



12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri

01-03 Nisan 2016, Askeri Müze - Harbiye / İstanbul

www.akg2016.org

SEMPOZYUM KİTABI



12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri

01-03 Nisan 2016, Askeri Müze - Harbiye / İstanbul

www.akg2016.org

SEMPOZYUM KİTABI

Düzenleme Kurulu

Sempozyum Başkanı:

Zeynep Gülay

ADTS Başkanı:

Deniz Gür

Sempozyum Sekreteri:

Nilay Çöplü Söngü

Şöhret Aydemir

Ufuk Hasdemir

Zeynep Ceren Karahan

Onur Karatuna

Çiğdem Kayacan

İftihar Köksal

Güner Söyletir

TMC Yönetim Kurulu

Üyeleri:

Çiğdem Kayacan

Selçuk Kılıç

Cüneyt Özakin

Sebahat Aksaray

Gönül Aslan

Mehmet Ali Öktem

Arzu Sayiner

Klimud Yönetim Kurulu

Üyeleri:

Faruk Aydın

Burçin Şener

Berrin Esen

Hakan Abacıoğlu

Fahri Yüce Ayhan

Güner Söyletir

Aynur Eren Topkaya

Bilimsel Kurul

Erdal Akalın
Murat Akova
Hande Arslan
Nilgün Çerikçioğlu
Pınar Çıragil
Feriha Çilli
Mine Doluca Dereli
Beyza Ener
Özgen Eser
Nezahat Gürler
Ayşe Esra Karakoç
Sesin Kocagöz
Tanıl Kocagöz
Nedret Koç
Volkan Korten
İftihar Köksal
Dilara Ögünç
Banu Sancak
Murat Telli
Nurver Ülger
Şinasi Taner Yıldırım

12. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

NUMARALI BİLDİRİ LİSTESİ

ANAEROP BAKTERİLER

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ANAEROP ÇOMAKLARIN TİPLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN E TEST YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ	P01
MARMARA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ' NDE İZOLE EDİLEN CLOSTRIDIUM DIFFICILE KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU	P02
GRAM POZİTİF ANAEROP KOKLARIN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK PROFİLLERİ	P03

ANTİBAKTERİYELLER VE ETKİNLİKLERİ

ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS SUŞLARINDA E-TEST İLE FARKLI ANTİBİYOTİK MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P04
ÇOĞUL DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII VE PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATLARINDA FARKLI ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARININ İN-VİTRO SİNERJİSTİK ETKİNLİĞİ	P05
KARBAPENEM DİRENÇLİ K.PNEUMONIAE/ E.COLİ İZOLATLARINDA FARKLI ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARINDA İN-VİTRO SİNERJİSTİK ETKİNLİĞİN ARAŞTIRILMASI	P06
ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN ÇEŞİTLİ ENFEKSİYON ETKENLERİNE KARŞI İN VİTRO ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	P07
KATYONİKSTEROİD ANTİBİYOTİKLERİN TEK BAŞINA VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERLE KOMBİNASYONUNUN ACINETOBACTER BAUMANNII ÜZERİNDE İN VİTRO ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	P08
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA MLSB DİRENCİNİN SAPTANMASINDA VITEK- 2 OTOMATİZE SİSTEMİ İLE DİSK DİFÜZYON TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	P09
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK SUŞLARINA KARŞI KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERİN İN VİTRO ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI	P10
GENİTOÜRİNER SİSTEM ÖRNEKLERİNDE ÜREYEN UREAPLASMA UREALYTICUM VE MYCOPLASMA HOMİNİS KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P11
İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARDA SİPROFLOKSASİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI	P12
ÇEŞİTLİ KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERİN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINA KARŞI ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	P13

TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ACINETOBACTER BAUMANNİİ SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P14
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN SON İKİ YILDA İZOLE EDİLEN BURKHOLDERİA CEPACİA VE STENETROPHOMONAS MALTHOPHİLİA TÜRÜ BAKTERİLERİN KONVANSİYONEL VE OTOMATİZE TANI YÖNTEMLERİ İLE TANIMLANARAK ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARININ BELİRLENMESİ	P15
KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK SUŞLARININ BİYOFİLM OLUŞTURMA ÖZELLİKLERİ İLE VANKOMİSİN VE DAPTOMİSİNE YANITLARININ İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ	P16
L. PNEUMOPHİLA SUŞLARINA KARŞI YENİ KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERDEN CSA-13, CSA-44 VE CSA-131'İN İN VİTRO ANTİBAKTERİYAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	P17
KAN KÜLTÜRLERİNDEN EN SIK İZOLE EDİLEN GRAM POZİTİF MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P18
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA İZOLE EDİLEN CHRYSEOBACTERIUM İNDOLOGENES SUŞLARININ İN VİTRO ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI	P19
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P20
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGİNOSA SUŞLARINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ	P21
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AUREGİNOSA İZOLATLARININ ANTİMİKROBİYALLERE DİRENÇ ORANLARI	P22
KOLİSTİNE DİRENÇLİ PANREZİSTAN KLEBSIELLA PNEUMONİAE'DA ANTİBİYOTİK KOMBİNASYON TEST SONUÇLARI	P23
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN ELDE EDİLEN ENTEROCOCCUS FAECALIS VE ENTEROCOCCUS FAECIUM SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P24
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDAN ELDE EDİLEN METİSİLİN DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARINDA TİGESİKLİN, VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI	P25
MRSA TANISINDA KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE VITEK 2'NİN VE ÜÇ FARKLI KROMOJENİK BESİYERLERİNİN PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P26
BURKHOLDERİA CEPACİA İZOLATLARININ ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIK ORANI	P27
ESCHERİCHİA COLI'NİN KİNOLONLARA AZALMIŞ DUYARLILIĞINDA RND TİPİ AKTİF POMPANIN ETKİN ROLÜ	P28
METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS KÖKENLERİNDE SEFTAROLİN, VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P29
ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM	P30
STAPHYLOCOCCUS AUREUS VİRULANS FAKTÖRLERİ ÜZERİNE GENTAMİSİN-TİGESİKLİN KOMBİNASYONUNUN İN VİTRO AKTİVİTESİ	P31

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROCOCCUS FAECALIS VE ENTEROCOCCUS FAECIUM TÜRLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P32
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA İZOLE EDİLEN AEROMONAS İZOLATLARININ İN VİTRO ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P33
YATAN HASTA ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN KLEBSİELLA PNEUMONİAE VE KLEBSİELLA OXYTOCA İZOLATLARINDA TİGESİKLİN VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERİNİN VİTRO AKTİVİTESİ	P34
ANTİFUNGAL AJANLAR VE DİRENÇ	
1,3-Dİ(THİOPHEN-2-YL)PROP-2-EN-1-ONE KALKON TÜREVİNİN CANDİDA ALBİCANS VE CANDİDA TROPICALIS SUŞLARI ÜZERİNDEKİ ANTİFUNGAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ	P35
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ETKENİ OLAN CANDİDA TÜRLERİNDE BİYOFİLM OLUŞUMU VE ANTİFUNGAL DUYARLILIĞA ETKİSİ	P36
ASPIR, KEKİK, MENEKŞE VE ZENCEFİL ESANSİYEL YAĞLARININ BAZI KÜFLERİN MİSEL ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ	P37
ARDIÇ KATRANININ (JUNİPERUS OXYCEDRUS) BAZI KÜFLERİN MİSEL ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ	P38
CANDİDA ALBİCANS BİYOFİMLERİNE KARŞI ANTİFUNGALLERİN TEK BAŞLARINA VE TİGESİKLİN İLE KOMBİNASYONLARININ ARAŞTIRILMASI	P39
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GAZİOSMANPAŞA HASTANESİNDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA CİNSİ MAYALARIN TÜR DAĞILIMLARI VE ANTİFUNGALLERE DUYARLILIK PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	P40
DİREKT KAN KÜLTÜR ŞİŞESİNDEN YAPILAN GERM TÜP TESTİ İLE CANDİDA ALBİCANS VE ALBİCANS-DİŞİ CANDİDA İZOLATLARININ HIZLI TANIMLANMASI	P41
KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI	P42
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA SUŞLARININ ANTİFUNGALLERE DİRENÇ ORANLARI	P43
ÇEVRE (HASTANE ORTAMI HARIÇ) VE DİRENÇ	
ATIK SU ARITMA SİSTEMLERİNİN GSBL-ÜRETEK E. COLİ ÜZERİNE SEÇİCİ BASKISI; HALK SAĞLIĞI TEHLİKESİ?	P44
AFYON İLİNDEKİ KREŞ VE ANA SINIFI ÇOCUKLARINDAN ALINAN BOĞAZ KÜLTÜRLERİ İLE ÇOCUKLARDA A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK VE HAMEOPHİLUS İNFLUENZA TAŞIYICILIKLARININ ARAŞTIRILMASI	P45
DEZENFEKTAN ETKİNLİĞİ VE DİRENÇ MEKANİZMALARI	
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KLİNİKLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARDA ANTİSEPTİK DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P46

