



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

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

NERMİN SAVAŞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. NEDİM ÇAKIR

2019-LEFKOŞA

BEYAN

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

Nermin SAVAŞAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilgi ve katkılarıyla yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr.Nedim ÇAKIR’a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda gerekli verilerin toplanmasını sağlayan Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Doç. Dr. H. Kaya Süer’e ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanı Emrah GÜLER’e katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel sonuçlarının analizinde katkısını esirgemeyen Sedat YÜCE’ye teşekkür ederim.

Yüksek Lisans öğrenimine birlikte başladığım en yakın arkadaşım Leyla AKARTAŞ’ın çalışmalarımız boyunca sevgi ve desteğini esirgemediği için sonsuz minnettarım.

Hayatımın her döneminde hep yanımda olup sevgilerini esirgemeyen ve maddi-manevi destek olan çok değerli annem Nuray SAVAŞAN’a, babam Tulgay SAVAŞAN’a, kardeşlerim Ayşe SAVAŞAN ve Hüseyin SAVAŞAN’a, ayrıca hayatıma mutluluk katan sevgili kızım Nuray ÖYKÜN’e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİ.....	6
2.1. <i>Escherichia coli</i> 'nin Mikrobiyolojik Özellikleri	6
2.2. Antijenik Yapısı.....	6
2.3. Virulans ve Patogenite Özellikleri.....	7
2.4. <i>E coli</i> 'nin Yaptığı Hastalıklar.....	10
2.4.1. Bağırsak Dışı <i>E coli</i> Kaynaklı Enfeksiyonlar.....	10
2.4.2. Bağırsaklarda Oluşan <i>E coli</i> Kaynaklı İnfeksiyonlar.....	11
2.4.2.1. Enterotoksijenik <i>E coli</i>	12
2.4.2.2. Enteropatojenik <i>E coli</i>	12
2.4.2.3. Enteroinvaziv <i>E coli</i>	13
2.4.2.4. Enteroagregatif <i>E coli</i>	13
2.4.2.5. Diffüz aderans gösteren <i>E coli</i>	14
2.4.2.6. Enterohemorajik <i>E coli</i>	14
2.4.3. Yenidoğan Menenjit.....	14

2.4.4.Bakteriyemi.....	15
2.4.5.Solunum Yolu İnfeksiyonu.....	15
2.5. MDR, XDR ve PDR Tanımları.....	15
2.5.1.MDR.....	16
2.5.2.XDR	17
2.5.3.PDR.....	17
2.6. Krumpelman’a Göre Çoklu Antibiyotik Direnç İndeksi.....	18
2.7. Antibiyotikler ve Tedavi Seçenekleri.....	18
2.8. Direnç Mekanizmaları.....	19
2.8.1. Doğal Direnç	19
2.8.2. Çevreye Bağlı Direnç.....	20
2.8.3. Kazanılmış Direnç.....	20
2.8.3.1. Kromozoma Bağlı Direnç.....	20
2.8.3.2. Plazmidlere Bağlı Direnç.....	21
2.8.3.3. Transpozonlara Bağlı Direnç.....	21
2.9. Beta-Laktam Antibiyotikleri ve Etki Mekanizmaları.....	21
2.9.1. Penisilinler.....	22
2.9.2. Sefalosporinler.....	23
2.9.3. Monobaktamlar.....	24
2.9.4. Karbapenemler.....	24
2.9.5. Beta Laktamlara Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları.....	25
2.9.5.1. Penisilin Bağlayan Proteinlerde Oluşan Değişiklikler ile Gelişen Direnç...25	
2.9.5.2. Permeabiliteye Bağlı Direnç.....	25
2.9.5.3. Beta Laktamaz Enzimlerine Bağlı Direnç.....	26

2.10. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar ve Tipleri.....	28
2.10.1. TEM grubu ESBL.....	28
2.10.2. SHV grubu ESBL.....	29
2.10.3. OXA grubu ESBL.....	29
2.10.4. CTX-M grubu ESBL.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	58
6.KAYNAKLAR.....	70
7.EKLER.....	85
Ek.1. OrjinallikRaporu.....	85
8.ÖZGEÇMİŞ.....	86

ŞEKİLLER

- Şekil 4.1.** Yukarıda verilen grafikte ayakta hasta ile yatan hastaların ESBL pozitif ve negatif yüzde oranları gösterilmiştir.....38
- Şekil 4.2.** Yukarıdaki grafikte ESBL pozitif hastaların kadın ve erkeklerdeki yüzde oranları gösterilmiştir.....39
- Şekil 4.3.** Yukarıda verilen pasta grafikte örnek türlerinin yüzde oranları gösterilmiştir41
- Şekil 4.4.** Yukarıda verilen pasta grafikte örnek türlerinin gönderilen servislere göre yüzde oranları gösterilmiştir.....42
- Şekil 4.5.** Yukarıda verilen çubuk grafikte ESBL pozitif hastaların diğer antibiyotiklere direnç yüzdeleri verilmiştir.....44
- Şekil 4.6.** İzole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....46
- Şekil 4.7.** Hastaların Krumperman'ın tanımına göre direnç düzeyleri.....48
- Şekil 4.8.** İzole edilen *E coli* kökenli hastaların Magiorakos'un tanımına göre antibiyotik kategorilerine direnç oranları.....50
- Şekil 4.9.** Hastaların Magiorakos'un tanımına göre ÇİD/YİD/TİD/Tekli-İkili direnç oranları.....52
- Şekil 4.10.** *E coli*'lerde ÇAD indeks ve ÇİD oranlarının görsel karşılaştırılması.....57

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin Magiarokos'un tanımına göre kategorilerine ve antimikrobiyal ajanlarına ayrılması.....	32
Tablo 3.2. Magiorakos'un <i>Enterobacteriaceae</i> ailesi için tanımladığı 17 antibiyotik kategorisi ve antimikrobiyal ajanları.....	33
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=665)	37
Tablo 4.2. ESBL'nin başvuru türüne göre sayıları ve yüzde oranları.....	37
Tablo 4.3. ESBL (+) hastaların cinsiyet dökümüne göre sayı ve direnç oranları.....	38
Tablo 4.4. Örnek türleri ve gönderilen servisler.....	40
Tablo 4.4.1. İdrar dışı örnekler.....	40
Tablo 4.5. ESBL (+) hastaların beta laktam dışı antibiyotiklere direnç oranları.....	43
Tablo 4.6. İzole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.....	45
Tablo 4.7. Hastaların Krumperman'ın tanımına göre E-Coli ÇAD İndeksi.....	47
Tablo 4.8. Üreyen mikroorganizmaların (Magiorakos'un tanımına göre) antibiyotik kategorilerine direnç oranları ve sayısı.....	49
Tablo 4.9. Üreyen mikroorganizmaların Magiorakos'un tanımına göre ÇİD oranları ve sayısı.....	51

Tablo 4.10. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç oranlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.11. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç oranlarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.12. Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan çoklu direnç oranlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 5.1. Bazı ülkelerde belirlenen ESBL yüzde oranları.....	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AÇD	: Antibiyotiklere çoklu direnç
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CDC	: Hastalık kontrol ve korunma merkezi
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CLSI	: Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CTX-M	: Bir tür beta laktamaz
ÇAD	: Çoklu antibiyotik direnci
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
CR	: Karbapenem direnci
DAEC	: Diffüz aderans gösteren <i>E. coli</i>
DNA	: Deoksiribonükleik asit
<i>E coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EaggEC	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
ECDC	: European Center for Disease Prevention and Control
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EHEC	: Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
EMB	: Eozin Metilen Blue
EPEC	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ESBL	: Extended spectrum beta-lactamases
F antijen	: Fimbria antijen

FDA	: US Food and Drug Administration
H antijen	: Kirpik antijeni
HA	: Hemaglutinasyon
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
IRT	: İnhibitör dirençli TEM
İMVİC	: İndol, metil kırmızısı, voges proskauer ve sitrat
K antijen	: Kapsül antijen
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarid
LT	: Labil Toksin
MAR	: Multiple antibiotic resistance indeks
MDR	: Multi Drug Resistance
MR	: Mannoza dirençli
MRHA	: Mannoza Dirençli Hemaglutinasyon
MRSA	: Metisiline Dirençli Stafilokoklar
MS	: Mannoza duyarlı
MSHA	: Mannoza Duyarlı Hemaglutinasyon
NaCl	: Sodyum klorür
O antijen	: Somatik antijen
OXA	: Bir tür beta laktamaz
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PDR	: Pan-Drug Resistance
SHV	: Sülfidril variable
SS	: Salmonella Shigella Agar
ST	: Stabil Toksin
TEM	: Bir tür beta laktamaz

TİD	: Tüm kategorilere dirençli
UPEC	: Üropatojenik <i>E coli</i>
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
VETEC	: Verotoksinojen <i>E coli</i>
XDR	: Extensively Drug Resistance
YİD	: En çok iki kategoriye duyarlı

Yakın Doğu Üniversitesi hastanesine başvuran hastalardan soyutlanan *E coli* kökenlerinin mikrobiyolojik ve klinik fenotipik karakterlerinin analizi

Nermin SAVAŞAN

Danışman: Prof. Dr. Nedim ÇAKIR

Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen *E coli* suşlarında ESBL sıklığı ile bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının , yaş ve cinsiyet dağılımına göre değerlendirilmesi, aynı zamanda farklı direnç profillerine sahip *E coli* suşlarının yatan hasta ve poliklinik hastalar arasında direnç farkı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bunlara ek olarak antibiyotiklere çoklu dirençte (AÇD) yaygın kabul gören ÇİD (çok ilaca direnç) ile daha az kullanılan, ancak, daha eski “çoklu antibiyotik direnç” (ÇAD) indeksi yöntemlerini karşılaştırmak ve bu yöntemleri kıyaslayarak bunların uygulamalı bir analizini yapmaktır.

Bu çalışma kaynak taramalarından saptayabildiğimiz kadarıyla bu alandaki ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2015 - Temmuz 2017 tarihleri arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen,hastanede yatan ve polikliniklere başvuran hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *E coli* suşları çalışıldı. Retrospektif Kohort olarak düzenlenen bu çalışmada, hastaların dosyaları ve tıbbi kayıtlarından yaş, cinsiyet , antibiyotik duyarlılıkları, başvuru türü ve örnek türü bilgilerinden yola çıkarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. Ayrıca 665 *E coli* kökeninin AÇD’leri ÇAD indeks ve ÇİD yöntemleriyle geriye dönük araştırılarak analiz edildi.

Bulgular: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E coli* kökenleri en çok idrar (%83) örneklerinde saptandı. Çalışmaya dahil edilen 665 *E coli*’lerin %76’sının ESBL sonucu pozitif, %24’ünün ise ESBL sonucu negatif saptandı. Bu hastaların başvuru türünü incelediğimiz zaman %54’ünün ayaktan tedavi, %46’sının ise yatarak tedavi aldığı bulundu. Ayrıca ESBL salgılayan kökenlerin %65’inin yatan hastadan, %35’inin ise ayaktan hastadan izole edildi. *E coli*’lerin antibiyotik duyarlılıkları incelendiği zaman en etkin antibiyotikler olarak sırasıyla; İmipenem (%1,9), Amikasin (%2,0) ve Meropenem (%2,5) bulundu. ESBL (+) kökenler toplam suşlardan ayrılarak incelendiğinde ise bunların diğer beta laktam dışı antibiyotiklere direnç oranları Şekil 4.5.’ de özetlenmiştir. *E coli* örneklerinde ÇAD indeksleri ile ÇİD-YİD-TİD ile tekli –ikili dirençleri, tam duyarlı oranları Şekil 4.7. ve Şekil 4.9.’da gösterildi.

Sonuçlar: Çalışmamızın analizleri sonucunda *E coli*’lerin antibiyotik duyarlılıkları saptanmış olup bu direnç oranlarının hem Krumperman hem de Magiorakos yöntemine göre analiz edilerek bu iki yöntemin kıyaslanması yapıldı. Bu sonuçların üstünlükleri araştırılarak hangisinin daha tanımsal yöntem olduğunu saptayarak günümüz araştırmacılarına ışık tutmak amacıyla gerçekleştirildi ve Krumperman’ın yönteminin daha informatif olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca antibiyotik duyarlılık oranlarının her bölge için farklı olabileceğini unutmamak ve elde edilen bölgesel bakteri direncine göre ampirik tedavi için antibiyotik seçilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: *E coli*, ESBL, AÇD, ÇAD indeksi, ÇİD

Analysis of microbiological and clinical phenotypic characteristics of *E coli* strains isolated from patients who applied to Near East University Hospital

Nermin SAVAŞAN

Consultant: Prof. Dr. Nedim Çakır

Department of Medical Microbiology and Clinical Microbiology

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to perform the ESBL method with E-coli strains isolated from the clinic samples, to evaluate the antibiotic sensitivities, to evaluate the patients age and gender dispersion according to the results obtained. Also, to evaluate whether there is a resistance difference between the outpatients and inpatients who have a different resistance profiles on our E-coli strains. In addition, other important purpose of this study is to compare the ‘multidrug resistance’ (MDR) method which is accepted widely on multi resistance to antibiotics (MRA), with less used, the older method ‘multiple antibiotic resistance’ (MAR) index by performing applied analysis.

Materials and Methods: E-coli strains isolated from various clinic samples were analysed which are taken from inpatients and outpatients at the Near East University Hospital - Microbiology laboratory between September 2015 and July 2017. Patients files, patients age and gender in medical reports, antibiotic sensitivity, application and sample type informations were used for the statistical evaluation in this retrospective cohort study. Also, multi resistant to antibiotics values were analysed by MAR index and MDR methods with using 665 E-coli strains obtained from the patient samples.

Findings: Urine samples (83%) were detected the most from the E-coli strains isolated from the various samples. 76% positive and 24 % negative ESBL results were obtained from the 665 E-coli strains. When the types of applications for hospital treatment examined, 54% outpatients and 46% inpatients are detected. Furthermore, the ESBL (+) strains isolated from 65% inpatients and 35% outpatients. The antibiotic resistance of the E-coli strains were analyzed and the most effective antibiotics were noted in order as; İmipenem (1,9%), Amikacin (2,0%) and Meropenem (2,5%) respectively. Figure 4.5. shows the resistance rates of the antibiotics except from the beta lactam group, when ESBL (+) origins were analyzed after separated from the total strains. Figure 4.7. and 4.9. shows the single-binary resistance rates and full sensitive rates of the MAR index method and MDR, extensively drug-resistance (XDR), pandrug resistance (PDR) methods on E-coli samples. As a result of sample analysis the MAR indices for E-coli was found 0,239.

Results: At the end of the analysis results, E-coli antibiotic sensitivities were obtained, resistance rates analysed and compared according to MAR index described by Krumperman and MDR methods described by Magiorakos at all. By researching the superiority of these results, definitional method was determined. As a result, Krumperman’s method determined as the most informative one and aiming this study results to show directions for future researchers. Everyone should be aware of the antibiotic sensitivity rates for each part of the research is different and the antibiotics for the empirical treatment should be chosen depending on the obtained regional bacterial resistance patterns.

Keywords: *E coli*, ESBL, MAR index, MDR, PDR, XDR

1. GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesine ait olan *Escherichia coli* insan ve hayvanların normal bağırsak florasında bulunan ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen bir mikroorganizmadır (Kayser F.K. ve ark., 1998).

E coli'nin bazı patojenik tipleri insan ve hayvanlarda diyare, yara, solunum, safra ve üriner sistem enfeksiyonları, neonatal menenjitler, hemolitik üremik sendrom, karaciğer apsesi ve çeşitli immünolojik hastalıklara sebep olmaktadır (Kılıçturgay K.ve ark., 1993; Günaydın M., 2004; Strohl A.W. ve ark., 2006).

Bunlar içinde üriner sistem enfeksiyonları, hastane enfeksiyonları arasında en sık rastlanan enfeksiyonlar olup etkeni genellikle *E coli*'dir.

E coli ile oluşan enfeksiyonlar diğer etkenlerde olduğu gibi , gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımı sonucunda direnç artışıyla dünya genelinde tedavisi giderek zorlaşan enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlarda en önemli direnç mekanizması, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz “extended spectrum betalactamases” (ESBL) üretimidir. Bu direnç sadece hastane kökenli suşlarda değil toplum kökenli suşlarda da giderek artış göstermektedir (Oteo J. ve ark., 2005; Ruppe E. ve ark., 2009).

ESBL üretim oranları ülkeler ve hastaneler arasında değişkenlik göstermekte ve bu durum yerel epidemiyolojik faktörlere, enfeksiyon kontrol önlemlerine ve antibiyotik kullanım politikalarına göre değişmektedir (Sirot D.L. ve ark., 1992; Livermore D.M., 1995). Bu durum kliniklerde tedavi seçeneklerinin azalmasına, maliyetlerinin, komplikasyon riski ve mortalite artışına, hastane kalış süresinin uzamasına yol açmaktadır (Esen Ş., 2008).

Günümüzde farklı sınıflardan antibiyotiklere karşı kazanılmış ilaç direnç mekanizmalarını bir arada barındıran çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların giderek yaygınlaşması, bu enfeksiyonların kontrolünü ciddi olarak zorlaştırmaktadır. Çok ilaç direncine neden olan direnç mekanizmalarından bazılarının, sınırlı sayıdaki etkin antibiyotikleri kapsaması karşılaşılan zorlukları daha da artırmaktadır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin doğru seçiminde ve ilaç direncinin diğer bakterilere yayılımının önlenmesinde, hastaların

takibinin büyük önemi vardır (Bhattacharya S., 2013; Nordmann P. ve Poirel L., 2013).

Antibiyotiklere çoklu direnç günümüzün en önemli tıbbi sorunlarından biridir. Başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok mikroorganizma türünde görülen AÇD, artan mortalite ve maliyet, hastanelerde uzun yatışlar, azalan tedavi seçenekleri gibi olumsuzluklara sebep olurlar. Bu nedenlerle AÇD gelişiminin önüne geçilmesinde bu kökenlerin başta sağlık hizmeti ile ilişkili kurumlarda ve bizzat toplumlarda izlenmesi son derece önemlidir. Ayrıca bu kökenlerin direnç gelişiminin erken fark edilmesi de çok önemli bir konudur.

AÇD’de en yaygın kullanılan tanımlar 2012 yılında Magiorakos ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Yazarlar birçok mikroorganizma türünde olası etkin antibiyotikleri moleküler ve etki mekanizmalarına göre gruplandırıdıkları “kategorilere”, her kategorideki antibiyotikleri de “Antimikrobiyal ajan” olarak listelemişler, bir antibiyotiğe direnci, o kategorideki tüm antibiyotiklere direnç olarak kabul etmişlerdir. Bir mikroorganizma en az üç kategoriye dirençli ise “ÇİD”, en çok iki kategoriye duyarlı ise “YİD”, tüm kategorilere dirençli ise “TİD” olarak adlandırmışlardır. Bu sınıflama batı kökenli tıp kaynaklarında geniş kabul görmüş, bu tanımlara dayanan birçok çalışma yayımlanmıştır.

Aslında Magiorakos’un bu tanımlaması AÇD konusunda ilk çalışma değildir. Krumperman bundan 29 yıl önce, 1983 yılında yayınladığı bir çalışmada direnç testlerinde dirençli antibiyotik sayısını toplam test sayısına bölerek bir indeks oluşturmuş ve buna “Çoklu antibiyotik direnci (ÇAD indeksi) ” adını vermiştir. Örneğin bir duyarlılık testinde 10 antibiyotik (b) sınanmış ve bunlarda 5’inde direnç (a) saptanmışsa:

ÇAD indeksi = a/b formülü ile $\rightarrow \rightarrow 5/10 = 0.50$ bulunmuş olur.

Krumperman yönteminde çok sayıda direnç testlerinin ortak değerlendirilmesi de mümkündür. Örneğin 100 *E coli* kökeni (e), 16 antibiyotiğe (b) karşı test edilmiş ve toplam 560 adet (c) direnç saptanmış ise:

Toplam ÇAD indeksi = c / (b*e) formülü ile $\rightarrow \rightarrow 560 / (100*16) = 0,35$ elde edilir.

Buna göre tam duyarlı bir kökenin ÇAD indeksi: "0", tam dirençli bir kökenin indeksi ise "1" olmaktadır.

Bu çalışmamızda Laboratuvarımızda izole ettiğimiz *E coli* mikroorganizmalarının ÇİD ve ÇAD değerlerini oluşturup kıyaslayarak hangi AÇD ölçme yönteminin daha tanımsal olduğunu, aralarındaki ilişkinin ne olduğunu ve yöntemlerin birbirine karşı üstünlüklerini saptamaya çalıştık.

Ayrıca bu çalışmada mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örneklerden izole edilen *E coli* suşlarında ESBL üretimi ve diğer antibiyotik direnci ile bu hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bununla birlikte poliklinik hastaları ile yatan hastalar arasında bir direnç farkının olup olmadığını gözlemledik.

E coli suşlarının ürediği yatan ve poliklinik hastalarında, yaş ve cinsiyet dağılımına göre mikrobiyolojik ve klinik fenotipik karakterlerinin analiz edilerek değerlendirilmesi sonucunda elde edilen bilgiler ışığında klinisyenlere hastanın ampirik tedavisinde doğru yol gösterebileceği ve doğru antibiyotik kullanımı için yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız sırasında hastalarımızın bu karakterlerinin de analizini yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Escherichia coli*'nin Mikrobiyolojik Özellikleri

E coli bakterileri Gram negatif boyanan, fakültatif anaerob, spor oluşturmayan, çomak şekilli bakteriler olup hücre yapıları granül içermez. *E coli* suşları nadir olarak kapsül oluşturma yeteneği göstermektedir. Peritriş flagellaları sayesinde hareket özelliği göstermekle birlikte ender olarak hareketsiz olan suşları da bulunmaktadır.

E coli MacConkey ve Eozin Metilen Mavis (EMB) gibi seçici besiyerlerinde kolayca ürer. MacConkey besiyerinde laktozu fermente ettiğinden pembe-kırmızı renkte koloniler ve EMB besiyerinde ise metalik refle renk veren (yeşil) koloniler oluşturur.

