilirken bir kategori içerisindeki antimikrobiyal ajanların en az bir tanesine dirençli ise o kategori dirençli olarak kabul edilir. Bu antibiyotik kategorilerinden 3 ya da daha fazlasına dirençli olanlar ÇİD, iki ya da daha az ilaca duyarlılar YİD ve tüm ilaçlara dirençli olanlar da TİD olarak tanımlanmaktadır.

Bizim çalışmamızın bir diğer amacı Krumperman ve Magiorakos’un kullandığı direnç kavramlarını karşılaştırıp en doğru sonucu hangisinin belirlediğini ortaya çıkarmaktır. Bu konu ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda karşılaştırma yapılırken Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı direnç yönteminde bir takım eksikliklerin olduğunu keşfettik. Bu direnç yönteminin daha kullanılır bir hale gelebilmesi için geliştirilmesi gerekmektedir.

Öncelikle bu yöntemin kullanılabilmesi için 17 antibiyotik kategorisine de ihtiyaç vardır. Bu kategorilerin bir tanesinin bile eksikliği klinik örneğin hangi tanımlama içinde yer alacağını belirlemekte sıkıntıya yol açmaktadır. Magiorakos bu yönteminde 3'den az dirence sahip klinik örnekler hakkında bir yorum yapmamıştır. Ayrıca belirlenen antibiyotik kategorilerine girmeyen bir ilaç ortaya çıktığı zaman bu yöntem geçersiz sayılacaktır. Ayrıca Bu direnç yönteminin Krumperman'ın direnç yönteminden en belirgin farkı rakamsal ifadelerinin olmamasıdır.

Çalışmamızda Krumperman'nın yöntemindeki çok sayıdaki ÇAD indeks aralıklarını kolay ve doğru yorumlayabilmek için 10'lu gruplar halinde sınıflandırdık.(örneğin 0,90-0,99 aralığı, 0,80-0,89 aralığı gibi). Kullandığımız direnç yöntemlerinin karşılaştırılabilmesi için oluşturduğumuz ÇAD indeks aralıklarına karşılık genel ÇİD, YİD ve TİD değerlerini belirlemek adına Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı yönteme rakamsal değer de ekledik. Bu değerleri belirlerken oluşturulan antibiyotik kategorilerinin ardından Krumperman'daki direnç hesaplaması gibi dirençli kategorilerin, toplam kategori sayısına bölünerek her bir klinik örnek için rakamsal değer elde ettik. Bulduğumuz bu rakamsal değerleri de ÇAD indeks aralıklarına göre sınıflandırdık.

Tablo 5.5. Çalışmamızdaki ÇAD indeks aralıklarına karşılık gelen ÇİD, YİD ve TİD değerleri

	ÇAD indeks aralıkları	A*	B*
TİD	1,00	-	0,69
YİD	0,90-0,99	1,74	3,13
YİD	0,80-0,89	1,74	4,17
ÇİD	0,70-0,79	7,99	5,56
ÇİD	0,60-0,69	4,86	4,86
ÇİD	0,50-0,59	6,25	5,21
ÇİD	0,40-0,49	5,56	3,47
ÇİD	0,30-0,39	3,13	8,33
ÇİD	0,20-0,29	9,03	7,29
Tekli/İkili Direnç	0,10-0,19	10,76	22,57
Tekli/İkili Direnç	0,01-0,09	21,88	7,64
Tam Duyarlılık	0	27,08	27,08

A*: Krumperman'ın tanımına göre *Klebsiella* ÇAD İndeksi oranları

B*: Magiorakos'un tanımına göre ÇAD İndeks aralıklarına karşılık gelen ÇİD oranları

Riaz ve ark., (2011)'nin çalışmasında Pakistan'da GSBL pozitif *Klebsiella*'larda Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan ÇAD İndeksi oranlarını bizim çalışmamızda olduğu gibi belli aralıklara ayırıp değerlendirdiği görülmektedir.

