

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***Escherichia coli* SUŞLARININ AMİKASİN  
ANTİBİYOTİĞİNE KARŞI DUYARLILIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Emel SÜS**

**Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ**  
**Enstitü Bilim Dalı : MİKROBİYOLOJİ**  
**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr Kenan TUNÇ**

**Haziran 2011**

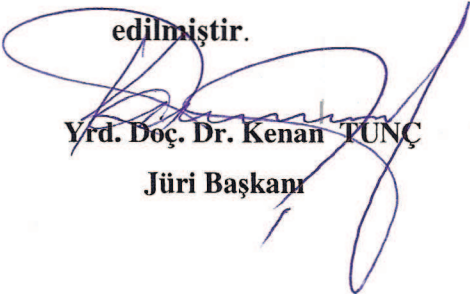
T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

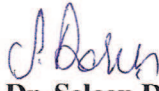
***Escherichia coli* SUŞLARININ AMİKASİN  
ANTİBİYOTİĞİNE KARŞI DUYARLILIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**


**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Emel SÜS**

Enstitü Anabilim Dalı : **BIYOLOJİ**  
Enstitü Bilim Dalı : **MİKROBİYOLOJİ**

Bu tez 22.6.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Yrd. Doç. Dr. Kenan TUNÇ  
Jüri Başkanı

  
Yrd. Doç. Dr. Selcen DARÇIN  
Üye

  
Doç. Dr. Arif BARAN  
Üye

## TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın tüm evrelerinde desteğini, fikirlerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve her türlü katkıda bulunan çok değerli tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Kenan TUNÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım sırasında bana her türlü imkanı sunan ve desteğini esirgemeyen Hendek Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuarb sorumlusu Medine KARABULUT'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarımında ve yazımında yapmış oldukları katkılarından dolayı değerli arkadaşım Celal ASLAN'a ve benden her türlü desteği esirgemeyen sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Emel SÜS

01.05.2011

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
TABLolar .....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xi
BÖLÜM 1. GİRİŞ .....	1
1.1 <i>Escherichia coli</i> 'nin Tarihçesi .....	2
1.2 Mikrobiyolojik Özellikleri.....	2
1.2.1 Morfoloji .....	2
1.2.2. Üreme Özellikleri.....	3
1.2.3 Antijen Yapısı .....	4
1.2.4 Biyokimyasal Özellikleri .....	5
1.3 Tiplendirme.....	6
1.3.1 Enteropatojenik <i>E.coli</i> (EPEC) .....	6
1.3.2 Enterotoksijenik <i>E.coli</i> (ETEC) .....	7
1.3.3 Enterohemorajik (Verotoksijenik) <i>E.coli</i> (EHEC-VTEC).....	8
1.3.4 Enteroinvazif <i>E.coli</i> (EIEC).....	8
1.3.5 Enteroagregatif <i>E.coli</i> (EAggEC).....	9
1.4 <i>Escherichia coli</i> 'nin Neden Olduğu İnfeksiyonlar.....	10
1.5 <i>E.coli</i> İnfeksiyonlarından Korunma.....	14
1.6 Antibiyotikler.....	15
1.6.1 Tarihçesi.....	15
1.6.2 Antimikrobiyal İlaçların Sınıflandırılması.....	18
1.6.2.1 Beta-Laktam Antibiyotikler .....	18
1.6.2.2 Aminoglikozidler .....	20

1.6.2.3 Kloramfenikol .....	21
1.6.2.4 Makrolidler ve Streptograminler .....	21
1.6.2.5 Kinolonlar.....	21
1.6.2.6 Tetrasiklinler .....	22
1.6.2.7.Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol ..	22
1.6.2.8 Glikopetidler.....	23
1.6.2.9 Fusidik Asit .....	23
1.6.2.10 Linkozamidler .....	23
1.6.3 Antimikrobik İlaçların Etki Mekanizmaları.....	24
1.6.3.1 Bakteri Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Ajanlar .....	24
1.6.3.2 Bakteri Sitoplazmik Membranı İnhibe Eden Ajanlar.....	24
1.6.3.3 Protein Sentezini İnhibe Eden Ajanlar .....	24
1.6.3.4. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Ajanlar .....	25
1.6.4.Mikroorganizmalarda Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	25
BÖLÜM 2. METARYAL ve METOD .....	29
2.1 Kullanılan Mikroorganizmalar .....	29
2.2 Kullanılan Besiyerleri .....	29
2.2.1 Mueller Hinton Agar (Oxoid) .....	29
2.2.2.Eozin Metilen Blue Agar(Oxoid).....	30
2.2.3 Triple Sugar Iron Agar (Oxoid) .....	30
2.2.4 Simon Sitrat Agar (Oxoid).....	31
2.2.5. Brilliant Green Bile Broth (Difco) .....	31
2.2.6 Tryptone Water (Oxoid).....	31
2.2.7 Methyl Red-Voges Proskauer Besiyeri (Oxoid).....	32
2.3. Kullanılan Çözeltiler, Boyalar, Ayırıcılar .....	32
2.3.1 Kristal Viyole Çözeltisi.....	32
2.3.2 Lugol Çözeltisi.....	32
2.3.3 Safranin Çözeltisi.....	33
2.3.4 Kovaks Ayırıcı .....	33
2.3.5 Metil Kırmızısı Ayırıcı .....	33
2.3.6 Alfa Naftol .....	33
2.3.7 %40'lık KOH.....	34

2.3.8 Fizyolojik Tuzlu Su.....	34
2.4 ETest® Yöntemi ile Kullanılan Antibiyotikler(AB BIODISK, Solna, İsveç).....	34
2.5 Deney Yöntemleri.....	34
2.5.1 Gram Boyama Yöntemi .....	35
2.5.2 İndol Testi .....	36
2.5.3 Metil Kırmızısı Testi.....	36
2.5.4 Voges Proskauer Testi .....	36
2.5.5 Sitrat Testi.....	36
2.5.6 Üç Şekerli Demirli Agar Testi (Triple Sugar Iron Agar ).....	37
2.5.7 ETest® Yöntemi .....	37
BÖLÜM 3. BULGULAR.....	38
BÖLÜM 4. TARTIŞMA ve ÖNERİLER .....	46
KAYNAKLAR .....	51
ÖZGEÇMİŞ .....	60

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<b>g</b>	: Gram
<b>L</b>	: Litre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>^m</b>	: Mikrometre
<b>Mg</b>	: Mikrogram
<b>° C</b>	: Santigrat derece
<b>PTc</b>	: Piperasillin/tazobaktam
<b>TM</b>	: Tobramisin
<b>tRNA</b>	: Taşıyıcı ribonükleik asit
<b>TZ</b>	: Sefdazidim
<b>TZL</b>	: Sefdazidim/clavulonik asit
<b>VP</b>	: Voges Proskauer
<b>VTEC</b>	: Verotoksijenik <i>E.coli</i>
<b>EMB</b>	: Eozin Metilen Blue
<b>EPEC</b>	: Enteropatojenik <i>E.coli</i>
<b>ETEC</b>	: Enterotoksijenik <i>E.coli</i>
<b>FTS</b>	: Fizyolojik tuzlu su
<b>GSBL</b>	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz
<b>HCl</b>	: Hidroklorik asit
<b>IP</b>	: İmipenem
<b>KNS</b>	: Koagülaz negatif stafilokok
<b>KOH</b>	: Potasyum hidroksit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakkarit
<b>MHA</b>	: Mueller Hinton Agar

<b>MİK</b>	: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
<b>AK</b>	:Amikasin
<b>MR</b>	: Metilred
<b>mRNA</b>	: Mesajcı ribonükleik asit
<b>MRSA</b>	: Metisiline dirençli <i>S.aureus</i>
<b>MRSE</b>	: Metisiline dirençli <i>S.epidermidis</i>
<b>MRKNS</b>	: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok
<b>NaCl</b>	: Sodyum klorür
<b>NCCLS</b>	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
<b>PBP</b>	: Penisilin bağlayıcı proteinler
<b>PM</b>	: Sefepim



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 2.1. EMB Agarda Üreyen <i>E.coli</i> Kolonileri .....	35
Şekil 3.1. IMVIC Deneyi Sonuçları.....	38
Şekil 3.2. EMB Agarda Metalik Renk Veren <i>E.coli</i> Kolonileri .....	39

## TABLÖLAR

### SAYFA NO

<b>Tablo 1.1</b> Barsak Patojeni <i>E.coli</i> Suşlarının Sık Rastlanan O Serogrupları Serotipleri.....	10
<b>Tablo 1.2</b> Mikroorganizmalarda Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	26
<b>Tablo 3.1</b> <i>E.colVnin</i> Geleneksel Yöntem ile Doğrulanmasının Sonuçları .....	38
<b>Tablo 3.2</b> Kandan İzole Edilen <i>E.coli</i> lerin Farklı Antibiyotiklere Karşı E-Test ile Belirlenen MİK Değerleri .....	40
<b>Tablo 3.3</b> İdrardan İzole Edilen <i>E.coli</i> lerin Farklı Antibiyotiklere Karşı E-Test ile Belirlenen MİK Değerleri .....	41
<b>Tablo 3.4.</b> Antibiyotiklerin MİK Yorumlama Standartları .....	42
<b>Tablo 3.5</b> Kandan İzole Edilen <i>E.coli'</i> lerin Duyarlılık Yüzdeleri .....	43
<b>Tablo 3.6</b> İdrardan İzole Edilen <i>E.coli'</i> lerin Duyarlılık Yüzdeleri .....	44

## ÖZET

Anahtar kelimeler: *e.coli*, amikasin, antibiyotik duyarlılığı

İnfeksiyonlara neden olan bakteriler yaygın antibiyotik kullanımı sonucu çoğu antibiyotiğe karşı direnç geliştirmişlerdir. Antimikrobilyallere dirençli bakteriler,hastane kaynaklı infeksiyonların en yaygın sebebidir. *E.coli* nozokomiyal infeksiyonlara sebep olan mikroorganizmalardan birisidir. Bu nedenle çalışmamızda Ocak 2011-Mayıs 2011 tarihleri arasında izole edilen 29 adet kandan, 19 adet idrardan olmak üzere toplam 48 adet *E.coli* suşunun, amikasin antibiyotiği ve farklı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak ETest® yöntemi ile araştırılmıştır.

Kandan izole edilen 29 adet *E.coli* suşunun tamamı amikasin ve imipeneme (karbapenem grubu), %89,7'si sefdazidime, %79,3'ü piperasillin/tazobaktama, %62,1'i tobramisine, %86,2'si sefotaksime, % 86,2'si sefepime, %48,3'ü siprofloksasine karşı duyarlı bulunmuştur.

İdrardan izole edilen 19 adet *E.coli* suşunun tamamı amikasin ve imipeneme (karbapenem grubu), % 89,5'i sefdazidime, %78,9' u piperasillin/tazobaktama, %68,4'ü tobramisine, %78,9'u sefotaksime, % 78,9' u sefepime, %52,6'sı siprofloksasine duyarlı bulunmuştur.

## SUSCEPTIBILITIES TO AMIKACIN OF *E.coli* STRAINS

### SUMMARY

Key Words: *e.coli*, amikacin, antibiotic susceptibility

Due to intensive usage of antibiotics among people, pathogens causing nosocomial infections have become resistant against various antibiotics. Antimicrobial resistant pathogens are becoming a prevalent cause of hospital-acquired infections. *E.coli* is one of microorganisms causing nosocomial infections. Therefore, susceptibilities of 48 *E.coli* strains isolated from 29 blood and 19 urine samples during the period from January 2011- to May 2011 against amikacin and various antibiotics were examined according to NCCLS standard by using ETest® in this study.

Of all 29 *E.coli* strains isolated from blood samples were found to be sensitive to amikacin and imipenem, 89,7 % to ceftazidime, 79,3 % to piperacillin/tazobactam, 62,1 % to tobramycin, 86,2 % to cefotaxime, 86,2 % to cefepime, 48,3 % to ciprofloxacin.

Of all 19 *E.coli* strains isolated from urine samples were found to be sensitive to amikacin and imipenem, 89,5 % to ceftazidime, 78,9 % to piperacillin/tazobactam, 68,4 % to tobramycin, 78,9 % to cefotaxime, 78,9% to cefepime, 52,6 % ciprofloxacin

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

Çağımızın en önde gelen sorunları arasında olan hastane infeksiyonlarının; birimlere göre değişmek üzere %3,1-14,1 oranda geliştiği tespit edilmiştir. Hastane infeksiyonları, hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetinin artmasına, geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılarak hastanın durumunun gittikçe kötüye gitmesine neden olmaktadır. Hatta bazı hastane infeksiyonları, hastanın ölümü ile sonuçlanabilir. Hastane infeksiyonlarının önlenabilir olduğu ileri sürülse de el yıkama ve eldiven kullanımı gibi önlemlerin katkısı sınırlıdır.

Hastane infeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar hastanenin florasında doğal olarak buldukları için birçok antimikrobik ilaca karşı direnç geliştirmişlerdir ve bu yüzden oldukça tehlikelidirler. Bu infeksiyonları tedavi etmek için geniş spektrumlu, pahalı ve toksisitesi fazla olan ilaçlar kullanılmaktadır ve bu durum hastayı maddi ve manevi olarak etkilemektedir.

Kısaca hastane infeksiyonları klasik infeksiyon hastalıklarından daha ağır, tedavisi daha güç ve tedavi maliyeti daha yüksek infeksiyonlardır.

Üriner sistem infeksiyonları, hastane infeksiyonları arasında en sık rastlanan infeksiyonlardır. Bu infeksiyonların da başlıca kaynağı *Escherichia coli* (*E.coli*) adı verilen, *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi olan, Gram negatif çomak bakteridir. *E.coli*, insan ve hayvanların normal bağırsak florasında bulunmakla birlikte, birçok hastalık vakasında primer veya sekonder etmen olarak izole edilmektedir. Bakteri sahip olduğu flagella, kapsül, hücre duvarı, fimbria antijenleri, sentezlediği kolisinler, enterotoksinler, sitotoksinler ve hemolizinler gibi virulans faktörleriyle hastalıklara neden olmaktadır (Holt ve ark., 1994; Emery ve ark., 1992).

*E.coli* hastane ortamında kolay yayılabilen önemli bir potansiyel patojendir. Özellikle cerrahi girişimler sırasında ameliyat yarası infeksiyonu olarak kendini

gösterir. Çeşitli organlarda oluşan abselerden, septik artrit, osteomyelit, endokardit ve sinüzite yol açabilir (Söyletir ve Topçu, 1996).

Bu çalışmada, hastane infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarının amikasin ve farklı antibiyotiklere karşı duyarlılık ve direnç durumları araştırılmıştır. Bu amaçla; hastane florasında doğal olarak bulunan nozokomiyal *E.coli* suşlarının amikasin'e ve diğer antibiyotiklere ne kadar duyarlı olduğu bulunmuştur.