E coli suşlarının diğer özelliklerinden birisi de laktoz fermantasyonunun pozitif sonuç vermesidir. Laktoza olan bu pozitif etki laktoza etki etmeyen *Salmonella* ve *Shigella* gibi diğer bağırsak bakterilerinden ayırt edilmelerini kolaylaştırır.

Özellikle bağırsak bakterilerini İMVİC testleriyle ayırt etmek mümkündür. *E coli* için İndol ve Metil kırmızısı testleri; pozitif, Voges proskauer ve Sitrat testleri ise; negatif olarak sonuç vermektedir.

2.2. Antijenik Yapısı

E coli karmaşık bir antijenik yapıya sahip olup bunlar somatik (O), kirpik (H), kapsül (K) ve fimbria (F) antijenleridir.

Somatik antijenler endotoksin yapısında antijenler olup Lipopolisakkarit'in polisakkarit kısmında bulunan ve en önemli hücre duvarı antijenidir. Somatik antijen alkol, ısı ve kaynatmaya karşı dayanıklı, formole dayanıksızdır.

H antijenleri protein yapısında olup hareketli *E coli* suşlarında görülmektedir. Formole karşı dayanıklı, 100°C ısıtılmaya ve alkole karşı ise dayanıksızdır.

Kapsül antijenleri ise polisakkarit yapısında olup ısıya dayanıklıdır.

F antijenleri eritrosit ve çeşitli hücrelere bakterinin tutunmasını sağlayan ve protein yapısında olan antijenlerdir.

2.3. Virulans ve Patojenite Özellikleri

E coli suşlarının, hücre yapısı ile ilgili faktörler, hücre dışına salgılanan toksinler, enzimler ve çeşitli dokulara tutunmayı sağlayan organeller gibi çok sayıda değişik virulans faktörleri vardır.

Kapsül: Kapsül polisakkaridi bakterinin kanda yaşaması için önemli bir virulans faktörü olarak belirlenmiştir (Emody L. ve ark., 2003). Bu madde zayıf immünolojik yapıda olup fagositik yutulmaya karşı koruma sağlamaktadır. İki kapsül tip bulunmaktadır ve bunlar K1 ve K2' dir.

Kapsül mikroorganizmayı in vitro şartlarda konak savunmasının öldürücü etkilerinden korur (Mandell G.L. ve ark., 1995; Murray P.R. ve ark., 1998; Ustaçelebi Ş., 1999). İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan çoğu *E coli* suşu kapsüllüdür, bunlar serumda uzun süre canlı kalıp sistemik enfeksiyonlara da neden olabilirler (Mandell G.L. ve ark., 1995; Salyers A.A., 1994).

Fimbrial adezinler: *E. Coli* suşlarında adezyondan sorumlu en önemli bakteri yüzey adezinleridir (Baysal B., 2004) . Bakterinin epitelyuma tutunmasını sağlayan üroepitelyum hücrelerinin glikoprotein veya glikolipit kısımlarına bağlanırlar (Emody L. ve ark., 2003; Kucheria R. ve ark., 2005).

Yüzeye tutunmayı sağlayan *E coli* fimbriaları biyofilm oluşumunu artırmaktadır ve 2 önemli tipi vardır. Bunlar, mannoz duyarlı olan tip 1 fimbria, ve mannoza dirençli olan P fimbrialarıdır.

Tip 1 fimbriya (Mannoz Sensitive-MS): Üropatojen *E coli*'lerin %80'inden fazlasında bulunur ve *E coli* suşlarının mukozal hücrelere tutunmasını sağlar (Blazquez R. ve ark., 1999; Ustaçelebi Ş., 1999). Tip 1 fimbriya bakterinin fagositoza olan duyarlılığını artırır (Erdem B., 1999; Emody L.ve ark., 2003; Kucheria R. ve ark., 2005).

P Fimbriya: Üriner sistem epiteline yapışma özelliği vardır ve insan alyuvarlarını aglutine etme özelliği olan “mannoza dirençli” bir fimbriyadır. Üroepitelyal hücrelere yüksek oranda adere olurlar (Tunçkanat F., 1993).

Özellikle *E coli*’den kaynaklanan pyelonefritde P fimbriyanın önemli rolü olduğu görülmektedir (Stapleton A., 2005; Roberts J.A. ve ark., 1994; Bien J. ve ark., 2012).

Enterotoksinler: Enterotoksijenik *E coli* (ETEC) suşları bağırsaklarda aktif olan iki enterotoksin salgırlarlar. Bunlar yapımı plazmidle kodlanan ısıya duyarlı- LT (Labil toksin) ve ısıya dirençli- ST (stabil toksin)’dir (Baysal B., 2004; Gülhan T., 2003).

Labil Toksin: LT-1 ve LT-2 olmak üzere iki tiptir. LT-1 kolera toksinine benzer ve ısıya duyarlı bir toksindir. A ve B olmak üzere iki kısımdan oluşur. B parçası ince bağırsaklarda GM1 reseptörüne bağlanır ve A parçası ise hücre içine girerek toksik etki yapar. Adenilat siklazı aktive ederek hücre içinde cAMP miktarını artırır ve barsak lümenine bol miktarda sıvı ve NaCl salgılanmasına neden olur. Sonuçta lökositiz sulu diyare meydana gelir. LT-2 ise daha çok hayvanlarda görülen enfeksiyonlarda rol oynamaktadır (Mandell G.L. ve ark., 1995; Ustaçelebi Ş., 1999; Salyers A.A., 1994; Wilson W.R. ve Sande M.A., 2001).

Stabil Toksin: Stabil toksin STa ve STb olmak üzere iki tiptir. Sta, LT’ye benzer bir diyare meydana getirir. Etkisini guanilat siklazın aktivasyonu sonucu cGMP miktarını artırarak gösterir. STb ise cGMP ve cAMP düzeylerini değiştirmez. Hücre içi kalsiyum miktarını artırır, serotonin ve prostoglandin E2 salınımını uyarır. Ayrıca, bağırsak mukoza hücrelerine zarar verir ve epitel hücre kaybı, özellikle de villus atrofisine neden olur. Sonuçta ozmotik diyare meydana gelir (Wilson W.R. ve Sande M.A., 2001).

Verotoksinler: Enterohemorajik *E coli* (EHEC) suşları, *Shigella*’ların salgıladığı shiga toksine çok benzeyen ve sitotoksik etki yapabilen verotoksinler üretirler. Bu suş diareye, hemorajik kolite ve hemolitik üremik sendroma neden olur (Baysal B., 2004).

Hemolizinler: α -Hemolizin Üropatojen *E coli* suşlarında en sık rastlanan virulans faktörlerindendir. *E coli* alfa hemolizinin, üriner sistem enfeksiyonları,

sepsis ve diğer sindirim yolu dışında kalan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Küçükbasımacı Ö. ve ark., 2003). *E coli* alfa hemolizini izole renal tübüler hücrelerinde de hasara yol açar ve bu nedenle alfa hemolizinin *E coli*'nin renal parankimde yayılımını sağladığı düşünülmektedir (Tunçkanat F., 1993; Slavchev G. ve ark., 2008-2009).

Lipopolisakkarid (LPS): *E coli* suşlarının hücre duvarı yapısında bulunan LPS gerek sistit gerekse pyelonefrit seyri sırasında lokal inflamatuvar yanıtı indükleyerek semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur (Tunçkanat F., 1993). LPS tabakanın üreter peristaltizmini azaltıp, bakterinin üreterden böbreğe doğru çıkışını kolaylaştırıp üriner sistem enfeksiyonlarının oluşmasında rol aldığı gösterilmiştir (Tunçkanat F., 1993).

Plazmidler: DNA yapısında olan plazmidler bakterilerin içerisinde bulunduğu gibi kromozomların dışında da bulunabilen çift iplikli, kromozomdan bağımsız olarak çoğalabilen ve içinde bulunduğu bakterilere bir takım nitelikler kazandıran ve bu nitelikleri genetik olarak kontrol altında tutabilen elementlere plazmid denir. Plazmidler, metabolizma ile ilgili olaylarda ve çeşitli antibiyotiklere direnç kazanmada önemli rol oynarlar. Antibiyotik direncinin hızla yayılmasına neden olabilirler (Kuyucu N., 2007).

Plazmidler ile kodlanan antibiyotik direnci klinik kullanımda olan tüm antibiyotiklere direnci kapsar. Özellikle bunlar arasında sefalosporinler, florokinolonlar ve aminoglikozidler başta gelmektedir. Direnç plazmidlerinin çoğu konjugatifdir ve hücreler arası DNA transferini ve kendi transfer fonksiyonlarını kodlamaktadır (Bennett P.M., 2008; Murray P.R. ve ark., 2009). Konjugatif plazmidler bir türden diğer bir türe transfer olabilirler. Böylece daha önce duyarlı olan türlerde yeni antibiyotik direnci salgınlarının ortaya çıkmasına neden olabilirler (Kuyucu N., 2007).

2.4. *E coli*'nin Yaptığı Hastalıklar

E coli bağırsak florasında diğer flora bakterileri ile dengede olduğu süreçte hastalık oluşturmaz. Normal şartlar altında kokuşma ve fermantasyon dengesinin ayarlanmasında ve beslenme konusunda bazı hususlara yardımcı olur. Fakat bazı koşullarda *E coli* insanlarda ve hayvanlarda gerek yangı gerekse ishal şeklinde ortaya çıkan bağırsak hastalıklarına sebep olur. Bağırsak kanalı dışına çıktığında farklı dokulara yerleşmeleri sonucu çeşitli klinik tablolara yol açarlar (Bilgehan H., 2000).

Bu hastalıklardan en önemlileri üropatojenik suşlarla oluşan idrar yolu enfeksiyonları ve enteropatojenik suşlarla oluşan ishallerdir. Ayrıca *E coli*'nin kolesistit, kolanjit, peritonit, perineal abseler, yeni doğan septisemi ve menenjitleri ve bunlara ek olarak da sinüzit, otit, endokardit, flebit, apandisit, yara enfeksiyonları gibi enfeksiyonlar yaptığı bilinmektedir (Akata F., 2001).

E coli suşlarının oluşturduğu hastalıkları bağırsaklarda oluşan ve bağırsak dışında oluşan hastalıklar olarak ikiye ayırabiliriz (Erdem B., 1999).

2.4.1. Bağırsak dışı *E coli* kaynaklı enfeksiyonlar

Bakterilerin değişik dokulara geçmeleri bağırsakların mekanik veya diğer biyolojik etkilerle ya da organizmanın savunma mekanizmasındaki bozukluklar nedeniyle gerçekleşmektedir. Ayrıca sterilitesine dikkat edilmeyen idrar sondaları ve intravenöz kataterler bu bakterilerin diğer dokulara ve kana yayılmasına neden olur. Bu şekilde bağırsak dışı dokulara geçerler. En çok üriner sistem, safra yolları ve safra kesesine geçerler (Baysal B., 2004).

E coli suşlarının hücre dışına salgıladığı en önemli virülans faktörü hemolizindir. Sitotoksik etki gösteren hemolizin, bağırsak dışı enfeksiyonlardan izole edilen *E coli* suşlarının yarısından fazlası tarafından salgılanır (Fidan I. ve ark., 2006).

E coli bağırsak dışında solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit ve bakteriyemi etkenidir. Normal bağırsak florasında

bulunan *E coli* bakterileri bağırsak dışına çıktıkları zaman en çok üriner sistem, safra yolları ve safra kesesi, meninksler, akciğer ve peritona ulaşırlar ve bu organlarda süperatif enfeksiyonlar oluştururlar. İdrar yolu enfeksiyonlarının en sık etkeni *E coli* ' dir ve üriner sisteme bağlı olarak başta sistit olmak üzere piyelit ve piyelonefrit oluşturur (Erdem B., 1999; Bilgehan H., 2000).

2.4.2. Bağırsaklarda oluşan *E coli* kaynaklı enfeksiyonlar

Diyare etkeni *E coli* suşlarının yaptıkları hastalıklar, bağırsaklarda hafif diyareden, ağır sıvı kayıplarıyla seyreden diyareye neden olmaktadır ve Hemolitik üremik sendrom gibi hayatı tehdit edecek sonuçları olan kanlı diyareye de neden olur.

E coli suşlarının gastrointestinal hastalıklara sebep olan altı farklı suşu tanımlanmıştır (Erdem B., 1999; Bilgehan H., 2009; Cerna-Cortes J.F.ve ark., 2013).

Bunlar;

- Enterotoksijenik *E coli* (ETEC)
- Enteropatojenik *E coli* (EPEC)
- Enteroinvaziv *E coli* (EIEC)
- Enteroagregativ *E coli* (EAaggEC)
- Enterohemorajik *E coli* (EHEC)
- Diffüz aderans gösteren *E coli* (DAEC)

2.4.2.1. Enterotoksijenik *E coli*

Gastroenterite neden olan ETEC sadece insanda bulunur ve geri kalmış ülkelerde 2 yaş altındaki çocuklarda ve bebeklerde bakteriyel diyare meydana getirir (Erdem B., 1999; Levent B. ve ark., 2009).

ETEC suşu, özellikle hijyenik koşulları iyi olan ülkelere, hijyenik standartları daha düşük ülkelere seyahat edenlerde gözlenen ve turist diyaresi olarak adlandırılan hastalığın en sık etkenidir (Erdem B., 1999; Thapar N.ve Sanderson I., 2004).

Hastalığının en belirgin semptomları olan ishal ve abdominal krampları bazen bulantı, baş ağrısı, kusma veya ateş izlemektedir.

Fekal-oral yolla alınan kontamine su ve besinler ile bulaş gerçekleşmektedir. ETEC salgınları genellikle hafif sulu ishale neden olurken, bazı oluşan yeni ETEC salgınları uzamış hastalık süresi ile karşımıza çıkmaktadır.

ETEC suşları 2 farklı plazmide sahip olup bunlardan biri enterotoksin yapımını diğeri ise adhezyonu sağlar.

Bakteri, ısıya dirençli (stabil toksin- ST) ve ısıya duyarlı (labil toksin- LT) olmak üzere 2 farklı ekzotoksine sahip olup bu toksinler plazmit genleri tarafından kontrol edilir (Şahin İ., 2011; Gülhan T. ve ark., 2009).

ETEC suşlarının ürettiği ekzotoksinler bağırsak mukozasını etkiler, sıvı kaybına ve sulu diyare oluşmasına neden olur.

2.4.2.2. Enteropatojenik *E coli*

EPEC daha çok bebeklerde ve 2 yaş altı çocuklarda ishale neden olurken erişkinlerde ise nadiren görülmektedir.

Çocuklarda ve küçük bebeklerde sıklıkla şiddetli, uzun süren, mukuslu-kansız-sulu diyare oluşturur. Kusma ve ateş şeklindeki bulgular EPEC suşlarının belirgin hastalık belirtileridir.

EPEC suşları ABD'nin kırsal bölgelerinde ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ölümlerinin en önemli sebebidir (Atlas R.M., 1995).

EPEC suşları enterotoksin oluşturmaz ve invaziv değildir. Bulaşma insandan insana fekal-oral yolla veya bebek mamalarının bu suşlar ile kontamine olması ile olur.

E coli'nin O26: H11, O125: H19 ve O86: H24 serotipleri bebek enteritlerine neden olan tehlikeli suşlarıdır (Şahin İ., 2011).

2.4.2.3. Enteroinvaziv *E coli*

Bu suşlar ile bulaş kontamine besinlerle olmaktadır ve insandan insana bulaş olmaz. Enterotoksin oluşturmazlar. EIEC suşları *Shigella* benzeri bir enfeksiyon oluşturur ve kanlı diyareye sebep olmaktadır.

Kolon mukozasında direkt invazyon yapar ve buradaki epitel hücreleri içine girip çoğalır ve bu hücreleri tahrip ederler.

EIEC suşlarının semptomları ateş, şiddetli karın krampları, halsizlik ve sulu diyareyle karakterize olup bunları kanlı ve mukuslu dışkı ile devam eden ağır dizanteri izleyebilir.

2.4.2.4. Enteroagregatif *E coli*

Enteroagregatif *E coli* suşları, toksin üretmeyen, invazyon oluşturmeyen, Hep-2 ve HeLa hücrelerine tipik olarak tutunan *E coli* suşlarını tanımlar (Erdem B., 1999).

Gelişmekte olan ülkelerde 1-5 yaş arasındaki çocuklarda kronik persistan diyare etkeni olup aynı zamanda HIV enfeksiyonuna bağlı immun yetmezlik gelişen hastalarda görülen kronik diyareden de sorumludur (Murray P.R. ve ark., 1998-2010). Ancak çocuklarda sulu diyare, kusma, dehidratasyon ve nadiren karın ağrıları, ateş ve kanlı dışkı meydana getirir.

2.4.2.5. Diffüz aderans gösteren *E coli*

DAEC, yenidoğanlardan ziyade daha çok 1-5 yaş arasındaki çocuklarda diyareye neden olmaktadır (Yoon J.W. ve Hovde C.J., 2008).

Hep2 hücrelerine adhezyon yolu ile yapışıp difüze olmaktadır aynı zamanda bulaş yolu, virülans özellikleri ve patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır (Murray P.R.ve ark., 2003).

2.4.2.6. Enterohemorajik *E coli*

Hemolitik Üremik Sendrom, Hemorajik Kolit ve Trombotik Trombositopenik Purpura etkeni olan özellikle gelişmiş ülkelerde görülen kanlı ishal etkeni *E coli* serotiplerini içerir (Serter D. ve ark., 2000; Abdul-Raouf U.M. ve ark., 1996).

5 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaş üzeri bireylerde daha fazla görülmektedir. İnvazyon oluşturmaz. Su ve gıda kaynaklı bulaş sonucu enfeksiyon meydana gelir.Yaşlı bakım evlerinde ve kreşlerde salgınlara sebep olurlar (Töreci K., 2002; Günaydın M., 2004; Bozkaya E., 2005; Donnenberg M.S., 2005).

Sığırların bağırsak florasında bulunur ve kesilme sırasında hayvanın etlerine bulaşır. Bu nedenle etlerin iyi pişirilmesi ve sütlerin pastörizasyonunun iyi yapılması gerekmektedir böylece enfeksiyon olma riski azalmaktadır.

2.4.3. Yenidoğan Menenjit

Beta hemolitik streptokoklardan sonra en sık görülen menenjit etkeni *E coli* 'dir ve daha çok yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda görülmektedir. Etken *E coli* suşları K1 kapsül antijeni içermektedir (Erdem B., 1999; Eisenstein I.B. ve Zaleznik F.D., 2000). Yaşlılarda nadiren menenjit etkeni olarak hastalık meydana getirir.

Gebelik döneminde *E coli* K1 suşlarının kolonizasyonu artmaktadır ve amniyotik membran yırtılması sonucu ya da doğum esnasında bebeğe bulaşır. Ayrıca Menenjit etkeni *E coli* suşlarının beyindeki damar endotel hücrelerine tutunmasında

önemli rol oynayan fimbriyaları vardır. Ölüm oranı yüksektir ve sekal kalabilir (Erdem B., 1999; Öngen B., 2008). İnfeksiyon ateş, baş ağrısı, uyku hali, ense sertliği gibi semptomlar ile kendini belli eder.

2.4.4. Bakteriyemi

E coli suşlarının neden olduğu bakteriyemi daha çok nozokomiyal enfeksiyonlarda ortaya çıkmaktadır. Bakteriyemi meydana getiren suşlar genellikle serumun ve komplemanın bakterisidal etkisine direnç gösteren suşlardır. Nozokomiyal kökenli olduğu için kana karışan suşlar çoğu antibiyotiklere direnç gösterir ve tedavisi oldukça güçtür. Bu yüzden ölüm riski vardır (Söyletir G. ve Topçu A.W., 1996).

2.4.5. Solunum Yolu İnfeksiyonu

E coli suşlarının neden olduğu solunum yolları enfeksiyonları genellikle hastane enfeksiyonu şeklinde görülen fırsatçı enfeksiyonlardır. Fakat kronik akciğer rahatsızlığı olanlarda, yaşlılarda ve diyabetlilerde toplum kaynaklı olarak da ortaya çıkabilir. Çünkü bu hastaların vücut dirençleri düşüktür (Söyletir G. ve Topçu A.W., 1996).

2.5. MDR, XDR ve PDR Tanımları

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) girişimiyle çoklu ilaç direnci gösteren organizmaları tanımlamak için kullanılacak terminolojinin oluşturulması için uzmanlar ilk kez 2008 yılında Stockholm’de bir araya geldi ve bu tanımlamaları yaparken özellikle epidemiyolojik önemi olan, direnç geliştiren *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* türleri, *Enterobakteriler* (*Salmonella* ve *Shigella* harici), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerinde durdular (Tapsall J.W. ve ark., 2009; Hendriksen R.S. ve ark., 2009).

Bir bakteri izolatu, test edildiğinde dirençli, orta derecede dirençli ve duyarlı değil şeklinde 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 (Tapsall J.W. ve ark., 2009; Kallen A.J. ve ark., 2010).

Birçok yazar ve otorite tarafından organizmaları çok ilaca dirençli olarak tanımlamakta kullanılan metodlardan biri in vitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, test edilen bakterinin birden çok antimikrobiyal ajana, sınıfa ya da alt sınıfa dirençli olmasıdır (Kallen A.J.ve ark., 2010; Hidron A.I. ve ark., 2008; Falagas M.E. ve ark., 2008; Cohen A.L.ve ark., 2008). Çoğunlukla kabul edilen görüş "çok ilaca dirençli (Multiple Drug Resistance, MDR)" ifadesinin sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antibiyotiklerden en az üçüne ya da daha fazla antibiyotik grubuna dirençli gram negatif ya da gram pozitif bakteriler için kullanılması şeklindedir (Pillar C.M.ve ark., 2008; Gould I.M., 2008).

2.5.1. MDR

Bir bakteriyi MDR olarak tanımlamakta kullanılan bir başka metod, anahtar bir antimikrobiyal ajana karşı o bakterinin dirençli olmasıdır (Hidron A.I. ve ark., 2008; Siegel J.D. ve ark., 2007). Anahtar bir antimikrobiyal ajana dirençli olan bu bakteriler, genellikle diğer birçok antimikrobiyal sınıfa da dirençlidirler (örneğin *S aureuslar*’da meticilline direnci sadece bu antibiyotiğe değil, birçok antibiyotiğe direnci ifade etmektedir. Burada meticiline direnci anahtar antibiyotik rolü oynamaktadır).