Tablo 5.6. Çalışmada belirlenen aralıklara denk gelen ÇAD İndeksi oranları

ÇAD indeks aralıkları	ÇAD İndeksi oranları(%)
1,00	0
0,90-0,99	0
0,80-0,89	4,5
0,70-0,79	12
0,60-0,69	7
0,50-0,59	25
0,40-0,49	9
0,30-0,39	7
0,20-0,29	11,4
0,10-0,19	13,6
0	11,4

Bu çalışma sadece GSBL pozitif *K.Pneumoniae* örnekleri kullanıldığı için bizim çalışmamızla karşılaştırılması doğru değildir. Bu konu ile ilgili yapılmış başka çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda çalışılan antibiyotiklerin sayıca az olması nedeniyle Magiorakos ve arkadaşlarının yönteminde kullandığı 17 kategori yerine toplam 11 kategori oluşturulabilmiştir. Ama istatistiksel olarak Magiorakos ve arkadaşlarının yöntemine göre simüle edilip değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda *Klebsiella*'ların, Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan Toplam ÇAD indeksi 0,251 olarak bulunmuştur. Diğer yandan Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı yöntemde Toplam ÇAD İndeksi'ne karşılık gelen değer 0,278 olarak belirlenmiştir. Bu değer Magiorakos ve arkadaşlarında yüksek bulunması antibiyotik kategorilerinin içerisine giren ilaçların bir tanesinin bile dirençli olması durumunda o kategorideki tüm ilaçlara dirençli olarak kabul

edilmesinden kaynaklanmaktadır. Örneğin sadece imipeneme karşı dirençli bir mikroorganizma Magiorakos'da ertapenem ve meropeneme de dirençli kabul edilmektedir. Oysaki Krumperman böyle bir suşu üç antibiyotikten birine dirençli olduğu için 0,33 indeksi ile tanımlamaktadır. Böylelikle ÇAD indisine karşılık gelen değer daha yüksek çıkmış olur. İlaçları kategorilere ayırdığı için bir takım duyarlı olan ilaçları ortadan kaldırmakta ve hastaların Çoklu ilaca dirençli olması olması durumunda daha kısıtlayıcı bir tedavi seçeneğine sahip olmaktadır. Buradan da yola çıkarak yine Magiorakos ve arkadaşlarının kullandığı yöntemin bir diğer olumsuz yönü daha belirlenmiştir.

Krumperman ve Magiorakos'un yöntemlerine göre hesaplanan direnç değerlerine ait klinik örnekler belirlenen ÇAD İndeks aralıklarına göre ayrıldığı zaman Krumperman'ın yönteminde Tekli/ İkili direnç aralığında (0,01-0,019) toplam 94 klinik örnek bulunmaktadır. Magiorakos'un belirlediği antibiyotik kategorilerine göre hesaplanan direnç değerlerinde ise bu aralığa giren 87 klinik örnek belirlenmiştir. Bu yönden de bakıldığı zaman Magiorakos'un antibiyotik kategorilerini oluşturulmasıyla duyarlı olan antibiyotiklerin dirençli olarak kabul edildiği görülmektedir.

Çalışmamızda izole edilen *Klebsiella* örneklerinin Magiorakos'un direnç tanımına göre %0,69'u TİD, %7,3'ü YİD ve %34,72'si ÇİD olduğu saptanmıştır. Örneklerin %30,21'i Magiorakos'un tanımında yer almayan Tekli/İkili Direnç aralığında, %27,08'i de Tam Duyarlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza benzer olarak yapılan Şahutoğlu'nun 2015'te ki çalışmasında sadece yoğun bakım ünitesindeki *K.pneumoniae* enfeksiyonu olan 39 klinik örneği kullandığını belirtmiştir.

Bu çalışmada Magiorakos'un direnç tanımına göre klinik örneklerin %23,08'i ÇİD, %71,79'u YİD olarak saptandığı görülmektedir. Klinik örneklerin hiçbiri TİD bölümünde yer almamaktadır. Sadece Yoğun bakım ünitesinden izole edilen klinik örnekler kullanıldığı için bizim çalışmamızla karşılaştırılması uygun değildir. Magiorakos'un tanımına göre *Klebsiella* bakterisinin direnç oranlarının çalışıldığı başka kaynak da bulunmamaktadır.