DİRENÇLİ BAKTERİLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ (MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİ DAHİL)	
İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI'DEKİ KİNOLON DİRENCİNİN YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ	P47
KLİNİK MRSA İZOLATLARINDA VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE SCCMEC TİPLERİNİN BELİRLENMESİ	P48
YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI	P49
KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEAE KÖKENLERİNİN KARBEPENEMAZ ENZİMLERİNİN FENOTİPİK YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI	P50
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE 2015 YILINA AİT SALMONELLA, SHİGELLA VE CAMPYLOBACTER TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	P51
KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSIELLA PNEUMONİAE İZOLATLARININ DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU VE DİRENÇ GENLERİNİN SAPTANMASI	P52
BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNE YATAN HASTALARDA VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK (VRE) TAŞIYICILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P53
POSTMORTEM ÖRNEKLERDEN ENFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN ENTERİK VE NONFERMENTER GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLİ	P54
ACINETOBACTER BAUMANNII'DE KOLISTİN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI	P55
ENTEROBACTER SPP. İZOLATLARINDA NDM VE VIM METALLO-BETALAKTAMAZLARIN ÜRETİMİ	P56
YÜKSEK RİSKLİ ESCHERİCHİACOLIST131 İDRAR İZOLATLARININ" MATRİKS ARACILI LAZER DESORPSİYON/ İYONİZASYON UÇUŞ ZAMANLI KÜTLE SPEKTROMETRİSİ" (MALDI-TOF MS) İLE TESPİTİ	P57
KLİNİK S. MALTOPHİLİA İZOLATLARINDA SUL VE İNTI GENLERİNİN DAĞILIMININ ARAŞTIRILMASI VE PFGE YÖNTEMİ İLE KLONAL YAKINLIKLARININ İNCELENMESİ	P58
İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA AMPİRİK TEDAVİDE NEREDEYİZ? ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA	P59
ÜLKEMİZDE DEĞİŞİK MERKEZLERDEN İZOLE EDİLMİŞ ENTEROBACTERİACEAE ÜYELERİNDE PLAZMİD ARACILI KOLİSTİN DİRENÇ MEKANİZMASININ (MCR-1) ARAŞTIRILMASI	P60
EUCAST STANDARTLARININ UYGULANMASI İLE İLGİLİ SONUÇLAR	
ÇEŞİTLİ ENFEKSİYONLARDA PATOJEN ROLÜ YENİDEN ÖNEM KAZANAN CORYNEBACTERİUM TÜRÜ BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK	P61
KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA EUCAST'A GEÇİŞLE ARTAN TEİKOPLANİN DİRENCİ	P62
HASTANE KÖKENLİ BAKTERİLERDE DİRENÇ	
KAN KÜLTÜR ŞİŞELERİNDE MALDI SENSİTYPER KİT İLE ETKENLERİN TANIMLANMASI VE BD PHOENİX OTOMATİZE SİSTEM İLE UYUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI	P63

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN ESCHERİCHİA COLİ VE KLEBSİELLA PNEUMONİAE İZOLATLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) VE KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI	P64
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HIZI, ETKEN MİKROORGANİZMALARIN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P65
KLİNİK STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA MAKROLİD-LİNKOSAMİD-STREPTOGRAMİN B DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI	P66
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI	P67
KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSİELLA PNEUMONİAE İZOLATLARINDA OXA-48 VE NDM VARLIĞININ SAPTANMASINDA FENOTİPİK VE GENOTİPİK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI-ÖN ÇALIŞMA	P68
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLEN KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	P69
KLİNİK PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATINDA VIM-38 METALLO-BETA-LAKTAMAZ TAŞIYAN YENİ BİR İNTEGRON GEN KASETİNİN KARAKTERİZE EDİLMESİ	P70
HASTANEMİZDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER BAUMANNİİ İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ	P71
HASTANEMİZDE KAN KÜLTÜRLERİNDEN SIK İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P72
KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P73
BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN YEMEKHANE PERSONELİNDE NAZAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI VE İZOLATLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI	P74
YENİ DOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER SPP. , PSEUDOMONAS SPP. VE STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA SUŞLARININ 5 YILLIK ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLİ	P75
YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÜÇ YILLIK KAN KÜLTÜRÜ SÜRVEYANSI; SAKARYA	P76
REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇLİ BAKTERİLERİN ARAŞTIRILMASI: 1 YILLIK TARAMA SONUÇLARI	P77
ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE CERRAHİ YARA ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM	P78
HAYVANLAR (EV, GIDA, YABANIL) VE DİRENÇ	
GIDA ÜRETİM SÜRECİNDE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARIN VARLIĞI: KLASİK PEYNİR ÜRETİMİNDE GSBL ÜRETEEN E.COLİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI	P79
HIZLI DİRENÇ SAPTAMA TESTLERİ	
GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ ÜRETİMİNİN TESPİTİNDE KARBAPENEM İNAKTİVASYON METODU (CIM) İLE RAPIDEC® CARBA NP TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI	P80

FARKLI ZON ÇAPLARINA SAHİP MRSA TANISINDA RAMAN SAÇILIMINA DAYALI YÖNTEMİN KULLANILMASI	P81
KLİNİKLERDE YATAN HASTALARIN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE REAL TIME PCR İLE VANA VE VANB DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P82
OXA-48 K-SET İMMÜNOKROMATOĞRAFİK TESTİNİN OXA-48 KARBAPENEMAZ ÜRETEN ENTEROBACTERİACEAE KÖKENLERİNİN HIZLI TANIMLANMASI İÇİN DEĞERLENDİRİLMESİ	P83
KARBAPENEMAZ ÜRETEN ENTEROBACTERİACEAE ÜYELERİNİN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDEN SAPTANMASINDA BD MAXTM CRE YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİ	P84
KARBAPENEMAZ AKTİVİTESİNİN HIZLI TANISINDA MBT STAR-BL TESTİNİN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ	P85
İDRAR ÖRNEKLERİNDEN DİREKT ANTİBİYOGRAF DEĞERLENDİRİLMESİ	P86
MİKROBAKTERİLER	
MTBC TANISINDA ARB BOYAMA YÖNTEMİ İLE LJ KÜLTÜRÜ VE MGIT 960 SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	P87
MOLEKÜLER DİRENÇ MEKANİZMALARI	
KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARINDA İNTEGRON GEN KASET VARLIĞININ POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI	P88
YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ OLAN ENTEROKOKLARDA AMİNOGLİKOZİD MODİFİYE EDİCİ ENZİMLERİN ARAŞTIRILMASI	P89
EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P90
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ACİNETOBACTER VE PSEUDOMONAS İZOLATLARINDA KARBAPENEM DİRENCİ	P91
ÜROPATOJEN ESCHERİCHİA COLİ'LERDE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK PATERNLERİ VE TİP-1 FİMBRİA ADEZYON MOLEKÜLLERİ İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	P92
KARBAPENEMAZ ÜRETEN ENTEROBACTERİACEAE İZOLATLARININ MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU	P93
E.COLİ ST131 İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİNDE EFLUKS POMPALARININ ROLÜ	P94
TOPLUM KÖKENLİ BAKTERİLERDE DİRENÇ	
ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROCOCCUS FAECALİS VE ENTEROCOCCUS FAECIUM İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI	P95
KRONİK OTİTİS MEDİALİ HASTALARIN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI	P96
KAYSERİ BÖLGESİNDE SOYUTLANAN SALMONELLA SEROVARLARININ DAĞILIMI VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI	P97

ÇOCUK HASTALARIN İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ BELİRLENMESİ	P98
ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE POLİKLİNİK HASTALARININ İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM	P99
GEBELERDE İDRAR KÜLTÜRLERİNDE STREPTOCOCCUS AGALACTİAE ÜREME ORANLARI; SAKARYA	P100
DİĞER	
GÜRCİSTAN'DA KLİNİKTE KULLANILAN BAKTERİYOFAJ KOKTEYLLERİNİN GSBL-ÜRETEK E. COLİ PATOJENLERİNE KARŞI İN VİTRO AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI	P101
KLEBSIELLA PNEUMONİAE'NİN AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ	P102
KLEBSIELLA PNEUMONİAE İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATTERNLERİ	P103
ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN KLEBSIELLA PNEUMONİAE BİYOFİLMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN VİTRO KATETER MODELDE ARAŞTIRILMASI	P104
GRAM NEGATİF ETKEK BULUNAN KAN KÜLTÜRLERİNDE; AYNI GÜN İÇERİSİNDE ETKEK PATOJENİN SAPTANMASI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİNİN YAPILMASI: ÖN ÇALIŞMA	P105
İMİPENEM-CURCUMİN KOMBİNASYONUNUN ESCHERİCHIA COLİ PİYELONEFRİTİNDEKİ ETKİSİ	P106
YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ÜROPATOJENİK E. COLİ İZOLATLARININ VİRÜLENS GEN VARLIĞI VE BİYOFİLM FORMASYONU BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	P107
BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ KAN MERKEZİNE BAŞVURAN YETİŞKİMLERİN KANLARINDA TOXOPLASMA GONDİİ SEROPREVALANSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	P108
ACİNETOBACTER BAUMANNİİ KÖKENLERİNİN VİRÜLANSİNİN ARAŞTIRILMASINDA KONAKÇI MODELİ OLARAK GALLERİA MELLONELLA LARVASI	P109
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ'NE SAVAŞ YARALANMASINA BAĞLI BAŞVURAN LİBYALI HASTALARDA SAPTANAN YUMUŞAK DOKU VE KEMİK İNFEKSİYONLARINDA ETKEK OLARAK İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	P110
ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİKLERİ	P111
KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTERİK BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ	P112
KAN KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN NON FERMENTATİF BAKTERİLERİN DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK ORANLARI	P113
DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTASINDA DTA ÖRNEĞİNDEN ETKEK OLARAK İZOLE EDİLEN CORYNEBACTERİUM STRİATUM OLGUSU	P114

•KONUŞMA ÖZETLERİ

ANTİBİYOTİK DİRENCİ: GELECEĞE DÖNÜŞ MÜ?