Magiorakos ve arkadaşları 2012 yılında antibiyotiklere çoklu dirençte MDR, XDR ve PDR tanımlarını yapmışlardır. Bu tanımları yapabilmek için yazarlar etkin olduğu öngörülen antibiyotikleri listelemişler, benzer antibiyotikleri “kategoriler” adı altında gruplandırmışlar ve bir antibiyotiğe direnci o kategori için direnç olarak kabul

etmişlerdir. Geniş kabul görmüş bu tanımlara göre en az üç kategoriye dirençli organizmalara MDR mikroorganizma, en çok iki kategoriye duyarlılara XDR mikroorganizma, tüm kategorilere dirençlilere de PDR mikroorganizma olarak tanımlamışlardır (Magiorakos A.P. ve ark., 2012).

2.5.2. XDR

Bütün antibiyotik sınıfları içerisinde iki veya daha az antibiyotik sınıfından bir veya daha çok antimikrobiyal ajana karşı duyarlı olan bakterileri tanımlamakta kullanılır (Magiorakos A.P. ve ark., 2012).

2.5.3. PDR

Pandrug-resistant terimi tüm antimikrobiyal ajanlara direnç olduğunu tanımlamakta kullanılır. PDR diyebilmek için bütün kullanılabilen ajanların test edilmesi, hepsine direnç saptandığının gösterilmesi ve ampirik tedavi için kullanılan bütün antibiyotik sınıflarına karşı direnç saptanması gerekmektedir (Falagas M.E. ve ark., 2008; Kuo L.C. ve ark., 2003-2004).

Böylece XDR olarak karakterize edilen bir bakteriyel izolat, MDR olarak da karakterize edilebilmektedir. Benzer şekilde, PDR olarak tanımlanabilmesi için bir bakteri suşunun XDR olması gerekmektedir (Magiorakos A.P. ve ark., 2012).

2.6. KRUMPERMAN'A GÖRE ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENÇ İNDEKSİ

Mikroorganizmalara çoklu direnci ilk tanımlayanlardan biri de Krumperman'dır. Yazar 1983 yılında yayınladığı makalesinde bir mikroorganizmaya karşı test edilen antibiyotiklerden dirençlileri toplam test edilen antibiyotiğe oranlayarak bir indeks oluşturmuştur (Multiple antibiotic resistance indeks:MAR). Buna göre hiçbir antibiyotiğe direnç göstermeyen bir mikroorganizmanın indeksi MAR:0,00. Bütün antibiyotiklere dirençli bir mikroorganizmanın indeksi MAR:1,00 olmaktadır. Bu yöntemin rakamsal ifadelere yer vermesi, geriye dönük çalışmalarda uygulanabilmesi bir grup mikroorganizmaya topluca uygulanarak "Toplam MAR indeksi" oluşturması bu yöntemin üstünlükleri gibi durmaktadır. Yöntemin antibiyotikleri kategorize etmemesi bir antibiyotik listesi oluşturmaması da zayıf tarafıdır.

2.7. ANTİBİYOTİKLER ve TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında *E coli* kökenlerinin izole edilmesi en az 3 sebepten dolayı büyük önem taşımaktadır. Birincisi ESBL üreten mikroorganizmanın horizontal bulaş riskinin olması sebebiyle temas önlemleri alınmalıdır. İkincisi oluşan ciddi enfeksiyonlarda, ESBL üreten mikroorganizma olması nedeni ile sefalosporinler kullanılmamalıdır; tedavinin başarısız olmasına neden olur. Üçüncüsü bu tür enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanılmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (Paterson D.L., 2000).

Karbapenemler ve sefamisinler ESBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda en iyi aktivite gösteren antimikrobiyallerdir. Beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar genellikle ESBL üreten mikroorganizmalara karşı etkili olmakla birlikte bu antibiyotiklere karşı oluşan direnç oranları giderek arttığı bildirilmektedir (Paterson D.L., 2000).

E coli enfeksiyonlarının tedavisinde; beta laktamlar, kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim/sulfametoksazol, fosfomisin ve nitrofurantoin antibiyotikleri tercih edilmektedir.

Aminoglikozidler ESBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde genellikle beta-laktam antibiyotiklerle kombine olarak kullanılmaktadır. ESBL taşıyan plazmidler aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabildiğinden üriner sistem enfeksiyonu dışında tek başına kullanılmamalıdır (Leblebicioğlu H. ve ark., 2004).

Kinolonlar ESBL üreten mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde eğer etken duyarlı ise kullanılmaktadır. İn vitro duyarlı bulunması halinde ESBL üreten mikroorganizmaların etken olduğu ÜSE tedavisinde kullanılabilir. ESBL üreten suşlarda artan kinolon direncinin giderek görülmesi bu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamaktadır (Pullukçu H., 2013).

Ayrıca bakteriler arasında ESBL ile kinolon direnci, aynı plazmid üzerinden aktarılabilmektedir. Bu sebepten dolayı ESBL üreten *E coli* suşları sıklıkla kinolonlara da dirençli olabilmektedir (Gözel M.G., 2012).

Nitrofurantoin komplike olmayan ÜSE’lerde kullanılan bir antibakteriyel ilaçtır. Özellikle idrar yolları için spesifik bir antibakteriyel olup Türkiye’de yapılan bir çalışmada ESBL üreten *E coli* suşlarının neden olduğu ÜSE’de nitrofurantoin alan 54 hastada klinik başarı %66,6 olarak bulunmuştur. ÜSE’lerinde etken olan ve ESBL üreten *E coli*’nin tedavisinde nitrofurantoin kullanımı etkinlik ve maliyet açısından uygundur (Pullukçu H., 2013).

2.8. Direnç Mekanizmaları

2.8.1. Doğal direnç

Bir mikroorganizmanın yapısı nedeniyle dirençli olması anlamına gelir yani kalıtsal özellikte olmayan direnç tipidir. Antimikrobiyallerin bağlanarak etkili olduğu hedef molekülün olmaması durumları doğal dirence örnek verilebilir. Herhangi bir antimikrobiyala doğal direnç gösteren bir türün hiç bir kökeni o antimikrobiyalden etkilenmez (Öztürk R., 2002).

2.8.2. Çevreye bağlı direnç

Antimikrobiyal ajanın *invivo* ve *invitro* etkinliği arasındaki farkı gösteren bir tanımdır. Laboratuvarda *invitro* etkinliği olabilen bir antimikrobiyal; dokudaki oksijen basıncı, pH değişiklikleri ve enfeksiyon bölgesine erişememesi gibi faktörlerden dolayı *invivo* etkili olamayabilir (Öztürk R., 2002).

2.8.3. Kazanılmış direnç

Daha önce duyarlı olduğu bir antimikrobiyalden, bakterilerin genetik değişimlerine bağlı olarak etkilenmemesi anlamına gelir. Genetik olarak kazanılan direnç mekanizmaları üç çeşittir (Öztürk R., 2002).

2.8.3.1. Kromozoma Bağlı Direnç

Kromozomda kendiliğinden bir mutasyon sonucu oluşan bir dirençtir. Her hücre bölünmesinde mutasyon sıklığı 10^{-5} ile 10^{-10} civarında olup bazı antimikrobiyaller için bu oran daha yüksek olabilmektedir. Kromozomal mutasyon ile meydana gelen direnç bir aşamada veya çok aşamada gerçekleşir (Öztürk R., 2002).

Bir aşamalı mutasyon: Antimikrobiyal bir veya birkaç temas sonrası aniden ileri derecede direnç gelişebilir. Rifampisine karşı *E coli* kökenlerinde bu şekilde bir direnç gelişir (Öztürk R., 2002).

Çok aşamalı mutasyon: Yavaş bir şekilde gelişen direnç derecesi giderek artan bir mutasyon çeşitidir. Penisilin ve tetrasiklin antimikrobiyallarına direnç gelişimi bu şekilde olur. Mutasyona bağlı olarak porin üretimi bozulur ve bunun sonucunda bakterinin ilaca geçirgenliği azalabilir, ilacın bağlandığı hedef bölge değişebilir veya bakteriyi parçalayan bir enzim sentezlenebilir. Kromozomal mutasyonla gelişen direnç başka türden bakterilere yayılmadığı için ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişip üremesi kısıtlanabileceğinden ötürü plazmidle oluşan dirence göre daha az görülür (Öztürk R., 2002).

2.8.3.2. Plazmidlere bağılı direnç

Plazmidler kromozomdan bağımsız olarak çoğalabilen, kromozom dışı genetik elemanlardır. Klinikte görülen direnç çoğunlukla plazmidlere bağılıdır. R plazmidleri farklı antimikrobiyallere karşı direnç genleri taşımaktadır. R plazmidi içeren bakteriler bu özelliklerini duyarlı bakterilere transfer ederek onların da dirençli duruma gelmesini sağlamaktadırlar. Antimikrobiyalleri inaktive eden veya hücrenin geçirgenliğini değiştiren enzimler ile bu direnç daha sıklıkla meydana gelmektedir (Öztürk R., 2002).

2.8.3.3. Transpozonlara bağılı direnç

Transpozonlar bir DNA molekülünden diğerine geçebilen plazmidlerden farklı olarak bağımsız çoğalamayan DNA dizileridir. Bu sebepten dolayı kromozom veya plazmid içinde bulunabilmekte ve bunların arasında yer değiştirebilmektedirler (Öztürk R., 2002).

2.9. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERİ ve ETKİ MEKANİZMALARI

Beta-laktam antibiyotiklerin tüm dünyada yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıyla birçok beta-laktamaz enzimi ortaya çıkmıştır ve ESBL'ler bu enzimlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gram negatif bakteriler tarafından oluşturulan ESBL'ler oksimino grup içeren antibiyotikleri hidrolize edebilen beta-laktamaz enzimleridir (Karadoğan E., 2015).

Beta laktam antibiyotikleri; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta laktamaz inhibitörleri olmak üzere 5 çeşittir. Bu gruptaki antibiyotiklerin ortak özellikleri yapılarında 4 atomlu beta laktam halkası taşımaları olup her grup beta laktamın özelliği ise bu halkaya bağlanan başka halkalar veya yan zincirlerle belirlenir. Beta laktamaz inhibitörleri birer beta-laktam olmakla birlikte tek başlarına antibakteriyel özellikleri yoktur. Beta-laktamlar dünyada yaygın olarak

kullanılan bakterisid etkili olup toksisiteleri düşük antibiyotiklerdir (Özsoy M.F. ve ark., 2001).

Beta laktamlar, Penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak enzimin kendi substratına bağlanmasını engelleyerek duvar sentezini inhibe etmektedir ve buna bağlı olarak bakteri lizise uğramaktadır (Livermore D.M. ve ark., 1996). PBP'lerin hücredeki fonksiyonları ile ilgili araştırmalar daha çok *E coli*'de yapılmıştır. *E coli*'de hücrenin sitoplazma zarında yer alan PBP'lerden molekül ağırlığı büyük olan PBP 1a, 1b, 2 ve 3 hücrenin yaşaması için önemli fizyolojik fonksiyonlara sahipken, beta laktamlar için öldürücü hedefleri oluşturmaktadır. Bu proteinler hücrede transpeptidaz olarak işlev görmektedir. PBP 1a ve 1b beta laktamlarla bloke edildiğinde bakterinin uzamasının durmasına sebep olmaktadır. Bunlardan PBP 1b, hücrenin uzaması için daha büyük bir öneme sahiptir. PBP 2, beta laktamlarla bloke edildiğinde çomak şeklindeki bakteri hücresi küresel bir şekil almakta ve daha yüksek konsantrasyonlarda uzun süre bekletildiğinde ise bakteri hücresi lizise uğramaktadır. PBP 3, septal peptidoglikan sentezinden sorumlu bir transpeptidaz olduğundan beta laktamlarla bloke edildiğinde bakteri bölünemediği için filaman şeklini almaktadır (Livermore D.M. ve ark., 1996; Spratt B.G. ve ark., 1988).

2.9.1. Penisilinler

Penicillium cinsi mantarlardan elde edilmiştirler. Penisilinlerin temel yapısını bir tiazodilin halkası, bir beta laktam halkası ile bir tane yan zincir oluşturmaktadır. Hücre duvarındaki PBP'lere bağlanan Penisilinler, bakteri hücre duvarındaki transpeptidasyonu engelleyerek peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Klasik doğal penisilinler, penisilin G (benzilpenisilin) ve penisilin V (fenoksimetil penisilin) olmak üzere iki çeşittir. Penisilin G mide asidinde inaktive olduğu için sadece parenteral yolla kullanılmakta olup Penisilin V ise oral yolla kullanılabilen tek doğal penisilindir. Doğal penisilinler gram pozitif bakterilere karşı etkilidirler. Beta laktam inhibitörlü kombine penisilinler; ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat, tikarsilin/klavulanat, piperasilin/tazobaktam örnekleridir. Günümüzde klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörleri ile ampisilin,

amoksisilin, tikarsilin, piperasilin gibi penisilin türevlerinin birleştirilmesi ile beta laktamaz inhibitörlü kombine penisilinler geliştirilmektedir (Chambers H.F., 1995).

Geniş spektrumlu penisilinler grubunda ise Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin, bakampisin) Üreidopenisilinler (azlosilin, mezlosilin, piperasilin) Karboksipenisilinler (indanikarbenisilin, karbenisilin, tikarsilin) yer alır (Craig W.A., 1998).

2.9.2. Sefalosporinler

Tüm sefalosporinler 7-amino sefalosporinik asit çekirdeğinden meydana gelmiştir ve Penisilinler gibi bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini inhibe etmektedirler. Bakterisidal etki gösterirler. Sefalosporinler hem kronolojik hem de antibakteriyel etkiye göre 4 kuşakta sınıflandırılmıştır (Ustaçelebi Ş.ve ark., 1999).

Birinci kuşak sefalosporinler

Gram pozitif koklara karşı en etkili sefalosporinler olup Enterokoklara ve metisiline dirençli olmayan stafilokoklara karşı etki ederler. Gram negatif bakterilere ise orta derecede etkinlik gösterirler (Leblebicioğlu H., 2003; Özsüt H., 2003).

İkinci kuşak sefalosporinler

Bu gruptaki sefalosporinler birinci kuşak sefalosporinlere ek olarak *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria* türlerine karşı etkilidir. Bu yüzden sefuromsim toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (Leblebicioğlu H., 2003).

Üçüncü kuşak sefalosporinler

Üçüncü kuşak sefalosporinler genellikle gram negatif bakterilere daha fazla etkilidir. Gram pozitif koklara ise daha az etki etmektedirler. Üçüncü kuşak sefalosporinler yüksek antimikrobiyal potansiyelleri, geniş spektrumlu olmaları, düşük toksisite göstermeleri ve yüksek farmakokinetik etki göstermeleri nedeniyle önemli antibiyotiklerdir. Merkezi sinir sistemine yüksek oranda geçmektedirler. Beyin omurilik sıvısına geçtikleri ve menenjit etkenlerinin tümüne etkili oldukları için akut

bakteriyel menenjitlerin tedavisinde kullanılan önemli antibiyotiklerdir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin dikkat çekici yanı bu grupta bulunan (seftazidim gibi) antibiyotiklerden bazılarının gram negatif basillerin ürettiği beta laktamazları indükleyerek beta laktam direnci oluşturmalarıdır.

Dördüncü kuşak sefalosporinler

Hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerin PBP'lerine iyi bağlandıkları için en geniş spektrumlu sefalosporinlerdir. Gram negatif bakterilere karşı 3. kuşak sefalosporinler gibi; Gram pozitif bakterilere karşı da 1. kuşak sefalosporinler gibi etkilidirler. Bu kuşak içinde yer alan Sefepim ve Sefpirom üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olan *P aeruginosa*'ya, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı etkilidirler (Leblebicioğlu H., 2003).

2.9.3. Monobaktamlar

Aztreonam klinik amaçlı kullanılan tek monobaktamdır. Aztreonam *Chromobacterium violaceum* bakterisi tarafından salgılanır. Yapısındaki beta laktam halkası dışında başka halkanın bulunmamasından dolayı diğer beta laktamlardan ayrılmaktadır. Monosiklik beta laktam halkasından meydana gelir. Gram pozitif bakterilerin PBP'sine bağlanamaz. Gram negatif bakterilerde PBP3'e bağlanarak hücre duvar sentezini bloke eder. *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Pseudomonas spp.* gibi birçok gram negatif çomaklara karşı etki göstermektedir. Bunun nedeni birçok plasmid ve kromozomal kökenli beta-laktamaz etkisine karşı dirençli olmasıdır. Gram pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkisiz olan Aztreonam, parantral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi ulaşır.

2.9.4. Karbapenemler

En geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikleri olan Karbapenemler geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Ayrıca klinikte görülen birçok beta-laktamazlara karşı stabiliteye sahiptirler. ESBL ve AmpC enzimini üreten gram

negatif bakterilere karşı da etkilidirler (Livermore D.M. ve ark., 2007). İmipenem ve meropenem günümüzde kullanılan karbapenemler olup Ertapenem, faropenem, doripenem ise yeni geliştirilen karbapenemlerdir. Karbapenemler birçok gram negatif çomak, gram pozitif kok ve anaerob bakterilere karşı da etki göstermektedirler. Geniş spektrumlu olması, klinik amaçta yüksek etkili olması ve aynı zamanda uygun güvenlik profili gösteren karbapenemler, ağır enfeksiyonların tedavilerinin başlangıcında ilk olarak tercih edilecek antibiyotiklerin başında gelirler.

2.9.5. Beta Laktamlara Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Beta laktam direnç mekanizması antimikrobiyallere karşı klinikte en çok gözlenen direnç mekanizması olup, bu direnç üç mekanizma ile gelişir;

- Penisilin bağlayan proteinlerde oluşan değişiklikler ile gelişen direnç
- Permeabiliteye bağlı direnç
- Beta laktamaz enzimlerine bağlı direnç (Vahaboğlu M.H., 1993).

2.9.5.1. Penisilin bağlayan proteinlerde oluşan değişiklikler ile gelişen direnç

Bu direnç kromozomal mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Direnç;

- PBP'nin beta laktama afinitesinin azalması yolu ile,
- PBP sayısında azalma olması ile ya da
- Beta laktam antimikrobiyallere düşük afinite gösteren yeni PBP'nin sentezlenmesi yoluyla ortaya çıkmaktadır (Vahaboğlu M.H., 1993).

2.9.5.2. Permeabiliteye bağlı direnç

Gram negatif bakterilerde bulunan dış membran beta laktam moleküllerine karşı engel oluşturmaktadır. Beta laktam molekülleri dış membranı, porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla geçmektedir. Porin proteinlerinin elektrik yükü, çapı, açık olanlarının sayısı moleküllerin geçişini etkilemektedir. Porin proteinlerinin sentezinin azalmasına veya bu proteinlerde değişikliğe neden olan mutasyonlar, beta

laktamlara duyarlılığın azalmasına sebep olmaktadır. Permeabilitenin azalmasıyla görülen direnç, enzimatik dirençle birleşince önemli bir direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (Gür D., 2008).

E. coli'de tanımlanan porinlerden en iyi bilinenleri OmpF ve OmpC'dir. Bunlardan OmpF porini daha geniş olup daha büyük moleküllerin geçmesine elverişli olduğundan beta laktamlar ancak bu porinlerden bakteri hücreğine girebilmektedir. Bir *E. coli* hücresinde 10^5 kadar porin bulunmaktadır. Bu durum çok kısa sürede porinlerden geçebilen bir antimikrobiyalın, hücre içine yeterli miktarda girmesine sebep olmaktadır (Nikaido H., 1994).

2.9.5.3. Beta laktamaz enzimlerine bağlı direnç

Beta laktamazlar; penisilinler, sefalosporinler ve benzeri beta laktamları hidrolize eden ve bu antibiyotiklere direnç gelişimine sebep olurlar. Doğada pek çok Gram pozitif ve Gram negatif bakteri beta laktamaz enzimi üretmekte olup bu enzimler gram pozitif bakterilerde hücre dışı enzimler olduğundan hücre zarı dışında fonksiyon gösterirler. Gram negatif bakterilerde ise periplazmik boşluk içinde yer alırlar. Beta laktamazlar amid, amidin ve benzeri karbon azot bağlarını parçalayan enzimlerdir. Substratları olan antibiyotikler ile karşılıklı etkileşerek kompleks bir ara ürün oluştururlar (Quintiliani J.R. ve Courvalin P., 1995).

Beta laktamazların çok çeşitli olmaları ve sayılarının gittikçe artması nedeniyle çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Bunlardan biri Ambler tarafından yapılan sınıflandırma olup amino asit dizilerine dayanılarak yapılmıştır. Beta laktamazlar A, B, C, D olmak üzere dört sınıf şeklinde incelenmiştir ve her dört sınıfın da kromozomal ve plazmid kökenli temsilcileri bulunmaktadır. Sınıf A serin penisilinazlar, sınıf B metalloenzimler, sınıf C serin sefalosporinazlar ve sınıf D oksasilini hidrolize eden serin beta laktamazları içermektedir. Bu sınıflardan klinik olarak en önemli olan beta laktamazlar; sınıf A ve sınıf C içerisinde yer alanlardır (Ambler R.P., 1980).

Bush-Jacoby-Medeiros tarafından yapılan diğer bir sınıflama ise beta laktamazların substrat profilleri ve beta laktamaz inhibitörlerine duyarlılıkları esas

alınarak yapılmıştır. Dört sınıflandırma şeklinde toplanmış olup Grup 1’de klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlar bulunurken Grup 2’de beta laktamaz inhibitörlerine duyarlı moleküler sınıf A veya D içinde yer alan enzimler bulunur. Grup 3’de EDTA ve p-kloromercuri benzoat dışındaki beta laktamaz inhibitörlerine duyarlı olmayan metallo beta laktamazlar, Grup 4’de ise klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlar bulunmaktadır (Bush K. ve ark., 1995).