### 1.1 *Escherichia coli*'nin Tarihçesi

*Escherichia coli* ilk kez 1885 yılında Thedor Escherich tarafından bir çocuğun dışkılarından izole edilmiştir ve *Bacterium coli commune* olarak adlandırılmıştır. Barsak dışı infeksiyonlardaki patojenliği tanımlandıktan sonra 1919'da Costellani ve Chalmer tarafından *Escherichia* cins adı önerilmiştir. 1945'de serogrup 0111 suşlarının bir bakımevindeki çocuklarda ishal salgınına yol açtığı anlaşılmış ve barsak patojeni *E.coli* (EPEC) suşları tanımlanmıştır. 1969'da orta doğudaki İngiliz askerlerindeki ishal olgularında enterotoksijenik *E.coli* (ETEC) suşları; Japonya ve Brezilya'da basilli dizanteriden ayırt edilemeyen ve barsak infeksiyonlarına yol açan enteroinvazif *E.coli* (EIEC) suşları izole edilmiştir. Daha sonra 1982'de A.B.D' de salgın şeklinde enterohemorajik *E.coli* suşları (EHEC) izole edilmiştir. Son yıllarda ise turist ishali olarak bilinen ve özellikle küçük çocuklarda perzistan seyirli ishale sebep olan enteroagregatif *E.coli* (EAggEC)'de önem kazanmıştır. Böylece bugüne kadar mekanizmalarına göre en az beş grupta toplanabilecek *E.coli* tanımlanmıştır. *E.coli* bugün üzerinde en çok çalışılan ve genetik yapısı en iyi biline canlı türüdür (Töreci, 2002; Söyletir ve Topçu, 1996; ,Mikrobiyoloji, 2008 ).

### 1.2 Mikrobiyolojik Özellikleri

#### 1.2.1 Morfoloji

*E.coli* bakterileri, Gram negatif, fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen, çomak şekilli bakterilerdir. Granül içermez ve homojen boyanırlar. Logaritmik üreme fazında

genellikle tek tek veya ikili duran, 2-4  $\mu$ m boyunda ve 1  $\mu$ m enindedir, fakat eski kültürlerde ve idrarda daha uzun çomaklar şeklinde görülebilirler. Çoğu suşunun peritrik kirpikleri vardır ve aktif hareketli bakterilerdir. Fakat hareketsiz (kirpiksiz) suşları da vardır. Hareketsiz suşlar *Shigella* bakterisine benzemektedir. *E.coli* suşlarında çoğunlukla protein yapısında olan fimbria denilen hareket organelleri bulunur. Fimbrialar birbirinden antijenik özellikleri ve morfolojilerinin farklı olması ile ayrılırlar. Bir suшта birden fazla fimbria bulunabilir. Fimbrialar bakterinin hücrelere ve yüzeylere tutunabilmesini sağlar (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005; Strohl ve ark., 2006, Pelczar ve ark., 1993).

*E.coli*'nin bazı suşları kapsül içerebilir ve bu kapsüller mikroskopta boyanmamış bir bölge olarak görülürler. *E.coli* bakterisi nadir olarak kapsül oluşturur (Töreci, 2002).

### 1.2.2. Üreme Özellikleri

Aerob veya fakültatif anaerob ürerler. Optimal üreme ısıları 37°C' dir. Logaritmik üreme fazında *E.coli* bakterisi 20 dakikada ikiye bölünebilir. 20-44° C, pH 5-8 arasında yavaş da olsa üreme gözlenir. 44° C'de laktozu fermente edebilmesi ve indol oluşturması diğer koliform (laktozu fermente eden) bakterilerden ayırt edilmesinde kullanılır. Kullanabildiği karbonhidrat ilave edilmiş besiyerinde üreme hızlanır. Kanlı agarda beta hemolitik koloniler oluşturabilirler. *E.coli* dış koşullara, özellikle soğuğa karşı oldukça dirençlidir. 60°C' de 30 dakika bırakıldığında canlılığını muhafaza edebilir. Malaşit yeşili, brillant yeşili, fuksin gibi boyalara bağırsak patojeni olan *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerden daha duyarlıdır. Dolayısıyla bu maddelerin belirli oranlarda katıldığı besiyerine ekilen dışkı örneklerinde *Salmonella* ve *Shigella* cinsi bakterilerin izolasyonu daha kolaydır. Sıvı besiyerlerinde homojen bulanıklık meydana getirirler. Katı besiyerlerinde 18 saatte 3-4 mm çaplı, düzgün kenarlı, ortası kalkık koloniler oluştururlar (Bozkaya, 2005; Bilgehan, 2002; Erdem, 1999).

*E.coli* en iyi Mac Conkey ve Eozin Metilen Mavis (EMB) agar gibi seçici besiyerlerinde ürer. Mac Conkeyde laktozu fermente ettiğinden kırmızı-pembe renkte

ve safrayı presipite ettiğinden etrafında zon olan koloniler oluşturur. Mac Conkeyde laktoz negatif koloniler ise şeffaf görünümündedir. EMB agar üzerinde *E.coli* suşları genellikle karakteristik olarak metalik refle veren yeşil siyah koloniler oluştururlar. Fakat EMB agarda metalik refle vermeyen *E.coli* suşları da vardır. Laktozu fermente etmeyen *E.coli* suşları EMB agarda yeşilimsi koloniler oluştururlar. Kanlı agarda ise beta hemolitik koloniler oluştururlar (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005; Bilgehan, 2002).

Hektoen enterik (HE) agar, *Salmonella-Shigella* (SS) agar, ksiloz-lizindeoksikolat (XLD), gibi izolasyon besiyerleri *E.coli* için inhibitör besiyerleridir. Özellikle dışkıdan izole edilen *E.coli* suşlarında bu besiyerleri kullanılır. *E.coli* suşları XLD agarda açık sarı, HE agarda portakal, SS agarda kırmızı koloniler oluştururlar (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005).

Barsak patojeni *E.coli* kökenlerini, rutin olarak kullanılan besiyerlerinde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Fakat EIEC kökenleri laktozu geç fermente etmeleri (veya etmemeleri), hareketsiz olmaları ve lizin reaksiyonlarının negatif olmasından dolayı diğer *E.coli* kökenlerinden ayırt edilebilirler (Söyletir ve Topçu, 1996).

### 1.2.3 Antijen Yapısı

*E.coli*nin O, H, K ve fimbria antijenleri vardır. Bu antijenlerin özelliklerine göre *E.coli* grup ve tiplere ayrılır. *E.coli* de 170 den fazla O antijeni saptanmıştır. *E.coli* O antijenleri arasında çapraz reaksiyon olmasının yanı sıra aile içinde de *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ve *Providencia* cinsi O antijenleri ile de çapraz reaksiyon gözlenir. Birçok *Shigella* ve *E.coli* suşlarında aynı O antijenleri bulunur. O antijenleri sıcaklığa dayanıklıdır ve 2,5 saat kaynatmaya dayanabilirler. O antijenleri LPS' in polisakkarit kısmında bulunan somatik veya hücre duvarı antijenleridir. O antijenlerini belirlenmenin pratik bir önemi yoktur, zahmetli bir işlemdir ve rutin laboratuvarlar için olanaksızdır. LPS' in içinde kor (core) antijeni denilen ve O serogrubunun özelliğini taşımayan kısmı vardır ve bu kısım bakterinin endotoksinini oluşturan lipit A ile ilişkilidir (Töreci, 2002).

Hareketli suşlarda kirpik antijenleri (H antijenleri) bulunur. Protein yapısındadırlar ve O, K antijenlerine nazaran sıcaklığa duyarlıdırlar. H antijenleri



kirpik antijenleridir ve bu nedenle *E.coli* gibi sadece hareketli *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunurlar. *E.coli'* de 56 H antijeni belirlenmiştir. Bir suşun H antijenini belirlemenin EHEC O157: H7 serotipi dışında hiçbir önemi yoktur (Bozkaya, 2005).

*E.coli* nin diğer bir antijen tipi ise K antijenleridir ve kapsül antijenleri olarak adlandırılırlar. Eskiden A, L ve B antijenleri olarak gruplandırılırlardı. *E.coli* de 90 kadar K antijeni saptanmıştır. K antijenleri 100° C' de 1-2 saat kaynatıldığında inhibe olurlar. pH 6'ya dayanıklıdırlar. Az sayıdaki serogruptaki suşlar tarafından oluşturulurlar. *E.coli'nin* fimbria antijenleri protein yapısında çeşitli hücrelere ve eritrositlere tutunmayı sağlayan, oda sıcaklığında oluşturulmayan ve 37°C' de var olan antijenlerdir. Bir *E.coli* nin antijenik formülü sırası ile O, K, H ve F antijenleri yazılarak belirtilir. O78:H20; O18:K1:H7; O6:K2:H1:F7 gibi hareketsiz ve fimbriasız suşlar H-, F- şeklinde gösterilirler (Strohl ve ark., 2006; Farmer, 1995).

#### 1.2.4 Biyokimyasal Özellikleri

*E.coli* nin en önemli biyokimyasal özelliği glikozdan gaz ve asit\* oluşturması ve laktoz pozitif olmasıdır. *E.coli*, D-mannitol, D-sorbitol, L-arabinoz, L- ramnoz, D-ksiloz, maltoz, trehaloz, D-mannoz ve mukatı fermente eder ve inositol, sellobioz, eritrol, D-arabinozu fermente etmez. Katalaz\*, metil kırmızısı, indol, lizin dekarboksilaz, ONPG deneyleri ise pozitifdir. Oksidaz\*, Voges-proskauer\*, fenilalanin deaminaz\*, lipaz\* ve 25°C'de DNaz\* deneyleri negatiftir. Ayrıca H<sub>2</sub>S, oluşturmazken, KCN' de ve tek karbon kaynağı olarak sitratta üremez ve jelatini\* de hidrolize etmez. Bu özellikler yanında \* işareti bulunanlarda % 100 sonuç veririrken; diğerlerinde bu oran %85-95 arasındadır (Töreci, 2002; Günaydın, 2004) .

Suşların çoğu *Salmonella* ve *Shigella* gibi laktozu fermente etmeyen önemli barsak patojenlerinin aksine laktozu fermente ederek onlardan ayrılır (Strohl ve ark.,2006).

*E.coli* nin hareketsiz, laktozu fermente etmeyen, glikozdan asit ve gaz oluşturmayan suşları inaktif suşlar olarak kabul edilir ve bu suşlar diğer bir barsak patojeni olan *Shigella* ya daha yakın bulunurlar.

*E.coli* nin bazı suşları laktozu 24 saatten daha fazla sürede fermente ederler. Bunlara *Paracoli-coliform* veya *Paracolobactrum* denir. Bu suşlar özellikle çabuk tayin metotlarında sorun çıkarırlar (Töreci, 2002; Günaydın, 2004).

### 1.3 Tiplendirme

*E.coli* nin enterovirülan türlerinin tayin etmede biyolojik, immünolojik ve moleküler metotlar mevcuttur. Fakat bu metotların rutin tanı laboratuvarlarında uygulanması zor olduğundan kullanımı kısıtlıdır. *E.coli* suşları antimikrobik etki gösteren kolisin sentezler. Tiplendirmeleri belirli kolisinler ve özgül bakteriyofajlarla yapılır. *E.coli* suşları, oluşturdukları hastalık ve serolojik farklılıkları göz önüne alınarak beş gruba ayrılmaktadır (Bozkaya, 2005).

#### 1.3.1 Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)

*E.coli* suşlarından en çok tanınanı Enteropatojenik *E.coli* (EPEC)'dir. Enteropatojenik *E.coli* suşları enterotoksin oluşturmaz ve invaziv değildir. Bulaşma insandan insana fekal- oral yolla veya bebek mamalarının bu suşlar ile kontamine edilmesi ile olur. Daha çok yeni doğanlarda ve 2-3 yaş grubu çocuklarda görülen diyareye neden olur. Erişkinlerde farinkste kolonize olan suşlar da kaynak olabilir. Süt bebeklerinde EPEC infeksiyonlarına nadiren rastlanır ve memeden kesilme sonrasındaki aylarda hastalanma riskleri artar.

Çeşitli salgınlarda ölüm oranı %0-%70 arasında, ortalama ise %6'dır. Yeni doğanlarda ise %16'dır. Bütün dünyada görülüyor olsa da son 20 yılda gelişmiş ülkelerde çok daha az görülmektedir. Geri kalmış ülkelerde ise hala önemini korumakta ve özellikle yaz aylarında daha sık salgınlara yol açmaktadır.

İnce bağırsak mukoza hücrelerine plazmit kontrolündeki pililer yardımı ile tutunarak o bölgedeki hücrelere (mikrovillilere) zarar verir. Mikrovillusların harabiyeti sonucu barsak emilimi bozulur, barsak sekresyonunda rol oynayan enzimler aktive olur ve ishal gözlenir.

EPEC tanısında, 10 veya daha fazla laktoz pozitif *E.coli* kolonisi kan kültürüne pasaj yapılır. Polivalan ve Monovalan anti serumları ile aglütinasyon yapılır. Monovalan OK antiserumu ile aglütinasyon görülürse antiserum 30-60 dakika 100° C' de ısıtılır ve aynı O grubundan olduğu bilinen bir referans kültür örneği ile paralel olarak titre edilir. 50° C' de bir gecelik inkübasyondan sonra aglütinasyon değerlendirilir. O grubunun varlığı her iki testte de mevcut olduğunda referans O antijenleri aynı titrede belirlenirse tanı doğrulanır. EPEC suşlarının belirlenmesi için floresan aktin boyama metodu ve HEp-2 veya HeLa hücrelerinde lokalize olan hücre kültürü testleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile diğer moleküler tanı yöntemleri de kullanılmaktadır (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005, Günaydın, 2004).

### 1.3.2 Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC)

ETEC, diğer barsak patojeni *E.coli* suşları gibi fekal- oral yolla, kontamine su ve besinler ile bulaşır. Gelişmemiş ülke çocuklarında ve başka ülkeye seyahat edenlerde diyareye neden olur. Yalnız insanda bulunur ve gastroenterite neden olur.

A.B.D'den Güney ve Orta Amerika'ya gidenlerdeki ishal olgularının %40- %60'ı ETEC suşlarından ileri gelir. Hastalık geri kalmış ülkelerde daha çok çocuklarda gözlenmektedir. Bu ülkelerde 2 yaşına kadar olan çocuklarda yılda 1-2 defa ETEC ishali geçirdiği belirtilmiştir. Yaş ilerledikçe ETEC toksinlerine karşı antikor oranı artar ve ishal olguları azalır. Bakterinin ısıya dirençli stabil toksin (ST) ve ısıya duyarlı labil toksin (LT) olmak üzere iki farklı toksini vardır ve bu toksinler plazmit genleri tarafından kontrol edilir. Daha önceleri ETEC suşlarının tanımlanmasında LT ve ST enterotoksinlerin kullanıldığı hücre kültürü teknikleri tercih edilirdi. Fakat şimdi ticari olarak mevcut olan lateks aglütinasyon testleri kullanılmaktadır. Ayrıca LT ve ST üretimini kodlayan genler PCR ve DNA problrarı ile tanımlanabilmektedir. LT *Vibrio cholerae* toksini ile benzer özelliktedir ve altı alt üniteden oluşmuştur. cAMP'i aktive ederek fonksiyon gösterir. 100° C' ye 30 dakika dayanıklı ST, guanilat siklazı aktive ederek hücre içinde cGMP'ın toplanmasına, dolayısıyla sulu bir diyareye neden olur ve etki yeri ince bağırsaklardır (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005, Günaydın, 2004).