Çiğdem Kayacan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Yirminci yüzyılda kullanıma giren antibiyotiklerin 21. yüzyılda ömrü bitecek mi? Davos'ta toplanan Dünya Ekonomik Forumu 2013 yılında insan sağlığına yönelik global riskler arasında antibiyotik direncini toplumsal, ekonomik ve ekolojik yönleriyle en başa koymuştur. (1). Konunun uzmanlarından bazılarına göre bu ilerleme hızıyla direnç, tıbbın en önemli araçlarından biri olan antibiyotikleri yakın bir gelecekte hekimlerin elinden alacak ve bizleri antibiyotik öncesi döneme götürecektir; bazılarına göre ise, direnç kontrolünü de odağına alan iyi bir antibiyotik yönetimi ve istikrarlı yeni ilaç araştırmaları ile bu süreç geri döndürülecektir. 1980'lerden bu yana yeni bir antibiyotik sınıfı bulunamadığı, kontrol önlemlerine karşın direncin yaygınlaştığı ve yavaş yavaş tüm antibiyotikleri kapsamaya başladığı bugün, ortak saptamalar ve düşünceler şunlardır: I) Antibiyotik kullanımından bağımsız olarak, spontan mutasyonlarla ortaya çıkmış dirençli bakteri popülasyonları milyarlarca yıldır doğada varolmayı sürdürmektedir. II) Direncin boyutu ve yayılma hızı, bakterilerin antibiyotikle karşılaşması sonucu artmaktadır. Antibiyotikler yanlış kullanılsa da, doğru kullanılsa da, antibiyotik kullanımı ironik bir şekilde bir yandan dirençli bakteri ve dirençli enfeksiyon oranını artırmaktadır. Doğru kullanım direnci tümünden ve temelli ortadan kaldırmayacak, fakat direncin gelişme ve yayılma hızını azaltacaktır. III) Milyarlarca yıllık evrimin sonucunda bakteriler, kendilerinde antibakteriyellerin etki yapabileceği hedefleri koruma altına almak için çok önceden karşı maddeleri üretmişler ve direnç mekanizmalarını geliştirmişlerdir. Henüz bulunmamış veya sentezlenmemiş antibiyotiklere karşı bile bakteri direnci bugün mevcuttur ve yaygındır. Antibiyotiklerin etki edebileceği düşünülerek üzerinde çalışılan “yeni” bakteri hedefleri, aslında bakterilerdeki “eski” hedeflerdir (2).

Antibiyotik direnci sorununa kökten ve kalıcı bir çözüm şu an ufukta görünmese de, sorunun üstesinden gelmek için sürdürülen güncel ve sıcak tartışma bir yandan toplum sağlığı ve enfeksiyondan korunma önlemlerine odaklanmakta ve özellikle yeni aşılar üzerinde durulmakta; diğer yandan ise enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik kullanımının devamını sağlayabilme ya da antibiyotiklerin yerini alacak alternatifler amaçlı araştırmalar ve öneriler gündeme gelmektedir. Önerilerden ilki, eldeki antibiyotiklerin ömrünü uzatmaya yönelik olan, en çok bilinen ve hala uyulması gereken önlem olan doğru ve akılcı antibiyotik kullanımıdır. Veteriner hekimlikte ve tarımda da antibiyotiklerin yanlış kullanımlarının durdurulması gereklidir. Yeni antibiyotiklerin bulunması için yapılan araştırmaların ekonomik destek ve mevzuat düzenlemeleriyle cesaretlendirilmesi beklenmektedir. Enfeksiyon tedavisinde yeni stratejiler planlanmakta ve mikroorganizmaları eradike eden değil, bakterilerin enfeksiyona yol açma ya da enflamasyonu tetikleme yeteneklerini modifiye ederek bozan; veya konak-hastaların immünoterapi gibi yöntemlerle enfeksiyona yanıtlarını güçlendiren, antibiyotik-dışı stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır (2, 3).

Kaynakça

- 1.<http://reports.weforum.org/global-risks-2013/risk-case-1/the-dangers-of-hubris-on-human-health/>
- 2.Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance. N Engl J Med 2013; 368: 299-302.
- 3.Spellberg B, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. Clin Infect Dis 2014; 59(S2): S71–75

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ SAPTANMASINDA VE TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR (I)

ANTİMİKROBİYAL TEDAVİDE GELECEĞİN YÖNTEMLERİ

Tanıl Kocagöz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, İstanbul

Geleneksel antimikrobiyaller az sayıda metabolik yolağı hedef almakta ve az sayıda kimyasal gruplar arasından seçilmektedir. Son yıllarda kullanımdaki antimikrobiyallere karşı direncin hızla artması birçok enfeksiyonun tedavisinde çaresiz kalınmasına yol açmıştır. Bu durum, antimikrobiyal etki için yeni yaklaşımlar ve bu yaklaşımlara uygun yeni ilaç arayışları başlatmıştır. Bu arayış, son yıllarda, özellikle antisens ve peptit antimikrobiyallerin geliştirilmesi için yapılan araştırmaları hızlandırmıştır.

Antisens antibakteriyeller

Antisens antibakteriyel etki, sentetik nükleik asit benzeri oligomerler ile bakterilerin yaşamsal genlerinden protein yapımının durdurulmasıdır. Bu yaklaşımın 1991 yılında önerilmesinden sonra geçen 25 yılda hedef gen seçimi ve antisens moleküllerin hücre içerisine gönderilmesi konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Antisens oligodeoksiniükleotitler hedef DNA'ya bağlanarak mRNA yapımını, ya da mRNA'ya bağlandıklarında protein yapımını durdururlar. RNA'ya bağlandıklarında RNaz H'yi de aktive ederek mRNA'nın parçalanmasına yol açarlar (1, 2). Antisens antibakteriyellerin en önemli avantajı istendiğinde sadece bir etkene özgül etki gösterebilmeleri, istendiğinde ise, bakterilerdeki ortak yaşamsal genler hedef alınarak, bu etkinin geniş yelpazeli hale getirilebilmesidir (3-5). Antisens nükleik asitler nükleazlara duyarlı oldukları ve hücrelere ulaşmadan parçalanabildiği için bunların işlevini yerine getiren benzerleri, peptit nükleik asitler (PNA) ve fosforodiamidat morfolin oligomerleri (FMO) geliştirilmiştir. Bunlar büyük moleküllerdir ve bakteri hücrelerine girişleri kısıtlıdır. Hücrelere girişi arttırabilmek için, hücre içine girebilen bir peptit geliştirilmiş ve bunlar ile birleştirilmiştir. Birçok çalışma ile bunların in vitro ve in vivo etkinlikleri gösterilmiştir (6-9).

Peptit antibiyotikler

Evrin ağacında böcekten insana dek birçok canlıda antimikrobiyal etki gösteren peptit yapıda yüzlerce molekül saptanmıştır. Bunları dizgeleyen genler ve yapıları incelendiğinde evrim sürecinde önemli oranda korundukları görülmektedir. Hücre içinde üretilme şekillerine göre peptit antibiyotiklerin iki ana grubu bulunmaktadır. İlk grup enzimler aracılığı ile az sayıda amino asidin birleştirilmesi ile üretilen peptitlerdir. Glikopeptitler, basitrasinler, polimiksinler ve gramisidinler bu tür antibiyotikler olup geleneksel antibiyotikler arasında yerlerini almıştır. İkinci grup ise diğer tüm proteinler gibi ribozomda üretilen peptit antibiyotiklerdir. Bunlar henüz klinikte yaygın bir kullanım alanı bulmamışlardır. Bu grupta yer alan antimikrobiyal polipeptitler genelde 12 ila 50 aminoasitten oluşmaktadır. Yapılarının arginin ve lizin gibi artı yüklü ve nötral hidrofobik yan grupları olan amino asitlerden zengin olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi bakteri zarları temel olarak suya bakan kısmı negatif yüklü olan fosfolipitlerden oluşmaktadır. Peptit antibiyotikler artı yükleri ile zarlara tutunup hidrofobik kısımlarını zar içerisine gömerek onun yapısının bozulmasına neden olurlar; zarın geçirgenliğini arttırırlar. Bakteri hücre zarlarına insan hücrelerine göre çok daha fazla etki gösterirler (10-16). Son yıllarda geliştirilen hayvansal kökenli magainin ve peksigananın birçok bakteriye karşı seçici etki gösterdiği belirlenmiştir (13-21).

Böceklerden insana dek peptit antibiyotiklerin evrimsel olarak korunmuş motifleri, üç boyutlu yapıları ve biyolojik zarlara bağlanma şekilleri incelenerek, etki mekanizmaları anlaşılabilir. Bu bilgi kullanılarak doğal peptit antibiyotiklerin daha etkili, bakterilere ve mayalara daha seçici etki gösteren türevleri geliştirilebilir, proteazlara dayanıklı sentetik benzerleri üretilir.

Birçok antibiyotiğin hedefi, metabolik işlevi olan bir enzimdir ve bunun inhibisyonu sonucu antimikrobiyal aktivite ortaya çıkar. Bunlara karşı direnç, enzimin aktif merkezinde bir aminoasit değişikliğe yol açan genetik bir değişiklik, bir nokta mutasyon ile hızla gelişebilmektedir. Oysa peptit antibiyotikler etkilerini biyolojik zarların yapısını bozarak gösterirler. Bunlara karşı direnç gelişmesi için biyolojik zarları oluşturan yağ moleküllerinin yapısında değişiklikler olması gerekir ki bu oldukça zordur. Yağları sentezleyen enzimlerde çok önemli değişikliklerin olması, yeni yağ moleküllerinin üretilmesi gerekir. Bunu sağlayacak genetik değişiklikler

ancak onlarca jenerasyon çoğalma sonrasında olabilir ki antibiyotik etkisinde ölen mikroorganizmalar doğal olarak bu tür değişiklikleri göstermeden ortadan kaldırılmış olur. Peptit antibiyotiklerin milyonlarca yıldır direnç gelişmeden etkinliklerini sürdürüyor olması bu nedenle olabilir. Bu da araştırmacılara, direnç gelişmesi olanaksız ya da çok zor olan yeni peptit antibiyotikler geliştirme olanağı sunmaktadır.