Grup 1: Bu grupta bulunan sefalosporinazların birçoğu kromozomal kökenli enzimlerdir. Klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler iken Aztreonam ve Kloksasilin tarafından inhibe edilirler. Moleküler sınıf C’de yer alırlar. Kromozomal kökenli Amp-C beta laktamazlar ve plazmid kontrolündeki FOX-1, MIR-1, MOX-1, BIL-1 beta laktamazlar bu grup içinde yer almaktadır. Bu grup enzimler karbapenemler ve sefepim hariç diğer beta laktamazları hidroliz edebilmektedir (Bush K. ve ark., 1995).

Grup 2: Bu gruptaki enzimler substrat profillerindeki farklılık nedeniyle alt gruplara ayrılmıştır. Bir alt grup hariç hepsi moleküler sınıf A’da bulunmaktadırlar. Grup 2a’da bulunan enzimler penisilini hidrolize eden, klavulanik aside duyarlı olan enzimleri içerirken, Grup 2b ise hem penisilin hem de sefalosporinleri hidroliz eden, klavulanik aside duyarlı beta laktamazları içerir. Plazmid kökenli TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri grup 2b de yer alırlar. Bu enzimler, Gram negatif çomakların en önemli beta laktamazlarıdır. İlk olarak TEM-1 beta laktamaz 1965 yılında ampisiline dirençli bir *E coli* suşundan elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyeleri arasında hızla yayılmış olup, plazmid kontrolündeki TEM-1 beta laktamazlar bugün *E coli* suşlarının yarısından fazlasında bulunmaktadır. Bu üç enzim de benzer beta laktamlara karşı etki göstermektedir. Ampisilin ve amoksisiline, karboksipenisilinlere direnç görülürken, Üreidopenisilinlere karşı direnç düzeyi daha düşüktür (Heritage J. ve ark., 1999; Bush K. ve Jacoby G., 1997).

Grup 3: Bu gruptaki beta laktamazlar EDTA ile inhibe olup, klavulanik asitle inhibe olmayan metalloenzimlerin bulunduğu enzimlerdir. Aktiviteleri için Çinko iyonlarına gereksinimleri vardır.

Grup 4: Bu gruptaki enzimler klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazların bulunduğu enzimlerdir ve bu grub içindeki enzimlerin moleküler sınıfı henüz belirlenmemiştir (Bush K. ve ark., 1995).

2.10. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar ve Tipleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, sefamisin ve karbapenem hariç beta-laktam antibiyotikleri parçalayan, plazmidler tarafından kodlanan ve beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam) tarafından inhibe olan enzimlerdir (Gülay Z., 2001). ESBL üretimi yapan en önemli iki bakteri *E coli* ve *K pneumoniae*'dir.

Son yıllarda toplum kökenli enfeksiyonlarda giderek artış gösteren ESBL sentezleyen *E coli* enfeksiyonlarının sadece geniş spektrumlu sefalosporinlere değil, başka mekanizmalarla çok sayıda farklı antibiyotiğe de direnç göstermesi önemli sorun oluşturmaktadır. ESBL, Türkiye'de ilk kez 1992'de Hacettepe Üniversitesi'nden bildirilmiştir (Gülay Z., 2001).

2.10.1. TEM grubu ESBL

E coli ve *K.pneumoniae* başta olmak üzere TEM grubu beta-laktamazlar özellikle Enterobacteriaceae üyelerinde ve *Enterobacteriaceae* dışında ise daha çok *P. aeruginosa*'da görülmektedir.

Plazmid kökenli olan TEM-1, Gram negatif bakterilerde en çok kodlanan enzimdir ve ampisiline dirençli *E coli*'lerin %90'ında dirençten sorumludur. TEM-1'in yapısında bir mutasyon sonucu bir aminoasit değişikliği meydana gelerek bu değişiklik sonucu TEM-2 enzimi ortaya çıkmıştır. Çoğunlukla transpozonlar tarafından kodlanan TEM-1 ve TEM-2 enzimleri dar spektrumlu enzimler olup, ampisilin, penisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere karşı dirençten sorumludurlar. Ancak oksimino-sefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur.

TEM enziminin ilk varyantlarının ortaya çıkışından günümüze kadar, mutasyonlar sonucu gelişen aminoasit değişikliklerinin kombinasyonları sonucu

180'den fazla bu enzimin yeni türü bulunmuştur. Birçoğu ESBL aktivitesi gösterirken, bazı varyantlar inhibitör dirençli beta-laktamaz özelliği göstermektedir (Dağlar G. ve ark., 2012).

2.10.2. SHV grubu ESBL

En sık *K pneumoniae*'de bulunan SHV-1 enzimi ampisilin, tigesiklin ve piperasiline karşı direnç oluşturmaktadır. Fakat oksimino sefalosporinlere karşı etkisi yoktur. SHV-1 kökenli enzim sayısı ve mutasyon sonucunda aminoasit değişikliği ile oluşan pozisyonları TEM grubu ESBL'lere oranla daha azdır (Dağlar G.ve Öngüt G., 2012). SHV türlerinin çoğunda karakteristik değişiklik, 238. pozisyonda glisin aminoasitin yerine serin aminoasitinin girmesidir ve bu durum seftazidim hidrolizi için büyük önem taşımaktadır (Yapar Ş.M., 2007).

SHV türevleri Enterobacteriaceae ailesi dışında, *P aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* gibi bakteri türlerinde de görülmektedir.

2.10.3. OXA grubu ESBL

Ambler grup D, Bush grup 2d içinde yer alan OXA türevleri oksasilini hidrolize edebilen enzimlerdir. Geçmişden bugüne kadar sayıları 31'e ulaşan OXA enzim türevleri tanımlanmış olup bunlar içerisinde özellikle 2 alt sınıfı büyük önem göstermektedir. Bunlardan birincisi özellikle ülkemizde sık görülen *P aeruginosa* suşlarında rastlanan genişlemiş spektrumlu enzimler, ikincisi de karbapenem grubu antibiyotikleri hidrolize eden enzimlerdir (Gülay Z., 2001).

OXA grubu enzimler genellikle *P aeruginosa*'da bulunur ve bu enzimleri bulunduran *Pseudomonas* türlerinin en önemli özelliği ise seftazidime yüksek direnç göstermeleridir. En yaygın türevi olan OXA-1 enzimi bir beta-laktamazdır ve *E coli* suşlarının %1-10'unda bulunmaktadır.

OXA grubu ESBL'ler klavulanik asitle inhibe olmazlar ya da çok düşük düzeyde inhibe olurlar. Fakat OXA-18 türevi bunun dışında kalıp klavulanik asitle inhibe olmaktadır (Bal Ç., 2003).

2.10.4. CTX-M grubu ESBL

CTX-M türü beta laktamazlar, diğer oksimino beta laktam grubu antibiyotiklere kıyasla sefotaksime karşı daha çok aktivite gösteren enzimler olup diğer ESBL'lerden farklı olarak kompleks ve homojen olmayan bir enzim grubudur.

TEM ve SHV grupları daha çok hastane kökenli enfeksiyonlarda, CTX-M ise daha çok toplum kökenli enfeksiyonlarda tespit edilmiştir. Toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan ve ESBL üreten *E coli* suşlarında tipik olarak saptanan enzim grubu CTX-M'dir.

Günümüzde 80'den fazla CTX-M enzimi tanımlanmış olup CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 en çok görülen türevleridir. Sefalosporinleri hidroliz edebilmeleri aminoasit değişikliği olarak değil, enzimin omega halkasındaki ve beta ucundaki yapısal değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir. CTX-M enzimlere karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin, klavulanik aside ve sulbaktama göre daha fazla olması bunların diğer önemli bir özelliğidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Eylül 2015 - Temmuz 2017 yılları arasında hastalardan izole edilen ve tekrarlanmayan 665 *E coli* kökenine ait duyarlılık testleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Mikroorganizmalar Rutin bakteriyolojik yöntemlerle soyutlandı. “BD Phoenix 100 Automated Microbiology System (Becton Dickson, USA)” de tanımlandı ve antibiyotik duyarlılıkları için “Oxoid combination disk test” yöntemi kullanıldı.

Toplam 665 hastanın çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *E coli* bakterilerinin mikrobiyolojik tetkik sonuçları; retrospektif olarak hasta medikal takip ve dokümantasyon sistemi olan Nucleus-Shortcut programından elde edilen verilerden yararlanıldı.

Duyarlılık testlerinde uygulanan antibiyotik listeleri örneğin idrar olup olmamasına göre gruplandırıldı. İzole edilen klinik örnekler ayrıca not edildi. Örnek listesi Şekil 4.3. de gösterilmiştir.

Bu çalışmada hastaların klinik ve demografik özelliklerini yaş grubu, cinsiyet, başvuru türü, ESBL üretimi ve hasta durumu (sağ ve ölen) olarak gruplandırma yapıldı. ESBL (+) ve ESBL (-) kökenli hastaların, yatan hasta ile ayaktan tedavi gören hasta olma yüzde oranları hesaplandı.

ESBL (+) kökenlerin cinsiyet dağılımı yapıldı. Ayrıca bu ESBL (+) kökenli hastaların beta laktam dışı antibiyotiklere olan duyarlılıkları da hesaplandı.

Bu retrospektif çalışmada değerlendirmeye alınan antibiyotikler şunlardır; Amikasin:AN, Amoksisilin/Klavulanat:AXC, Ampisilin:AM, Aztreonam:ATM, Sefepim:FEP, Seftazidim:CAZ, Seftriakson:CRO, Siprofloksasin:CIP, Ertapenem:ETP, Gentamisin:GM, İmipenem:İMP, Meropenem:MEM, Norfloksasin:NOR, Sefiksim:CFM, Piperasilin/Tazobaktam:TZP, Trimetoprim/Sülfametoksazol:SXT, olmak üzere toplam 16 antibiyotik türü değerlendirmeye alınmıştır.

Çoklu İlaç direnç saptanması için duyarlılık sonuçları Magiorakos ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde kategorilere göre listelendi ve değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin Magiarokos'un tanımına göre kategorilerine ve antimikrobiyal ajanlarına ayrılması.

Antimikrobiyal Kategori	Antimikrobiyal Ajan
Aminoglikozidler	Amikasin Gentamisin
Karbapenemler	Ertapenem İmipenem Meropenem
Florokinolonlar	Siprofloksasin Norfloksasin
Penisilin + Beta laktamaz İnhibitörleri	Amoksisilin/Klavulanat
Antipsödomonal penisilinler+Beta Laktamaz İnhibitörler	Piperasilin/Tazobaktam
Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler (3.ve 4. Kuşak)	Sefepim Seftazidim Seftriakson Sefiksim
Monabaktamlar	Aztreonam
Folate pathway İnhibitörleri	Trimetoprim/Sülfametoksazol
Penisilinler	Ampisilin

Not: Magiorakos'un tanımına göre *Enterobacteriaceae* ailesine ait toplam 17 antibiyotik kategorisi olup (Tablo 3.2.), bu çalışmada kullanılan antibiyotikler kategorilerine ayrıldı ve 9 tane antibiyotik kategorisi elde edildi.

Tablo 3.2. Magiorakos’un *Enterobacteriaceae* ailesi için tanımladığı 17 antibiyotik kategorisi ve antimikrobiyal ajanları (Magiorakos A.P. ve ark., 2012).

Antimicrobial category	Antimicrobial agent
Aminoglycosides	Gentamicin
	Tobramycin
	Amikacin
	Netilmicin
Anti-MRSA cephalosporins	Ceftaroline (approved only for <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>)
Antipseudomonal penicillins + b-lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid
	Piperacillin-tazobactam
Carbapenems	Ertapenem
	Imipenem
	Meropenem
	Doripenem
Non-extended spectrum cephalosporins; 1st and 2nd generation cephalosporins	Cefazolin
	Cefuroxime
Extended-spectrum cephalosporins; 3rd and 4th generation cephalosporins	Cefotaxime or ceftriaxone
	Ceftazidime
	Cefepime
Cephameycins	Cefoxitin
	Cefotetan
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole
Glycylcyclines	Tigecycline
Monobactams	Aztreonam
Penicillins	Ampicillin
Penicillins + b-lactamase inhibitors	Amoxicillin-clavulanic acid
	Ampicillin-sulbactam
Phenicol	Chloramphenicol
Phosphonic acids	Fosfomycin
Polymyxins	Colistin

Antimicrobial category	Antimicrobial agent
Tetracyclines	Tetracycline
	Doxycycline
	Minocycline

Mikroorganizmaların Krumpermen’in tanımına göre tek tek ve toplam ÇAD indeksleri bulundu. Bu indeksler onarlı sistem halinde gruplandırıldı (örneğin 0,01 - 0,09, 0,10-0,19, 0,20-0,29..... gibi). Sonuçlar onarlı sistem halinde ÇAD indeksleri oran aralıklarına göre gruplandırıldı. Bu iki yöntemin özelliklerini *E coli* suşlarında göstererek kıyaslama yapıldı. Görsel değerlendirilmesi için ÇAD indeks ve ÇİD sonuçları aynı grafikte birleştirildi.

Çalışmada kullanılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin hem Krumperman’in tanımına hem de Magiorakos’un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması yapıldı.

Bu çalışmada dikkate alınan kriterler şunlardır:

- Aynı hastaya ait farklı klinik örneklerden izole edilen mikroorganizmalar çalışmaya dahil edildi. Bu izolatların seçilmesinde antibiyotik direnç paterninin farklı olması veya farklı dönemlerdeki kültür numunelerinde üreyen mikroorganizmalar olması esas alındı. Fakat aynı hastaya ait 10 gün içerisinde çalışılmış aynı klinik örnekler çalışmadan çıkarıldı.
- Çalışmada kullanılan 665 hastanın antibiyotik duyarlılık test sonuçları en çok değerlendirilen antibiyotikler arasından seçilerek yapıldı.
- Bir antibiyotik toplam hastalar içerisinde birkaç kişide değerlendirilmiş olmasından dolayı o antibiyotik çalışma dışı bırakıldı.
- Değerlendirme dışı bırakılan antibiyotikler şunlardır; Sefazolin, Sefoksitin, Sefuroksim-aksetil, Nitrofurantoin, Kolistin, Netilmisin, Piperasilin, Fosfomisin, Tikarsilin-Klavulanat, Levofloksasin, Tigesiklin’ dir.
- Kayıtlardan aldığımız bilgilerde “Orta Duyarlı” olarak belirtilen antibiyotikler, Magiorakos ve arkadaşlarının tanımladığı gibi “Dirençli” olarak kabul edildi.

3.1. Verilerin istatistiksel analizi

Araştırma verilerin istatistiksel açıdan SPSS 24.0 veri analizi yazılımıyla çözümlenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine, Örnek türleri ve istenen bölümlere ve antibiyotiklere duyarlılık-direnç durumlarına göre dağılımı frekans analiziyle belirlenmiştir. Hastaların antibiyotiklere duyarlılık-direnç durumlarına göre karşılaştırılmasında ki kare analizi kullanılmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Krumperman'ın tanımına ve Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız değişken, iki kategoriden oluşuyorsa (cinsiyet, başvuru türü ve ESBL) Mann-Whitney U testi, ikiden fazla kategoriden oluşuyorsa (Yaş grubu) Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.'de araştırmaya alınan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.1.incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların %17,29'unun 0-18 yaş arası, %43,91'inin 19-65 yaş arası ve %38,80'inin 65 yaş ve üstü yaş grubuna mensup olduğu, %74,59'unun kadın, %25,41'inin erkek olduğu belirlenmiştir. Hastaların hastaneye başvuru türleri incelendiğinde, %53,98'inin ayakta tedavi, %46,02'sinin yatarak tedavi talebinde bulundukları saptanmıştır. Katılımcı hastaların %76,39'unun ESBL testi sonucu negatif iken, %23,61'inin test sonucunun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %87,37'sinin sağ olduğu, %12,63'ünün ise öldüğü saptanmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=665)

	Sayı(n)	Yüzde(%)	X ²	p
Yaş grubu				
0-18 yaş	115	17,29		
19-65 yaş	292	43,91		
65 yaş ve üstü	258	38,80		
Cinsiyet				
Kadın	496	74,59	160,795	0,000
Erkek	169	25,41		
Başvuru Türü				
Ayaktan	359	53,98	29,789	0,000*
Yatan	306	46,02		
ESBL				
Negatif	508	76,39	172,480	0,000*
Pozitif	157	23,61		
Hasta Durumu				
Sağ	581	87,37	371,442	0,000
Ölen	84	12,63		

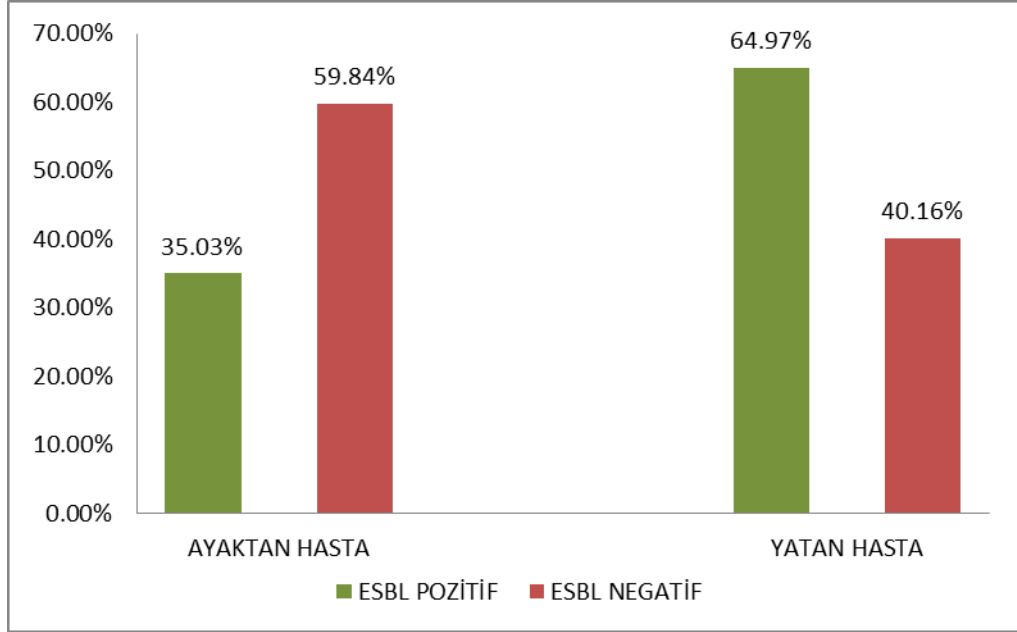
Tablo 4.2. ESBL'nin başvuru türüne göre sayıları ve yüzde oranları

ESBL						
Basvuru Türü	Negatif		Pozitif		X ²	p
	n	%	n	%		
Ayaktan	304	59,84	55	35,03		
Yatan	204	40,16	102	64,97	29,720	0,000*

*p<0,05

ESBL (+) olan hastaların yatarak tedavi oranı, ESBL (-) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır.

Şekil 4.1.'de ayakta tedavi alan hastalar ile yatan hastaların ESBL (+) ve ESBL (-) yüzde oranları gösterilmiş olup yatan hastalarda ESBL (+) oranı (%64,97) daha yüksek saptanmıştır.



Şekil 4.1. Yukarıda verilen grafikte ayakta hasta ile yatan hastaların ESBL (+) ve ESBL (-) yüzde oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.3. ESBL (+) hastaların cinsiyet dökümüne göre sayı ve direnç oranları

ESBL (+) (N:157)			
	n	%	p
Kadın	98	62	0.003*
Erkek	59	38	

* $p < 0,05$

Şekil 4.2.'de ESBL (+) hastaların cinsiyet dökümü yapılmıştır. Kadın hastaların (%62), erkek hastalara (%38) oranla ESBL (+) olma oranı daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.2.Yukarıdaki grafikte ESBL (+) hastaların kadın ve erkeklerdeki yüzde oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.4.'de örnek türleri ve gönderilen servisler verilmiştir.

Tablo 4.4. incelendiğinde, araştırmaya dahil edilen hastaların %82,71'inin vermiş oldukları örnek türünün idrar, %17,29'unun diğer örnek türlerini verdikleri görülmüştür. Hastaların örnek türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmış olup, idrar örneği diğer örnek türlerine göre daha fazladır ($p<0,05$).Hastalardan örnek isteyen bölümler %15,49 üroloji, %13,38 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, %15,19 Dahiliye, %7,67 Aile Hekimliği, %7,52 Enfeksiyon hastalıkları, %7,37 Göğüs Hastalıkları ve Allerji, %6,32 Kadın Doğum, %5,56 Kardiyoloji, %6,32 Acil, %4,06 Geriatri, %3,31 Nöroloji, %3,61 Beyin Cerrahi, %2,11 Ortopedi ve Travmatoloji ve %2,11 KVC-Yoğun Bakım şeklinde sıralanmıştır.