### 1.3.3 Enterohemorajik (Verotoksijenik) *E.coli* (EHEC-VTEC)

EHEC suşları etli besin maddeleri, süt ve su ile bulaşır. Hamburger, salam, çiğ süt ve pastörize edildikten sonra kontamine edilmiş süt ile salgınlara yol açabilir. *E.coli* O157 etli konserve besinlerin korunmasında katkı maddesi olan organik asitlere (sitrik asit, asetik asit, laktik asit) diğer *E.coli*'lerden daha dayanıklıdır. Genellikle toplu yemeklerden faydalanan bakımevleri, okullar ve işyerlerinde salgınlar halinde ortaya çıkar. Oluşturduğu infeksiyon yaşlılarda ölüm ile sonuçlanabilir. 5 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaş üzeri bireylerde daha fazla olgu görülür.

İnvazyon yeteneği yoktur. Plazmit kontrolünde bir virülans faktör ile bakteriyofaj kontrolünde olan ve *Shigella* toksinine benzeyen sitotoksin sentezler. O157: H7 serotipi hemorajik diyare ve kolite sebep olur ve EHEC suşlarının yaklaşık %80'i serotip O157:H7'dir. Dışkı lökosit içermez ve bu özelliği ile *Shigella* EIEC diyareden ayrılır. Verotoksin üreten *E.coli* O157:H7 sorbitolü fermente edemez. Tanıda Sorbitollü Mac Conkey (SMac ) agar kullanmanın büyük önemi vardır. SMac besiyerinde şeffaf renksiz koloniler yoğun olarak ürerler. Bu besiyeri ticari olarak mevcuttur. Bununla birlikte sadece SMac kullanıldığında karıştırılabilme ihtimali olan sorbitol negatif *E.coli* ve *Proteus* suşlarını inhibe etmek için, ortama sefiksim veya sefiksimtellürit ilavesi yapılmalıdır. O157 antijenini tespit etmek için serum aglütinasyon ve lateks koaglütinasyon testleri mevcuttur. Ayrıca *E.coli* O157:H7 izolatlarının saptanmasında "Pulsed- Field Gel Electroforesis (PFGE)", Southern analizleri, İnsertion dizi (IS) problemleri değişik çalışmalarda uygulanmaktadır. EHEC senenin sıcak aylarında genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda yaygındır (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005, Günaydın, 2004).

### 1.3.4 Enteroinvazif *E.coli* (EIEC)

Kalın barsak epitel hücrelerini istila ve tahrip etme özelliğine sahiptirler. Kalın barsak epitel hücrelerinin istilasını büyük bir plazmitte kodlanan çeşitli hücre dışı duvarı proteinleriyle sağlar. Suşlarının çoğu hareketsizdir. Genellikle laktozu fermente edemezler veya geç fermente ederler, lizin dekarboksilaz negatiftir.

Klinik tablo *Shigella* benzeri bir patoloji ile ortaya çıkar. *Shigella* ve *E.coli* O arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir. *Shigella*'ya benzer bulguların saptanmasına rağmen, EIEC suşlarının hastalık yapabilecek infeksiyöz dozu *Shigella*'ya göre çok daha yüksektir. Daha çok besin kaynaklı diyareye neden olurlar. Ateş, karın krampları ve kanlı dışkı görülür. Serotipler Sereny deneyi ile belirlenir. Bu testte şüpheli *E.coli* kobay gözüne şırınga edildiğinde keratokonjunktivit oluşması pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir. Shiga toksini oluşturmazlar. Endemik veya Epidemik olarak tüm dünyada görülürler (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005, Günaydın, 2004).

### **1.3.5 Enteroagregatif E.coli (EAggEC)**

EAggEC, eskiden EPEC suşları arasında kabul edilirdi. İnsan kolon mukozasındaki hücrelere yığın halinde yapışma gösterebilirler. Suşların çoğunda plazmit tarafından kodlanan toplu halde fimbria oluşturma özelliği gözlenir. Bazı suşları enterotoksin oluşturabilir ve invaziv özelliği yoktur (Töreci, 2002; Bozkaya, 2005, Günaydın, 2004).

**Tablo 1.1 Barsak Patojeni *E.coli* Suşlarının Sık Rastlanan O Serogrupları Serotipleri**

EPEC	ETEC	EIEC	EAggEC	EHEC
44	6	28	3	26
55	8	112	15	157
86	15	115	44	
111	20	124	51	
114	25	136	77	
119	27	143	78	
125	63	144	86	
126	78	147	91	
127	85	152	92	
128	115	164		
142	128	167		
154	148			
	159			
	167			

#### 1.4 *Escherichia coli*'nin Neden Olduğu İnfeksiyonlar

*E.coli*, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında hem en sık izole edilen hem de hemen her doku ve organda infeksiyon oluşturabilen bir patojendir (Koneman ve ark., 1997).

*E.coli*, insan ve hayvanların normal bağırsak florasında bulunmakla birlikte, birçok hastalık vakasında primer veya sekonder etmen olarak izole edilmektedir. Bakteri sahip olduğu flagella, kapsül, hücre duvarı, fimbria antijenleri, sentezlediği kolisinler, enterotoksinler, sitotoksinler, hemolizinler ve aerobaktin gibi virulans faktörleriyle hastalıklara neden olmaktadır (Holt ve ark., 1994; Emery ve ark.; 1992).

*E.coli'nin* bazı patojenik tipleri insan ve hayvanlarda sonucu ölüme kadar giden diyareye, yara infeksiyonlarına, solunum yolları infeksiyonlarına, menenjit, septisemi, arteriosklerosis, hemolitik üremik sendrom, safra ve idrar yolları infeksiyonları, karaciğer apsesi ve çeşitli immünolojik hastalıklara neden olur (Strohl ve ark., 2006; Günaydın, 2004).

Barsak dışı *E.coli* infeksiyonlarından en sık görüleni, idrar yolu infeksiyonlarıdır. *E.coli* hastane ve toplum kökenli idrar yolu infeksiyonlarından en sık izole edilen patojen olup olguların yaklaşık %80-95'inde etken olarak saptanmıştır (Söyletir ve Topçu, 1996; Kaygusuz ve ark., 2001; Goettsch ve ark.,2000; Kaya ve ark., 2001).

İdrar yolu infeksiyonları tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. İnfeksiyon gelişiminde, üropatojen bakterinin virülansı yanında cinsiyet, gebelik, sonda kullanımı, diyabet ve yaşlılık gibi konağa ait faktörlerde rol oynamaktadır (Hooton, 1997)

İdrar yolları infeksiyonları çocuklarda solunum sistemi infeksiyonlarından sonra en sık ortaya çıkan infeksiyonlardır (Mc Millan ve ark., 1999).

Komplike olmayan sistit genellikle seksüel olarak aktif olan kadınlarda görülür. *E.coli'nin* özellikle O4, O6, O75 gibi serotipleri, daha sık idrar yolu infeksiyonlarına neden olmaktadır (26,27). Bu serotipler vaginal kanal veya periüretal bölgede kolonize olabilme, üretral kanaldaki epitel hücrelerine tutunabilme ve dokulara invazyon yeteneğine sahiptirler. Cinsel temas ile de idrar kesesine ulaşırlar (Wilson ve Henry, 2001; Procop ve Cocker, 2001).

Hastada sık sık idrara çıkma isteği ve idrar yaparken de yanma hissi belirir. Ateş çoğunlukla yoktur. Erkekteki idrar yolları infeksiyonları ise sistoskopi ve sonda uygulanması gibi cerrahi bir girişim ile böyle bir girişim bulunmaması durumunda ise, idrar akımını zorlaştıran böbrek taşı, idrar kesesi taşı, anatomik darlık gibi nedenlerden dolayı ortaya çıkar. İnfeksiyonun idrar kanalını geçip böbreğe

yayılmasında ise ateş, lökositoz, sedimantasyon yükselmesi, CRP pozitifliği ve bel ağrıları ile seyreden piyelonefrit oluşabilir (Hooton, 1997; Özsüt, 2002).

20-40 yaş arası kadınların yaklaşık %25-35'inin idrar yolları infeksiyonu geçirdiği bilinmektedir. Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 5 milyon sistit atağı gözlenmektedir ve bu infeksiyonların etkeni de %50-90 *E.coli*dir (Eraksoy ve Özsüt, 1994; Stamm ve Stapleton, 1998).

*E.coli* prematürelde ve neonatal (doğumdan sonraki ilk dört hafta) evredeki bebeklerde menenjite neden olmaktadır. Etken *E.coli* suşları çoğunlukla K1 antijeni içerirler ve serumun bakterisidal etkisine dayanıklıdırlar. İnfeksiyon ateş, baş ağrısı, uyku hali, ense sertliği ve BOS bulguları ile kendini belli eder. Ölüm oranı yüksektir (Söyletir ve Topçu, 1996).

*E.coli*'nin neden olduğu bakteriyemi daha çok hastane infeksiyonlarında ortaya çıkmaktadır. Bakterinin kana ulaşması; damar içi veya endotrakeal kateter uygulanması, solunum yollarında kolonize olması, idrar yolu infeksiyonları veya barsaktan kaynaklanabilir. Nozokomiyal kökenli olduğu için kana karışan suşlar çoğu antibiyotiklere dirençlidir ve tedavisi güçtür. Dolayısı ile ölüm riski vardır (Söyletir ve Topçu, 1996).

*E.coli*'nin neden olduğu solunum yolları infeksiyonları da genellikle hastane kaynaklıdır. Fakat kronik akciğer rahatsızlığı olanlarda, yaşlılarda ve diyabetlilerde toplum kaynaklı olarak da gözlenebilir. Çünkü bu hastaların vücut dirençleri düşüktür (Söyletir ve Topçu, 1996).

*E.coli* hastane ortamında kolay yayılabilen önemli bir potansiyel patojendir. Özellikle cerrahi girişimler sırasında ameliyat yarası infeksiyonu olarak kendini gösterir. Çeşitli organlarda oluşan abselerden, septik artrit, osteomyelit, endokardit ve sinüzite yol açabilir (Söyletir ve Topçu, 1996).

Enteropatojenik *E.coli* (EPEC), özellikle çocuklarda infeksiyona neden olur. 1940-1960 yılları arasında ishal salgınlarına yol açmış, 1970'li yıllardan sonra gelişmiş



ülkelerde sıklığı azalmış, halen gelişmekte olan ülkelerde önemli oranda çocuk ishali etkenidir. Erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. 6 aylıktan küçük ve anne sütü almayan çocuklar bu infeksiyona daha yatkındırlar. Genellikle 1 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşebilir. Nadiren kanlı hale dönüşür. O111 serotipi yeni doğanlarda ölüme sebep olabilir (Söyletir ve Topçu, 1996).

Enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve turistlerde (%11-72) ishal etkenidir. Gelişmiş ülkelerde ise zaman zaman salgınlar yapabilmektedir. Bu infeksiyonlar genellikle 4-5 gün sürer ve günde 8-12 defa dışkılama gözlenir. Hafif koleraya benzeyen bir infeksiyondur (Söyletir ve Topçu, 1996; Günaydın, 2004).

Enteroinvazif *E.coli* (EIEC), dizanterik formda ishal etkenidir. Kanlı, mukuslu dışkılama, karın ağrısı ve ateşe sebep olur. Ölüm oranı çok düşüktür. Sporadik olgular ve zaman zaman da salgınlar yapabilir (Söyletir ve Topçu, 1996; Günaydın, 2004).

Enterohemorajik *E.coli* (EHEC) suşu ile oluşan infeksiyonlar genellikle şiddetli karın ağrıları ve kansız ishal şeklinde başlar. Fakat 2-3 gün içinde dışkı bol kanlı hale gelir. Bu yüzden hastalık hemorojik kolit olarak adlandırılır. Ateş yok veya hafiftir. Özellikle *E. coli* 0157:H7 her yıl dünyada 20.000 gıda infeksiyonuna ve 250 kişinin ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalık çocuklarda böbrek yetersizliğine neden olur. *E. coli* 0157:H7 hemorojik ishale ve böbrek yetersizliğine sebep olan kuvvetli ekzotoksin üretir. Kaynaklar daha çok hayvansal gıdalardır (Söyletir ve Topçu, 1996; Günaydın, 2004).

Etken, vücuda alındıktan sonra inkübasyon periyodu 3-8 gün arasında değişmekte ve genellikle krampla seyreden karın ağrısı, kusma, mide bulantısı, gastroenteritis, ishal, kanlı ishal ve hemorojik kolit gibi klinik semptomlara neden olmaktadır (Söyletir ve Topçu, 1996; Madigan ve Martinko, 2006; Chapman, 2000).

Bu infeksiyonlarda hemorajik kolit, yaklaşık 5-10 gün sonra ilerleyerek hemorajik üremik sendroma dönüşebilmekte, bu da şiddetli anemi ve böbrek yetmezliği ile komplike olabilmektedir (Eileen ve ark., 2001; Weagant ve ark., 1995).

Hemolitik üremik sendrom gösteren özellikle okul çağındaki çocuklar ile yaşlı bireylerin yaklaşık %5'i akut dönemde ölmekte, VTEC O157 ile enfekte olan insanların ise yaklaşık %50'si hastanelerde tedavi edilmektedir. EHEC ayrıca Trombotik-Trombositopenik purpura (TTP)'ya neden olmakta, özellikle yaşlı bireylerde beyin trombozlarına neden olur (Doyle, 1991).

Enteroagregatif *E.coli* (EAggEC) infeksiyonlarında kronik sulu bir ishal bazen de kusma, karın ağrısı ve ateş görülebilir.

İdrar yolları infeksiyonları her yaş ve her cinste görülen, çocuklarda yeterince incelenip tedavi edilmediğinde daha ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilen hastalıklardır (Ayyıldız ve ark., 1989; Jakobson ve Berg, 1994).

Günümüzde hastane ve toplum kökenli olabilen üriner sistem infeksiyonlarının en sık etkeni *Escherichia coli* olduğu bilinmektedir (Altındış ve Tanır, 2001; Goettsch ve ark.,2000).

### **1.5 *E.coli* İnfeksiyonlarından Korunma**

Barsak dışı *E.coli* infeksiyonlarının hemen hepsi hastane infeksiyonları şeklinde ortaya çıkar. Bu infeksiyonların önlenmesi özellikle hastane personelinin dikkatli ve titiz çalışması ile olur. Öncelikle hastane personeli hijyenik önlemleri almalı, kullandıkları araç gereçleri, pansuman malzemelerini, yardımcı solunum cihazlarını temiz ve dikkatli kullanarak hastadan hastaya bakteri taşınmasını önlemelidir.