Kaynakça

- 1.Tan XX, Actor JK, Chen Y. Peptide nucleic acid antisense oligomer as a therapeutic strategy against bacterial infection: proof of principle using mouse intraperitoneal infection. *Antimicrobial Agents and Chemother.* 2005; 49:3203-3207.
- 2.Bai H, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Meng J, Luo X. Antisense antibiotics: a brief review of novel target discovery and delivery. *Curr Drug Discovery Technology*, 2010; 7:76-85.
- 3.Bai H, Sang G, You Y, Xue X, Zhou Y, Hou Z, Meng J, Luo X. Targeting RNA Polymerase Primary sigma as a Therapeutic Strategy against Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* by Antisense Peptide Nucleic Acid. *PLoS One.* 2012; 7:e29886.
- 4.Geller BL, Deere JD, Stein DA, Kroeker AD, Moulton HM, Iversen PL. Inhibition of gene expression in *Escherichia coli* by antisense phosphorodiamidate morpholino oligomers. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2003; 47:3233-3239.
- 5.Bai H, You Y, Yan H, Meng J, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Ma X, Sang G, Luo X. Antisense inhibition of gene expression and growth in gram-negative bacteria by cell-penetrating peptide conjugates of peptide nucleic acids targeted to rpoD gene. *Biomaterials*, 2012; 33:659-667.
- 6.Morris MC, Deshayes S, Heitz F, Divita G. Cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics. *Biology of Cell*, 2008; 100:201-217.
- 7.Amantana A, Moulton HM, Cate ML, Reddy MT, Whitehead T, Hassinger JN, Youngblood DS, Iversen PL. Pharmacokinetics, biodistribution, stability and toxicity of a cell-penetrating peptide-morpholino oligomer conjugate. *Bioconjugate Chemistry*, 2007; 18:1325-1331.
- 8.Crombez L, Morris MC, Deshayes S, Heitz F, Divita G. Peptide-based nanoparticle for ex vivo and in vivo drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14:3656-3665.
- 9.Eriksson M, Nielsen PE, Good L. Cell permeabilization and uptake of antisense peptide-peptide nucleic acid (PNA) into *Escherichia coli*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002; 277:7144-7147.
- 10.Hancock REW. Peptide antibiotics. *Lancet.* 1997; 349:418-422.
- 11.Hancock R.E.W, Chapple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 6:1317-1323.
- 12.Mor A, Nikolas P. Isolation and structure of novel defensive peptides from frog skin. *Eur. J. Biochem.* 1994; 219:145-154.
- 13.Matsuzaki K. Magainins as paradigm for the mode of action of pore forming polypeptides. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1376:391-400.
- 14.Zasloff M, Miyajima K. Mechanism of synergism between antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa. *Biochemistry*, 1998; 37:15144-15153.
- 15.Matsuzaki K, Sugishita K, Harada M, Fujii N, Miyajima K. Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with outer and inner membranes of Gram-negative bacteria. *Biochim Biophys Acta*, 1997; 1327:119-130.
- 17.Iwahori A, Hirota Y, Sampe R, Miyano S, Numao N. Synthesis of reversed magainin 2 analogs enhanced antibacterial activity. *Biol Pharm Bull.* 1997;20:267-270
- 18.Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro antimicrobial activity of MSI-78, a magainin analog. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:1213-1216
- 19.Matsuzaki K, Nakamura A, Murase O, Sugishita K, Fujii N, Miyajima K. Modulation of magainin 2-lipid bilayer interactions by peptide charge. *Biochemistry*, 1997; 36:2104-2111.
- 20.Ge Y, MacDonald D, Henry MM, Hait HI, Naelson KA, Lipsky BA, Zasloff MA, Holroyd KJ. In vitro susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35:45-53.Lamb HM, Wiseman LR. Pexiganan acetate. *Drugs*, 1998; 56:1047-1054.

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ SAPTANMASI VE TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR (II)

DENEYSEL ENFEKSİYON MODELLERİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Meral Karaman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi AD, İzmir

Deneysel enfeksiyon modelleri, doğal konaklarında ve doğal şartlarda oluşan enfeksiyon hastalıklarının taklit edilebilmesi amacıyla oluşturulan in-vitro, ex-vivo ya da in-vivo modellerdir. Bu modelleri oluşturmadaki temel hedefimiz enfeksiyon hastalığının patogeneze, tedaviye ya da korunmaya yönelik verilerin elde edilmesi ve bu verilerin translasyonel tıba aktarılabilmesidir.

Bilindiği gibi in-vitro çalışmalar, hastalığın patogenezeenden ziyade antimikrobiyal etkinlik ve ilaç kinetiği ile ilgilidir. Geçmiş yıllarda bir antibiyotikğin etkinliği minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ile ölçülmekte, bu değerler antibiyotikğin klinik etkinliğini tam olarak yansıtmamaktaydı. Daha sonra farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) parametreler ile bakteriyolojik ve klinik yanıt arasındaki ilişkinin ortaya konması; dolayısıyla in-vitro etkinliği, in-vivo etkinlik ile ilişkilendirebilecek modeller gündeme gelmiştir (1,2). Özellikle in-vitro kinetik modellerin, direnç ortaya çıkmasını destekleme ya da önleme faktörlerini incelemek için ideal modeller olduğu bildirilmektedir. Bu modellerde, canlı konakçı modellerine göre kullanılan mikroorganizma sayısı çok daha fazla olduğundan az sayıdaki dirençli bakteriyi saptama yeteneğinin hayvan modellerine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3,4). Son yıllarda postantibiyotik etki (PAE) ve postantibiyotik lökosit etki artışı (PALE) kavramları da in-vitro modeller arasında önemli bir yer tutmaktadır. İn-vitro PAE'nin ölçülmesi için kullanılan standart yöntem, mikroorganizmayı bir kaç saat boyunca etkin ilaç konsantrasyonuna maruz bırakmak ve daha sonra hızlı bir şekilde yıkama, dilüsyon, filtrasyon ya da ilaç inaktivasyonu uygulamaktır (3). İlaç inaktivasyonu, beta-laktamaz ile hızlı bir şekilde yok olan beta-laktamlar için kullanılmakta, koloni oluşturan birim ölçümü ilaç uzaklaştırıldıktan sonra, mikrobiyal çoğalma kinetiklerini takip etmek için kullanılmaktadır.

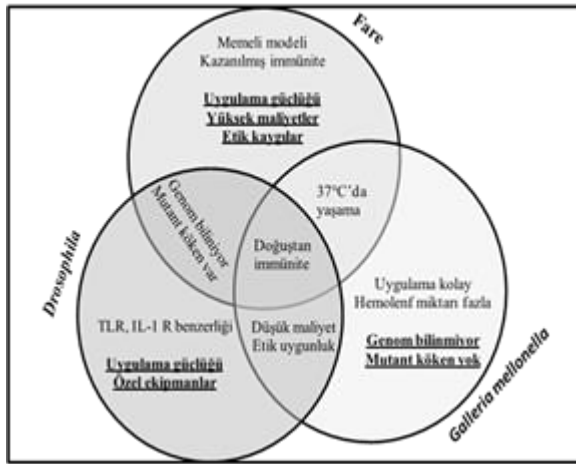
Ex-vivo modeller, hayvan modelleri öncesinde bir geçiş basamağı olarak tercih edilmektedir. Özellikle deri ve akciğer enfeksiyonu modellerinde canlı bir organizmaya ait doku ya da organ parçacıklarında patogenezein yanı sıra antimikrobiyal etkenlerin penetrasyonu konusunda veriler elde edilmektedir (5).

Hayvan modelleri, in-vitro çalışmalardan kliniğe uzanan süreçte yol gösterici bir basamak olarak kullanılmaktadır. Bu aşamada ilk kez 1959 yılında Russell ve Burch tarafından ortaya atılan 3R kuralı (Replacement, Reduction, Refinement) göz ardı edilmemelidir (6). Önceliğimiz tüm modellerde olduğu gibi enfeksiyon hastalıklarına yönelik modellerde de "Replacement" ilkesi gereği in-vitro ve ex-vivo çalışmalardan elde edilen verileri değerlendirmek, daha sonra hayvan modellerine geçiş yapmak olmalıdır. Hayvan modelinin gerekliliği durumunda ise anatomik, biyolojik, fizyolojik özellikleri açısından insana en yakın memeli türü olmaları nedeniyle sıklıkla sıçan, fare gibi kemirgenler kullanılmaktadır.

Zebra balığı (*Danio rerio*) modelleri konak-patojen etkileşimi zemininde omurgalıların doğuştan immün sistem fonksiyonlarının çalışması için sıklıkla kullanılmaktadır. Çok fazla miktarda Zebra balığı embriyosunun kolayca elde edilebilmesi, embriyonik ve larval evrelerdeki optik şeffaflığı, genetik açıdan zenginliği ve transgenetik soyların çeşitliliği zebra balığı modellerine çok yönlülük katmaktadır. Özellikle *Salmonella*, *Mycobacterium* gibi hücre içi patojenlerle konakçı etkileşimi çalışmalarında tercih edilmektedir (9,10).