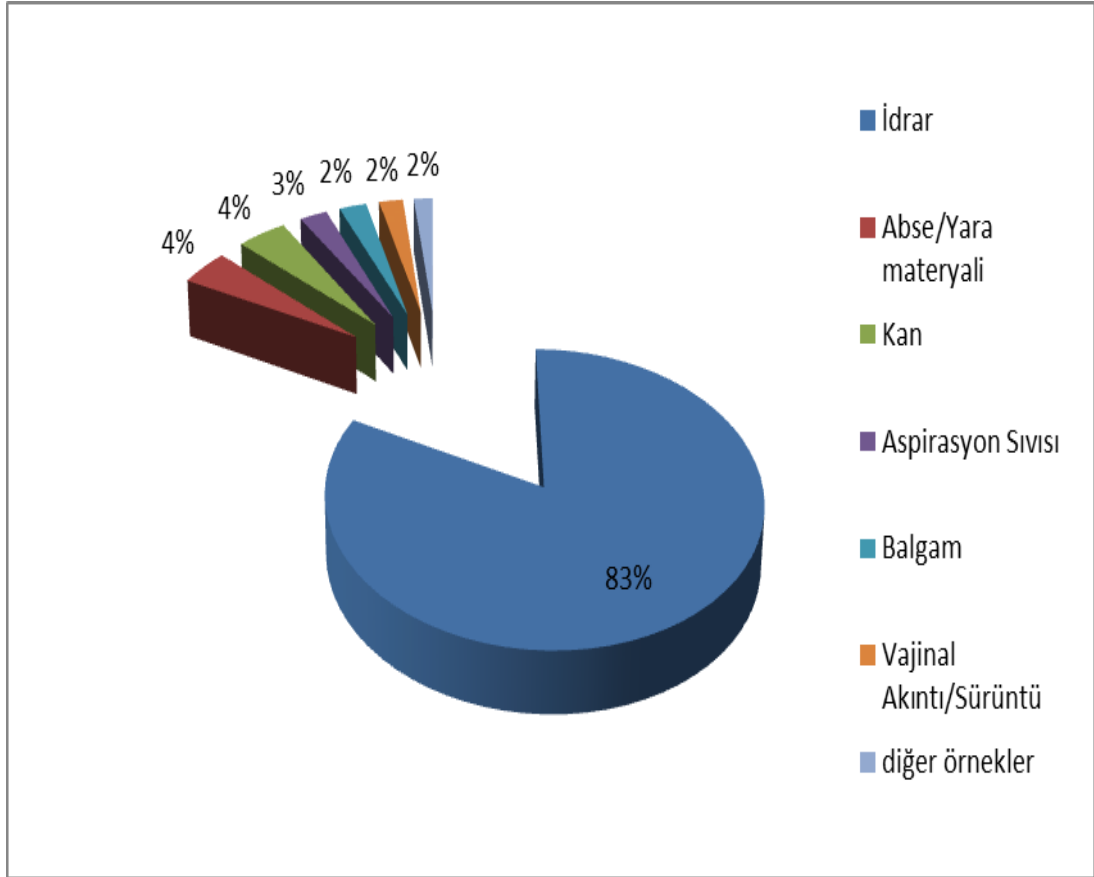
Tablo 4.4. Örnek türleri ve gönderilen servisler

	Sayı(n)	Yüzde(%)	X ²	p
İsteyen Bölüm				
Üroloji	103	15,49		
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	89	13,38		
Dahiliye	101	15,19		
Aile Hekimliği	51	7,67		
Enfeksiyon Hastalıkları	50	7,52		
Göğüs Hastalıkları ve Allerji	49	7,37		
Kadın Doğum	42	6,32		
Kardiyoloji	37	5,56		
Acil	42	6,32		
Geriatri	27	4,06		
Nöroloji	22	3,31		
Beyin Cerrahi	24	3,61		
Ortopedi ve Travmatoloji	14	2,11		
KVC-Yoğun Bakım	14	2,11		
Örnek Türü				
İdrar	550	82,71	284,549	0,000*
İdrar dışı örnekler	115	17,29		

Tablo 4.4.1. İdrar dışı örnekler

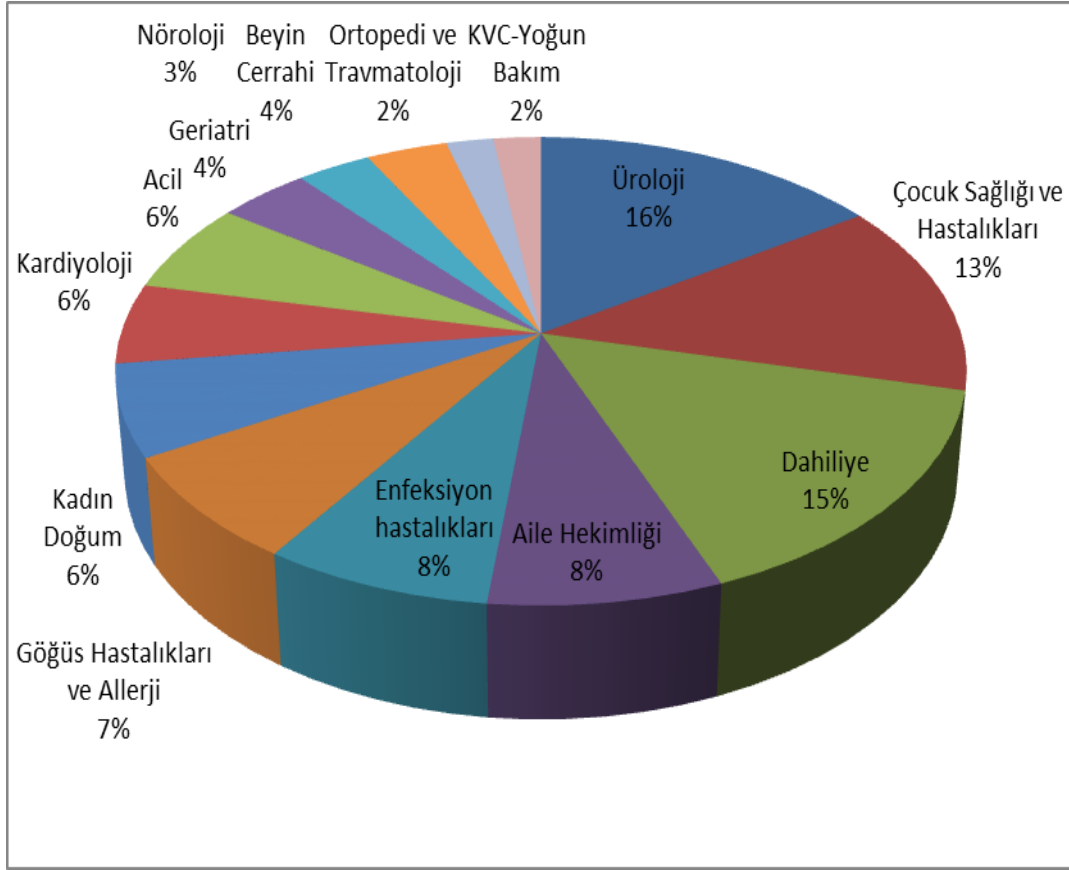
	Sayı(n)	Yüzde(%)
İdrar dışı örnekler		
Abse/Yara materyali	29	4,36
Kan	29	4,36
Aspirasyon Sıvısı	16	2,41
Balgam	16	2,41
Vajinal Akıntı/Sürüntü	14	2,11
Diğer örnekler	11	1,65

Şekil 4.3.'de örnek türlerinin yüzde oranları verilmiştir.



Şekil 4.3. Yukarıda verilen pasta grafikte örnek türlerinin yüzde oranları

Şekil 4.4.'de örnek türlerinin gelen servislere göre yüzde oranları verilmiştir.



Şekil 4.4. Yukarıda verilen pasta grafikte örnek türlerinin gönderilen servislere göre yüzde oranları

Tablo 4.5.'te ESBL (+) hastaların antibiyotik duyarlılık-direnç oranları verilmiştir.

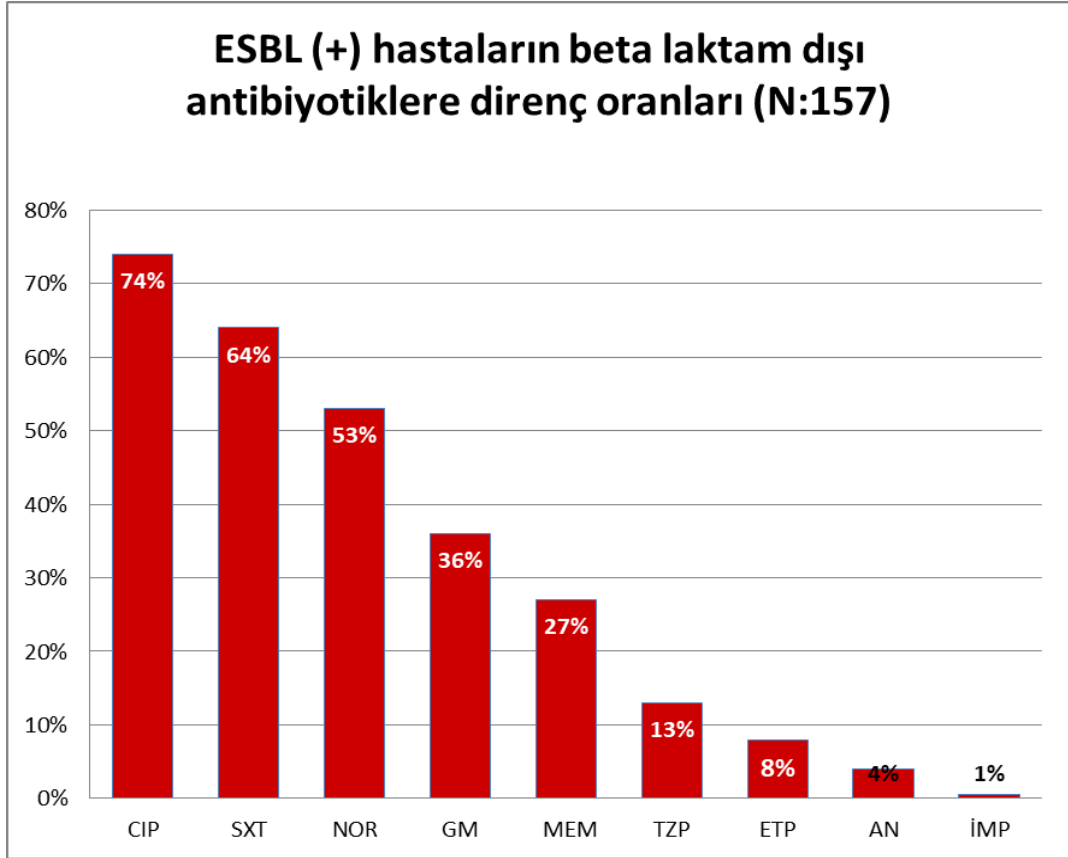
Tablo 4.5. incelendiğinde, araştırmaya dahil edilen hastaların ESBL (+) olan kökenlerinin, %4 Amikasin'e dirençli, %13 Piperasilin/Tazobaktam'a dirençli, %74 Siprofloksasin'e dirençli, %8 Ertapenem'e dirençli, %36 Gentamisin'e dirençli, %1 İmipenem'e dirençli, %27 Meropenem'e dirençli, %53 Norfloksasin'e dirençli ve %64 Trimethoprim/Sülfametoksazol'e dirençli oldukları belirlenmiştir.

Tablo 4.5. ESBL (+) hastaların beta laktam dışı antibiyotiklere direnç oranları

Beta laktam dışı antibiyotikler	(N=157)	
	Dirençli	P değeri
CIP	74%	0,000*
SXT	64%	0,000*
NOR	53%	0,000*
GM	36%	0,000*
MEM	27%	0,000*
TZP	13%	0,000*
ETP	8%	0,000*
AN	4%	0,000*
İMP	1%	0,000*

* $p < 0,05$

Şekil 4.5.' de ESBL (+) kökenli hastaların beta laktam dışı antibiyotiklere direnç yüzdeleri verilmiştir. ESBL (+) kökenli hastaların özellikle İmipenem antibiyotiğine en duyarlı olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.5. Yukarıda verilen çubuk grafikte ESBL (+) hastaların beta laktam dışı antibiyotiklere direnç yüzdeleri

Tablo 4.6.'te hastaların antibiyotiklere duyarlılık-direnç oranları (Krumperman) verilmiştir.

Tablo 4.6. incelendiğinde, araştırmaya dahil olan hastaların %1,98'inin Amikasin'e dirençli, %44,78'inin Amoksisilin/Klavulanat 'a dirençli, %55,69'unun Ampisilin'e dirençli, %29,48'inin Aztreonam'a dirençli, %31,40'ının Sefepim'e dirençli, %26,42'sinin Seftazidim'e dirençli, %31,79'unun Seftriakson'a dirençli, %36,97'sinin Siprofloksasin'e dirençli, %6,46'sının Ertapenem'e dirençli, %16,32'sinin Gentamisin'e dirençli, %1,86'sının İmipenem'e dirençli, % 2,46'sının Meropenem'e dirençli, %42,60'ının Norfloksasin'e dirençli, %8,97'sinin Piperasilin/Tazobaktam'a dirençli, %45,08'inin Trimethoprim/Sülfametoksazol'a dirençli ve %30,12'sinin Sefiksim'e dirençli oldukları belirlenmiştir.

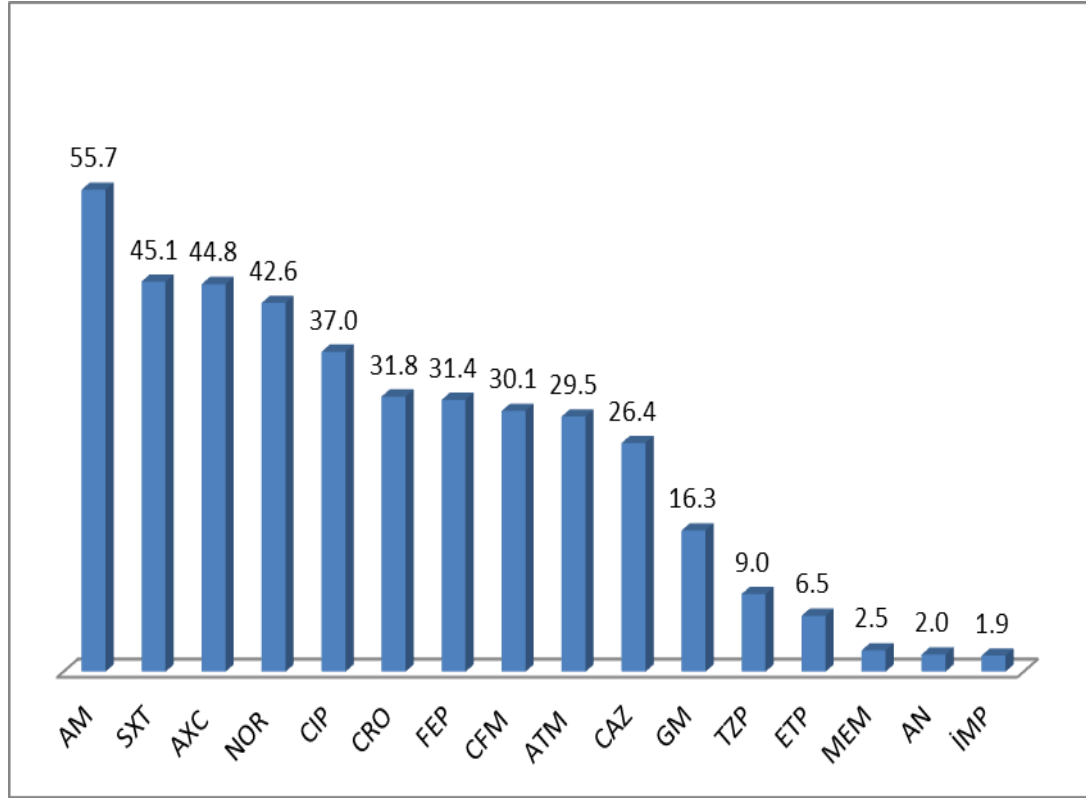
Yapılan ki kare testi sonucunda tüm antibiyotiklerde katılımcıların duyarlı olma oranı, dirençli olma oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.6. İzole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

	Dirençli			
	n	%	X²	p
Amikacin:AN (n=655)	13	1,98	604,032	0,000*
Amoksisilin/Klavulanat:AXC (632)	283	44,78	6,892	0,009*
Ampisilin:AM (n=422)	235	55,69	5,460	0,019*
Aztreonam: ATM (n=614)	181	29,48	103,427	0,000*
Sefepim: FEP (n=605)	190	31,40	83,678	0,000*
Seftazidim: CAZ (n=617)	163	26,42	137,246	0,000*
Seftriakson: CRO (n=585)	186	31,79	77,554	0,000*
Siprofloksasin: CIP (n=633)	234	36,97	43,009	0,000*
Ertapenem:ETP (n=588)	38	6,46	445,823	0,000*
Gentamisin: GM (n=570)	93	16,32	258,695	0,000*
İmipenem:İMP (n=645)	12	1,86	597,893	0,000*
Meropenem: MEM (n=570)	14	2,46	515,375	0,000*
Norfloksasin: NOR (n=392)	167	42,60	8,582	0,003*
Piperasilin/Tazobaktam:TZP (n=591)	53	8,97	398,012	0,000*
Trimethoprim/Sülfametoksazol:SXT (n=590)	266	45,08	5,702	0,017*
Sefiksim:CFM (n=415)	125	30,12	65,602	0,000*

* $p<0,05$

Şekil 4.6. İzole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%) çubuk grafik şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.6. İzole edilen mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%)

Tablo 4.7.'te hastaların Kruperman'ın tanımına göre E-Coli ÇAD İndeksi verilmiştir.

Tablo 4.7. incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların %0,15'inin ÇAD indeks 1,00 olarak TİD' e karşılık, % 0'ının ÇAD indeks 0,90-0,99 arası olarak YİD'e karşılık, %0,75'inin ÇAD indeks 0,80-0,89 arası olarak YİD'e karşılık, %2,56'sının ÇAD indeks 0,70-0,79 arası olarak ÇİD'e karşılık, %9,02'sinin ÇAD indeks 0,60-0,69 arası olarak ÇİD'e karşılık, % 9,32'sinin ÇAD indeks 0,50-0,59 arası olarak ÇİD'e karşılık, %5,71'inin ÇAD indeks 0,40-0,49 arası olarak ÇİD'e karşılık, %6,62'sinin ÇAD indeks 0,30-0,39 arası olarak ÇİD'e karşılık,

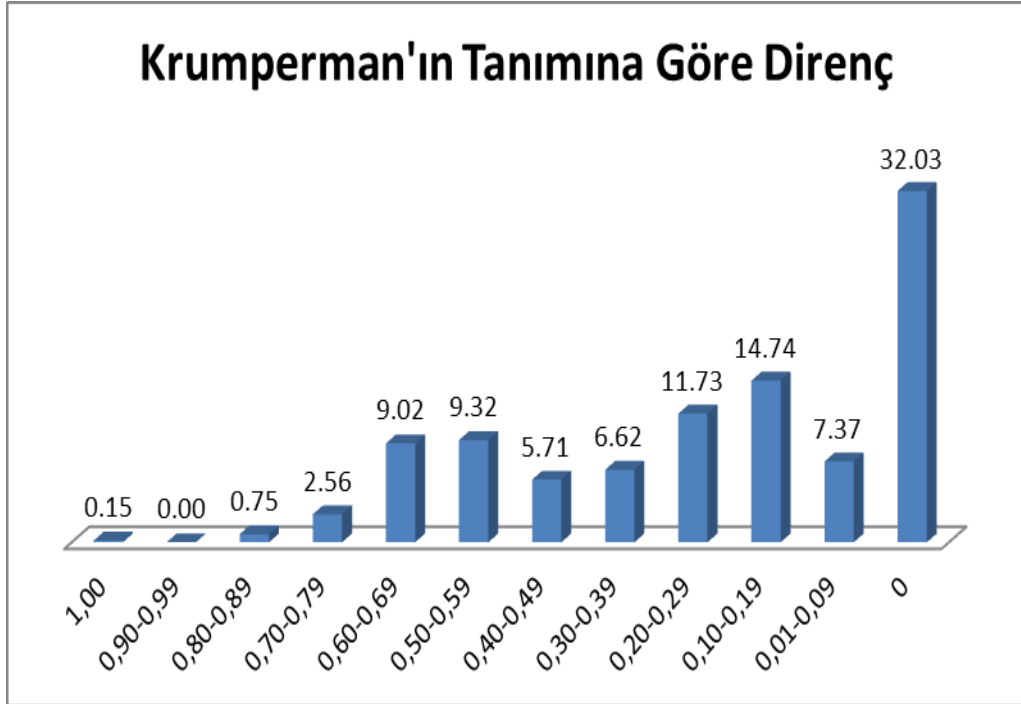
%11,73'ünün ÇAD indeks 0,20-0,29 arası olarak ÇİD'e karşılık, %14,74'ünün ÇAD 0,10-0,19 arası olarak İkili dirence karşılık, %7,37'sinin ÇAD 0,01-0,09 arası olarak Tekli dirence karşılık, %32,03'ünün ÇAD indeks 0 (tam duyarlı) olarak hesaplanmıştır. Hastaların toplam ÇAD indeks değeri 0,25 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7. Hastaların Krumperman'ın tanımına göre E-Coli ÇAD İndeksi

ÇİD Karşılığı	ÇAD İndeks Aralıkları	Sayı(n)	Yüzde(%)
TİD	1,00	1	0,15
YİD	0,90-0,99	0	0,00
YİD	0,80-0,89	5	0,75
ÇİD	0,70-0,79	17	2,56
ÇİD	0,60-0,69	60	9,02
ÇİD	0,50-0,59	62	9,32
ÇİD	0,40-0,49	38	5,71
ÇİD	0,30-0,39	44	6,62
ÇİD	0,20-0,29	78	11,73
İkili Direnç	0,10-0,19	98	14,74
Tekli Direnç	0,01-0,09	49	7,37
Tam Duyarlılık	0	213	32,03
Toplam ÇAD İndeksi			0,25

Şekil 4.7.'de hastaların Krumperman'ın tanımına gören direnç düzeyleri çubuk grafik şeklinde verilmiştir.

Şekil 4.7. incelendiğinde, katılımcı hastaların Krumperman tanımına göre %0,15'inin tam dirençli, %0,75'inin 0,80-0,89 dirençli, %2,56'sının 0,70-0,79 dirençli, %9,02'sinin 0,60-0,69 dirençli, %9,32'sinin 0,50-0,59 dirençli, %5,71'inin 0,40-0,49 dirençli, %6,62'sinin 0,30-0,39 dirençli, %11,73'ünün 0,20-0,29 dirençli, %14,74'ünün 0,10-0,19 dirençli, %7,37'sinin 0,01-0,09 dirençli ve %32,03'ünün tam duyarlı olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.7. Hastaların Krumperman'ın tanımına göre direnç düzeyleri

Tablo 4.8.'te hastaların antibiyotiklere duyarlılık-direnç oranları verilmiştir.

Tablo 4.8. incelendiğinde, araştırmaya katılan hastaların %14,72'sinin Aminoglikozidler'e dirençli, %43,40'ının Penisilin+Beta-laktamaz İnhibitörler'e dirençli, %55,69'unun Penisilinler'e dirençli, %29,48'inin Monabaktamlar'a dirençli, %55,72'sinin Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler'e dirençli, %39,18'inin Florokinolonlar'a dirençli, %6,99'unun Karbapenemler'e dirençli %45,08'inin Folate pathway İnhibitörler'e dirençli ve %8,97'sinin Antipsödomonal penisilinler + Beta-laktamaz İnhibitörler'e dirençli oldukları saptanmıştır.