Çalışmamızda *Klebsiella* enfeksiyonu olan hastaların çeşitli klinik ve demografik özellikleriyle Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan ÇİD değerleri karşılaştırıldığı zaman yaş grubundan 19-65 aralığının, başvuru türü yönünden yatan hastaların, GSBL yönünden pozitif olanların ve ölen hastaların direnç ortalamaları en yüksek bulunmuştur ve bu direnç ortalamaları da istatistiksel olarak da anlamlıdır. Henüz bu konu ile ilgili *Klebsiella* bakterisine ait bir çalışma yapılmamıştır. Bu yüzden herhangi bir kaynak ile karşılaştırılması mümkün değildir.

Hastaların klinik ve demografik özellikleriyle Krumperman'ın tanımında hesaplanan ÇAD indis değerleri karşılaştırıldığında da Magiorakos'dakine benzer sonuç elde edilmiştir.

Yine Krumperman ve Magiorakos'un yöntemlerini karşılaştırdığımız zaman Krumperman'ın bize daha detaylı bir sonuç belirlediğini görüyoruz. Karşılaştırma grafiğinde de görüldüğü gibi Krumperman her aralığa karşılık gelen klinik örnekler için ayrı bir direnç oranı belirtirken, Magiorakos ve arkadaşlarının yöntemi ÇİD, YİD ve TİD belirlemekle sınırlı olmakta ve bunlar için sadece birer direnç oranı tanımlamaktadır. Örneğin Magiorakos ve arkadaşlarının yönteminde 106 klinik örnekten oluşan bölüm ÇİD olarak belirlenmiştir. Krumperman'da ise bu bölüm 0,20-0,29'da 26 örnek, 0,30-0,39'da 9 örnek, 0,40-0,49'da 16 örnek, 0,50-0,59'da 18 örnek, 0,60-0,69'da 14 örnek, 0,70-0,79'da 23 örnek şeklinde detaylı bir biçimde açıklanmıştır.

Klinik örneklerde hem Magiorakos hem de Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç oranları karşılaştırıldığı zaman 81 örnekte aynı sonuç elde edilmiştir. Bunun nedeni Magiorakos'un yönteminde kimi kategoriler tek antibiyotik içerirken, kimilerinin de 3 ya da 4 antibiyotik bulunmasıdır. 48 örnekte ise Magiorakos'un yöntemiyle hesaplanan direnç oranları, Krumperman'ın yönteminde hesaplanan orandan daha düşük çıktığı görülürken, 159 örnekte ise daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde Magiorakos'a göre saptanan direnç değerleri Krumperman'a göre anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Bu durum da yine Magiorakos'un antibiyotikleri kategorilere göre gruplandırıp duyarlı olan antibiyotiğin ortadan kaldırılmasından kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda gerek teorik gerekse yorum olarak bahsettiğimiz tüm bilgilerden yola çıkarak Krumperman'ın kullandığı direnç yönteminin Magiorakos'a göre ayrıntılı ve sağlıklı bilgi elde etmek açısından daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir. Fakat Krumperman'ın tanımladığı direnç yönteminin daha kullanışlı hale gelebilmesi için geliştirilmesi gerekmektedir. Örneğin hesaplamanın yapılabilmesi için klinik örneğin minimum 10 antibiyotiğe karşı direnç durumunun belirlenmesi gerekmektedir gibi birtakım kurallar oluşturması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmayı hazırlama sürecinde elde ettiğimiz bilgilerden yola çıkarak *Klebsiella* bakterisine karşı gelişebilecek antibiyotik direncinin yıllar geçtikçe antibiyotik kullanımlarına bağlı olarak artabileceği düşünülmektedir. Hastalara daha doğru tedavi uygulayabilmek adına KKTC'de antibiyotiğe karşı oluşan direncin geçmişten günümüze ne kadar arttığına dair bir çalışma yapılmasını ve her hastanenin bu direnç oranlarındaki artışı düzenli aralıklarla takip etmesini öneriyoruz. Ayrıca *Klebsiella* enfeksiyonunda duyarlı olan antibiyotiklerin sürekli kullanımından dolayı oluşabilecek direnci önlemek için alternatif olabilecek diğer antibiyotik seçeneklerinin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca *Klebsiella* enfeksiyonu ile enfekte olan hastaların bu enfeksiyonu yaymasını önlemek için bir takım önlemler alınmalı ve başta sağlık çalışanları olmak üzere ada halkı bu konu ile ilgili bilinçlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

ACAR KAYA İ. Çoklu Antibiyotik Dirençli Asinetobakter İzolatlarında Kolistin ile Tigesiklin Kombinasyonunda Sinerji Varlığı. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Ankara (Danışman Prof. Dr. S Tunçbilek).