Son yıllarda özellikle memeli modelleri konusunda etik kaygıların giderek artması, alt yapı donanımı ve teçhizat açısından kapsamlı laboratuarlara, tecrübeli bakıcı-teknik elemanlara ihtiyaç duyulması bu modeller konusunda alternatif arayışlarını doğurmuştur (11,12). Alternatifler arasında sayılabilecek omurgasız hayvan modelleri (*Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Bombyx mori*) etik kaygıların daha az duyulduğu modeller olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (13,14). Böcekler nispeten gelişmiş antimikrobiyal savunma sistemine sahip olmaları, memelilerde olduğu gibi karmaşık doğal immün sistemleri ve evrimsel olarak korunmuş

sinyal kaskatları nedeni ile bakteriyel ve fungal patogenezi çalışmaları için değerli bir alternatif olarak gösterilmektedir (15,16). Son 10 yıldır, omurgasızlar arasında konakçı modeli olarak *Galleria mellonella* larva dikkati çekmektedir. Büyük balmumu güvesi (The greater wax moth) olarak da bilinen *G. mellonella* larva, enfeksiyon patogenezi çalışmalarında diğer omurgasız hayvanlara göre çeşitli üstünlüklere sahiptir. Büyük boyutları (2-4 cm) etken patojenlerin ya da antimikrobiyal peptidlerin yeterli miktarlarını ve tekrarlayan dozlarını, enjektörle kolayca uygulama olanağı sağlamaktadır. Diğer böcek modellerine göre büyük miktarlarda (~20-50 µL) hemolenf eldesi fagositoz benzeri immünite ile ilişkili olayların izlenmesini ve patojenlerin izolasyonunu mümkün kılmaktadır (17,18). En önemli avantajı ise 15-37°C’ da yaşayabilme yeteneğidir. Tıbbi öneme sahip birçok patojen için virülans faktörlerinin ekspresyonu 37°C’ da gerçekleştiğinden patogenezi çalışmalarında bu oldukça önemli bir parametredir (19). Diğer taraftan tüm genom çalışmalarının tamamlanmamış ve henüz transgenetik teknolojinin gelişmemiş olması modellemenin dezavantajları arasında sayılmaktadır.



Larva modeli, inokulasyon sonrası dönemde enfeksiyon parametrelerini izlemek, konakçı yanıtını değerlendirmek açısından oldukça elverişlidir. Larval aktivite, melanizasyon, koza formasyonu ve hayatta kalma kriterlerinin değerlendirildiğı sağlık puanlaması kantitatif veriler sağlamaktadır (21).

Şekil 1. Fare, *Drosophila* ve *Galleria mellonella* modellerinin avantaj ve dezavantajları.

Büyük miktarlarda elde edilebilen hemolenf bakteriyel ya da fungal yük ve antimikrobiyal peptidlerin etkinliğinin değerlendirilmesinde, immün yanıtın ölçülmesinde kullanılabilir. Larva vücudundan elde edilen doku kesitlerinin histopatolojik değerlendirmeleri ile memeli modellerinde olduğu gibi hastalığın patogenezi ve doku düzeyindeki yanıtları konusunda verilere ulaşılabilir (17-19). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar *G. mellonella* larvanın mikrobiyal virülans faktörlerinin karakterizasyonu ve identifikasyonunda, antimikrobiyal peptidlerin etkinliğinin test edilmesinde memeli modellerine alternatif olarak güvenle kullanılabileceğini göstermektedir (22-24).

Görüldüğü gibi deneysel enfeksiyon modelleri hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında ve antimikrobiyallerin etkinliğinin test edilmesinde yol gösterici olmaya devam edecektir. Hangi deneysel modelin kullanılacağı basamağında ise etkene ait virülans faktörleri ve hastalık oluşum mekanizmaları temelinde deneyin kurgulanması, hipotezlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır. İnsandaki hastalığın gelişim sürecine benzer bir durumun taklit edilebilmesi ve deneyler sonunda elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları alanında uzman kişilerin bilgisine başvurulması gerekmektedir.

Kaynakça

- 1.Scaglione F.Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2002; 19(4): 349-353.
- 2.Gür D.Antibiyotikler ve in-vitro parametreler. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):155-158.
- 3.Craig WA. In-Vitro and Animal PK/PD Models. Vinks AA, Derendorf H, Mouton JW (eds). Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 1th edition, New York: Springer, 2014: 23-44.
- 4.Hökelek M. Farmakodinamik çalışmalarda in-vitro modeller ve hayvan modelleri. ANKEM Derg 2014;28(Ek 2):86-91.
- 5.Gordon S, Daneshian M, Bouwstra J et al. Non-animal models of epithelial barriers (skin, intestine and lung) in research, industrial applications and regulatory toxicology. ALTEX. 2015; 32(4): 327-378.

6. Russell WMS, Burch RL. The Principles of Replacement. In: Russell WMS, Burch RL, eds. The principles of humane experimental technique. London: Methuen; 1959.
7. Ramakrishnan L. Looking within the zebrafish to understand the tuberculous granuloma. *Adv Exp Med Biol* 2013; 783: 251-266.
8. Renshaw SA, Trede NS. A model 450 million years in the making: zebrafish and vertebrate immunity. *Dis Model Mech* 2012; 5: 38-47.
9. Davis JM, Clay H, Lewis JL et al. Real-time visualization of mycobacterium-macrophage interactions leading to initiation of granuloma formation in zebrafish embryos. *Immunity* 2002; 17: 693-702.
10. Van der Sar AM, Musters RJ, van Eeden FJ et al. Zebrafish embryos as a model host for the real time analysis of *Salmonella typhimurium* infections. *Cell Microbiol* 2003; 5: 601-611.
11. Vilcinskas A. Insects emerge as valuable model hosts to explore virulence. *Virulence* 2011; 2(5):376–378.
12. Mylonakis E, Casadevall A, Ausubel FM. Exploiting amoeboid and non-vertebrate animal model systems to study the virulence of human pathogenic fungi. *PLoS Pathog* 2007; 3(7):859-865.
13. O'Callaghan D, Vergunst A. Non-mammalian animal models to study infectious disease: worms or fly fishing? *Curr Opin Microbiol* 2010; 13(1): 79-85.
14. Dorer MS, Isberg RR. Non-vertebrate hosts in the analysis of host–pathogen interactions. *Microbes and Infection* 2006; 8(6): 1637–1646.
15. Lemaitre B, Hoffmann J. The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 697-743.
16. Kavanagh K, Reeves EP. Exploiting the potential of insects for in vivo pathogenicity testing of microbial pathogens. *FEMS Microbiology Reviews* 2004; 28(1): 101–112.
17. Cotter G, Doyle S, Kavanagh K. Development of an insect model for the in vivo pathogenicity testing of yeasts. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 27(2): 163-169.
18. Fallon J, Kelly J, Kavanagh K. *Galleria mellonella* as a model for fungal pathogenicity testing. *Methods Mol Biol* 2012; 845(1): 469-485.
19. Mylonakis E, Frederick MA, Michael G, Arturo C. Of Model Hosts and Man: Using *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* and *Galleria mellonella* as Model Hosts for Infectious Disease Research. In: Justin GB, Maged M, Mylonakis E, eds. Recent Advances on Model Hosts. London: Springer, 2012: 11-19.
20. Mukherjee K, Domann E, Hain T. The Greater Wax Moth *Galleria mellonella* as an Alternative Model Host for Human Pathogens. In: Vilcinskas A. eds. *Insect Biotechnology*. London: Springer, 2011:3-12.
21. Loh JM, Adenwalla N, Wiles S, Proft T. *Galleria mellonella* larvae as an infection model for group A streptococcus. *Virulence* 2013; 4(5): 419-428.
22. Jander G, Rahme LG, Ausubel FM. Positive correlation between virulence of *Pseudomonas aeruginosa* mutants in mice and insects. *J Bacteriol* 2000; 182(13): 3843-3845.
23. Brennan M, Thomas DY, Whiteway M, Kavanagh K. Correlation between virulence of *Candida albicans* mutants in mice and *Galleria mellonella* larvae. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 34(2): 153-157.
- Salamitou S, Ramisse F, Brehélin M et al. The *plcR* regulon is involved in the opportunistic properties of *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus cereus* in mice and insects. *Microbiology* 2000; 146(11): 2825-2832.

TÜM GENOM ANALİZİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

Burak Aksu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Moleküler yöntemler kullanılarak mikroorganizmaların saptanması ve tanımlanması, virulans özelliklerinin veya antibiyotik direncinin belirlenmesi gibi yaklaşımlar günümüz klinik mikrobiyolojisinin bir parçası haline gelmiştir. 2000’li yılların başlarında geliştirilen ve yeni nesil dizileme olarak adlandırılan DNA dizileme yöntemleri, patojenlerin göreceli olarak daha küçük bir genoma sahip olması nedeniyle özellikle mikrobiyoloji araştırmalarında büyük bir çıkış yaratmıştır. Bu yöntemler, mevcut DNA dizileme yöntemlerinden çok daha kısa sürede ve çok detaylı bir veri üreterek organizmanın genom dizisini araştırmacıya sunmaktadır; bu yüzden derin dizileme yöntemleri olarak da isimlendirilmişlerdir. Sanger dizileme yöntemi ilk nesil olarak kabul edildiğinde, günümüzde 2. nesil ve 3. nesil dizileme yöntemlerinden söz edilebilir. Bu güncel sistemlerde her geçen gün yeni gelişmeler kaydedilmekte ve test başı maliyetleri de düşmektedir. Bu yöntemlerin metagenomik analizler ve mikrobiyota araştırmalarındaki etkin rolüne paralel olarak, rutin klinik laboratuvarlarda kullanımına yönelik çalışmalar da hızla artmaktadır (1,2). Bu çalışmalar aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

Klinik Bakteriyojide kullanım alanları

- Tanımlama
- Antibiyotik direnci ve virulans saptama
- Epidemiyoloji

Klinik virolojide kullanım alanları

Klinik Bakteriyojide Kullanım Alanları

Rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gelen hasta örneğinde bulunan bakterinin (lerin) hızlı ve doğru bir biçimde saptanması ve tanımlanması klinik tedavi açısından kritik bir önem taşımaktadır. Buna ek olarak, saptanan patojenin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi de antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmektedir. Bakteri tanımlamasında kullanılan klasik yöntemler arasında, koloni morfolojisi ve üreme süresi, Gram boyanma özellikleri, karbonhidrat asimilasyon/fermentasyonu ve diğer biyokimyasal testler yer almaktadır.