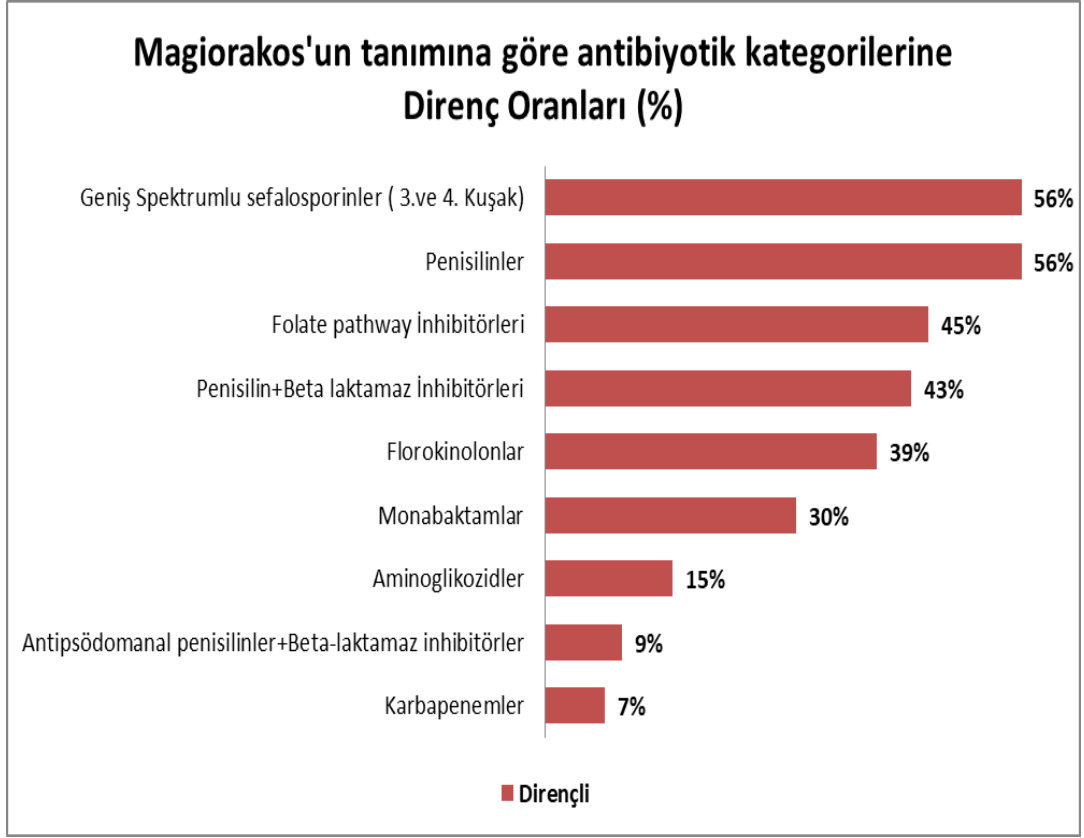
Yapılan ki kare testi sonucunda tüm antibiyotiklerde katılımcıların duyarlı olma oranı, dirençli olma oranına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.8. Üreyen mikroorganizmaların (Magiorakos'un tanımına göre) antibiyotik kategorilerine direnç oranları ve sayısı

	Dirençli			
	n	%	X ²	p
Aminoglikozidler (n=659)	97	14,72	328,111	0,000*
Penisilin + Beta laktamaz İnhibitörleri(n=659)	286	43,40	11,486	0,001*
Penisilinler (n=422)	235	55,69	5,460	0,019*
Monabaktamlar(n=614)	181	29,48	103,427	0,000*
Geniş-Spektrumlu Sefalosporinler(n=664)	370	55,72	8,699	0,003*
Florokinolonlar (n=633)	248	39,18	29,651	0,000*
Karbapenemler(n=658)	46	6,99	486,863	0,000*
Folate pathway İnhibitörleri(n=590)	266	45,08	5,702	0,017*
Antipsödomonal penisilinler+Beta Laktamaz İnhibitörler(n=591)	53	8,97	398,012	0,000*

*p<0,05

Şekil 4.8.'te elde edilen mikroorganizmaların (Magioarakos'un tanımına göre) antibiyotik kategorilerine direnç oranları sütun grafik şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.8. İzole edilen *E coli* kökenli hastaların Magiorakos'un tanımına göre antibiyotik kategorilerine direnç oranları

Tablo 4.9.'da hastaların Magiorakos'un tanımına göre E-Coli ÇİD İndeksi verilmiştir.

Tablo 4.9. incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların %0,45'inin TİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 1,00 olarak, % 0'ının YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,90-0,99 arası, %2,86'sının YİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,80-0,89 arası, %5,56'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,70-0,79 arası, %10,98'inin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,60-0,69 arası, %13,38'inin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,50-0,59 arası, %9,17'sinin ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,40-0,49 arası, %10,83'ünün ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,30-0,39 arası, %5,26'sının ÇİD değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,20-0,29 arası, %8,72'sinin İkili Direnç değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,10-0,19 arası, % 0'ının Tekli Direnç değeri ÇAD indeks aralığına göre 0,01- 0,09 arası, %32,78'inin

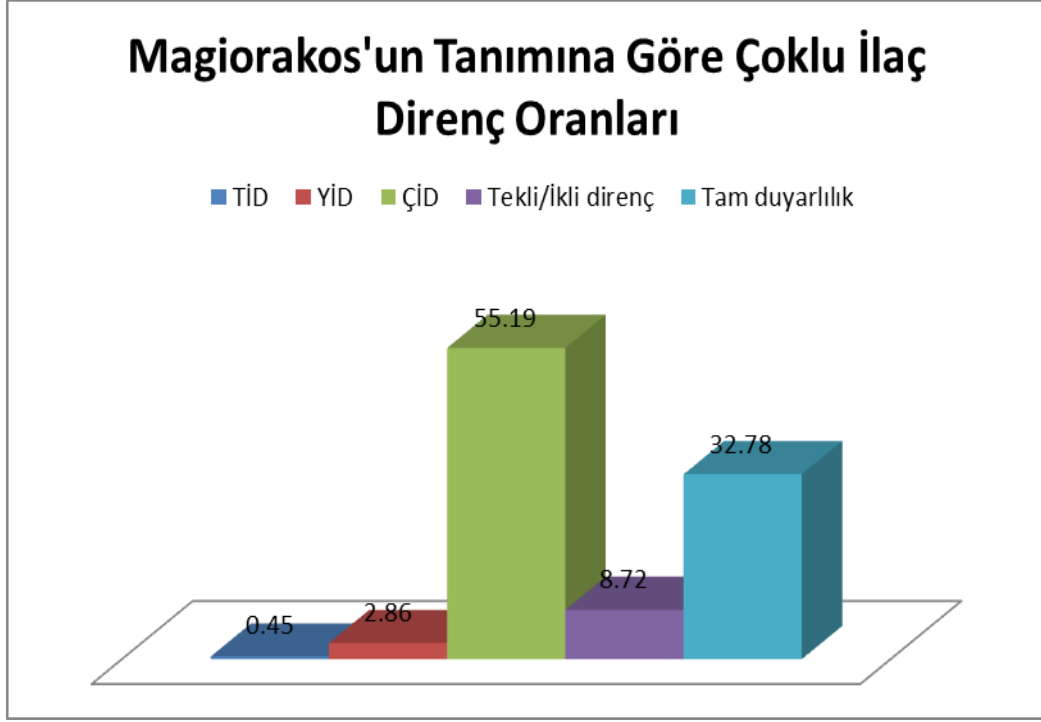
ise Tam duyarlılık değeri ÇAD indeks aralığına göre 0 olarak hesaplanmıştır. Hastaların toplam ÇAD indeks değeri 0,32 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.9. Üreyen mikroorganizmaların Magiorakos'un tanımına göre ÇİD oranları ve sayısı

ÇİD Karşılığı	ÇAD İndeks Aralıkları	Sayı(n)	Yüzde(%)
TİD	1,00	3	0,45
YİD	0,90-0,99	0	0,00
YİD	0,80-0,89	19	2,86
ÇİD	0,70-0,79	37	5,56
ÇİD	0,60-0,69	73	10,98
ÇİD	0,50-0,59	89	13,38
ÇİD	0,40-0,49	61	9,17
ÇİD	0,30-0,39	72	10,83
ÇİD	0,20-0,29	35	5,26
İkili Direnç	0,10-0,19	58	8,72
Tekli Direnç	0,01-0,09	0	0,00
Tam Duyarlılık	0	218	32,78
Toplam ÇAD İndeksi			0,32

Şekil 4.9.'de hastaların Magiorakos'un tanımına göre ÇİD/YİD/TİD direnç oranları ve Tekli/İkili direnç oranları sütun grafik şeklinde verilmiştir.

Şekil 4.9. incelendiğinde, araştırmaya katılan hastaların Magiorakos tanımına göre %0,45'inin TİD'e dirençli, %2,86'sının YİD'e dirençli, %55,19'unun ÇİD'e dirençli, %8,72'sinin Tekli/İkili direnç düzeyine sahip ve %32,78'inin Tam Duyarlılık düzeylerinde olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.9. Hastaların Magiorakos'un tanımına göre ÇİD/YİD/TİD/Tekli-İkili direnç oranları

Tablo 4.10.'de hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak verilmiştir.

Tablo 4.10. incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların yaş gruplarına göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). 65 yaş ve üstü yaş grubuna mensup hastaların hesaplanan direnç değerleri, 0-18 yaş ile 19-65 yaş arası yaş grubuna mensup hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Araştırmaya katılan hastaların cinsiyetlerine göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). Erkek hastaların direnç değerleri, kadın hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Katılımcıların hastaneye başvuru türlerine göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit

edilmiştir ($p<0,01$). Hastaneye yatarak tedavi için başvuran hastaların direnç değerleri, hastaneye ayakta tedavi için başvuran hastaların direnç değerlerinden daha yüksektir. Hastaların başvuru türleri arasındaki direnç değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Hastaların ESBL testi sonuçlarına göre Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). ESBL testi sonucu pozitif çıkan hastaların direnç değerleri, test sonucu negatif çıkan hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek hesaplanmıştır.

Tablo 4.10. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç oranlarının karşılaştırılması

	n	$\bar{x}$	s	M	IQR	SO	X^2 / Z	p	Fark
Yaş grubu									
0-18 yaş	115	0,12	0,18	0,06	0,19	241,64	63,679	0,000**	a-b
19-65 yaş	292	0,21	0,24	0,14	0,32	309,84			a-c
65 yaş ve üstü	258	0,32	0,24	0,29	0,49	399,93			b-c
Total	665	0,24	0,24	0,19					
Cinsiyet									
Kadın	496	0,21	0,22	0,13	0,36	311,48	-5,033	0,000**	
Erkek	169	0,33	0,27	0,29	0,56	396,15			
Total	665	0,24	0,24	0,19					
Başvuru Türü									
Ayaktan	359	0,17	0,21	0,08	0,25	240,97	-6,613	0,000**	
Yatan	306	0,31	0,25	0,27	0,49	330,98			
Total	665	0,22	0,24	0,14					
ESBL									
Negatif	508	0,12	0,14	0,07	0,20	216,52	-16,777	0,000**	
Pozitif	157	0,58	0,11	0,60	0,17	484,60			
Total	665	0,22	0,24	0,14					

** $p<0,01$

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

Tablo 4.11.'de hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak verilmiştir.

Tablo 4.11. incelendiğinde, araştırma kapsamına alınan hastaların yaş gruplarına göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). 65 yaş ve üstü yaş grubuna mensup hastaların hesaplanan direnç değerleri, 0-18 yaş ile 19-65 yaş arası yaş grubuna mensup hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Araştırmaya katılan hastaların cinsiyetlerine göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). Erkek hastaların direnç değerleri, kadın hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Katılımcıların hastaneye başvuru türlerine göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). Hastaneye yatarak tedavi için başvuran hastaların direnç değerleri, hastaneye ayakta tedavi için başvuran hastaların direnç değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Hastaların başvuru türleri arasındaki direnç değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Hastaların ESBL testi sonuçlarına göre Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$). ESBL testi sonucu pozitif çıkan hastaların direnç değerleri, test sonucu negatif çıkan hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek hesaplanmıştır.

Tablo 4.11. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç oranlarının karşılaştırılması

	n	$\bar{x}$	s	M	IQR	SO	X^2 / Z	p	Fark
Yaş grubu									
0-18 yaş	115	0,18	0,22	0,11	0,38	243,98	56,107	0,000**	a-b
19-65 yaş	292	0,29	0,29	0,25	0,44	313,76			a-c
65 yaş ve üstü	258	0,40	0,27	0,44	0,51	394,46			b-c
Total	665	0,32	0,28	0,33					
Cinsiyet									
Kadın	496	0,28	0,26	0,25	0,50	309,24	-5,567	0,000**	
Erkek	169	0,43	0,31	0,50	0,67	402,72			
Total	665	0,32	0,28	0,33					
Başvuru Türü									
Ayaktan	359	0,23	0,25	0,13	0,44	241,2581	-6,571	0,000**	
Yatan	306	0,39	0,28	0,44	0,51	330,5142			
Total	665	0,29	0,27	0,29					
ESBL									
Negatif	508	0,20	0,22	0,11	0,38	222,26	-15,177	0,000**	
Pozitif	157	0,63	0,14	0,63	0,67	464,26			
Total	665	0,29	0,27	0,29					

** $p < 0,01$

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

Tablo 4.12.'da Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

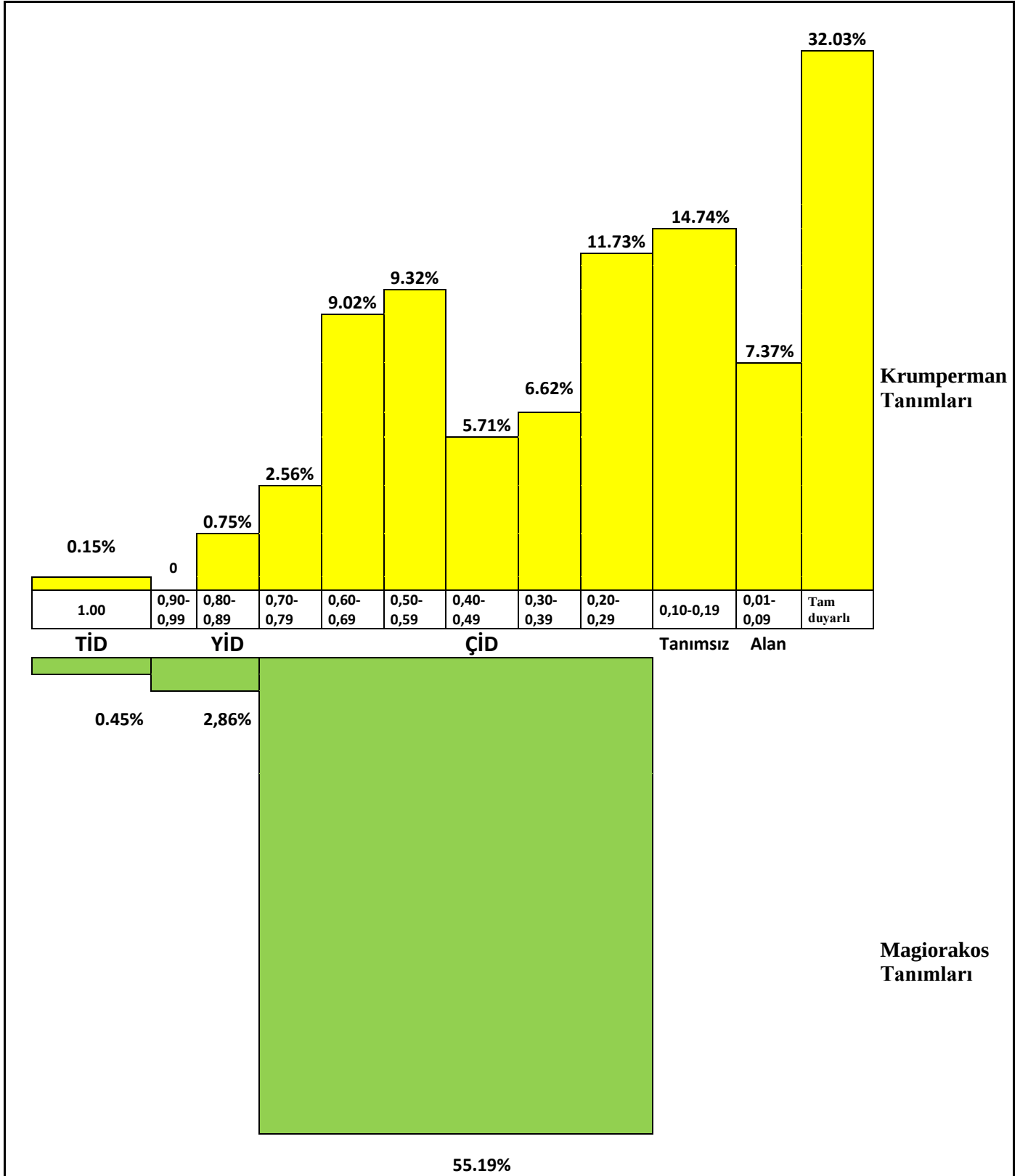
Tablo 4.12. incelendiğinde, araştırmaya dahil edilen hasta bireylerin Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri, Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.12. Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan çoklu direnç oranlarının karşılaştırılması

		n	Sıra Ort.	Sıra Top.	X ²	p
Magiorakos	Negatif Sıralar	62	102,36	6346,50	-16,055	0,000**
-	Pozitif Sıralar	387	244,65	94678,50		
Krumperman	Eşit	216				

** $p < 0,01$

Şekil 4.10.'da izole edilen mikroorganizmaların antibiyotiklerde çoklu direncin görsel değerlendirilmesi için ÇAD indeks ve ÇİD yönteminden elde edilen sonuçlar aynı grafikte verilmiştir.



Şekil 4.10. *E. coli*'lerde ÇAD indeks ve ÇİD oranlarının görsel karşılaştırılması

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çocuklarda ve yetişkinlerde, kadınlarda ve erkeklerde, ayaktan ve yatan hastalarda, mevcut olan çeşitli risk faktörlerine göre enfeksiyon sıklığı değişmektedir. Yapılan çalışmamızda 18 yaş üstü hastalarda *E coli* enfeksiyon olma durumunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda kadın hastaların *E coli* enfeksiyon geçirme riskinin de erkeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda kullanılan *E coli*'lerin ESBL üretimleri 157 hastada (%23,61) pozitif, 508 hastada (%76,39) ise negatif olarak saptanmıştır. Bu 157 kişinin 55'i (%35,03) ayaktan tedavi aldığı halde 102'si (%64,97) yatarak tedavi edilmektedir. ESBL (-) olan 508 kişinin ise 204'ü (%40,16) yatarak tedavi, 304'ünün (%59,84) ise ayaktan tedavi aldığı saptanmıştır. Soydan ve ark (2015) yaptıkları çalışmada 366 *E coli* kökeninin 90'ının (%24,6) ESBL (+), 276'sının (%75,4) ise ESBL (-) olarak bulmuşlardır. Kaplan ve ark (2018) yaptığı çalışmada idrar kültürlerinde üreyen toplam 510 *E coli* suşunun 108'ini (%21,2) ESBL (+), 402'sini (%78,8) ESBL (-) olarak saptamıştır. Ayrıca Kaplan ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada ESBL (+) *E coli* üreyen hastaların %72,2'sinin ayaktan hasta, %27,8'inin yatan hasta olduğunu saptamıştır. Alpay ve ark (2016-2017) yaptıkları çalışmada 562 *E coli* kökenlerinin 152'sini (%27) ESBL (+), 410'nunu (%73) ESBL (-) olarak saptamıştır. Coşkun ve ark (2013) 516 *E coli* kökenleri ile yaptıkları çalışmada; 64 kökende (%12,4) ESBL (+), 452 kökende (%87,6) ESBL (-) olarak bulmuşlardır. Gündem ve ark (2011- 2012) yaptıkları çalışmada 308 *E coli* izolatlarının 64'ünün (%20,8) ESBL (+), 244'ünün (%79,2) ESBL (-) olduğunu bildirmişlerdir. Wetzker ve ark (2016) yaptıkları çalışmalarında, 45 *E coli* izolatının 6'sını (% 13,3) ESBL (+), 39'unu (% 86,7) ESBL (-) olarak bulmuşlardır. Jamil ve ark (2016-2017) yaptıkları çalışmalarında; 75 *E coli* izolatının, 25'ini (%33,33) ESBL (+), 50'sini (%66,67) ESBL (-) olduğunu bildirmişlerdir. Tabar ve ark (2015) yaptıkları çalışmada 109 *E coli* kökenlerinin; 29'unu (%26,6) ESBL (+), 80'nini (%73,4) ESBL (-) olduğunu bildirmişlerdir. Mously ve ark (2011-2012) yaptıkları çalışmada 3,967 *E coli* kökenlerinin, 1086'sını (%27,4) ESBL (+), 2,881'ini (%72,6) ESBL (-) olarak saptamışlardır. Bu sonuçlar KKTC'de ESBL sorununun diğer ülkelerden farklı olmadığını göstermiştir (Tablo 5.1).

	YIL	ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI ÜLKE	ESBL (+) n (%)	ESBL(-) n (%)
Bizim çalışma	2015 -2017	KKTC	157(%23,61)	508 (%76,39)
Gündem ve ark	2011-2012	TÜRKİYE	64 (%20,8)	244 (%79,2)
Mously ve ark	2011-2012	SUUDİ ARABİSTAN	1086 (%27,4)	2881 (%72,6)
Coşkun ve ark	2013	TÜRKİYE	64 (%12,4)	452 (%87,6)
Tabar ve ark	2015	İRAN	29 (%26,6)	80 (%73,4)
Soydan ve ark	2015	TÜRKİYE	90 (%24,6)	276 (%75,4)
Wetzker ve ark	2016	ALMANYA	6 (%13,3)	39 (%86,7)
Alpay ve ark	2016-2017	TÜRKİYE	152 (%27)	410 (%73)
Jamil ve ark	2016-2017	PAKİSTAN	25 (%33,33)	50 (% 66,67)
Kaplan ve ark	2018	TÜRKİYE	108 (%21,2)	402 (%78,8)

Tablo 5.1. Bazı ülkelerde belirlenen ESBL yüzde oranları ve sayıları

Analizler sonucunda yatan hastaların, ayaktan olan hastalara göre ESBL'nin (+) olma durumu daha yüksek bulunmuştur. Başka deyişle ESBL (+) *E coli* 'ler yatan hastalarda daha fazla iken ESBL (-) ayaktan hastalarda daha fazlaydı. Bir diğer deyişle yatan hastalarda ESBL (+) *E coli* sıklığı ayaktaki hastalara oranla yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur (%64,97'ye %35,03).