AKMAN S. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Klebsiella* Bakterilerinin Dentifikasyonu ve Enzimatik Aktivitesi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2008, Ankara (Danışman: Prof. Dr. G Uraz).

Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sar NS, Gültekin M, Ercis S ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. ANKEM Dergisi 2010; 24: 34-41.

ALADAĞ MO. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae*'ların Bazı Antibiyotik Duyarlılıkları, Plazmid Profiller ve GSBL Özelliğinin Araştırılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2006, Konya (Danışman: Prof. Dr. Y Durak).

Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2009; 39: 16-21.

Albertini M.T., Benoit C., Berardi L., Brerrouane Y., Boisivon A., Cahen P. Surveillance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) and *Enterobacteriaceae* procuding extended-spectrum _lactamase (ESBLE) in Northern France a five year multicentre incidence study. J. Hosp. Infect 2002; 52: 107-113.

Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J. Antimicrob. Chemother 2000; 45: 183-189.

BALIKCI A. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Cinsi Bakterilerde Plazmidik AmpC Tipi Beta-Laktamaz Direnci. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Ç Kayacan).

Bali EB, Acık L, Sultan N. Phenotypic and molecular characterization of SHV, TEM, CTX-M and extended-spectrum beta-lactamase produced by *Escherichia coli*, *Acinobacter baumannii* and *Klebsiella* isolates in a Turkish hospital. Afr J Microbiol Res. 2010; 4 (8): 650-654.

Bülüş M, Gürol Y, Bal Ç. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oranları: 2000-2002. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2003; 33: 31-34.

Chambers HF. Penicillins. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition. Churchill and Philadelphia: Chapter 18; 2000, s: 261.

Çetinkaya Z, Çiftçi İH, Aktepe OC, Şafak B, Altındış M. Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2005; 19: 1- 4.

ÇOLAK D. Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları Çeviren: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, 1999, s: 81.

DERİN E. Üroloji Kliniğinde Üriner Enfeksiyon Etkeni Olan *Klebsiella* spp ve *Escherichia coli* İzolatlarında Antibiyotik Direnci ve Klonal Yayılımın Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. G Aygün).

ERTÜRK YE. Hayvan Kökenli Salmonella ve Shigella Suşlarında Çoklu Antibiyotik Direnci ve İntegron Sıklığı. Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Ankara (Danışman: Prof. Dr. K.S Diker).

FIRAT P. Genişlemiş Spektrumlu Beta- Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. Suşlarının Karbapenem ve Beta- Laktamaz İnhibitörlü Kombinasyonlara Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2005, Elazığ (Danışman: Prof. Dr. K Demirdağ).

GÖKER G. Poliklinik Hastalarının Çeşitli Klinik Örneklerinden Etken Olarak İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Cinsi Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2007, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. N Gürler).

Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance. Int J Antimicrob Agents, 2008. 32 (1): 2-9.

Gröbner S, Linke D, Schütz W, Fladerer C, Madlung J, Autenrieth IB, Witte W, Pfeifer Y. Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university hospital of Tübingen, Germany. J Med Microbiol 2009; 58 (7): 912-922.

Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M . Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg.* 2007; 21 (3): 155-160.

Gülay Z. Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *ANKEM Dergisi* 2003; 17(3): 192-204.

Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalance of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria in septicemic neonates in tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2003; 52(5):421-25.

Jones RN, Pfaller MA. Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum β -lactamase in Europe. *Clin. Microbiol. Infect* 2003; 9: 708-712.

Kadri Unat, E. Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi İnsanda hastalık yapan bakteriler, virüsler ve bunlarla oluşan infeksiyon hastalıkları. *Dergah Tıp Yayınları*, 1987: 607-609.

KAMBUROĞLU A. Genişlemiş-Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. İzolatlarında Beta Laktamaz Direncinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Araştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, Trabzon (Danışman: Yrd. Doç. Dr. C Buruk).

KIRAC E. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Klebsiella* İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, Afyonkarahisar (Danışman: Doç.Dr. Z Çetinkaya).