*E.coli*'nin neden olduğu barsak infeksiyonlarının önüne temiz su ve temiz besin kullanılması ile geçilebilir. Özellikle sebzeler bol su ile yıkanmalı toprak patojenlerinden ayrılmalıdır. *E.coli* dışkı ile kontamine olmuş su ve besinlerin tüketilmesi ile hastalık yapmaktadır. *E.coli* infeksiyonları yeterli temiz su ve besine sahip olmayan geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın olarak görülmektedir. Hastane, bakım evleri ve yuvalarda yemek ve mamalar hazırlanırken besinlerin kontamine olmamasına dikkat edilmelidir. ETEC suşlarının sebep olduğu

seyahat diyaresini önlemek için seyahat eden birey gittiği yerdeki suları kaynatıp içmelidir ve mümkünse yemekleri kendisi hazırlamalıdır. Hatta 2 haftadan kısa sürmek üzere siprofloksasin veya trimetprim-sulfametoksazol ile kemoprofilaksi önerilmektedir. Ayrıca verotoksin oluşturan bazı suşlar hayvanların etleri ile de bulaşabilmektedir (Söyletir ve Topçu, 1996).

EPEC ve ETEC suşları için aşı hazırlama çalışmaları devam etmekte ise de *E.coli* infeksiyonları için henüz kullanımda bir aşı bulunmamaktadır (Söyletir ve Topçu, 1996).

## 1.6 Antibiyotikler

Antibiyotikler, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan etken mikroorganizma için toksik, konak için toksik olmayan kemoterapötik ajanlardır. Antibiyotiklerin mikroorganizmaya etkisi iki şekilde olmaktadır. Ya mikroorganizmanın sadece üremesini durdurur (statik etki) ya da ölümüne neden olur (sidal etki). Antibiyotik tarafından bakterinin üremesi durdurulunca vücudun humoral ve hücrel savunma mekanizmaları mevcut olan fakat çoğalmayan bakteriyi yok eder. Ancak bağışıklık yetmezliği olan kişilerde ya da endokardit, menenjit gibi bazı infeksiyonlarda etkin bir tedavi için kullanılan antibiyotiğin bakteriyosidal etkili olması gerekir. Bazı bakteriler piyasadaki birçok antibiyotiğe direnç kazandığından dolayı, bakteriyosidal etki elde etmek için ilaç kombinasyon tedavisine başvurulur (Aktuğlu, 1998; Yüce ve Ulusoy, 2002).

### 1.6.1 Tarihçesi

İnsanoğlu var olduğundan beri infeksiyon hastalıklarıyla savaş halindedir ve bu savaş günümüzde de tüm şiddetiyle sürmektedir. Milattan önceki dönemlerde değişik bitki kökleri, şarap, küf gibi maddelerin infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Daha sonraki dönemlerde ise direk bitki özütleri hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. 19. yüzyılın son çeyreği ile 20. yüzyılın ilk çeyreğinde bazı bakterilerin üreme ortamına yaydıkları antibiyotik özellikli maddeleri infeksiyon hastalıkların tedavisinde kullanılması yönündeki çabalar o zamanki

teknoloji yetersizliğinden dolayı başarılı olamamıştır (Aktuğlu, 1998; Yüce ve Ulusoy, 2002; Aktuğlu, 1989).

St. Mary's Hastanesinde Stafilokok kökenleri ile çalışmakta olan Sir Alexander Fleming 1928 yılında bir rastlantı sonucu besiyerine bulaşmış *Penicillium notatum* kolonileri çevresinde Stafilokokların üremediğini görmüştür. Kendisine 1945 yılında Nobel Tıp ödülünü kazandıran bu maddeye penisilin adını vermiştir. Penisilin ilaç olarak kullanımı 1939 yılında başlamıştır. O dönemlerde doğal olarak üretilen penisilin çok pahalı ve çok az miktarda idi. Penisilin değişmeden idrardan atılan bir ilaç olduğu için, ilacı kullanan hastaların idrarları biriktiriliyor ve idrardan tekrar penisilin elde ediliyordu. Penisilin daha çok Gram pozitif bakterilere karşı etki göstermektedir (Aktuğlu, 1998; Töreci, 2003).

İnfeksiyon hastalıkların modern kemoterapisi 1935-1936 yıllarında sülfonamidlerin ortaya çıkışı ile başlamıştır. Kısa süre içerisinde 5400' den fazla türevi sentezlenen sülfonamidler, başlangıçta *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Nocardia*, *Actinomyces* ve *Chlamydia* gibi mikroorganizmaların neden olduğu solunum ve boşaltım yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.

1948 yılında Brotzu, Sardunya adasında bir lağımın denize açıldığı noktadan *Cephalosporium acremonium*' u izole etmişlerdir. Bu mantar *S. aureus*' un üremesini inhibe etmiştir ve mantarın salgıladığı bu maddeye de sefalosporin P, N ve C adı verilmiştir. Bunların içerisinde en etkili olanının sefalosporin C olduğu açıklanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda sefalosporin C' nin beta-laktamazlara penisilinden daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir (Aktuğlu, 1998).

1976 yılında *Streptomyces clavuligerus*' dan klavulonik asit elde edilmiştir. Bu maddenin antibakteriyel etkisi düşük olmasına karşın değişik beta-laktamazları kuvvetli inhibe ettiği açıklanmıştır. Penisilin ve sefalosporinler ile kombine edilen klavulonik asit, beta-laktamaz oluşturarak antibiyotiklere direnç gösteren bakterilerin oluşturduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır (Aktuğlu, 1998).

1939 - 1943 yılları arasında *Actinomyces*' lerin antibakteriyel etkilerini araştıran Waksman ve arkadaşları, 1944 yılında *Streptomyces griseus* kültüründen

aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan streptomisini izole etmişlerdir. Streptomisinin hem geniş spektrumlu hem de *Mycobacterium'* lara karşı da aktif olduğu gözlenmiştir.

1947 yılında Burkholder, Venezuela'dan almış olduğu topraklardan *Streptomyces venezuela'* yı izole etmiştir. Bu mikroorganizmanın ortama yaydığı maddeye de kloramfenikol adı verilmiştir. Kloramfenikolün daha çok Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu ve kloramfenikol yan etkilerinin fazlalığından dolayı dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (Aktuğlu, 1998).

1952 yılında Mc Guire ve arkadaşları, Filipinler'den almış oldukları toprak örneklerinden *Streptomyces erythreus'* u izole ettiklerini açıklamışlardır. Bu organizmanın kültür ortamına yaymış olduğu maddeye eritromisin adı verilmiştir. Eritromisin makrolid grubu antibiyotiklerin ilk bireyidir ve ağız yolu ile kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir. Makrolidlerin Gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabileceği açıklanmıştır (Aktuğlu, 1998).

1957 yılında Fransa'dan alınmış toprak örneklerinden *Streptomyces mediterrani* izole edilmiştir ve bu mikroorganizmanın kültür ortamına fermantasyon sonucu yaydığı maddeye rifamisin denilmiştir. Rifamisin - Rifampinin özellikle *Mycobacterium tuberculosis'* e karşı çok etkili geniş spektrumlu bir antibiyotik olduğu bildirilmiştir (Aktuğlu, 1998).

1956 yılında Endonezya ve Hindistan'dan alınmış toprak örneklerinde üretilen *Streptomyces orientalis'* in kültür ortamına yaydığı antimikrobik maddeye vankomisin adı verilmiştir. Glikopeptid grubunun ilk üyesi olan bu antibiyotik özellikle direnç kazanmış *Staphylococcus aureus* suşları ile *Streptococcus spp.*, *Clostridium*, *Corynebacterium* ve *Neisseria'* lara karşı çok etkili olduğu ve günümüzde kurtarıcı antibiyotik olarak kullanıldığı vurgulanmıştır (Aktuğlu, 1998).

1947 yılında A.B.D.'de *Bacillus polymxa* kültüründen polimiksin adı verilen antibiyotik izole edilmiştir. Bu antibiyotiğin kullanım alanı dar ve yan etkisi çok

olduğu için sık kullanılmamaktadır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarına karşı kullanıldığı açıklanmıştır (Aktuğlu, 1998).

### 1.6.2 Antimikrobiyal İlaçların Sınıflandırılması

1. Beta-Laktam Antibiyotikler;
  - A. Penisilinler,
  - B. Sefalosporinler,
  - C. Monobaktam ve Karbapenemler,
2. Aminoglikozidler,
3. Kloramfenikol,
4. Makrolidler, Azolidler, Streptograminler,
5. Kinolonlar,
6. Tetrasiklinler,
7. Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol,
8. Vankomisin ve Diğer Glikopeptid Antibiyotikler,
9. Fusidik Asit,
10. Linkozamidler

#### 1.6.2.1 Beta-Laktam Antibiyotikler

Antibakteriyel ilaçlar arasında en eski ve en geniş aile olan beta-laktam antibiyotiklerin ortak özelliği, kimyasal yapılarında beta-laktam halkasını bulunmasıdır. 1928 yılında Alexander Fleming'in çalışma yaptığı *Staphylococcus* bakterilerinin bulunduğu petriye tesadüfen düşen *Penicillium notatum* küfö, bakterilerin üremesini durdurmuş ve oluşturduğu madde olan penisilin beta-laktamların atası olarak kabul edilmiştir.

Beta-laktamlar, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibakteriyel ilaçlardır. Günümüzde elliden fazla lisanslı beta-laktam türevidir ve bunlar kimyasal yapıları bakımından penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar.

Bu gruplar yapılarında sırası ile 6-aminopenisilanik asit (6-APA), dihidrotyazin, monosiklik beta-laktam halkası ve bisiklik beta-laktam halkası moleküllerinin varlığı sebebi ile ayrılırlar (Özgüven ve Dizer, 2002; Öztürk, 2003; Başaran, 1998; Chambes, 1995).

### A. Penisilinler

Sir Alexander Fleming tarafından bulunan penisilin, 1939'dan itibaren Florey, Chain ve Abraham klinik deneyler ile farmakolojik özelliklerini belirlemiş, 1941 yılından sonra da seri üretimi ile klinik kullanımı başlamıştır (Özgüven ve Dizer, 2002; Chambes, 1995; Mutlu, 1999).

Bütün penisilinlerde ortak yapı 6-aminopenisilanik asit (6-APA)'dir. Bu yapıya yan zincirlerin bağlanması ile penisilin türevleri oluşturulur (Chambes, 1995).

Penisilinler, bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Bakteri hücre duvarına etki ederek bakterinin ölmesine neden olurlar. Peptidoglikan hücre duvarında transpeptidasyonu engelleyerek peptidoglikan tabakanın oluşmasını önler.

Doğal penisilinler Gram pozitif bakterilerde en etkili gruptur. Günümüzde stafilokoklar pratik olarak bu grup ilaçlara dirençli kabul edilmektedir. Gram negatif çomaklar ise doğal penisilinlere dirençlidirler.

Aminopenisilinler (ampisillin, amoksisilin gibi) doğal penisilinlerden farklı olarak *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonlarına karşı etkilidirler (Özgüven ve Dizer, 2002; Öztürk, 2003; Başaran, 1998; Chambes, 1995).

### B. Sefalosporinler

İlk sefalosporin 1945 yılında *Cephalosporium acremonium* isimli mantardan elde edilmiştir. Sefalosporinlerin ortak kimyasal özelliği altı üyeli dihidrotyazin halkası ve buna bağlı dört üyeli beta-laktam halkasıdır. Sefalosporinler bakterisidal etkilidir. Penisilinlere benzer olarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler.

Antibakteriyel etki spektrumları bakımından birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak olmak üzere dört kısımda incelenirler. Birinci kuşak sefalosporinler Gram pozitif koklara en etkili grupken, üçüncü kuşak sefalosporinler Gram negatiflere 1. ve 2. kuşaktan daha etkilidir. Fakat Gram negatiflere en etkili olan 4. kuşak sefalosporinlerdir (Başaran, 1998; Leblebicioğlu, 2003). 4. kuşak sefalosporinler özellikle geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.

### C. Monobaktam ve Karbapenemler

Monosiklik beta-laktam halkasından oluşurlar. Monobaktamlar içerisinde klinikte en sık kullanılan aztreonamdır. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Aztreonam yalnızca Gram negatif bakteriler üzerine bakterisidal etki yapan bir antibiyotiktir. Gram pozitifler ve anaerob bakteriler aztreonama karşı dirençlidir (Doğanay ve Alp, 2003).

Beta-laktamlar içerisinde spektrumu en geniş olan grup karbapenemlerdir. Gram pozitif ve Gram negatif aeroblar ile anaerob bakterilerin çoğuna etkilidir. Tıbbi kullanıma girmesi 1970 yılından sonradır. Hücre duvarı sentezini durdurarak bakterisidal etki gösterir (Çakır, 2003).

#### 1.6.2.2 Aminoglikozidler

İlk aminoglikozid, *Streptomyces* mantarından elde edilen streptomisin'dir. Başta *E.coli* olmak üzere Gram negatif aerobik bakterilere karşı etkili bir antibiyotik grubudur. Aminoglikozidler, hücredeki protein sentezini bozar. mRNA'daki genetik bilginin doğru okunmasını engelleyerek hızlı bakterisidal etki gösterir. Streptomisin 30S alt birimine bağlanırken diğer aminoglikozidler hem 30S hem de 60S alt birimine bağlanır (Tabak, 1998; Topçu, 2003).



### 1.6.2.3 Kloramfenikol

Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anerob bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca *Rickettsia*'lara karşı da etkili bir antibiyotiktir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ilk örneğidir. Bakteri ribozomlarının 50S alt ünitesine bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. Özellikle penisiline alerjik hastaları tedavide kullanılır (Ayaz, 2003; Öztürk, 1998).

### 1.6.2.4 Makrolidler ve Streptograminler

Makrolidlerin en yaygın kullanılan antibiyotiği eritromisindir. Makrolidler bakterinin 50S ribozom alt ünitesine bağlanarak, t-RNA bağlanmasını engellerler. Böylece protein sentezi gerçekleşemez. Bakteriyostatik ve bakteriyosidal etki gösterirler. Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (Öztürk, 1998; Yalçın, 2003).

Kinopristin ve dalfopristin streptogramin ailesine dahil semisentetik antibiyotiklerdir. Tek başlarına sınırlı antibakteriyel etkiye sahip olmalarına karşın birlikte oluşturdukları sinerji sayesinde aktiviteleri artar. Birlikte kullanımı da %30 kinopristin, %70 dalfopristin şeklinde olur. Ribozomun 50S alt ünitesine bağlanarak, protein sentezini inhibe ederler. Gram pozitif bakterilerde bakterisidal etki gösterirler (Topçu, 2003; Ayaz, 2003).

### 1.6.2.5 Kinolonlar

Bu grubun ilk üyesi 1960'lı yıllarda ortaya çıkan nalidiksik asittir. Nalidiksik asit sadece Gram negatif aerobik basillere etkili, idrarda yüksek yoğunluklara ulaşabilen ve bu yüzden idrar yolu infeksiyonlarında sık kullanılan antibakteriyel ajandır. Kinolonlar antibiyotik değildir, tamamen sentetik olarak üretilen kimyasallardır. DNA sentezini bozarak bakterisidal etki gösterirler. Bu gruptaki ajanların hepsi *Enterobacteriaceae* ailesinin yaptığı infeksiyonlara çok iyi etkinlik gösterirler. Ayrıca Gram negatif koklara (*Neisseria* ve *Moraxella*) da etkilidirler. Siprofloksasin idrar yolu infeksiyonlarına karşı oldukça sık kullanılan bir kinolondur (Midilli, 1998; Ulusoy, 2003).