Aynı zamanda ESBL (+) hastaların cinsiyet dökümüne baktığımız zaman erkek hastalarda %38, kadın hastalarda ise %62 oranında ESBL üretimi bulunmuştur. Kaplan ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada ise ESBL (+) 108 kişinin 56'sının (%51,8) kadın, 52'sinin (%48,2) erkek olduğunu bulmuştur. Kaplan ve arkadaşları (2018) bu çalışmalarında ESBL (+) hastalarda kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır. Aktaş ve arkadaşları (2014) ise yaptıkları çalışmada 118 *E coli* ESBL (+) suşların %67,7'sini kadın ve %37,3'ünü erkek olarak

bulmuşturlar ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadılar. Bizim çalışmamızda da kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ve kadınlarda ESBL (+) köken daha yüksek çıkmıştır. Bir diğer değişle KKTC’ de yaşayan kadın hastaların ESBL (+) köken olma oranları erkeklere oranla daha yüksek saptanmıştır.

Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda ESBL (+) kökenlerin beta laktam antibiyotiklere direnç oranları bildirilmiştir (Samancı Aktar ve ark., 2018). Kanımızca bu sonuçların ne bilimsel, ne de pratik bir değeri yoktur. ESBL (+) kökenlerin beta laktam antibiyotiklere duyarlılıkları ESBL tanımıyla uyumsuz. Ancak bu kökenlerin beta laktam dışı antibiyotiklere direnci ÇİD/ÇAD tanımının konusu içine girmektedir. Bu nedenle bu sonuçlar hem moleküler direnç çalışmalarının gerekçesini, hem de klinik problemlerin boyutunu gösterme açısından çok önemlidir.

Çalışmamızda ESBL (+) kökenlerin diğer beta laktam dışı antibiyotiklere direnç oranları Şekil 4.5.’ de gösterilmiştir. Bu kökenlerin bu direnç oranlarına ek olarak ESBL (+) olmaları nedeniyle tüm beta laktamlarada direnç olduğu da doğru bir yargıdır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen ESBL (+) kökenlerin diğer beta laktam dışı antibiyotiklere en düşük dirençlilik oranları ise %0,6 İmipenem, %4 Amikasin ve %8 Ertapenem saptanmıştır. Samancı Aktar ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışmada ESBL (+) *E coli* kökenlerinin en düşük direnç oranları olarak %1,8 Amikasin, %2,1 İmipenem ve %3,4 Meropenem bulmuşturlar. Doğru ve arkadaşlarının (2014) ise yaptıkları çalışmada ESBL üreten *E coli* suşlarının antibiyotik dirençliliği en düşük olarak %0,3 Meropenem, %0,7 İmipenem, %2,7 Ertapenem ve %5,1 Amikasin bulmuşturlar. Çalışmamız geçmişteki çalışmalardaki sonuçlarla benzer çıkmıştır ve *E coli* ESBL (+) kökenlerin özellikle Amikasin antimikrobiyal ile karbapenem grubu antimikrobiyellere karşı duyarlı olduğunu görmekteyiz. Bu antibiyotiklerin özellikle ampirik tedavide öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kullanılan örnek türlerinin analizi sonucunda en yüksek oranın (%82,71) idrarda olduğu saptanmıştır. İdrar dışı örneklerde ise en yüksek oran kan (%4,36) ve abse/yara materyalinde (%4,36) bulunmuştur. *E coli* bakterisinin en çok idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olduğunu görmekteyiz.

Örneklerin geldiği servisler incelendiği zaman en çok Üroloji servisinde 103 örnek ve daha sonra da Dahiliye bölümünden 101 örnek ve en az KVC-Yoğun Bakım ünitelerinden (%2) gönderildiği saptanmıştır. Bu örneklerin çoğu idrar olduğu için Üroloji ve İç hastalıkları bölümünden gelmesi doğal sonuçtur.

Genellikle üriner sistem enfeksiyonu şikayeti ile sağlık kuruluşlarına gelen hastalardan idrar kültürü yapılmadan ampirik tedavi uygulanmaktadır. Ayrıca hastaları bir an önce enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla idrar kültürü istenmiş olsa bile sonuç beklenmeden ampirik tedavi düzenlenmektedir. 1999 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından yayınlanan rehberde göre Trimetoprim-Sülfametoksazol, Florokinolonlar, Nitrofurantoin ve Fosfomisin ampirik tedavide tercih edilen antibiyotiklerdir (Hooton ve ark., 2004; Warren ve ark., 1999). Bir hastaya üriner enfeksiyon tanısı düşünülerek ampirik tedaviye başlanabilmesi için yazılacak ilaca karşı direnç oranının %20'nin altında olması gerektiği önerilmektedir (Rahn, 2008). Burada ampirik antibiyotik kullanımının da duyarlılık sonucunun önceki laboratuvar verilerine göre tahmin edilmesi esastır. Bu da bu konuda geriye dönük çalışmaların ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda *E coli*'lerin antibiyotiklere direnç oranları en yüksek sırasıyla Ampisilin'e %55,7, Trimetoprim/sülfametoksazol'a %45,1, Amoksisilin/Klavulanat'a ise %44,8 bulunmuştur. Iraz ve arkadaşlarının (2014) 847 *E coli* izolatıyla yaptıkları çalışmada Ampisiline %64, Trimetoprim/Sülfametoksazol'a %43,2, Amoksisilin/Klavulanat'a % 33,8 oranında direnç saptamışlardır. Sağlam ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışmalarında da 255 *E coli* suşlarından 82'si (%34,9) Tmp/smx'e, 76'sı (%31,3) Amoksisilin/Klavulanat'a dirençli saptamışlardır. İstanbullu Tosun ve arkadaşlarının (2016) 1157 *E coli* izolatı ile yaptığı çalışmada ise %60,3 Ampisilin, %13,3 Amoksisilin/klavulanat, %41,2 Tmp/smx'e direnç saptanmıştır. Yapılan bu benzer çalışmalarda direnç oranları birbirine yakın çıkmakla birlikte bizim sonuçlarımız Ampisilin için diğer iki çalışmadan daha düşük, Tmp/smx de yaklaşık eş değer, Amoksisilin/klavulanat direnci ise bizim çalışmamızda diğer üç çalışmaya oranla daha yüksek orandadır.

Çalışmamızda *E coli*'lerin antibiyotiklere en düşük direnç oranları, %1,9 İmipenem, %2,0 Amikasin, %2,5 Meropenem ve %6,5 Ertapenem saptanmıştır. Sağlam ve arkadaşları (2012) İmipenem ve Meropenem direncini 0, Amikasin direncini ise %0,3 bulmuşturlar. İstanbullu Tosun ve arkadaşları (2016) ise en düşük direnç oranları %0,95 İmipenem ve %0,8 Amikasin olarak bulmuşturlar. Samancı Aktar ve arkadaşları (2018) %1,27 İmipenem, %1,27 Amikasin, %2,08 Meropenem direnci saptamıştır. Sonuçların yapılan benzer çalışmalar ile uyumlu olup Amikasin ve Karbapenem grubu antibiyotiklerin *E coli* enfeksiyonlarının tedavisi için en uygun seçenek olduğunu görmekteyiz.

Çalışmaya dahil edilen antibiyotiklerin Magiorakos'un ve arkadaşlarının tanımlarına göre kategorize ederek direnç oranlarını yeniden hesaplayıp analizlerini yaptık. Buna göre en yüksek direnç sırasıyla Geniş-spektrumlu sefalosporinler (%55,7), Penisilinler (%55,7), Folate-pathway inhibitörler (%45,1), Penisilin+beta laktamaz inhibitörleri (%43,4), Florokinolonlar (%39,2) ve Monobaktamlar (%29,5) bulunmuştur. En düşük direnç oranları ise Aminoglikozidler (%14,7), Antipsödomonal penisilinler + beta laktamazlar (%9,0) ve Karbapenemler (%7,0) saptanmıştır. Özellikle en düşük direnç karbapenem grubu antibiyotiklere bulunmuş olup ampirik tedavide ilk tercih edilen seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Karbapenemler, beta laktam antibiyotik sınıfında en geniş spektrumlu ve hızlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir.

Bakterilerde antibiyotik direncinin evrimi, düzensiz antibiyotik kullanımı ile doğrudan ilgilidir. Bu nedenle, son yıllarda, Karbapenem direnci (CR), bu suşlarda bu antibiyotiğin düzensiz kullanımı nedeniyle hızla artmaktadır. Karbapenem direncinin neden olduğu enfeksiyonlar, özellikle altta yatan hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi artıran enfeksiyonlar olup dünyada CR mikroorganizmalar ile enfeksiyon insidansı artmaktadır. Karbapenemlerin hastanede yatan hastalara yönelik ampirik tedavide yaygın kullanımı, eşlik eden direnç oranlarını hızla arttırmaktadır.

Antibiyotiklere çoklu direnç gösteren tüm mikroorganizmaların gerek toplum içinde, gerekse sağlık hizmeti veren kuruluşlarda yakından izlenmesi hem antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulması, hem de gerekli önlemlerin alınması için

şarttır. Çoklu direncin tanımlandığı çalışmalarda kullanılan en yaygın neredeyse tek yöntem 2012 yılında Magiorakos ve arkadaşlarının tanımladıkları yöntemdir. Bu çalışma aslında AÇD tanımı konusunda ilk çalışma değildir.

Krumperman 1983 yılında çok basit bir hesaplamayla AÇD'lere tanım getiren yeni bir indeks oluşturmuştur. Yöntem bir mikroorganizmanın fenotipik olarak sahip olduğu direnç miktarını testte kullanılan toplam sayıya bölmekten ibarettir. Buna göre antibiyotik dirençlerinde tam duyarlılık “sıfır”dan tam direnç “bir” e kadar giden bir skala oluşmakta ve buna “ÇAD indeksi” adı verilmektedir.

Kliniklerde teknik nedenlerle her zaman tüm antibiyotiklerin duyarlılık testinin yapılamaması Magiarakos’un yöntemi olan ÇİD çalışmalarının önünde bir engeldir. Bu durum geriye dönük analizleri kısıtlamaktadır. Hâlbuki Krumperman’ın yöntemi antibiyotikleri kategorize etmemesi, ÇAD tanımı içinde direnç dağılımlarını rakamsal ölçütle göstermesi, toplam ortak direnç oranı hakkında nesnel bir indeks ortaya koyması, geriye dönük analizlere izin vermesi gibi üstünlüklere sahiptir. Hem Magiarakos’un hem de Krumperman’ın bu özelliklerini *E coli* bakterilerinde göstererek iki yöntemi karşılaştırdık.

Çalışmamıza dahil edilen 665 hastadan elde edilen sonuçlara bakıldığında zaman Krumperman’ın yöntemine göre 213 hastanın %32,03’ünün, Magiorakos’un yöntemine göre ise 218 hastanın %32,78’inin tam duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu durum tam duyarlılık yönünden iki yöntemin arasında istatistiksel bir fark olmadığını düşündürmektedir. Ancak Magiorakos tam duyarlılıkla hiç ilgilenmez, onları ilgi alanı dışında tutarken Krumperman bu tam duyarlılara ÇAD indeks:0 kodu vermektedir.

Direnç indekslerine baktığımız zaman Magiorakos’un yöntemine göre 58 hastada %8,72 oranında Tekli/ ikili direnç, 367 hastada %55,19 oranında çoklu ilaç direnci (ÇİD) , 19 hastada %2,86 oranında yaygın ilaç direnci (YİD) ve 3 hastada ise %0,45 oranında tam ilaca dirençlilik (TİD) saptanmıştır. Burada belirttiğimiz TİD değeri Magiorakos’un tanımında belirtilen yöntem tam uygun değildir. Çalışmamız retrospektif analiz yöntemiyle yapıldığından 3 hastamızdaki TİD değeri o anki laboratuvar koşullarına göre belirlenmiştir. Örneğin bir hastada 9 antibiyotik denenmiş ve tümüne direnç saptanmıştır. Bu simülasyonu yapmamızın amacı

Magiorakos yönteminin geriye dönük çalışmalarda nasıl kullanılmadığını göstermek içindir.

Magiorakos'un direnç aralıklarına karşılık gelecek şekilde Krumperman'ın yöntemine göre ise 147 hastada %22,11 oranında Tekli/ikili direnç, ÇİD indekse karşılık gelen 302 hastada %45,41 oranında ÇAD indeksi, YİD indekse karşılık gelen 5 hastada %0,75 oranında, TİD indekse karşılık gelen 1 kişide %0,15 oranında ÇAD indeksi saptanmıştır. Magiorakos yöntemindeki ÇİD tanımı antibiyotik direnç oranlarını bir bütün olarak ele almıştır oysa ki Krumperman yönteminde ÇAD indeksi direnç oranlarını ayrı ayrı ele almaktadır. Böylece ÇAD indeks aralıklarının rakamsal sonuçları görülmektedir ve bu özellik çoklu direncin erken safhalarını yakalama şansı vermektedir.

ÇİD kavramı ile ÇAD indekslerinin uyumluluğu ise daha önce hiç araştırılmamıştır. Biz çalışmamızda ÇİD-ÇAD indeksi ilişkisini araştırdık. Buna göre ÇİD'e karşılık gelen ÇAD indeks aralıkları sırasıyla; 0,20-0,29 (%11,73), 0,30-0,39 (%6,62), 0,40-0,49 (%5,71), 0,50-0,59 (%9,32), 0,60-0,69 (%9,02), 0,70-0,79 (%2,56) olarak saptanmıştır. ÇAD indeks içinde en yüksek direnç 0,20-0,29 aralığında %11,73 bulunmuştur. YİD indekse karşılık gelen ÇAD indeks aralıklarını incelediğimiz zaman ise sadece 0,80-0,89 aralığında %0,75 oranında dirençli köken bulunmuştur. 0,90-0,99 aralığında ise dirençli kökene rastlanmamıştır.

ÇAD yönteminde direnç sayıları dikkate alınmadan çok sayıda örneğe bütünsel gözle bakarak "Toplam direnç indeksi" saptamak da olanaklıdır. ÇİD'de böyle bir bakış açısı yoktur. Örneklerimizin analizi sonucunda *E coli*'ler için toplam ÇAD indeksi 0,25 bulduk.

Magiorakos'un yöntemi incelendiği zaman Tekli ve İkili direncin ilgi alanı dışında kaldığını görmekteyiz. Örneğin 10 antibiyotikden 2'sine dirençli olan bir suş $2/10 = 0,2$ ÇAD indeksine sahiptir. Böyle bir indekse sahip suşun Magiorakos'un yöntemindeki tanımın içerisinde yer almamaktadır. Örneklerimizin analizi sonucunda Tekli ve İkili direnç ÇİD yönteminin dışında kalırken (%8,72), ÇAD yönteminde *E coli*'lerde daha yüksek bulundu (%22,11). Krumperman'ın yöntemi ele alındığı zaman bu direnç indeksleri göz ardı edilmemiş olmaktadır.

Ayrıca Magiorakos'un yöntemindeki ÇİD indeks kavramı çok geniş bir aralığa sahiptir. Bu geniş direnç aralıkları direncin izlenmesinde ciddi bir sorun gibi durmaktadır. Çalışılan toplam antibiyotik sayısına bağlı olarak bir suşun(kökenin) bir ilaca direnç durumu ÇİD indeks aralığında çıkarken yeterli sayıda antibiyotik bakılmamış ise suşun dirençlilik durumu YİD indeks aralığına doğru kayabilmektedir. Örneğin 15 antibiyotik içerisinde 13'üne dirençli olan bir suş ise $13/15 = 0,87$ ÇAD indeksine sahiptir ve Magiorakos'un yöntemindeki tanımlar içerisinde baktığımız zaman bu suş dirençli sayısı fazla olduğu için ÇİD indeksi olur veya iki antibiyotiğe duyarlı olduğu için YİD indeksi düşünülebilir, buna bağlı olarak dirençlilik arada kalmaktadır. Bu durum Magiorakos'un yönteminin zayıflıklarının olduğunu ve çalışılan antibiyotik sayılarının az sayıda olması durumunda bu kavramların kullanımının gerçeği yansıtamayacağını göstermektedir.

Bir diğer sorunda yeni bir antibiyotik keşfedildiği zaman ortaya çıkmaktadır. Magiorakos'un tanımında bu yeni antibiyotik direnç sonuçlarını göstermenin bir yolu yoktur. 17 antibiyotik kategorisi (*Enterobacteriaceae* ailesi için) ve bu kategoriler içinde önceden belirlenmiş antibiyotikler olduğu için yeni keşfedileni bu kategoriler içerisine koymak mümkün değildir.

Magiorakos'un yönteminin klinik örneklerle uygunluğu da tartışmalı bir konudur. Örneğin yöntem idrar örneklerine uygun değildir. Özellikle nitrofurantoin idrar enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç olup Magiorakos'un yöntemindeki kategoriler içerisinde yer almamaktadır.

Belirli hata paylarını içerse de ÇAD indeks çalışmaları geriye dönük araştırma yöntemlerine uygulanabilmektedir. ÇİD yöntemlerinde ise bunu uygulamak çok zor, hatta olanaksızdır.

ÇAD yönteminin de eleştiriye değer tarafları vardır. Bunun en kayda değer örneği test edilen antibiyotikler konusunda hiçbir tanım ve sınıflama yapılmamış olması, bir standardizasyona gidilmemiş olmasıdır. Örneğin, sekiz duyarlılık testi yapılmış ve dört antibiyotik direnci saptanmış bir kökende ÇAD indeksi: $4/8 = 0,50$ bulunur. Bu sonucun test edilmeyen diğer antibiyotiklere uyarlanması mümkün olmadığı için test kısıtlılığı ortaya çıkmaktadır. Bu sorun ise ÇİD yönteminde yoktur.

Bu konudaki yapılabileceklerden biri de çok merkezli bir çalışmayla Krumperman yönteminin modifiye edilmesi ve standartlar getirilmesidir.

Bu standardizasyondan başka yapılması gereken bir diğer çalışma da Magiorakos yöntemindeki kırılma noktalarının (En az üçlü direnç ile en çok ikili duyarlılığın) Krumperman yönteminde hangi indekse karşılık geldiğidir. Sınır değerler olan ÇAD indeks : 3/17 ile 15/17 direnç oranları Krumperman'ın yönteminde rakamsal olarak var, Magiorakos'da yoktur. Bunun için geniş mikroorganizma serilerine gereksinim duyulmaktadır. Bu konuda elimizde mevcut *E coli* kökenlerinde YİD özelliğindeki 19 mikroorganizmanın ÇAD indeksleri 0,80 ile 0,89 arasındaydı ve toplam indeks 0,88 idi.

Çalışmamıza dahil edilen *E coli* kökenlerinin demografik özelliklerinin Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yaş grubuna göre baktığımızda 65 yaş ve üstü yaş grubundaki hastaların direnç değerleri, 0-18 yaş ile 19-65 yaş arası hastalardan daha yüksek direnç değerleri saptanmıştır. Bir başka deyişle yaş arttıkça direnç oranının da arttığını görmekteyiz.

Krumperman'ın yöntemine göre araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Erkek hastaların direnç oranları, kadın hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur. *E coli*'ler ESBL üretimlerine bakılmaksızın değerlendirildiğinde KKTC'de yaşayan erkek hastaların *E coli* enfeksiyonlarına karşı direnç değerleri kadınlara oranla daha yüksektir. ESBL (+)' liği değerlendirildiğinde bu direnç oranı tersine dönmektedir.

Krumperman'ın yöntemine göre hastaların başvuru türleri incelendiği zaman direnç oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur ve yatarak tedavi alan hastaların ayaktan tedavi alan hastalara oranla daha yüksek direnç gösterdikleri saptanmıştır.

ESBL (+) kökenli hastaların Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerleri arasında da istatistiksel olarak fark bulunmuştur. ESBL (+) çıkan hastaların direnç değerleri, ESBL (-) çıkan hastaların direnç oranlarından daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinin karşılaştırılması sonuçları, Krumperman'ın yöntemine göre yapılan direnç değerlerinin karşılaştırılması sonucunda elde edilen sonuçlarla aynı olarak elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın Magiorakos'un ve Krumperman'ın tanımlarına göre direnç değerlerinin karşılaştırılması sonucunda iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Magiorakos'un tanımına göre hesaplanan direnç değerleri, Krumperman'ın tanımına göre hesaplanan direnç değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 665 *E coli* kökeninin 216'sı hem Magiorakos hem de Krumperman yönteminde yani her ikisinde de dirençli olarak saptanmıştır. Geriye kalan 449 kişinin ise bu iki yöntemde de farklı direnç değerleri göstermiştir. Bunların 387 kişisi Magiorakos yönteminde dirençli iken Krumperman'da negatif olarak bulunmuştur. Diğer 62 kişi ise Magiorakos yönteminde negatif iken Krumperman yönteminde dirençli olarak saptanmıştır. Bu sonuçların böyle çıkması Magiorakos yönteminde antibiyotik kategorileri içinde yer alan antibiyotiklerin sadece birine dirençli olan bir köken, grup içindeki bütün antibiyotiklere dirençli olarak kabul edilmesinden dolayıdır ve bu sonuçları elde etmemiz normaldir. Bu sonuçlarımız Magiorakos yönteminin bir zayıf noktası olarak kabul edilebilir.