KOCABAŞ D. Kan Kùltürlerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. İzolatlarında Plazmid Aracılı Beta-Laktamaz Direnç Genlerinin Araştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Trabzon (Danışman: Yrd. Doç. Dr. C Buruk).

KOÇULU S. ESBL-Pozitif *Klebsiella Pneumoniae* Enfeksiyonu Olan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri, Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörleri ve Uygulanan Tedavilerin Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakùltesi, Uzmanlık Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. H Eraksoy).

Kolar M, Latal T, Cermak P, Bartonikova N, Chmelarova E, Sauer P, Kesselova M. Prevalence of beta-lactamase-positive *K. Pneumoniae* isolates in the Czech Republic. Int J Antimicrob Agents 2006; 28 (1): 49-53.

Krumperman PH. Multiple Antibiotic Resistance Indexing of *Escherichia coli* to Identify High-Risk Sources of Fecal Contamination of Foods. Applied and Environmental Microbiology 1983; 46 (1): 165-170.

KUŞ H. Hastane Kaynaklı *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında Virulans Faktörlerinin Genotipik ve Fenotipik Araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2015, Konya (Danışman: Doç.Dr. U Arslan).

Löker KE. Hastane infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığının saptanması ve izoelektrik fokuslama yöntemi ile tiplendirilmesi. GATA Askeri Tıp Fakùltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı, Uzmanlık Tezi, 2000 Ankara 165-168.

Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich, D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in Israeli long-term care facility”, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24 (1): 17-22.

METAN G. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia coli* ile Kolonizasyonun Saptanması. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2004, Ankara (Prof. Dr. C Özkuyumcu).

Navon-Venezia S, Hammer-Munz O, Schwartz D, eds. Occurrence and phenotypic characteristics of extended-spectrum beta-lactamases among members of the family *Enterobacteriaceae* at the Tel-Aviv Medical Center (Israel) and evaluation of diagnostic tests. J Clin Microbiol 2003; 41: 155-158.

OLTULU G. Hastanede Yatan Hastalarda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp’ye Bağlı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Moleküler Tiplendirme. Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2014 Manisa (Danışman: Doç. Dr. ÇB Çetin).

ÖLMEZ Z. Yıllara Göre *Klebsiella Pneumoniae*’da Antibiyotik Direncinin İrdelenmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2016 Van (Danışman: Doç Dr. H Güdücüoğlu).

ÖZDEMİR KEPEK B. Sağlık Çalışanlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp Fekal Kolonizasyon Sıklığı ve Risk Faktörleri. Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2014, Ankara (Doç. Dr. Ö Tunçcan).

ÖZKUL H. *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia Coli* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Genlerinin Klonlanması. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2007, İzmir (Danışman: Prof. Dr. Z Gülay).

Parlak M, Çıkman A, Bektaş A, Berktaş M. *Escherichia Coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç: Beş Yıllık İzlem, Sakarya. Medical Journal 2012; 2 (1): 11-15.

POLAT MS. Muş Yöresinde Toplum Kökenli *Klebsiella* Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılığının Araştırılması. Muş ALPARSLAN Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Muş (Danışman: Yrd. Doç. Dr. H Korkoca).

Price S. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Infectious Diseases 2013; 13 (9): 785-796

Riaz S, Faisal M, Hasnain S. Antibiotic susceptibility pattern and multiple antibiotic resistances (MAR) calculation of extended spectrum β - lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Pakistan. African Journal of Biotechnology. 2011; 10(33): 6325-6331.

Rice LB, Bonomo RA. β -lactamases: which ones are clinically important? Drug Resistance Updates 2000; 3: 178-189.

Rice LB, Sahm D, Bonomo RA. Mechanisms of resistance to antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington DC: ASM Press; 2003; 1074-1102.

Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to beta-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 198-208.

Rolinson GN. Forty years of β -lactam research. *J.Antimicrob Chemother*, 1998; 41; 589–603.

SAĞLAM D. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta- Laktamaz Sıklığı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2012 (Danışman: Prof. Dr. H Kılıç).

Sandhu R, Dahiya S, Sayal P. Evaluation of multiple antibiotic resistance (MAR) index and Doxycycline susceptibility of *Acinetobacter* species among inpatients. *Indian J Microbiol Res*. 2016;3:299-304.