### 1.6.2.6 Tetrasiklinler

Tetrasiklinler bakteri ribozomunun 50S alt birimi ile birleşerek protein sentezini inhibe ederler. Etkileri bakteriyostatiktir. Gram pozitif, Gram negatif aerob ve anaerob bakterilere, spiroket, riketsiya, klamidya ve mikoplazmalara karşı etkili geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda protein sentezinin, antibiyotiğin hücre içine girişi ile eş zamanlı inhibe olduğu gösterilmiştir. Bu durumda tetrasiklinlerin ribozomlar dışında sitoplazmik membranda da etkili olduklarını gösterir (Öztrük, 1998; Parlak, 2003).

### 1.6.2.7.Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfametoksazol

Sülfonamidler, bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılan ilk antibiyotiklerdir. Memeli hücreleri nükleik asit sentezi için gerekli olan folik asiti kendileri yapamaz ve bu maddeyi dışarıdan almak zorundadırlar. Buna rağmen bakteri membranları folik asite geçirgen olmadığından folik asiti kendileri yaparlar. Bakteri hücre membranının geçişine izin verdiği paraaminobenzoik asit (PABA) folik asit sentezinde kullanılan ve yapısal olarak sülfonamidlere benzeyen bir maddedir. Sülfonamidler de PABA yerine bağlanarak folik asit sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Çoğu Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili olurken bunların içinden *Pseudomonas* ve *Enterococcus*'lar sülfonamidlere dirençlidirler.

Trimetoprim, folik asit sentezine etki ederek hücredeki DNA sentezini engeller. *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki Gram negatif çomaklara ve çoğu Gram pozitif koklara karşı etkilidir.

Sülfonamid ve trimetoprim, Dünya'da ve Türkiye'de genellikle TMP/SMZ kombinasyonları şeklinde birlikte kullanılırlar. Metabolik yolda sülfametoksazol (SMZ) ve trimetoprim (TMP) beraber çalışarak nükleik asit sentezini engeller. Tek başlarına kullanıldıklarında bakteriyostatik, birlikte kullanıldıklarında bakteriyosidal etki gösterirler (Akbulut, 2003; Aygün, 1998).

### 1.6.2.8 Glikopetidler

Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeni ile glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin), klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Klinikte en sık kullanılan glikopeptid antibiyotik vankomisinidir. Özellikle metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) tedavisinde kullanılır. Hücre duvarındaki peptidoglikan tabakanın oluşumunu engelleyerek bakterisidal etki gösterirler. Gram negatif bakterilerin lipid membranından geçemedikleri için bu bakterilere etkili değildirler. Dirençli Gram pozitif bakterilerin yapmış olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Vankomisin ve teikoplanin oral kullanıma uygun değildir ve bu nedenle damar içi kullanılır (Çetinkaya ve Ünal, 2003; Aygün, 1998).

### 1.6.2.9 Fusidik Asit

Ülkemizde 1998 yılında kullanıma giren antimikrobiyal ajandır. Protein sentezini inhibe ederek etki gösterir. Düşük dozları bakteriyostatik etkili olmasına karşın, yüksek dozları bakterisidal etki gösterir. Fusidik asit dar spektrumludur; özellikle MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok MRKNS suşlarında etkilidir. MRSA ve MRKNS tedavisinde glikopeptid antibiyotiklere nazaran oral kullanım kolaylığı sağladığından ve maliyet açısından düşük olduğundan tercih edilirler (Tabak, 2003).

### 1.6.2.10 Linkozamidler

Yaklaşık 25 yıldır kullanımda olan linkozamidlerin ilk üyeleri linkomisin ve klindamisinidir. Bu grup antibiyotiklerin antibakteriyel etkisi Gram pozitif mikroorganizmalar ve anaerob mikroorganizmalar ile sınırlıdır. Penisilin duyarlı olan hastalarda kullanılırlar. Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanıp, protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler (Kılıç, 2003).

### 1.6.3 Antimikrobik İlaçların Etki Mekanizmaları

Antimikrobik ilaçlar mikroorganizmaların gelişmelerini ve çoğalmalarını değişik evrelerde durdurarak, onları yok etmeyi amaçlar. Mikroorganizmaların sadece üremelerini durduran ilaçlara bakteriyostatik; onları öldüren ilaçlara ise bakteriyosidal ajanlar denir.

Antimikrobik ilaçlar bakteride yaptıkları etki göz önünde bulundurularak 4 grupta incelenir:

#### 1.6.3.1 Bakteri Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Ajanlar

Bakteri hücre duvarını inhibe eden ajanlar, hücre duvarının temel maddesi olan peptidoglikan sentezini inhibe eden antimikrobiyal maddelerdir. Hücre duvarını inhibe eden ajanlar, beta-laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, sefamisinler, karbapenemler, karbesezemler, oksasazemler, monobaktamlar), glikopeptidler, basitrasin, fosfomisin, sikloserin, izoniazid'dir. Beta-laktamaz inhibitörlerinin antibakteriyel etkileri önemsiz ise de beraber verildiği beta-laktam antibiyotikleri beta-laktamazların hidrolizinden koruyarak etkilerini göstermelerine olanak sağlarlar (Aktuğlu, 1998; Töreci, 2003).

#### 1.6.3.2 Bakteri Sitoplazmik Membranı İnhibe Eden Ajanlar

Sitoplazmik membran hücre içi ortamının en önemli regülatörüdür. Bakteri sitoplazmik membranını inhibe eden ajanlar, polimiksinler, kolistin, gramisidin, tirozidindir. Polimiksinler, polifosfat bağlama noktalarına bağlanarak bakterisidal etki gösterirler (Aktuğlu, 1998; Töreci, 2003).

#### 1.6.3.3 Protein Sentezini İnhibe Eden Ajanlar

Antibiyotiklerin bir kısmı bakteri ribozomuna bağlanarak genetik bilgilerin mRNA'dan ribozoma aktarılmasını engeller ve protein sentezini durdurur. Protein sentezini inhibe eden ajanlar, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklinler,

makrolidler, linkozamidler, streptograminler, fusidik asit ve mupirosindir (Aktuğlu, 1998; Töreci, 2003).

#### 1.6.3.4. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Ajanlar

Bu olay iki şekilde meydana gelebilir. Bazı antibiyotikler DNA-giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu önlerler (novobiyosin, naliksik asit, florokinolonlar). Bazı antibiyotikler ise DNA'ya bağımlı RNA-polimeraz enzimini inhibe ederler ve mRNA'nın kopyalanmasını engellerler (rifamisin). Sülfonamidler ise folik asit sentezini inhibe ederek DNA replikasyonunu engeller (Aktuğlu, 1998; Töreci, 2003).

#### 1.6.4. Mikroorganizmalarda Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Antibiyotik direnci, bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi veya antibiyotiğe duyarlı suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Kazanılmış antibiyotik direnci ya mikroorganizma kromozomunda oluşan mutasyonlarla ya da dirençli bir mikroorganizmanın direnç genini duyarlı mikroorganizmalara aktarması ile ortaya çıkmaktadır (Töreci, 2003; Gold ve Moellering, 1996).

Antibiyotiklerin kullanılmaya başladığı yıllardan bugüne, yaygın ve bilinçsiz kullanımları sonucu dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve tüm dünyada hızla yayılmıştır. Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immün sistemi bozulmuş hastaların sayısında artma olması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Toplum kaynaklı infeksiyon etkenlerinden *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* en çok direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalardır ( Töreci, 2003; Aksaray ve ark., 2000).

Mikroorganizmalar genel olarak antimikrobik ajanlara üç yoldan direnç geliştirebilirler:

1. Antibiyotiğin hedef bölgeye ulaşmasını engelleyerek (ya içeri girmesini engelleyerek ya da dışarı atılımını hızlandırarak),
2. Hedef noktayı değiştirerek,
3. Antimikrobik ajanı bakteri tarafından sentezlenen enzim ile etkisizleştirerek (Vahapoğlu, 1998; Gür, 2002; Gür, 1998).

Bir bakteri, bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanarak farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere karşı direnç kazanabilmektedir. Bir mikroorganizma yapısı nedeni ile bazı antibiyotiklere doğal dirençlidir. Örneğin; Gram negatif bakteriler vankomisin ve metisiline, enterokoklar ise sefalosporinlere duvar yapıları nedeni ile doğal dirençlidir (Gür, 1998).

**Tablo 1.2 . Mikroorganizmalarda Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

<b>Mikroorganizmalara ait direnç mekanizması</b>	<b>Etkilediği antibiyotikler</b>
Antibiyotiğin hedef bölgeye ulaşmasının engellenmesi (içeri girmesini güçleştirerek ya da dışarı atılımını hızlandırarak)	Beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar, kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim
Antibiyotiğin etkilediği hedef noktanın değiştirilmesi	Beta-laktamlar, aminoglikozid, eritromisin, klindamisin, kinolonlar, rifampin, sülfonamid, trimetoprim, vankomisin
Antibiyotiğin sentezlenen bir enzimle inaktive edilmesi	Aminoglikozidler, beta-laktamlar, kloramfenikol

Beta-laktamaz enzimleri ile beta-laktam antibiyotiğinin inaktive edilmesi bu antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin en sık olarak kullandığı mekanizmadır ve tanımlanan beta-laktamazların sayısı günümüzde 300'ü aşmıştır. Gram pozitif bakteriler içinde beta-laktamaz üreten en önemli türler, *Staphylococcus* türleridir. Tüm Dünya'da stafilokokların %80-90'ı penisiline dirençli hale gelmiştir ve dirençten bu enzimler sorumludur. Gram negatif bakterilerde ise beta-laktamaz enzimleri çok daha yaygın ve çeşitlidir. Bunu nedeni ise, birçoğunun plazmit kontrolünde olması ve direnç genlerini duyarlı bakterilere geçirebilmesidir.

Son yıllarda klinikte *Enterobacteriaceae* ile ilgili en önemli sorun, kromozom kontrolündeki grup bir beta-laktamazlar ve plazmit kontrolündeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL=ESBL)'dir. Plazmit kontrolündeki, GSBL olarak isimlendirilen enzimler, sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonam gibi yeni kuşak beta-laktamlara direnç oluşturmakta buna rağmen sefoksitin, sefotetan ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı kalmaktadırlar. Bu enzimler özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında yaygındır.

Bazen bir bakteride birden çok GSBL bulunabilir. Bazı GSBL' ler MİK değerlerinde fazla yükselmeye yol açmadıklarından rutin duyarlılık testlerinde gözden kaçabilmektedir. Bu suşlarla gelişen infeksiyonların tedavisinde sorunlar yaşanabileceğinden, GSBL üreten suşların rutin laboratuvarlarda araştırılması ve klinisyene bildirilmesi gerekmektedir. GSBL içerdiği saptanan bakteriler, sefamisinler (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol,) dışında tüm sefalosporinlere dirençli olarak bildirilmelidir. GSBL' leri kodlayan plazmitler çoğu kez amikasin ve netilmisin gibi aminoglikozidlere direnç genlerini de taşıdıklarından bu izolatlar ilaçlara çoğul direnç göstermektedir.

Bir antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizma çoğu kez birden fazla ilaca karşıda direnç göstermektedir. Bunun sonucunda tedavi başarısız olabildiği gibi, hasta daha geniş spektrumlu, daha toksik ve daha pahalı ilaçlar kullanmak zorunda kalmaktadır.

Maddi ve manevi zararlara yol açan bu olayın engellenmesi için, antibiyotiklerin uygun zamanda, uygun doz ve sürede kullanılması ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir (Vahapoğlu, 1998; Archibald ve ark., 1997)



## **BÖLÜM 2. METARYAL ve METOD**

### **2.1 Kullanılan Mikroorganizmalar**

Bu çalışmada Ocak 2011-Mayıs 2011 tarihleri arasında klinik örneklerden ayırımı yapılan ve VITEK yöntemi ile tanımlanan 48 farklı *E.coli* suşu ile çalışılmıştır. Bu suşların 29'u kandan, 19'u ise idrardan izole edilmiştir. Çalışmada kullanılan suşlar Hendek Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı stoklarından temin edilmiştir.

### **2.2 Kullanılan Besiyerleri**

#### **2.2.1 Mueller Hinton Agar (Oxoid)**

Sığır et suyu	300 ml
Kazein hidrolizat	17.5 g
Nişasta	1.5 g
Agar	17 g
Distile su	1000 ml
pH	7.3

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir

### 2.2.2.Eozin Metilen Blue Agar(Oxoid)

Jelatin pankreatik pepton	5g
Pepton	5g
Laktoz	5g
Sükroz	5g
Dipotasyum hidrojen fosfat	2g
Eozin Y	0,4 g
Metilen mavisi	65 mg
Agar	13,5 g
Distile su	1000 ml
pH	7.2

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir

### 2.2.3 Triple Sugar Iron Agar (Oxoid)

Et özütü	3 g
Maya özütü	3 g
Pepton	15 g
Proteaz Pepton	5 g
Dekstroz	1 g
Laktoz	10 g
Sükroz	10 g
Ferrous Sulfate	0.2 g
NaCl	5 g
Sodyum tiyosülfat	0.3 g
Agar	12 g
Fenol kırmızısı	0.024 g
Distile su	1000 ml
pH	7.3

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir.

#### 2.2.4 Simon Sitrat Agar (Oxoid)

Magnezyum sülfat	0.2 g
Amonyum dihidrojen fosfat	1 g
Dipotasyum fosfat	1 g
Sodyum sitrat	2 g
NaCl	5 g
Agar	15 g
Bromtimol mavisi	0.08 g
Distile su	1000ml
pH	6.9

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir.

#### 2.2.5. Brilliant Green Bile Broth (Difco)

Pepton	10g
Susuz sığır safrası	20g
Laktoz	10g
Brilliant Green	0,0133g
Distile su	1000 ml
pH	7,2

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir.

#### 2.2.6 Tryptone Water (Oxoid)

Tripton	10g
NaCl	5g
Distile su	1000ml
pH	7,3

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir.

### 2.2.7 Methyl Red-Voges Proskauer Besiyeri (Oxoid)

Pepton tamponu	7 g
Dipotasyum fosfat	5 g
Dekstroz	5 g
Distile su	1000ml
pH	6,9

121 ° C'de 15 dakika steril edilmiştir.

## 2.3. Kullanılan Çözeltiler, Boyalar, Ayıraçlar

### 2.3.1 Kristal Viyole Çözeltisi

Kristal Viyole	0.5 g
Distile su	100 ml

Boya, distile suda çözdürüldükten sonra kaba filtre kâğıdı ile süzölmüştür.

### 2.3.2 Lugol Çözeltisi

İyot	1 g
Potasyum iyodür	2 g
Distile su	300 ml

İyot ve potasyum iyodür bir havanda iyice ezilmiş ve az miktarda distile su ilave edilerek çözdürölmüştür. Sonra distile su ile 300 ml'e tamamlanmıştır. Güneş ışığından korumak için çözeltili kahverengi şişede muhafaza edilmiştir.