2010’dan itibaren klinik kullanıma giren MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry) mikroorganizma tanımlamasında bir devrim yaratmıştır. Bu yöntem, dakikalar içinde gerçekleşen hızlı bir tanımlama yapmasının ve düşük işletme maliyetinin yanında epidemiyolojik tiplendirme, toksin tespiti ve antibiyotik duyarlılığını saptama potansiyeli de taşımaktadır. Bununla birlikte, bugün için elimizde, rutinde kullanılabilecek, yüksek kapasiteli ve mikroorganizmanın tüm özelliklerini belirleyecek bir yaklaşım bulunmamaktadır (2-4).

Moleküler yöntem ile mikroorganizma tanımlamasında kullanılan en yaygın yaklaşım; ribozomal genlerin (16s, 23s vb.) türe özgü kısımlarının analizi ve gen bankası verileriyle karşılaştırılmasına dayanmaktadır. Tüm genom dizileme verisi bu genlere ait bilgiyi de içerdiğinden, aynı yöntem kullanarak bakteri tanımlaması yapılmaktadır. Bununla birlikte, bilim insanları tüm genom dizilemenin sağladığı detaylı genetik bilgilerin tanımlamada da yeni bir çağ açacağına altını çizmektedir. Çünkü genom dizilerini içeren yeni veri tabanlarının oluşturulması ve tanımlama amacıyla kullanılmasıyla, bugüne dek uygulanan tanımlama algoritmalarının verdiği sonuçlar arasında farklılıklar ortaya çıkabileceği öngörülmektedir (2,3).

Tüm genom dizilemenin şüphesiz diğer bir kullanım alanı bakteri ve viruslarda sanal (in silico) antimikrobiyal direnç analizi uygulamalarıdır. Bu analizlerde, genetik veriyi kullanarak fenotipik dirence neden olacak mekanizmalar belirlenmektedir. Aslında bu yaklaşım, moleküler yöntemlerle çeşitli direnç belirteçlerinin saptanması şeklinde, uzun bir süredir kullanılmaktadır. Örneğin metisiline dirençli *S.aureus* için *mecA* geni, karbapenem direncini saptamada kullanılan *oxa*, *kpc*, *imp* genleri direnç belirteci görevi görmektedir. Tüm genom dizisinin elde edilmesi ile bu analiz, çok daha geniş kapsamlı ve duyarlı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu yöntemin klinik laboratuvarlarda kullanıma girmesi için ilk basamak olarak, dirence neden olan tüm genetik mekanizmaları içeren ve sürekli güncellenen bir veritabanı oluşturulması konusunda bilimsel bir fikir birliği bulunmaktadır. Bu

veritabanının sürekli kontrolünün sağlanabilmesi için fenotipik direnç testlerinin de yapılması gerekliliği vurgulanmaktadır. İkinci basamakta ise, elde edilecek tüm genom verisini yüksek duyarlılıkla analiz edecek bir bilgisayar yazılımının geliştirilmesi gerekecektir (2,5).

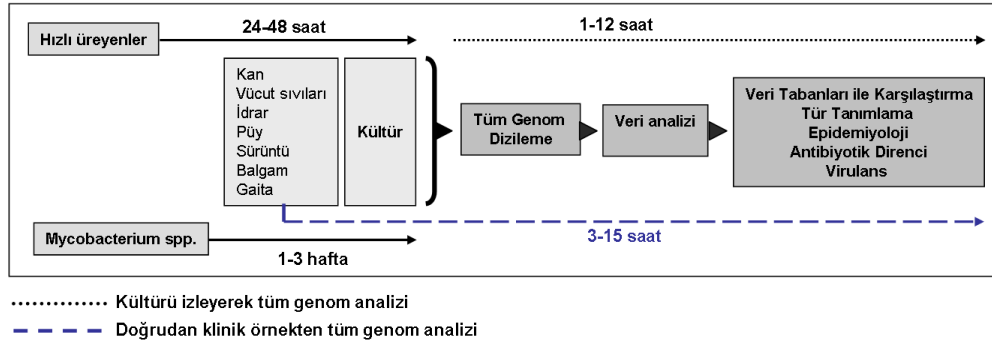
Günümüzde gen veritabanlarında bilinen çok sayıda virulans faktörünün genetik bilgisi yer almaktadır. Buna rağmen bugün için, bu konuda bilinmeyenlerin bilinenlerden daha fazla olduğuna inanılmaktadır. Bir patojene ait genom dizisi, hem bilinen virulans özelliklerinin tek basamakta saptanabilmesine olanak sağlayacak, hem de hastadaki patolojik değişiklikler ve sonuçları ile patojenin genom bilgisi arasındaki ilişkinin incelenmesi ile yeni virulans faktörlerini belirleme imkanı verebilecektir. Didelot ve ark derlemesinde, örnek verilen bir çalışmada, konakta invaziv hastalık tablosu gelişmeden önce *S.aureus*'da bazı genlerde mutasyonların ortaya çıktığının belirlendiği ifade edilmiştir (3).

Antibiyotik duyarlılığını saptamada olduğu gibi, bu alanda da tüm bilinen virulans faktörlerini içeren ve sürekli güncellenen bir veritabanının geliştirilmesine ve patojene ait tüm genom dizisini tarayarak virulans faktörlerinin varlığını/yokluğunu belirleyecek bir yazılım algoritmasına gereksinim olduğu belirtilmektedir (2,3).

Tüm genom analizi ile elde edilecek verinin kullanılması epidemiyolojik tiplendirmede son nokta olarak görülmektedir. Örneğin, *C.trachomatis* izolatlarının tüm genom dizilemeyle irdelendiği bir çalışmada, mevcut kullanılan genotiplendirme yöntemlerinin filogenetik sınıflamadaki yetersizliği ortaya çıkmıştır (6).

Tüm genom dizileme ile farklı bakterilerde yapılmış coğrafik yayılım, hastane epidemileri sırasında kişiden kişiye bulaş, indeks vaka tesbiti gibi çalışmalar bulunmaktadır. Bu sayede başlayan bir salgının ikinci vaka aşamasında tesbit edilebileceği öne sürülmüştür. Bu yöntemle elde edilecek verilerin laboratuvar, hastane, bölge ve ülke için surveyans analizlerinde de kullanılabileceği rahatlıkla söylenebilir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında tüm genom analizi yöntemine ilişkin bir algoritma örneği Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında tüm genom analizi çalışma algoritması (Kaynak 3'ten uyarlanmıştır)



Klinik Virolojide Kullanım Alanları

Sanger'in 1977'de ilk olarak bir bakteriyofajın genomunu dizilemesiyle başlattığı virolojide gen dizileme çalışmaları, 1984'te EBV ve bir yıl sonra, 1985'de HIV genom dizilerinin elde edilmesiyle devam etmiştir (7-9). Bundan 30 yıl sonra bugün, DNA veri tabanlarında 2,5 milyondan fazla virus nükleotid dizisine ait kayıt yer almaktadır. Bu veriler, virus genomunun yapısının anlaşılması, virus evrimi, çeşitliliği, bulaş yolları, patogenezinin yanı sıra konak immun yanıtından kaçış mekanizmaları, antiviral ilaç geliştirme ve aşı çalışmaları için önemli kaynak sağlamaktadır (10).

Yeni nesil dizilemenin kullanılmasıyla özellikle tüm viral genom dizileme daha basit ve karşılanabilir bir hale gelmiştir. Bu yöntemler öncelikle genel viroloji alanında büyük gelişmeler sağlamıştır. Bunlar arasında önde gelenlerden birisi, yeni virus keşfidir. Derin dizileme ve biyoinformatik yöntemlerinin bir arada kullanılmasıyla şimdiye dek bilinmeyen bazı viruslar tanımlanmış ve özellikleri ortaya çıkarılmıştır (10).

Yeni nesil yöntemlerin bir diğer katkı sağladığı alan, viral metagenomik ya da bir diğer adıyla virom çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, insan, hayvan, bitki veya çevreden alınan bir örnekte bulunan tüm virus popülasyonunun analizini kapsamaktadır. Bu sayede, yeni bazı viruslar bulunmuş, bilinen ve yeni tanımlanan bazı hastalıkların viruslarla ilişkisi belirlenmiştir. İnsan viromu çalışmalarıyla, virus florasının içeriği ve insan sağlığına etkileri araştırılmaktadır. Hayvanlarda yapılan virom çalışmaları birçok zoonotik viral enfeksiyonun rezervuarlarının ve bulaş yollarının saptanmasına olanak sağlamıştır (10-11).

Virus moleküler epidemiyolojisi çalışmalarında kullanılan yeni nesil yöntemlerle Sanger dizilemeden çok daha detaylı bir şekilde genotiplendirme yapılmaktadır. Bu sayede başta HIV olmak üzere HCV ve influenza viruslarla ilgili ayrıntılı epidemiyolojik bilgiler elde edilmiştir. Özellikle RNA genomuna sahip viruslarda gözlenen türümsülerin (quasispecies) aynı konakta veya konaklar arasında virus çeşitliliği, virus bulaşı, viral adaptasyon dinamiği ve hastalık progresyonu üzerindeki etkileşimlerinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Influenza virusların kanatlılardan diğer memeli hayvanlara ve insanlara geçiş dinamikleri ve adaptasyonunun aydınlatılmasına aracılık etmiştir. Bu sayede olası influenza pandemisine hazırlık yapılmasına da imkan vermektedir (10,11).

Tüm genom dizileme, klinik virolojide en çok antiviral ilaç direnci çalışmalarında ön plandadır. Klasik yol ile antiviral ilaç direnci virusun hücre kültüründe antiviral ilaç varlığında üremesi (fenotipik) veya Sanger dizileme ile ilaç direncine neden olan mutasyonların belirlenmesi aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Fenotipik yöntem uzun sürede sonuçlanmasına ve yüksek maliyete sahip olmasına rağmen, virus genetik bilgisine gereksinim olmadan herhangi bir antiviral ilaca karşı duyarlılığı saptama potansiyeline sahiptir. Sanger yöntemi ile dirence yol açan genetik mutasyonu saptamak için, ilaca dirençli mutant virus oranının toplam popülasyonun %15-20'sine ulaşması gerekmektedir. Bu oranın altında kalan mutant türümsüler saptanamamaktadır. Buna karşın, HIV örneğinde olduğu gibi, yeni nesil dizileme yöntemleri, dirençli varyantların oranını % 0.1-1 düzeyinde iken dahi saptayabilmektedir.