SIĞIRCI F. *Klebsiella* sp. Suşlarında Ceftriaxone ve Imipenem Dirençlilik Frekansının Saptanması. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010, Adana (Danışman: Prof. Dr. B Arıkan).

ŞAHİN A. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Esherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarının Tanımlanması, Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2016, Konya (Danışman: Doç. Dr. M. O Aladağ).

ŞAHUTOĞLU S. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Sıklığı ve Risk Faktörleri. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2015, İzmir (Danışman: Prof. Dr. B Cömert).

Tassios P.T., Gazouli M., Tzelegi E., Milch H., Kozlova N., Sidorenko S. et al. Spread of a *Salmonella typhimurium* clone resistant to expanded-spectrum cephalosporins in there European countries. J. Clin. Microbiol 1999; 37: 3774-3777.

TİTİZLER E. Hastane infeksiyonu etkeni olan gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2000, Sivas (Danışman: Prof. Dr. İ Dökmetaş).

TURAN E. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde, Kan Kültüründen İzole Edilen, Kolay Üreyen Gram Negatif Bakterilerin Prevelansı ve Antibiyotiğe Duyarlılıkları. Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2012, Şanlıurfa (Danışman: Prof. Dr. M Bayraktar).

Turner PJ. Extended-spectrum β -lactamases. Clin. Infect. Dis. 2005; 41: 273-275.

ÜNAL ÇOLAK Ö. Klinik Örneklerden İzole Edilen *E. Coli* ve *Klebsiella* Cinsi Bakterilerde Çift Difüzyon Tarama ve Çift Sinerji Yöntemleri ile Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, Ankara (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. N Yücel).

ÜRKMEZ NH. Investigation and Typing of Antibiotic Resistance and Plasmid Profiles of *Klebsiella* Strains. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2009, Ankara (Danışman: Öğr. Gör. Dr. I Seyis Bilkay).

ÜSTÜN C. Hastane Kaynaklı Çoklu Antibiyotiğe Dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri Araştırması. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2007, Diyarbakır (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. S Hoşoğlu).

Vahaboglu H. Beta-laktamazlar ve hastane infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Derg. 1998; 2: 147-149.

Vahaboglu H., Öztürk, R., Aygün, G., Çoskunkan, F., Akgün, Y., Kaygusuz, A., et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum β -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. Antimicrob. Agent and Chemother 1997; 41(10): 2265-2269.

VURAL ECE G. Klinik Örneklerden İzole Edilen *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Enzimi Varlığının Araştırılması. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2005, Ankara (Danışman: Prof. Dr. G Uraz).

YAKAR U. Ankara’da Tüketime Sunulan Süt ve Süt Ürünlerinden *Klebsiella* Türlerinin İzolasyonu, Bazı Virulans Faktörlerinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Dirençlilikleri. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2006, Ankara (Danışman: Yrd. Doç. Dr. N Gündoğan).

EKLER

EK 1. Orjinallik Raporu

Leyla Akartaş - Antibiyotik Dirençleri

ORJİNALLIK RAPORU

% 12	% 12	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.aku.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 4
2	www.yogunbakimdergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
3	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.ankemdernegi.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	fbetezbankasi.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.slideserve.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

ADI	LEYLA	SOYADI	AKARTAŞ
DOĞUM YERİ	GÜZELYURT	DOĞUM TARİHİ	20.03.1990
UYRUĞU	KKTC	TEL	0533 875 62 98
E-MAİL	ley.akartas@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ	MEZUN OLDUĞU KURUMUN ADI	MEZUNİYET YILI
LİSANS	EGE ÜNİVERSİTESİ/FEN FAKÜLTESİ	2011
LİSE	TÜRK MAARİF KOLEJİ	2007

GÖREVİ	KURUMU	SÜRE
BİYOKİMYAGER	YÖNEM TIBBİ TAHLİL LABORATUVARI	2011-2014
BİYOKİMYAGER	YDÜ HASTANESİ BİYOKİMYA LABORATUVARI	2014-2017
LABORATUVAR ÖĞRETMENİ	LEVENT COLLEGE	2018-HALEN

YABANCI DİLLER	OKUDUĞUNU ANLAMA	KONUŞMA	YAZMA
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ

Program	Kullanma Becerisi
MICROSOFT OFFICE	İYİ