### 2.3.3 Safranin Çözeltisi

Safranin	2.5 g
Etanol (%95)	100 ml
Distile su	500 ml

Safranin %95'lik etil alkol içerisinde çözdürüldükten sonra azar azar distile su eklenmiştir.

### 2.3.4 Kovaks Ayıracı

p-Dimetilaminobenzaldehit	10 g
isoamil alkol	150 ml
HCl (%37)	50 ml

p-dimetil aminobenzaldehit isoamil alkol içerisinde çözdürüldükten sonra yavaş yavaş %37'lik HCl eklenmiştir.

### 2.3.5 Metil Kırmızısı Ayıracı

Metil kırmızısı	0.1 g
Etanol (%95)	300 ml
Distile su	200 ml

Metil kırmızısı,%95'lik etil alkol içerisinde çözdürülerek distile su ilave edilmiştir.

### 2.3.6 Alfa Naftol

a-Naphthol	5 g
Etanol (%95)	100 ml

5 g a-Naphthol üzerine 100 ml etil alkol eklenmiştir.

### 2.3.7 %40'lık KOH

KOH	40 g
Distile su	100 ml

40 g KOH 100 ml distile su içerisinde çözülmüştür.

### 2.3.8 Fizyolojik Tuzlu Su

NaCl	8.5 g
Distile su	1000 ml

8.5 g NaCl 1000 ml distile suda çözdürülmüş ve 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir.

### 2.4 ETest® Yöntemi ile Kullanılan Antibiyotikler (AB BIODISK, Solna, İsveç) Konsantrasyon ( µg/ml)

Seftazidizm	0,5-32
Piperasillin/ Tazobaktam (PTc)	0.016-256
Tobramisin(TM)	0.016-256
Sefotaksim (CT)	0.016-256
Sefepim (PM)	0.016-256
Siproflaksasin (CL)	0.002-32
İmipenem (IP)	0.002-32
Amikasin	0.002-32

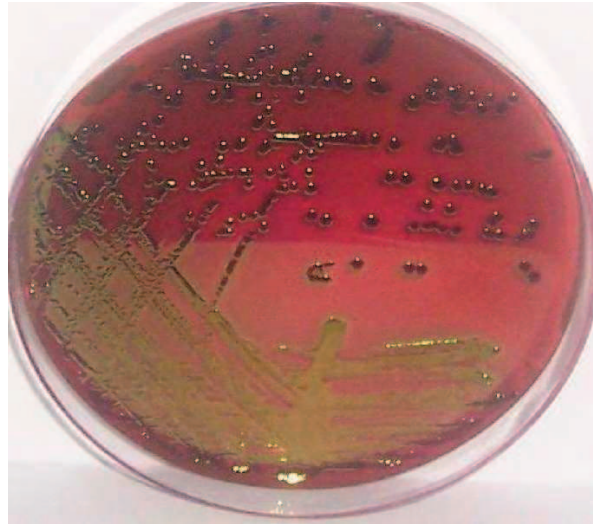
### 2.5 Deney Yöntemleri

*E.coli* izolatları Mueller Hinton Agar besiyerine ekilerek 37° C'de 24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Mueller Hinton Agarda üreyen *E.coli* kolonileri Eozin Metilen Blue Agar (EMB) besiyerine plağa çizim yöntemi ile ekilmiş ve petriler 37° C'de 24 saat etüvde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda üreyen koyu renk merkezli, düz ve metalik parlak yeşil renk veren kolonilerden alınarak Gram boyama, biyokimyasal testler ve antibiyotik duyarlılık testleri için kullanılmıştır.

### 2.5.1 Gram Boyama Yöntemi

Temiz bir lamın üzerine steril uçlu otomatik pipet ile 1 damla steril fizyolojik tuzlu su (FTS) solüsyonundan konulmuştur. Steril öze ile 24 saatlik bakteri kolonisinde alınarak lama ince bir film şeridi halinde yayılmış ve havada kurumaya sağlanmıştır. Kuruyan lamın alt yüzü bek alevinden üç kez geçirilerek bakteriler lam üzerine fikse edilmiştir. Daha sonra lamın üzerine kristal viyole dökülüp 2 dakika bekletilmiş ve distile su ile tüm yüzey yıkanarak kristal viyole uzaklaştırılmıştır. Preparatın üzerine Gramın iyot çözeltisi dökülerek 1 dakika bekleyip distile su ile tekrar yıkanmıştır. Sonra preparat %96'lık etil alkol ile ara sıra steril distile su ile yıkanarak, lamdan mor boya akmayınca kadar muamele edilmiştir. Lamın üzerine karşıt boya olarak safranin dökülerek 30 saniye bekletilmiş ve tekrar steril distile su ile yıkanıp havada kurumaya bırakılmıştır. Boyama sonrası preparat mikroskopta incelenmiştir. İnceleme sonrası kırmızı-pembe renkli çomak bakteriler Gram negatif olarak tanımlanmıştır (Çetin, 1973).

Gram boyaması yapılan *E.coli* izolatları EMB agar besiyerine zik zak yöntemi ile ekilerek 24 saat 37° C'de inkübe edilmiş ve besiyerinde üreyen *E.coli* izolatları biyokimyasal testlerde kullanılmıştır (Şekil 2. 1.).



**Şekil 2.1. EMB Agarda Üreyen *E.coli* Kolonileri**

### 2.5.2 İndol Testi

EMB agar besiyerinde üreyen kolonilerden bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu bakteri süspansiyonundan steril uçlu otomatik pipet yardımı ile 200 ml alınarak steril 10 ml Trypton Water içerisine koyulmuş ve 35° C'de 18-24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Sonra üzerine 0,5 ml kovaks ayırıcı damlatılmış ve Trypton Water üzerinde koyu kırmızı renkte halka oluşumu pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2004).

### 2.5.3 Metil Kırmızısı Testi

EMB agar besiyerinde üreyen kolonilerden bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu bakteri süspansiyonundan steril uçlu otomatik pipet yardımı ile 200 ml alınarak 10 ml steril MR-VP besiyeri içeren tüplere koyulmuş ve 35° C'de 48 saat etüvde inkübe edilmiştir. Daha sonra bu besiyerinden 3'er ml. steril tüplere alınmıştır. Üzerine metil kırmızısı solüsyonundan 0,5 ml. konularak tüp içerisinde portakal kırmızısı renk oluşumu metil kırmızısı pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2004).

### 2.5.4 Voges Proskauer Testi

EMB agar besiyerinde üreyen kolonilerden bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu bakteri süspansiyonundan steril uçlu otomatik pipet yardımı ile 200 ml alınarak 10 ml steril MR-VP besiyeri içeren tüplere koyulmuş ve 35° C'de 24 saat etüvde inkübe edilmiştir. Daha sonra bu besiyerinden 3'er ml. steril tüplere alınmıştır. Üzerine 0,6 ml. a- naphtol çözeltisi ve 0,2 ml. %40'luk KOH çözeltisi ilave edilmiş ve çalkalanmıştır. 10-15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra besiyerinin renginin sarı olması negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2004).

### 2.5.5 Sitrat Testi

EMB agar besiyerinde üreyen kolonilerden bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu süspansiyondan yatık agar olarak hazırlanan steril Simmon sitrat besiyerine çizgi tarzında ekim yapılmış ve tüpler 35° C'de 24-48 saat etüvde inkübe edilmiştir.



İnkübasyon sonrası tüpler incelenmiş Simmon sitrat agarın orijinal yeşil rengini koruduğu ve agar üzerinde hiçbir üremenin olmadığı gözlenmiştir. Rengin maviye dönmemesi ve üremenin olmaması negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2004).

### 2.5.6 Üç Şekerli Demirli Agar Testi (Triple Sugar Iron Agar )

EMB agar besiyerinde üreyen kolonilerden steril iğne öze ile bakteri alınarak ilk olarak tüp içerisindeki üç şekerli demirli (TSI) agarın dik kısmına batırılmıştır. Daha sonra agarın yatık kısmına zik zak çizilerek ekim yapılmıştır. Ekimi yapılmış besiyerleri, 18-24 saat 35°C'lik etüvde şeker fermantasyonu (glikoz, laktoz ve sükroz), gaz ve H<sub>2</sub>S oluşturup oluşturmadıklarını incelemek için inkübasyonu gerçekleştirilmiştir. *E.coli* bakterilerinin glikoz, laktoz ve sükrozu kullanarak bol miktarda asit oluşturması ve besiyerinin rengini kırmızıdan sarıya dönüştürmesi pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir. Fermantasyon aşamasında gaz çıkışı gözlenmiş ve gaz kabarcıkları besiyerinin dip kısmının parçalanmasına neden olmuştur. Besiyerinde siyah rengin oluşmaması *E.coli* izolatlarının H<sub>2</sub>S oluşturmadığını göstermiş ve sonuç negatif olarak değerlendirilmiştir (Bilgehan, 2004).

### 2.5.7 ETest® Yöntemi

EMB agar besiyerinde üreyen *E.coli* kolonilerinden steril öze ile alınıp Mueller Hinton Broth içerisine konularak 0,5 Mc-Farland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Süspansiyondan steril eküviyon ile alınarak steril Mueller Hinton Agar (MHA) içeren petri kutularının yüzeyine homojen bir şekilde sürülmüştür. Agar yüzeyinin kuruması için petriyerler oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletilmiştir. Daha sonra steril bir pens ile ETest® şeritleri besiyeri üzerine uygun biçimde yerleştirilmiştir. Petriyerler 35° C'de 16-20 saat etüvde inkübe edilmiştir (NCCLS). ETest® şeritlerinin etrafında elips şeklinde oluşan inhibisyon zonlarının ETest® şeridini kestiği yerler antibiyotiğin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak saptanmıştır ve sonuçlar NCCLS kriterlerine göre yorumlanarak *E.coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları saptanmıştır (Bilgehan, 2004).

### BÖLÜM 3. BULGULAR

VITEK ile *E.coli* olarak tanımlanan izolatların geleneksel yöntem ile de (Gram boyama, üç şekerli demirli besiyerinde gaz, asit ve H<sub>2</sub>S oluşumu, EMB agar besiyerindeki koloni özellikleri, indol, metil kırmızısı, Voges Proskauer ve sitrat kullanımı testleri ) *E.coli* olduğu doğrulanmıştır.

Deneylein sonuçları aşağıdaki şekil ve tabloda gösterilmiştir (Tablo 3.1 ) (Şekil 3.1).

**Tablo. 3.1 E.coli'nin Geleneksel Yöntem ile Doğrulanmasının Sonuçları**

	İndol Testi	MR Testi	VP Testi	Sitrat Testi	Üç Şekerli Demirli Agar Testi			EMB* Agarda Metalik
					Glikozdan Asit Oluşumu		H <sub>2</sub> S Oluşumu	Yeşil Renk
					Dip Kısımında	Yatık Kısımında		
<i>E.coli</i>	+	+	-	-	+	+	-	+

\*E.coli'nin koloni karakteristiği

**Şekil 3.1. IMVIC Deneyi Sonuçları**



**Şekil 3.2. EMB Agarda Metalik Renk Veren *E.coli* Kolonileri**

*E.coli* izolatlarının NCCLS standartlarına uygun olarak ETest yöntemi ile amikasin ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları saptanmıştır. Antibiyotiklerin etkisinin belirlenmesinde NCCLS' in *E.coli* sınır değerleri (*E.coli* ATCC 25922 suşuna ait) kullanılmıştır. Değerlendirmede kullanılan sınır değerler Tablo 3.4'de gösterilmiştir.

Antibiyotik olarak; beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinden; piperasillin/tazobaktam, sefalosporinlerden; sefepim, sefotaksim ve seftazidim; karbapenemlerden; imipenem ve; aminoglikozidlerden; amikasin tobramisin ve florokinolonlardan; siprofloksasin ETest® şeritleri kullanılmış ve bu antibiyotiklerin nozokomiyal *E. coli* izolatlarına karşı oluşan MİK değerleri saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 3.2- 3.6'da gösterilmiştir.

Farklı antibiyotiklerin kandan izole edilen 29 adet *E.coli* izolatına karşı minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.2. Farklı Antibiyotiklerin Kandan İzole Edilen *E.coli* İzolatlarına Karşı ETest® ile Belirlenen MİK Değerleri (^g/ml )**

<i>E.coli</i>	TZ	PTc	AK	IP	TM	CT	PM	CI
Ec-1	<0.5	24	0.023	0.19	24	0.25	0.75	>32
Ec-2	<0.5	1	0.016	0.19	1.5	0.047	0.047	0.012
Ec-3	<0.5	1	0.023	0.19	1.5	0.64	0.064	0.012
Ec-4	<0.5	2	0.016	0.19	1.5	0.125	0.064	0.012
Ec-5	<0.5	>256	0.032	0.19	48	1	3	>32
Ec-6	<0.5	1.5	0.012	0.125	1.5	0.064	0.032	0.012
Ec-7	<0.5	1.5	0.016	0.19	1.5	0.094	0.047	0.012
Ec-8	<0.5	64	0.023	0.25	1.5	0.19	0.125	0.016
Ec-9	<0.5	32	0.016	0.19	32	0.19	0.75	>32
Ec-10	<0.5	1.5	0.016	0.19	1.5	0.094	0.064	0.008
Ec-11	<0.5	1.5	0.012	0.19	2	0.094	0.047	0.008
Ec-12	32	8	0.032	0.19	24	>32	24	>32
Ec-13	<0.5	>256	0.047	0.19	>256	>32	48	>32
Ec-14	<0.5	2	0.023	0.19	2	0.125	0.94	>32
Ec-15	<0.5	1	0.016	0.19	2	0.125	1	0.008
Ec-16	>32	>256	0.25	0.19	24	>32	48	0.047
Ec-17	<0.5	1	0.012	0.125	16	0.094	0.094	>32
Ec-18	<0.5	2	0.012	0.125	2	0.125	0.064	0.032
Ec-19	<0.5	2	0.016	0.125	1.5	0.064	0.047	0.012
Ec-20	<0.5	2	0.016	0.19	1.5	0.064	0.047	0.012
Ec-21	<0.5	1	0.016	0.064	1.5	0.094	0.064	>32
Ec-22	<0.5	2	0.016	0.125	12	0.094	0.064	>32
Ec-23	<0.5	2	0.016	0.125	1.5	0.064	0.064	0.016
Ec-24	<0.5	>256	0.25	0.38	24	0.50	0.50	>32
Ec-25	<0.5	12	0.016	0.19	16	0.50	0.75	>32
Ec-26	<0.5	16	0.012	0.125	16	0.50	1	>32
Ec-27	<0.5	1.5	0.016	0.125	1.5	0.094	0.064	>32
Ec-28	>32	16	0.047	0.25	24	>32	64	>32
Ec-29	0.5	4	0.016	0.19	1	0.25	0.19	>32

**Tablo 3.3 Farklı Antibiyotiklerin İdrardan İzole Edilen *E.coli* İzolatlarına Karşı ETest® ile Belirlenen MİK Değerleri ( $\mu$ g/ml )**