Bu yaklaşımın özellikle HIV açısından sağladığı diğer bir önemli gelişme, virusun reseptör tropizminin saptanması, bu sayede reseptör antagonistlerinin tedavide kullanımı olasılığının belirlenmesini sağlamasıdır (10).

Sonuç

Tüm genom dizilemenin, geleceğin klinik mikrobiyoloji laboratuvarının ayrılmaz bir parçası olacağı şimdiden söylenebilir. Bu yaklaşım sadece bakteriyoloji ve viroloji ile sınırlı kalmayacak, mikoloji ve parazitoloji için de yeni ufuklar açacaktır. Özellikle, klinik örnekten doğrudan genom dizileme yöntemlerinin gelişmesi ile bu yöntemler çok daha verimli bir hale gelecektir. Düşük hata oranı, yüksek okuma kapasitesi ve kabul edilebilir maliyete sahip mükemmel bir yeni nesil dizileme platformu henüz bulunamamakla birlikte, tüm genom dizilemenin klinik mikrobiyolojide kullanıma girmesi artık sadece bir zaman meselesi olarak görülmelidir.

Kaynakça

- 1.Dunne WM Jr, Westblade LF, Ford B. Next-generation and whole-genome sequencing in the diagnostic clinical microbiology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(8): 1719-26.
- 2.Bertelli C, Greub G. Rapid bacterial genome sequencing: methods and applications in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(9): 803-13.
- 3.Didelot X, Bowden R, Wilson DJ, Peto TE, Crook DW. Transforming clinical microbiology with bacterial genome sequencing. *Nat Rev Genet* 2012; 13(9): 601-12.
- 4.Buermans HP, den Dunnen JT. Next generation sequencing technology: Advances and applications. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(10):1932-1941.
- 5.Köser CU, Ellington MJ, Peacock SJ. Whole-genome sequencing to control antimicrobial resistance. *Trends Genet* 2014; 30(9): 401-7.
- 6.Harris SR, Clarke IN, Seth-Smith HM, Solomon AW, Cutcliffe LT, Marsh P, et al. Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. *Nat Genet.* 2012; 44: 413-419.
- 7.Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-7.
- 8.Baer R, Bankier AT, Biggin MD, Deininger PL, Farrell PJ, Gibson TJ, et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984; 310: 207-11.
- 9.Ratner L, Haseltine W, Patarca R, Livak KJ, Starcich B, Josephs SF, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 1985; 313: 277-84.
- 10.Quiñones-Mateu ME, Avila S, Reyes-Teran G, Martinez MA. Deep sequencing:becoming a critical tool in clinical virology. *J Clin Virol* 2014; 61(1): 9-19.
- 11.Capobianchi MR, Giombini E, Rozera G. Next-generation sequencing technology in clinical virology. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(1): 15-22.

ENFEKSİYON HASTALIKLARINA SOSYOKÜLTÜREL YAKLAŞIM

TÜBERKÜLOZ KONTROLÜNDE SORUN ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ Mİ?

Osman Elbek

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD

Tüberküloz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün de tanımladığı gibi büyük bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Öte yandan dünyada tüberküloz insidansı hedeflenenden daha yavaş düşmektedir. DSÖ'ye göre tüberküloz kontrolünde belirlenen hedeflere ulaşılamamasının nedenleri “kaynak kısıtlamaları”, “çatışma-istikrarsızlık” ve “yaygınlaşmış HIV salgınları”dır (1). Bu nedenle tüberküloz/HIV ile çok ilaca dirençli tüberkülozun neden olduğu sorunları çözmek ve tüberküloz konusunda yeni yöntemlerin gelişimini desteklemek hedeflenmektedir (2).

Ancak DSÖ'nün tüberküloz konusunda önerdiği hastalık odaklı nokta programa rağmen; bugün itibarıyla çok ilaca dirençli tüberkülozda tedavi başarısı %48, tedavi terki %28, ölüm %15, başarısızlık %10'dur (3, 4). Yani çok ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde ulaşılan başarı, tüberküloza yönelik bir tedavinin uygulanmamasıyla ulaşılacak “başarı”ya yakındır. Daha önemlisi DSÖ öncülüğünde dünyada uygulamaya konulan hastalık odaklı nokta program, kendisinin belirlediği 2015 ve 2050 yılı hedeflere de ulaşamayacaktır. Hiç kuşkusuz var olan bu kötü tablonun düzeltilmesi, bugüne kadar olduğu gibi hastalık odaklı nokta programların ve teknik bileşenlerin hayata geçirilmesi ile değil, ancak bir bütün olarak sağlık sisteminin yeterli düzeye getirilmesi, hastalığı var eden sosyal belirleyicilerin dikkate alınması ve yoksul ve kırılgan grupların ihtiyaçlarının karşılanması ile mümkündür (3).

Ancak DSÖ ısrarla bu gerçeklerin aksine tüberküloz sorununu çoğu kez sosyokültürel ve sosyoekonomik bağlamından kopararak medikalize etmekte, hastalık özelinde şekillendirilen dikey örgütlenme modeli nedeniyle genel sağlık hizmetlerini çoğu zaman gözardı etmekte, hastalığa karşı bir mücadele stratejisi olarak kamu-özel sektör birlikteliğinin önemine çokça vurgu yapmakta, küresel düzeyde gerek medikal gerekse medikal dışı şirketler ve vakıfların katılımıyla tüberküloza karşı küresel fon oluşumları şekillendirmekte ve bu etkilerin bir sonucu olarak da tüberküloz sorununun yeni ve pahalı ilaçlar, aşılar ve dirençli olguları hızlı biçimde tanı koyabilecek yeni teknolojik gelişmelerle çözüleceğini iddia etmektedir.

Oysa tüberkülozun sosyal ve ekonomik faktörlere bağlı bir yoksulluk hastalığı olduğu ve 1991 Sovyetler Birliği deneyiminde gözlemlendiği gibi politik, ekonomik bozulmalardan aşırı biçimde etkilendiği hiçbir zaman unutulmamalıdır (4). Bu bağlamda tarihsel süreçte tüberküloz insidansında gözlenen düşüşlerin nedeninin biyomedikal müdahalelerin ötesinde, ekonomik gelişme sonucunda yaşam koşullarının iyileşmesi, beslenme ve sağlıklı barınmaya bağlı olduğu fark edilmelidir (4). Benzer biçimde İkinci Dünya Savaşı sonrası dönemde Batı Avrupa'da gözlenen hızlı insidans düşüşüne, kemoterapi ile birlikte yurttaşların tümünün sosyal güvenceye kavuşması, sosyal koruma uygulamalarının yaygınlaşması, toplumun genelinin nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşması ve istikrarlı ekonomik büyümenin varlığıyla ulaşıldığı dikkate alınmalıdır (4). Bu bağlamda gayri safi yurtiçi hasılanın ikiye katlanmasının tüberküloz insidansında %38,5 düşüşle ilişkili olduğu hatırlanmalı ve tüberküloz konusunda yoksulluğu ve diğer sosyal bileşenleri göz önüne almayan, sorunu sadece biyomedikal perspektife indirgeyen hiçbir stratejinin başarıya ulaşmasının mümkün olmadığı kabul edilmelidir (5).

Kaynakça

- 1.Elbek O. Ethical issues in tuberculosis control. Turk Thorac J 2015; 16 (2): 73-85.
- 2.WHO. Guidance on ethics of tuberculosis prevention care and control. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500531_eng.pdf Accessed January 4, 2014.
- 3.Chiang CY, Van Weezenbeek C, Mori T, Enarson DA. Challenges to the global control of tuberculosis. Respiratory 2013; 18 (4): 596-604.
- 4.Glaziov P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34 (01): 3-16.
- 5.Janssens JP, Rieder HL. An ecological analysis of incidence of tuberculosis and per capita gross domestic product. Eur Respir J 2008; 32 (5): 1415-1416.

Not: 1 numaralı referans kaynağı konuyu tüm detayları ile tartışmaktadır. Konu ile ilgili ileri okuma yapmak isteyenler için söz konusu makalenin okunması önerilir.



RIBERA. "SAKALLI KADIN" (1631)

RESSAMLARIN GÖZÜYLE HASTALIKLAR

BAKMAK VE GÖRMEK

ASLI ÇAKAR

1 NISAN 2016 CUMA

SAAT 17:00

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARI

ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA: İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA AMPİRİK TEDAVİDE NEREDEYİZ?

Pınar Çıragil

Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, ADANA

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) toplumda, tüm yaş gruplarında ve gerek hastane ortamında, gerekse hastane dışında hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyon hastalıklarından biridir. İYE'nu nedeniyle dünyada her yıl 1 milyonu acil servislerde olmak üzere, 8 milyon kişi muayene olmakta ve 100.000 kişi hastaneye yatarak tedavi olmaktadır. İYE'ları en sık kadınlarda gözlenmekte ve %33 oranında antibiyotik tedavisi gerektirmektedir. Dünyada toplum kaynaklı İYE'ları yıllık 1,6 milyar dolar gibi oldukça ciddi bir mali yük getirmesinin yanında bakteriyel dirence de neden olmaktadır (1).

İYE etkenleri arasında sıklıkla gram negatif çomaklar, özellikle de %70-80 sıklıkla *Escherichia coli* (*E.coli*) ilk sırada yer almaktadır. Diğer İYE etkenleri ise *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, enterokoklar, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus saprophyticus*'tur (2).