Örneğin bir suş için bir antibiyotik kategorisi içinde 4 antibiyotik bakılmış ise Magiorakos yönteminde direnci değerlendirirken; bir tanesine dirençli, iki tanesine dirençli, üç tanesine dirençli ve dördüne birden dirençli olma ihtimallerini aynı olarak değerlendirerek grup içindekileri dirençli olarak kabul eder. Halbuki Krumperman yönteminde direnci değerlendirirken bunların hepsini aynı kabul etmez ve ayrı direnç değerleri olarak hesaplar ve sayısal sonuç verir.

Çalışmamızın en önemli sonucu olan Şekil 4.10.'u incelediğimiz zaman Magiorakos'un yöntemindeki ÇİD indekslerinin hepsi aynı oranlarda görülmektedir. Oysa ki ÇİD'e karşılık gelen Krumperman'ın yöntemindeki ÇAD indeksleri ayrıntıları ile görülebiliyor. Bu çoklu direnç oranlarının içerisine baktığımız zaman en yüksek direnç oranlarının 0,20-0,29, 0,50-0,59 ve 0,60-0,69 direnç aralıklarında

olduğu görülmektedir. Magiorakos yönteminde bu çoklu direnç oranlarının farkı görülmemektedir ve yöntem hepsini aynı kabul etmektedir.

Ayrıca üçlü direncin altındaki direnç oranlarını da Magiorakos yönteminde göremiyoruz. Krumperman yönteminde ise üçlü direncin altındaki oranların, özellikle ikili dirençde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu oranların Magiorakos'un ÇİD yönteminde çalışma dışı kaldığını izlemekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları olarak;

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E coli* suşlarının özellikle idrar örneklerinde yüksek olduğu saptandı. Genel olarak idrar yolu enfeksiyonların en önemli etkeni olarak bilinen *E coli*'nin bizim çalışmamızda da diğer örneklere göre daha yüksek bulunması mevcut literatür bilgisiyle uyushmaktadır.

Kadınlardan izole edilen *E coli* suşlarında ESBL üretim sıklığı, erkeklerden izole edilen suşlarda üretim sıklığından daha yüksekti. Ayrıca ESBL (+) olma durumuna bakılmaksızın antibiyotik dirençlilik oranları erkek hastalarda, kadınlara oranla daha yüksek bulundu.

Hastaneye yatırılma oranı ESBL (+) enfeksiyonlarda ESBL (-) enfeksiyonlara göre daha yüksekti. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve ESBL (+) hastaların direnç değerleri, ESBL (-) hastaların direnç değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak hesaplandı. Bir diğer deyişle hastanede yatan hastalarda ESBL üretim sıklığı hastaların antibiyotik dirençlilik oranlarının artmasına da neden olabilmektedir.

Antibiyotik duyarlılık oranları *E coli* enfeksiyonlarında özellikle Amikasin ve Karbapenem grubu olan İmipenem'e en duyarlı antibiyotikler olarak saptandı. Aynı sonuç ESBL (+) kökenler için de geçerlidir. ESBL (+) kökenle enfekte hastalar içinde en etkili antibiyotikler İmipenem ve daha sonra da Amikasindi. Bu durum bize ciddi enfeksiyonlarda yaşam kurtarıcı olarak İmipenem ve Amikasin'in etkin seçenekler olduğunu göstermektedir. Özellikle Karbapenem grubu antibiyotikler içinde de en düşük direncin İmipenem'e karşı olduğu gözardı edilmemesi gereken bir sonuçtur.

E coli enfeksiyonlarına karşı en yüksek direnç oranları, Şekil 4.6.'da yer alan ilk 3 antibiyotik olan Ampisilin, Trimethoprim/Sülfametoksazol ve Amoksisilin/Klavulanat'a bulundu. Çalışmamız bu antibiyotiklerin günümüzde tedavi amaçlı tercih edilmesine rağmen bu enfeksiyonların tedavisi için uygun seçenek olmadığını gösterdi.

Çalışmamızın bir diğer amacı da AÇD tanımında yaygın kullanılan iki yöntemin karşılaştırılmasını yapmaktır. Şekil 4.10.'u incelendiği zaman Krumperman'ın tanımladığı ÇAD indeks yöntemi Magiorakos'un tanımladığı ÇİD indeks yöntemi ile kıyaslandığında çoklu direnci daha detaylı tanımladığı görüldü. Bu çalışmamızla ÇAD indeksi yöntemini Ülkemiz araştırmacılarının dikkatlerine sunmak istedik.

E coli enfeksiyonlarının tedavisi kültür ve antibiyogram testlerinin sonuçlarına dayanılarak yapılmalıdır. Ayrıca her hastanenin çeşitli polikliniklerinde antibiyotik direnç oranları periyodik olarak belirlenmeli, takip edilmeli ve ampirik tedavi seçiminde bu verilerden yararlanılmalıdır. Ampirik tedavide tercih edilecek olan antibiyotikler, bölgesel bakteri direnci göz önüne alınarak yapılmalı ve zaman içerisinde tercihler bu yönde değişebilmelidir.

Ayrıca, antibiyotik duyarlılık testlerinin standardizasyonlarının yapılması koşulu ile Krumperman'ın ÇAD yönteminin ÇİD saptanmasından daha nesnel ve daha informatif olabileceği kanısına vardık.

6. KAYNAKLAR

Abdul-Raouf UM, Ammar M. S, & Beuchat LR. Isolation of Escherichia coli O157: H7 from some Egyptian foods. *International journal of food microbiology*, 1996;29(2-3), 423-426.

Akata F. Üriner sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı. *Klinik Derg*, 2001; 14(3), 114-123.

Aktaş SÇ, Gençer S, Batırel A, Hacıseyitoğlu D, & Özer S. CLSI ve EUCAST önerilerine göre genişlemiş spektrumlu Beta-Laktamaz üreten Escherichia coli idrar izolatlarında fosfomisin duyarlılığı. *Mikrobiyol Bul*, 2014, 48(4), 545-555.

Al Mously, N, Al Arfaj, O, Al Fadhil, L, & Mukaddam, S. Antimicrobial susceptibility patterns of ESBL Escherichia coli isolated from community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Health Specialties*, 2016, 4(2), 133.

Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, & Büyükzengin B. Genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz pozitif *ESCHERICHIA COLI* ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi?. *Ankem Derg*, 2017, 31(3), 85-91.

Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036): 321-331.

Atlas RM. Microorganisms in our World. Mosby Year Book. Inc. 1995: s,5-13.

Bal Ç. Beta-laktamazlar: Güncel durum. *Flora*, 2003; 8(2), 111-123.

Baysal B. Escherichia Coli. içinde: Cengiz AT, Mısırlıgil A, Aydın M (editörler). *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi, 2004

Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British journal of pharmacology*, 2008; 153(S1), S347-S357.

Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment?. *Virulence*, 2013; 4(2): 172-184.

Bien J, Sokolova O, & Bozko P. Role of uropathogenic Escherichia coli virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *International journal of nephrology*, 2012

Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama Konuları İle)*, 10. Baskı. İzmir, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000; 1- 16.

Blazquez R, Menasalvas A, Carpena I, Ramirez C, Guerrero C, & Moreno S. Invasive disease caused by ciprofloxacin-resistant uropathogenic Escherichia coli. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1999; 18(7), 503-505.

Bozkaya E. Tıbbi Mikrobiyoloji 2, “İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları”, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: 2005: s:65-68.

Bush K, Jacoby GA, & Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1995; 39(6), 1211.

Bush K, & Jacoby G. Nomenclature of TEM beta-lactamases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1997; 39(1), 1-3.

Chambers HF, Neu HC, “Other beta laktam antibiotics”, *Principles and Practise of Infections Diseases*, 6 th edition, New York, Churchill Livingstone Inc, 1995; 264-327.

Cerna-Cortes JF, Gómez-Aldapa CA, Rangel-Vargas E, Ramírez-Cruz E, & Castro-Rosas J. Presence of indicator bacteria, Salmonella and diarrheagenic Escherichia coli pathotypes on mung bean sprouts from public markets in Pachuca, Mexico, *Food Control*, 2013; 31(2), 280-283.

Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E. Society for Healthcare Epidemiology of America. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC position paper. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2008, 29(10), 901-913.

Coşkun, U.S. Ş., & Coşkun, G. Bir Devlet Hastanesinde Poliklinik Hastalarına Ait İdrar Örneklerinden İzole Edilen Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitif Escherichia coli Suşlarının Prevalans ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2013, 16(1), 25-30.

Craig WA, “Penicillins”, *Infections Diseases 2nded*, Philadelphia, WB Saunders, 1998; 173-184.

Dağlar D, Sarıtaş ZE, Baysan BÖ, Öngüt G, Ögünç D, & Çolak D. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının tanımlanmasında ChromID ESBL agar besiyerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2012; 42(1), 39-42.

Doğru A, Üçışık AC, Sargın F, Aydın Ö, Ergen P, & Tükenmez Tigen E. İdrar örneklerinde üretilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2014, 29(4):219-224.

Donnenberg MS, Mandel GL, Bemmet JE, John R, & Mandel D. Enterobacteriaceae: In Principles and Practice of infectious diseases, 2005

Eisenstein IB, Zaleznik FD. “Enterobacteriaceae”. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Churchill Livingstone, fifth edition, volume 2:2000; s; 2294- 2310.

Emody L, Kerenyi M, & Nagy, G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003; 22: 29-33.

Erdem B. Enterobacteriaceae. *Ustaçelebi Ş (Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji’de*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 471-517.

Esen Ş. ESBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. *Ankem Dergisi*, 2008; 22: 28-35.

Falagas ME, Koletsis PK, & Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medical microbiology*, 2006; 55(12): 1619-1629.

Falagas ME, & Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clinical infectious diseases*, 2008, 46(7), 1121-1122.

Fidan I, Yüksel S, Sipahi AB, Özkan S, Sultan N. Üriner sistem enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Escherichia coli* suşlarında hemaglutinasyon ve hemolizin üretimi. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 2006; 20: s, 22- 25.

Gould IM. *The epidemiology of antibiotic resistance*. Int J Antimicrob Agents, 2008; 32 (Suppl 1): s: S2-9.

Gözel MG, Elaldı N, Korgalı E, Engin A, Çelik C, Bakır M ve başkaları. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz(ESBL) sıklığı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Flora* 2012;17(2):75-81.

Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. *Hast Enfeks Derg*, 2001, 5, 210.

Gülhan T. Sağlıklı görünen hayvanların dışkılarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarının biyokimyasal, enterotoksijenik ve verotoksijenik özelliklerinin belirlenmesi. *YYÜ Vet. Fak. Derg*, 2003; 14(1), 102-109.

Gülhan T, İlhan Z, Aksakal A, Solmaz H, & Ekin İH. Hayvan orijinli Escherichia coli suşlarının enterotoksin tiplerinin (Lt, St) belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2009;20(2), 27-31.

Günaydın M. Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. *Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Editörler). Gram-negatif bakteri enfeksiyonları*, 2004; 1, 45-67.

Gündem, N. S., Çıkman, A., & Gülhan, B. İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. *J Clin Exp Invest www.jceionline.org* Vol, 2013, 4(1).

Gür D. Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds) enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:243-256.

Iraz M, Gültepe B, Ceylan A, & Doymaz MZ. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia Coli Suşları'nın Antibiyotik Direnç Paterni. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2014, 1(1), 53-55.

İstanbulu Tosun A, Demirci M, Yılmaz M, Şen H, Sirekbasan L, Gözün Şaylan E, Gökçeagaçlı C, Şengil AZ. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antimikrobiyal direnç oranları Ankem Derg 2016; 30(1):1-6.

Hendriksen, R. S., Mikoleit, M., Carlson, V. P., Karlsrose, S., Vieira, A. R., Jensen, A. B., ... & Angulo, F. J. (2009). WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for serotyping of Salmonella isolates from 2000 to 2007. *Journal of clinical microbiology*, 47(9), 2729-2736.

Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, & Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1999; 44(3), 309-318.

Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: A proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*, 2004; 39(1): 75-80.

Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, & Fridkin SK. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2008, 29(11), 996-1011.

Jamil, J., Haroon, M., Sultan, A., Khan, M. A., Gul, N., & Kalsoom. Prevalence, antibiotic sensitivity and phenotypic screening of ESBL/MBL producer *E. coli* strains isolated from urine; District Swabi, KP, Pakistan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 2018, 68(11), 1704-1707.

Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, & Srinivasan A. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2010, 31(5), 528-531.

KAPLAN A. Toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan hastalardan izole edilen balterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) varlığının araştırılması ve antimikrobiyal direnç durumunun belirlenmesi. Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Esragül Akıncı).

Karadoğan E. *Toplum ve hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları*, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015, Konya (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şua Sümer)

Kayser FK, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RF, Enterobacteriaceae. In: *Medizinische Microbiologie*. 9th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart;1998, s: 274-280.

Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikoğlu S. Klinik mikrobiyoloji. Onur yayıncılık, Bursa;1993, s: 45-52.

Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, & Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgraduate medical journal*, 2005; 81(952), 83-86.

Kuo LC, Teng LJ, Yu CJ, Ho SW, & Hsueh PR. Dissemination of a clone of unusual phenotype of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a university hospital in Taiwan. *Journal of clinical microbiology*, 2004, 42(4), 1759-1763.

Kuo LC, Yu CJ, Lee LN, Wang JL, Wang HC, Hsueh PR, & Yang PC. Clinical features of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association= Taiwan yi zhi*, 2003, 102(9), 601-606.

Kuyucu N, Antibiyotik direnci. *Çocuk Enfek Dergi* 2007; 1, s:33-38.

Krumperman PH. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1983, 46(1), 165-170.

Küçükbaşmacı Ö, Boralı Ö, Ögüt T, Susveren S, Küçüker M, & Anğ Ö. *Escherichia coli* suçlarında çeşitli antibiyotiklere direncin hemolizin üretimi ve tipleri ile ilişkisi. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi*, 2003; 33: 211, 3.

Leblebicioğlu H. Parenteral Sefalosporinler. *Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S, (Editörler). Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi*, 2003, 375-378.

Leblebicioğlu H. ESBL'lerin klinik önemi ve tedavi yaklaşımları. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ. (Editörler). *Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar; genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar'da*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 30-4.

Levent B. *Escherichia*, *Shigella* ve *Salmonella*. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji, Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M (çeviri editörleri). *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009, s: 670- 677.

Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*, 1995; 8(4): 557-584.

Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, ... & Poirel L. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007; 59(2), 165-174.

Livermore DM. β -Lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. *Antibiotics in laboratory medicine*, 1996, 502-578.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, ... & Paterson DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 2012, 18(3), 268-281.

Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC. *Manual of Clinical Microbiology Volume 1*, 8th ed. Washington, ASM Press, 2003: 654- 659.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. In: Medical Microbiology. 3. Edition. St. Louis: MosbyYear Book. 1998; Inc. 3: s. 232-244. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology, 6th Edition. 2010; s: 301-315.

Mandell GL, Bannet JE, Dalin R. Quinolones; *Enterobacteriaceae*, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. (fifth edition), Churchill Livingstone Inc., U.S.A., 1995; s: 404-422.

Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*, 1994; 264(5157), 382-388.

Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68(3): 487-9.

Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J, & members of EARSS S. Antimicrobial-resistant invasive Escherichia coli, Spain. *Emerging infectious diseases*, 2005; 11(4), 546.

Öngen B. *Escherichia* enfeksiyonları. İçinde: Tıbbi Mikrobiyoloji 3. Gürler B. editör. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2008, s:197-201.

Özsüt H, “Oral sefalosporinler”, *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara, 2003, 267-273.

Öztürk R. Antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişme mekanizmaları ve günümüzde direnç durumu. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinlerde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi*, 2002; 31, 83-100.

Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, & Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora*, 2001, 6, 3-23.

Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clinical Microbiology and Infection*, 2000; 6(9), 460-463.

Pillar CM, Draghi DC, Sheehan DJ, & Sahm DF. Prevalence of multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: findings of the stratified analysis of the 2004 to 2005 LEADER Surveillance Programs. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2008, 60(2), 221-224.

Pullukçu H. Çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonları: Tedavi ve yaşanan güçlükler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi* 2013;17(1):94-101.

Quintiliani R, JR, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. *Manual of Clinical Microbiology*, 1995; 6th p1308-1326, ASM PRESS, Washington, DC.

Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs*, 2008; 28: 333-41.

Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, ... & Normark S. The Gal (alpha 1-4) Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994; 91(25), 11889-11893.

Ruppé E, Hem S, Lath S, Gautier V, Arieu F, Sarthou JL, ... & Arlet G. CTX-M β -lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections, Cambodia. *Emerging infectious diseases*, 2009; 15(5), 741.

Samancı Aktar G, Ayaydın Z, Rahmanalı Onur A, Gür Vural D, & Temiz H. İdrar Örneklerinden İzole Edilen *Escherichia Coli* Suşlarının Çeşitli Antimikrobiyallere Direnç Oranı. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 2018, 7(1), 8-13.

Sağlam HS, Ögütlü A, Demiray V, & Karabay O. Üriner enfeksiyonlarda toplum kökenli *escherichia coli*'nin yeri ve gelişen antibiyotik direnci. *ORGAN*, 2012, 42, 45.

Salyers AA. *Escherichia coli* gastrointestinal infections. *Bacterial pathogenesis-a molecular approach*, 1994.

Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, ... & Quentin-Noury C. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1992; 36(8), 1677-1681.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, & Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American journal of infection control*, 2007, 35(10), S165-S193.

Slavchev G, Pisareva E, Markova N. Virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Culture Collections*, 2008-2009, 6:3-9.

Serter D, Ertem E, Gökengin D. *Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 250- 261.

Spratt BG, & Cromie KD. Penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 1988, 10(4), 699-711.

SOYDAN S, KARADAĞ G, Çalışkan E, & Kale E. Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Fosfomisin, Nitrofurantoin ve Siprofloksasin Duyarlılığının in vitro Olarak Değerlendirilmesi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*, 2015, 4, 3

Söyletir G, & Topçu AW. Akut Bakteriyel İshaller. *İnfeksiyon Hastalıkları*, 1996;1, 605-18.

Stapleton A. Novel mechanism of P-fimbriated *Escherichia coli* virulence in pyelonephritis, 2005.

Strohl AW, Rouse H, Fisher BD. “Microbiology”, An Ö. (Çeviri Editörü). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye; 2006, s: 175-7.

Şahin İ, Başoğlu B. *Gıda Mikrobiyolojisi*, 2. Baskı. Bursa, Dora Basım- Yayın- Dağıtım Ltd. Şti., 2011: 34- 38.

Tabar, M. M., Mirkalantari, S., & Amoli, R. I. Detection of ctx-M gene in ESBL-producing E. coli strains isolated from urinary tract infection in Semnan, Iran. *Electronic physician*, 2016, 8(7), 2686.

Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, & Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug-and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae. *Expert review of anti-infective therapy*, 2009, 7(7), 821-834.

Thapar N, Sanderson I. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *The Lancet*. 2004; 363: 641- 653.

Töreci K. Escherichia türleri. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2002;2, 1564-1574.

Tulek N. “İnflamatuvar Enteritler” Doc. Dr. Omrum Uzun, Prof. Dr. Serhat Unal, Guncel bilgiler ışıığında enfeksiyon hastalıkları, Bilimsel Tıp Yayınevi: 2001;s: 481-493.

Tunçkanat F. Üriner sistem enfeksiyonu patogeneğinde bakteriyel virulans faktörleri. *Klinik Dergi*, 1993; 6(3).

Ustaçelebi Ş. *Enterobacteraceae*. Ed: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara; 1999, s:471-515.

Vahaboğlu MH. Antibiyotik direnc mekanizmaları. *Klinik Derg* 1993; 6(1): 6-8.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*, 1999; 29(4): 745-758.

Wetzker, W., Pfeifer, Y., Wolke, S., Haselbeck, A., Leistner, R., Kola, A., ... & Salm, F. Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* Isolated from Flies in the Urban Center of Berlin, Germany. *International journal of environmental research and public health*, 2019, 16(9), 1530.

Wilson WR, Sande MA. Urinary tract infections, enteritis caused by *Escherichia coli* and *Shigella* and *Salmonella* species, current diagnosis and treatment in infectious diseases. Lange Mc Graw Hil; 2001, s: 220-230.

Yapar ŞM. Hastane kökenli *Escherichia coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, 2007

Yoon JW, & Hovde CJ. All blood, no stool: enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 infection. *Journal of veterinary science*, 2008;9(3), 219-231.

7. EKLER

EK 1. Orjinallik Raporu

Nermin Savaşan - Ekoli Bakterisi			
ORIGINALITY REPORT			
13%	13%	3%	%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	www.istanbulsaglik.gov.tr Internet Source	7%	
2	docs.neu.edu.tr Internet Source	1%	
3	istanbulsaglik.gov.tr Internet Source	1%	
4	AYTAÇ, Özlem, MUMCUOĞLU, İpek, ÇETİN, Feyza, AKSOY, Altan and AKSU, Neriman. "Erişkin hastalarda toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından ", Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, 2015. Publication	<1%	
5	www.ankemdernegi.org.tr Internet Source	<1%	
6	acikerisim.aku.edu.tr:8080 Internet Source	<1%	
7	acikerisim.ege.edu.tr:8081 Internet Source	<1%	
www.haematologica.org			

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı	NERMİN	Soyadı	SAVAŞAN
Doğum Yeri	GİRNE	Doğum Tarihi	07/10/1986
Uyruğu	KKTC	Tel	05338624857
E-mail	nerminsavasan28@gmail.com		

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı	2019
Lisans	Çukurova Üniversitesi Adana	2007
Lise	20 Temmuz Fen Lisesi	2003

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
BİYOLOG	ERDURAN TIBBİ TAHLİL LABORATUVARI	01/10/2007(GİRİŞ) 22/03/2008(ÇIKIŞ)
BİYOLOG	İZLEM GÜRÇAĞ AKTUĞRA / LAMEL TIBBİ TAHLİL LABORATUVARI	24/03/2008(GİRİŞ) 30/11/2008(ÇIKIŞ)
BİYOLOG	ERDURAN TIBBİ TAHLİL LABORATUVARI	01/07/2009(GİRİŞ) 23/10/2010(ÇIKIŞ)
BİYOLOG	NEAR EAST ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ LABORATUVARI	01/11/2010(GİRİŞ) HALEN ÇALIŞMAKTAYIM