<i>E.coli</i>	TZ	PTc	AK	IP	TM	CT	PM	CI
<b>Ec-30</b>	<0.5	2	0.012	0.125	1	0.032	0.032	0.012
<b>Ec-31</b>	<0.5	>256	0.012	0.19	1.5	0.094	0.19	>32
<b>Ec-32</b>	<0.5	2	0.023	0.19	1	0.064	0.125	0.016
<b>Ec-33</b>	<0.5	3	0.012	0.19	1.5	0.094	0.047	>32
<b>Ec-34</b>	<0.5	1	0.016	0.19	1.5	0.047	0.032	0.008
<b>Ec-35</b>	<0.5	1.5	0.016	0.19	1.5	0.064	0.064	0.023
<b>Ec-36</b>	<0.5	1.5	0.012	0.19	2	0.064	0.047	0.023
<b>Ec-37</b>	<0.5	3	0.023	0.19	4	0.125	0.125	0.016
<b>Ec-38</b>	<0.5	1.5	0.016	0.19	2	0.094	0.047	0.016
<b>Ec-39</b>	<0.5	1.5	0.016	0.19	2	0.064	0.047	0.006
<b>Ec-40</b>	<0.5	1.5	0.023	0.19	1.5	0.064	0.047	0.012
<b>Ec-41</b>	<0.5	1	0.012	0.19	0.75	0.047	0.047	12
<b>Ec-42</b>	<0.5	8	0.016	0.25	48	0.19	0.25	>32
<b>Ec-43</b>	>32	>256	0.094	0.25	>256	>32	>256	>32
<b>Ec-44</b>	>32	12	0.032	0.19	16	>32	32	>32
<b>Ec-45</b>	<0.5	3	0.023	0.19	2	0.125	0.094	>32
<b>Ec-46</b>	<0.5	3	0.016	0.125	2	0.125	0.094	0.008
<b>Ec-47</b>	>32	>256	0.094	0.25	48	>32	>256	>32
<b>Ec-48</b>	>32	32	0.064	0.25	32	>32	>256	>32

**Tablo 3.4. Farklı Antibiyotiklerin *E.coli* ATCC 25922 Suşu için MİK Yorumlama Standartları (NCCLS)**

ANTİBİYOTİK	MİK Aralığı Ug/ml	MİK(ug/ml) Yorumlama Standartları		
		R (dirençli)	I (orta duyarlı)	S (duyarlı)
SEFTAZİDİM	0.002-32	>32	16	<8
PİPERASİLLİN /TAZOKTAM	0.016-256	>128	32-64	<16
AMİKASİN	0.002-32	>16	8	<4
İMİPENEM	0.002-32	>16	8	<4
TOBRAMİSİN	0.16-256	>16	8	<4
SEFOTAKSİM	0.002-32	>64	16-32	<8
SEFEPİM	0.016-256	>32	16	<8
SİPROFLOKSASİN	0.002-32	>4	2	<1

R: dirençli I: orta duyarlı

S: duyarlı

Kandan izole edilen *E.coli* izolatlarının %89,7'si seftazidime, %79,3'ü piperasillin/tazobaktama, %62,1'i tobramisine, %86,2'si sefotaksime, % 86,2'si sefepime, %48,3'ü siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Suşların hiçbiri amikasin ve imipeneme direnç göstermemiş ve suşların tamamı amikasin ve imipenem antibiyotiklerine karşı duyarlı bulunmuştur (Tablo 3.5).

**Tablo 3.5. Kandan İzole Edilen *E.coli* İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Yüzdeleri**

ANTİBİYOTİK LER	MİK Aralığı Mg/ml	S*	I**	R***	S (%)	I (%)	R (%)
SEFTAZİDİM	0.002-32	26	-	3	89.7	-	10.3
PİPERASİLLİ N /TAZOBACTA M	0.016-256	23	2	4	79.3	6.9	13.8
AMİKASİN	0.002-32	29	-	-	100	-	-
İMİPENEM	0.002-32	29	-	-	100	-	-
TOBRAMİSİN	0.16-256	18	-	11	62.1	-	37.9
SEFOTAKSİM	0.002-32	25	-	4	86.2	-	13.8
SEFEPİM	0.016-256	25	1	3	86.2	3.4	10.4
SİPROFLOKS ASİN	0.002-32	14	-	15	48.3	-	51.7

S\* duyarlı izolat sayısı I\*\*orta duyarlı izolat sayısı R\*\*\*dirençli izolat sayısı

İdrardan izole edilen *E.coli* izolatlarının % 89,5'i seftazidime, %78,9' u piperasillin/tazobaktama, %68,4'ü tobramisine, %78,9'u sefotaksime, % 78,9' u sefepime, %52,6'sı siprofloksasine karşı duyarlı bulunmuştur. Suşların hiçbiri amikasin ve imipeneme direnç göstermemiş ve suşların tamamı amikasin ve imipenem antibiyotiklerine karşı duyarlı bulunmuştur ( Tablo 3.6).

**Tablo 3.6 İdrardan İzole Edilen *E.coli* İzolatlarının Farklı Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Yüzdeleri**

ANTİBİYOTİKLER	MİK Aralığı Mg/ml	S	I	R	S (%)	I (%)	R (%)
SEFTAZİDİM	0.002-32	17	-	2	89.5	-	10.5
PİPERASİLLİN /TAZOBACTAM	0.016-256	15	1	3	78.9	5.3	15.8
AMİKASİN	0.002-32	19	-	-	100	-	-
İMİPENEM	0.002-32	19	-	-	100	-	-
TOBRAMİSİN	0.16-256	13	-	6	68.4	-	31.6
SEFOTAKSİM	0.002-32	15	-	4	78.9	-	21.1
SEFEPİM	0.016-256	15	-	4	78.9	-	21.1
SİPROFLOKSASİN	0.002-32	10	-	9	52.6	-	47.4

S:hassas, I: orta hassas, R:direnç i

Hastane kaynaklı infeksiyonlar tüm dünyada yaygın olarak görülen infeksiyonlardır. *E.coli*, hastane kaynaklı infeksiyonların etkeni olarak sık izole edilen bir bakteridir. Nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, bakterilerin bu antibiyotiklere karşı direnç oluşturmaya neden olmuştur. Bu durum da hasta tedavi süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olur.



Çalışmamızda hem kandan hem de idrardan izole edilen *E.coli* suşlarının tamamının amikasin ve imipeneme duyarlı olduğu saptanmıştır. Seftazidime karşı kandan izole edilen suşların %10,3'ü, idrardan izole edilen suşların %10,5'i, piperasillin/tazobaktama karşı kandan izole edilen suşların %20,7'si, idrardan izole edilen suşların %21,1'i, tobramisine karşı kandan izole edilen suşların %37,9'u, idrardan izole edilen suşların 31,6'sı, sefotaksime karşı kandan izole edilen suşların %13,8'i, idrardan izole edilen suşların %21,1'i, sefepime karşı kandan izole edilen suşların %13,8'i, idrardan izole edilen suşların 21,1'i, siprofloksasine karşı kandan izole edilen suşların %51,7'si, idrardan izole edilen suşların %47,4'ü dirençli olarak bulunmuştur. İzole edilen *E.coli* suşlarının en fazla siprofloksasine karşı dirençli olduğu saptanmıştır.

Çalışmamamızda elde ettiğimiz bulgulara dayanarak nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilen *E.coli* nin 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü olan ilaçlara ve amikasine karşı duyarlı olduğu bulunmuştur.

## BÖLÜM 4. TARTIŞMA ve ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz çalışmada elde edilen veriler, daha önceki yıllarda yapılan çalışmaların verileri ile paralellik göstermektedir. Diğer araştırmacıların verilerinde de gözlemlendiği gibi yıllar içerisinde antibiyotiklere olan direnç hızla artmaktadır.

Aksaray ve arkadaşları tarafından 2000 yılında ETest® yöntemi ile yapılan çalışmada *E.coli* izolatlarının %43,8'i siprofloksasine, %69,9'u sefepime, %98,6 'sı imipeneme ve %19,2'si piperasillin/tazobaktama karşı duyarlı olarak saptanmıştır. Araştırmacıların piperasillin/tazobaktam dışındaki antibiyotiklere karşı *E.coli* izolatlarının duyarlılık yüzdelerine ait sonuçları bizim sonuçlarımız ile benzer bulunmuştur. Araştırmacılar, yapılan çalışmada *E.coli* izolatlarının piperasillin/tazobaktama karşı %80,8'inin dirençli olmasının nedenini, çalışmanın yapıldığı hastanede bu antibiyotiğin sık kullanılmasından dolayı olabileceğini vurgulamışlardır.

Yavuzdemir ve arkadaşları (2003) tarafından yapılan çalışmada *E.coli* izolatlarının %98'i imipeneme, %20'si tobramisine, %30'u sefepime, %32'si siprofloksasine ve %86'sı piperasillin/tazobaktama karşı duyarlı olarak bulunmuştur.

Gürdoğan ve Arslan (1999) yaptıkları çalışmada, *E.coli* izolatlarının % 100' ünün imipenem ve meropeneme ve %85'nin sefepime karşı duyarlılık gösterdiğini bildirmişlerdir.

Öztürk ve arkadaşları (2001) yapmış oldukları çalışmada *E.coli* izolatlarının %85,8'nin seftazidime, %78,3'nün tobramisine, %92,4'nün siprofloksasine karşı duyarlı olduğunu saptamışlardır.

Çağatay ve arkadaşlarının (2002) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapmış oldukları araştırmada nozokomiyal *E.coli* izolatlarının %86'sının piperasillin/tazobaktama karşı duyarlı olduğu saptanmıştır.

Afşar ve arkadaşlarının (2005) İzmir'de yapmış oldukları çalışmada *E.coli* suşlarının %99,1'i imipeneme, %86,8'i sefepime, %62,7'i siprofloksasine karşı duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Yılmaz ve Ermertcan'ın (1999) *E.coli* izolatları ile yapmış oldukları florokinolon araştırmasında bu izolatların siprofloksasine karşı duyarlılığı %70, 2002 yılında ise %66 olarak bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise bu oran %52,6 olarak saptanmıştır. Duyarlılık oranındaki azalmanın nedeni *E.coli*'nin etken olduğu özellikle idrar yolları infeksiyonlarında siprofloksasinin gün geçtikçe daha yaygın kullanımından dolayı olabilir.

Leblebicioğlu ve Esen'in (2003) ulusal süveyans çalışmasında yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal *E.coli* izolatlarının kinolonlara karşı direnci %8,4-24,6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada *E.coli*'nin karbapeneme karşı direnci tespit edilmemiştir.

Kibar ve arkadaşlarının (2004) yapmış oldukları çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* izolatlarının %75'i siprofloksasine, %80'i seftazidime, %74'ü tobramisine ve %92'si imipeneme karşı duyarlı olduğu bulunmuştur.

Nozokomiyal *E.coli* izolatlarının amikasin ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yüksek oranda duyarlı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Hryniewicz ve ark., 2001; Gales ve ark., 2000; Blondeau ve ark., 2000).

Tabak ve arkadaşları (1993) yılında yapmış oldukları çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E.coli* izolatlarının siprofloksasine duyarlılığını %92 olarak bulmuşken, Çelebi ve arkadaşları (1990) %85,5, Koşan ve arkadaşları (1991) %96, aynı yılda Çuhadar ve arkadaşları (1991) ise tüm *E.coli* izolatlarını siprofloksasine karşı dirençli olarak bulmuşlardır.

Araştırmacılar 1993, 1994 ve 1995 yıllarında yapmış oldukları çalışmalarda, *E.coli* izolatlarının imipeneme karşı duyarlılığını sırası ile %98, %100 ve %100 olarak saptamışlardır (Arman ve ark., 1997).

Zarakolu ve arkadaşlarının (2006) 2000-2004 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde nozokomiyal Gram negatifler üzerine yapmış oldukları çalışmada, 2000 yılındaki tüm *E.coli* izolatlarının meropenem ve imipeneme duyarlı olduğunu, seftazidime %39, sefepime %29, piperasillin/tazobaktama %22, siprofloksasine %59 oranında dirençli olduğunu tespit etmişlerdir. 2004 yılında izole ettikleri tüm *E.coli* izolatlarında yine amikasin ve imipeneme karşı direnç gözlenmezken, seftazidime %32, sefepime %35, piperasillin/tazobaktama %9, siprofloksasine %73 oranında direnç gözlendiğini bildirmişlerdir.

Pullukçu ve arkadaşları (2006) *E.coli* izolatlarının siprofloksasine karşı %53, imipeneme karşı ise %100 duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Hastane infeksiyonlarının önlenmesinde özellikle antimikrobiyal ilaç direncinin gelişmesinin önlenmesi üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Bu nedenle antimikrobiyal ilaç direncini önlemek için:

- a.İnfeksiyöz hastalıkların önlenmesi için etkin aşılama metotları geliştirilmelidir. Özellikle kalabalık ortamlarda bulunma zorunluluğu olan kişilere aşılar yapılmalıdır,
- b.Kateterler gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır ve kullanıldığı takdirde mümkün olduğunca kısa sürede çıkarılmalıdır,
- c.İnfeksiyona neden olan mikroorganizma hemen teşhis edilerek etkili bir tedavi uygulanmalıdır. Özellikle infeksiyona neden olan mikroorganizma laboratuvar koşullarında hastadan izole edilerek, bu mikroorganizmaya karşı etkili olacak antibiyotik dozu belirlenmeli ve hastaya verilmelidir. Hastanın iyileşme süreci uzman kişi tarafından dikkatlice izlenmelidir,

d.Antimikrobiyal madde dikkatlice kullanılmalıdır. İnfeksiyöz hastalıkların tedavisinde uzman kişi en son kullanılan ilaç ve ilaç dozu hakkında bilgi sahibi olmalıdır. İnfeksiyöz hastalığa neden olan mikroorganizmalar ait güncel antibiyogram verilerini içeren lokal istatistik sonuçları çıkarılmalıdır. Yani hastanelerin sürveyans verileri dikkatle izlenmelidir,

e.İnfeksiyöz hastalığa neden olan mikroorganizmanın hastadan izole edilmesi esnasında aseptik teknikler kullanılmalıdır. Kateterlerde kontaminasyona neden olan mikroorganizmalar bulunabilir. Kültür yalnızca infeksiyon olan bölgeden aseptik koşullarda alınmalıdır. Sadece patojen tedavi edilmelidir. Patojenin gelişmesin önleyecek etkin bir antimikrobiyal madde olduğunda, geniş spektrumlu yeni bir antimikrobiyal madde kullanılmamalıdır,

f.Gerekli olmadığı zaman antimikrobiyal tedavi durdurulmalıdır,

g.Patojenin sağlıklı kişilere geçişi önlenmelidir. Sağlıklı kişilere patojen mikroorganizmanın geçişini önlemek için infekte olmuş kişi diğer sağlıklı kişilerden ayrılmalıdır. Hasta kişinin vücut sıvıları dikkatlice toplanmalıdır. Bu kişilerin kullandığı çarşaflar, hastane kıyafetleri ve kontaminasyona neden olabilen diğer kaynaklar steril edilmelidir. Bu işlemler de uzman kişiler tarafından yapılmalıdır,

h.Hasta kişiler ile sağlıklı kişilerin teması engellenmelidir. Özellikle hasta kişilerin ve hasta kişilere bakan sağlık personelinin el temizliğine dikkat etmesi gerekmektedir.

Hastane infeksiyonlarının önlenmesinde en önemli etkenlerden birisi personeldir. Hasta başına düşen hemşire ve yatak sayısı az olmalı, özellikle yoğun bakım ünitelerinde her hastaya bir hemşire düşmelidir. Aksi takdirde hastane infeksiyonları hastadan hastaya hızla yayılıp, direnç geliştirmeye devam edebilir. Hastane infeksiyonlarında korunmada en önemli görev hastane yöneticilerine düşmektedir. Hastanelerde hastane infeksiyonu takip komiteleri oluşturulmalı ve bu komiteler disiplinli bir şekilde çalışmalıdır. Ayrıca hekim ve mikrobiyoloji laboratuvarı arasında her zaman sıkı bir bağ olmalı ve karşılıklı görüşmeler ile hastada meydana gelen infeksiyon çözüme ulaştırılmalıdır.

Yukarıdaki öneriler dikkate alındığında infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı mikroorganizmaların direnç geliştirmesi yavaşlatılabilir ve bu ilaçlar daha uzun süre etkili olarak kullanılabilir (CDC, 2008).

## KAYNAKLAR

- [1] Afşar, İ.; Gönül, B.; Şener, G.A; Türker, M.: "*Escherichia coli*'nin Klinik İzolatlarının Fosfomisin Trometamol ve Diğer Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılığı" *Ankem Derg*, 19 (2), (2005), 77- 79.
- [2] Akbulut, A.: "Sülfonamidler, Trimetoprim, Trimetoprim-Sülfometoksazol", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 381-392.
- [3] Aksaray, S.; Dokuzoğuz, B.; Güvener, E.: "Surveillance of Antimicrobiol Resistance Among Gram Negative Isolates from Intensive Care Units in Eight Hospitals in Turkey", *JAntimicrob Chemother*, 45, (2000) 695.
- [4] Aktuğlu, Y.: "Antimikrobikler: Genel Bilgi ve Etki Mekanizmaları", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A. (ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 119.
- [5] Aktuğlu, Y.: "Klinikte Antibiyotik Kullanımı", *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayını*, İstanbul, Türkiye, (1989) 1-6.
- [6] Altındiş, M.; Tanır, H.M.: "İdrar Yolu Enfeksiyonu Belirtileri Olan Kadınların İdrar Örneklerinin Mikrobiyolojik Değerlendirilmesi ve İzole Edilen Gram Negatif Çomakların Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları" *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 31, (2001), 192-197.
- [7] Archibald, L.; Phillips, L.; Monnet, D.M.C.; Gowan, J.E.; Tenover, F.; Goynes, R.: "Antimicrobial Resistance in Isolates from Inpatients and Outpatients in the United States, Increasing Importance of the Intensive Care Unit", *Clin Infect Dis*, 24, (1997) 211-215.

- [8] Ayaz, C.: "Kloramfenikol ve Tiamfenikol", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 393400.
- [9] Aygün, G.: "Glikopeptid Antibiyotikler", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 55-57.
- [10] Ayyıldız, A.; Balkan, R.; Babacan, M.: "Erzurum Yöresinde Üropatojen *E.coli* Suşları", *Mikrobiyoloji Bülteni*, 23, (1989) 197-202.
- [11] Başaran, G.: "Beta Laktam Antibiyotikler", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 42-50.
- [12] Bilgehan, H.: "*Klinik Mikrobiyolojik Tanı*", Barış Yayınları, 3. Baskı, İzmir, Türkiye, (2002), 427-454.
- [13] Bilgehan, H.: *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 4. Baskı, İzmir, Türkiye, (2004) 367:669:683:695:707.
- [14] Bozkaya, E.: *Tıbbi Mikrobiyoloji 2, "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları"*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye (2005) 65-68.
- [15] Chambers, H.F.; Neu, H.C.: "Penicillins", *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Mandell, G.L.; Bennett, J.E.; Dolin, R.(eds), 4th Ed., New York, USA, (1995) 233.
- [16] Chambers, H.F.: "Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Streptogramins", *In Basic & Clinical Pharmacology*, Katzung, B.G.(ed), 7th.Ed., Connecticut, (1998) 743-751.
- [17] Chapman, P.A.: "Sources of *E.coli* O 157 and Experience Over the Post 15 Years in Sheffield", *JApp. Microbiol. Symp. Suppl*, 88, (2000) 51-60.





- [28] Gold, H.S.; Moellering, J.R.C.: "Antimicrobial Drug Resistance", *The N Engl J Med*, 335, (1996) 1445-1451.
- [29] Goettsch, W.; Van P.W.; Nagelkerke, N.; Hendrix, M.R.G.; Buiting, A.G.M.; Petit, P.L.; Sabbe, L.J.M.; Van Griethuysen, A.J.A.; De Neeling, A.J.: "Increasing Resistance to Flouroquinolones in *Escherichia coli* From Urinary Tract Infections in the Netherlands", *JAntimicrob Chemother*, 46, (2000) 223-228.
- [30] Gumbo, T.; Isada, C.M.; Hall, G.; Karafa, M.T.; Gordon, S.M.: "*Candida glabrata* Fungemia, Clinical Features of 139 Patients", *Medicine (Baltimore)*, 78, (1999) 220-227.
- [31] Günaydın, M.: "Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı", *Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*, Ulusoy, S.; Leblebicioğlu, H.; Arman, D.(ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2004) 45-67.
- [32] Gür, D.: "Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 31-41.
- [33] Gür, D.: "Bakterilerde Antibiyotiklere Karşı Direnç" *İnfeksiyon Hastalıkları*, Topçu, A.W.; Söyletir, G.; Doğanay, M. (ed), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, (1996) 183-189.
- [34] Holt, G.H.; Krieg, N.R.; Sneath, P.H.A.; Staley, J.T.; Williams, S.T.: "Bergey's of Manual of Determinative Bacteriology", Nineth Edition, Maryland, USA, (1994)
- [35] Hooton, T.M.: "Pathogenesis of Urinary Tract Infections", *J Antimicrob Chemother*, an Update, (2000) 46-51.
- [36] Hooton, T.M.; Stamm, W.E.: "Diagnosis and Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection", *Infect Dis Clin Nort*, 11, (1997) 551-581.

- [37] Hryniewicz, K.; Szczypa, K.; Sulikowska, A.; Jankowski, K.; Betlejewska, K.; Hryniewicz, W.: "Antibiotic Susceptibility of Bacterial Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Poland", *J Antimicrob Chemother*, 47, (2001) 773.
- [38] Jakobson, B.; Berg, U.: "Renal Scarring After Acute Pyelonephritis", *Arc Dis Child*, 70, (1994) 11-15.
- [39] Kaya, D.; Öksüz, Ş.; Kaya, E.: "Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Olan *Escherichia coli* Suşlarının Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması", *A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fak. Derg.*, 1. sayı, (2001) 43-46.
- [40] Kaygusuz, S.; Apan, T.Z.; Kılıç, D.: "Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç", *Aknem Dergisi*, 15. Sayı, (2001) 753-759.
- [41] Kılıç, S.: "Linkozamidler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 345-357.
- [42] Leblebicioğlu, H.; Esen, Ş.: "And Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group Hospital Acquired Urinary Tract Infections in Turkey: a Nationwide Multicenter Point Prevalance Study", *J Hosp Infect*, 53, (2003) 207.
- [43] Leblebicioğlu, H.: "Parenteral Sefalosporinler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 253-266.
- [44] Madigan, M.T.; Martinko, J.M.: *Brock Biology of Microorganisms* Prentice Hall International Inc. 11th Ed., New Jersey, USA, (2006) 924-925
- [45] Mc Millan, J.; De Angelis, C.D.; Feigin, R.D.; Warshaw, J.B. (Eds): *Oski's Pediatrics Principle and Practice*, 3, Philadelphia, (1999) 1560.
- [46] Midilli, K.: "Kinolonlar", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 77-82.

- [47] Mutlu, G.; Ögeç, D.: "Mikroorganizmalarda Hücre Yapısı", *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ustaçelebi, Ş.(ed), Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye, (1999) 7.
- [48] Undergoing Haemodialysis with Central Venous Catheters", *Scand J Infect Dis*, 30, (1998) 569-572.
- [49] Özgüven, V.; Dizer, U.: "Antibakteriyel İlaçlar", *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Topçu, A.W.; Söyletir, G.; Doğanay, M.(ed), Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, (2002) 192-214.
- [50] Öztürk, C.; Delialioğlu, N.; Aslan, G.; Kılınç, G.H.: "Üriner Sistem İnfeksiyonlarından Sıklıkla İzole Edilen Mikroorganizmaların Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıkları", *Ç.Ü. Sağlık Bil Derg*, 16 (2), (2001) 711.
- [51] Öztürk, R.: "Makrolidler, Linkozamidler, Streptogramin, Kloramfenikol ve Tetrasiklinler", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 65-76
- [52] Öztürk, R.: "Penisilinler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 223-238.
- [53] Parlak, M.: "Tetrasiklinler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 375-379.
- [54] Procop, G.N.; Cockerill, F.: "Enteritis Caused by *Escherichia coli* and *Shigella* and *Salmonella* Species", *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*, Wilson, W.R.; Sande, M.A. (eds), New York, (2001) 548-556.
- [55] Pullukçu, H.; Işıkgöz, T.M.; Aydemir, Ş.: "İdrar Kültürlerinden Soyutlanan Bakteriler ve Çeşitli Antibiyotiklere İn Vitro Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi", *ANKEMDerg*, 7 (1), (1993) 41-45.

- [56] Stamm, W.E.; Stapleton, A.E.: "Approach to the Patient with Urinary Tract Infection", *Infectious Diseases*, Gorbach, S.L.; Bartlett, J.G.; Blacklow, N.R.(Eds), 2nd ed, Philadelphia, (1998) 1270-1272
- [57] Strohl, A.W.; Rouse, H.; Fisher, B.D.: "*Microbiology*", Anđ, Ö. (Çeviri Editörü), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye (2006) 175-177, 409.
- [58] Söyletir, G.; Topçu, A.W.: "Akut Bakteriyel İshaller", *İnfeksiyon Hastalıkları*, Topçu, A.W.; Söyletir, G.; Doğanay, M.; (ed), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye (1996) 608-609.
- [59] Tabak, F.: "Aminoglikozidler", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 58-64.
- [60] Tabak, F.; Dumankar, A.; Hondur, N.; Aktuğlu, Y.: "Üriner Sistem İnfeksiyonlarından Elde Edilen Bakterilerin Kinolonlara İn Vitro Duyarlılıkları", *ANKEM Derg*, 7 (1), (1993) 41-45.
- [61] Tabak, F.: "Fusidik Asit", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 421-425.
- [62] Topçu, A.W.: "Aminoglikozidler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 313-324.
- [63] Töreci, K.: "Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye (2003) 15-31.
- [64] Töreci, K. : "*Escherichia Türleri*", "*İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*", Topçu A.W.; Söyletir G.; Doğanay M.; (ed), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye Cilt 2, (2002) 1564-1566.
- [65] Ulusoy, S.: "Hastane Kaynaklı Pnömoniler", *Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları*, Günaydın, M.; Esen, Ş.; Saniç, A.; Leblebicioğlu, H. (ed), Simad Yayınları, 2. Basım, Samsun, Türkiye, (2002) 265-272.

- [66] Ulusoy, S.: "Kinolonlar", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 407-416.
- [67] Vahapoğlu, H.: "Antibiyotik Direnç Mekanizmaları", *Günümüzde Antimikrobik Tedavi*, Yücel, A.; Tabak, F.; Öztürk, R.; Mert, A.(ed), İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, Yayın No:12, İstanbul, Türkiye, (1998) 2733.
- [68] Valles, J.; Leon, C.; Alvarez Lerma, F.: " Nosocomial Bacteremia in Critically ill Patients: A Multicenter Study Evalvating Epidemiology", *Clin Infect Dis*, 24, (1997) 387-395.
- [69] Weagant, S.D.; Bryant, J.L.; Jinneman, G.K.: "An Improved Rapid Technique for Isolation at *E.coli* O157:H7 from Foods ", *JFood Protect*, 58, (1995) 7-12.
- [70] Wilson, W.R.; Henry, N.K.: "Urinary Tract Infections", *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*, Wilson, W.R.; Sande, M.A.(eds), New York, (2001) 220-230.
- [71] [www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM/1213/Unite\\_15\\_.pdf](http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/EHSM/1213/Unite_15_.pdf) (Haziran, 2008)
- [72] [http://www.cdc.gov/drugresistance/health-carelha/12steps\\_HA.htm](http://www.cdc.gov/drugresistance/health-carelha/12steps_HA.htm) (Haziran, 2008)
- [73] [www.infeksiyon.org](http://www.infeksiyon.org). (Eylül, 2007)
- [74] [www.internetdoktoru.com/Hst\\_Hastane.htm](http://www.internetdoktoru.com/Hst_Hastane.htm). ( Haziran, 2008)
- [75] [www.mikrobiyoloji.org](http://www.mikrobiyoloji.org) (Ocak, 2008)
- [76] [www.omu.edu.tr/~hakan/ders/17Hast2001.pdf](http://www.omu.edu.tr/~hakan/ders/17Hast2001.pdf) (Haziran, 2008)
- [77] [ww.sabem.saglik.gov.tr//Akademik\\_Metinler/ goto.aspx?id=1993](http://ww.sabem.saglik.gov.tr//Akademik_Metinler/ goto.aspx?id=1993) (Ocak, 2008)
- [78] Yalçın, N.A.; Hayran, M; Ünsal, S.: "Economic Analıysis of Nosocomial Infections in a Turkish University Hospital", *J. Chemother*, 9 (6), (1997), 36-39.

- [79] Yalçın, N.A.: "Makrolidler", *Antibiyotikler*, Leblebicioğlu, H.; Usluer, G.; Ulusoy, S. (ed), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Türkiye, (2003) 325-333.
- [80] Yılmaz, F.F.; Ermertcan, Ş.: "İdrar Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* Kökenlerinde Florokinolon Direncinin Araştırılması", *İnfeksiyon Dergisi*, (*Turkish Journal of Infection*), 19 (4), (2005) 429-433.
- [81] Yüce, K.; Ulusoy, S.: "Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler", *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Topçu, A.W.; Söyletir, G.; Doğanay, M. (ed), Cilt 1, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye (2002) 174-182.
- [82] Zarakolu, P.; Haşçelik, G.; Ünal, S.: "Hastane Enfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antimikrobiyal Ajanlara Karşı Duyarlılık Durumu" Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi MYSTIC Çalışması Verisi (20002004), *Mikrobiyol Bült*,

## ÖZGEÇMİŞ

Emel SÜS 21.06.1985 yılında Sakarya'nın Hendek ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Hendek'te tamamladı. 2003 yılında başladığı Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Biyoloji bölümünü 2007 yılında fakülte birincisi olarak tamamladı. 2008'de Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji bölümünde yüksek lisans yapmaya hak kazandı.