İnsan ve hayvanlarda bağırsak florasının elemanları olan enterokoklar hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biridir. Üriner sistem, enterokok enfeksiyonlarının en sık etkilendiği bölgedir, ve enfeksiyonlar sıklıkla üriner kateterizasyon ve girişimle ilgilidir. Bu enfeksiyonlar asemptomatik, komplike olmayan sistit, veya pyelonefritle birlikte olan sistit şeklinde olabilir (3).

Anatomik olarak İYE'ları; mesaneye lokalize olduğunda sistit, renal tutulum olduğunda pyelonefrit olarak sınıflandırılarak, komplike olan ve olmayan şeklinde alt gruplara ayrılmaktadır. Hem komplike olan, hem de komplike olmayan İYE'ları tedavisinde iki ana hedef vardır:

1-Tedaviye hızlı ve etkin yanıt almak ve tedavi olan hastada rekürrensi önlemek

2-Antimikrobiyal kemoterapiye direnç gelişimini önlemek

Poliklinik hastalarında komplike olmayan İYE'ları antibiyotik kullanımının en sık ve etkenin %75-95 sıklıkta *E.coli* olduğu enfeksiyonlardır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 klavuzlarında komplike olmayan İYE'larında nitrofurantion, trimetoprim-sülfametoksazol ve fosfomisin ilk kullanılacak ajanlar olarak belirtilmiştir. Oldukça etkin seçenekler olan kinolonlar; siprofloksasin ve levofloksasin aşırı kullanımı sonucu kolonizasyon ve çoklu ilaç direncine neden olabileceklerinden ikinci sırada yer almaktadır. Amoksisilin klavulonat ve sefdinir ise yan etkileri nedeniyle üçüncü sırada yer almaları düşünülmüştür.

Komplike İYE'ları ise aşırı antibiyotik kullanımının bir komplikasyonudur. Önceki idrar kültür sonuçları ampirik tedaviyi yönlendirmede yardımcı olacaktır, ancak ampirik nitrofurantoin ve trimetoprim-sülfametoksazol kullanımı dirence neden olabileceğinden kontrendikedir. Bu durumda ampirik tedavide ilk seçenek siprofloksasin ve levofloksasin; kültür sonuçlarına göre beta laktamlar, nitrofurantoin ve trimetoprim-sülfametoksazol olarak düzenlenebilir. Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda seftriakson ve piperasilin tazobaktam önerilirken, penisilin allerjisi olanlarda aztreonam kullanılabilir.

Komplike olmayan pyelonefrit olgularında siprofloksasin, direnci %10'un altında olan toplumlarda ilk seçenektir. Direncin %10'un üzerinde olduğu toplumlarda ve oral tedaviyi tolere edemeyen olgularda, seftriakson veya bir aminoglikozid ve trimetoprim-sülfametoksazol tedaviye eklenir.

Komplike pyelonefrit olgularında ise ampirik tedavide gram negatif mikroorganizmalar için seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, aztreonam, meropenem ve imipenem tedavi seçenekleri arasındadır. Enterokok enfeksiyonları amoksisilin ve intravenöz ampisilin ile tedavi olabilir ancak vankomisin dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarında daptomisin düşünülmelidir (1,4).

Bir antibiyotiğe direncin %20'den fazla olduğu durumlarda o antibiyotik ampirik olarak kullanılmamalıdır. Bu nedenle ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde bölgelere hatta merkezlere

göre direnç oranlarının bilinmesi gereklidir. Böylelikle direnç oranları düşük, hasta uyumunun yüksek, maliyet-etkin tedavi sağlanabilir ve çoklu ilaç direnci önenebilir.

ADSİ çalışma grubunun "İdrar Örneklerinden İzole Edilen *E.coli* ve Enterokok Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının İzlenmesi" çalışması kapsamında Haziran-Aralık 2015 tarihleri arasında 18 merkezden gönderilen veriler değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan merkezler bölgelere göre gruplandırılmış, antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir. Verilerin analizleri SPSS v.22 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya katılan merkezlerden gelen toplam 2415 örnekten izole edilen *E.coli* ve 1919 örnekten izole edilen enterokok izolatının antibiyotik duyarlılıkları irdelenmiştir. *E.coli* izolatlarının 1816'sı (%75,2) kadın hastalardan, 599'u (%24,8) erkek hastalardan izole edilirken, enterokok kökenlerinde bu oranlar sırasıyla %53,9 ve %46,1 olarak değişmektedir.

E.coli kökenlerinin %53,8'i polikliniklerden, %40,5'i servislerden ve %5,7'si yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) izole edilmiştir. Enterokok kökenlerinin dağılımları ise (n:1919) %48,7, %40,2 ve %11 olarak sıralanmaktadır. *E.coli* ve enterokok kökenlerinin izole edildikleri yerlere göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Antibiyotik duyarlılıklarını merkezlerin %45,5'i disk difüzyon, %54,5'i ise otomatize sistemleri kullanarak çalışmışlardır. Kökenlerin izole edildikleri yerlere göre antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir.

E.coli kökenlerinde en etkin antibiyotiklerin ertapenem (%97,9), fosfomisin (%97), amikasin (%94,9) ve nitrofurantoin (%91,4) olduğu görülmektedir (Tablo 4). Bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber, *E.coli* kökenlerinin %37,4'ünde GSBL pozitifliği saptanırken, karbapenem direnci %2,1 oranındadır. Ampirik tedavi seçenekleri arasında bulunan fosfamisin GSBL pozitif kökenlerde dahi duyarlılığının %96 gibi yüksek bir oranda bulunması ampirik tedavi açısından önemlidir. YBÜ'lerinden izole edilen kökenlerde GSBL pozitifliği %47,3 oranı ile servis ve poliklinik kökenlerinden daha yüksektir. Enterokok kökenleri incelendiğinde ampirik tedavide kullanılan nitrofurantoin duyarlılığı %80,4 iken, duyarlılığı %22,3 olan trimetoprim sülfametoksazol en az etkin antibiyotiktir (Tablo5).

GSBL pozitif kökenler bölgelere göre Akdeniz bölgesinde %50,5 iken, karbapenem direnci en yüksek Güneydoğu Anadolu Bölgesinde (%4,5) gözlenmektedir. Akdeniz bölgesinde en yüksek olmak üzere (%9), vankomisine dirençli enterokok (VRE) oranı %4,8 olarak gözlenmektedir (Tablo 6). VRE izolatlarının tür dağılımları incelendiğinde; *Enterococcus faecium* %84,6, *Enterococcus faecalis* %13,2, *Enterococcus spp.* %2,2 oranlarında bulunmuştur.

Veriler, ülkemizin farklı merkezlerinde antibiyotik dirençlerinin çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Merkezlerin, İYE'lerinde ampirik tedavide kullanılan antibiyotik dirençlerinin bilinmesi, hızla gelişen antibiyotik direncinin önlenmesi ve ulusal verilerin oluşumuna katkıda bulunmakla birlikte, ampirik tedaviyi yönlendirmede klinisyenlere yol göstermesi açısından da önemlidir.

Kaynakça

1. Kumar S., Dave A., Wolf B., Lerma E.V. Urinary Tract Infections. Disease-a-Month, 61, 2015,45-5.
2. A.W. Topçu, G. Söyletir, M. Doğanay. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2008. Cilt 1,1487-1488.
3. D.Us, A.Başustaoğlu. Tıbbi Mikrobiyoloji, 7. baskı, Pelikan Yayınevi 2015, 205-208.
4. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment Of Bacterial Urinary Tract Infections: Presence And Future. European Urology. 49,2015, 235-244.

Tablo 1. *E.coli* ve enterokok kökenlerinin izole edildikleri yere göre dağılımları

YERİ	<i>E.coli</i> sayı(%)	Enterokok Türleri sayı(%)
Poliklinik	1300 (%53,8)	935 (%48,7)
Sevis	977 (%40,5)	772 (%40,2)
YBÜ*	138 (%5,7)	212 (%11)

*Yoğun bakım üniteleri

Tablo 2. *E.coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Poliklinik	Servis	YBÜ
Ampisilin	%33.4	%21.3	%23.2
Amoksisilin klavulonat	%57.2	%40.3	%45.7
Sefuroksim	%60.7	%47.6	%34.8
Sefotaksim	%72.2	%57.6	%59.3
Seftazidim	%70.6	%58.5	%58.5
Ertapenem	%98.9	%96.6	%97.6
Norfloksasin	%68.5	%51.3	%50.9
Trimetoprim sülfametoksazol	%54.7	%45.9	%48.6
Nitrofurantoin	%92.7	%89.7	%91.6
Gentamisin	%81.4	%72.7	%69.2
Amikasin	%96	%93.4	%96.1
Fosfomisin	%98.4	%95.3	%97.8
GSBL	%30.3	%45.2	%47.3

Tablo 3. Enterokok kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Poliklinik	Servis	YBÜ
Ampisilin/Amoksisilin	%84.1	%51.7	%52.4
Norfloksasin	%66.7	%38.2	%30.2
Trimetoprim sülfametoksazol	%26.6	%15	%28.2
Nitrofurantoin	%89.3	%72.1	%69.6

VRE

%1.9

%7.2

%9.3

Tablo 4. *E.coli* kökenlerinin GSBL üretimine göre antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Tüm Kökenler	GSBL (+)**	GSBL(-)***
Ampisilin	%28		
Amoksisilin/klavulonat	%49.7		
Sefuroksim	%54.1		
Sefotaksim	%65.4		
Seftazidim	%64.9		
Ertapenem	%97.9		
Norfloksasin*	%60.5	%37.4	%72.1
Trimetoprim/sülfametoksazol*	%50.8	%31.7	%61.7
Nitrofurantoin*	%91.4	%87.9	%93.5
Gentamisin	%77.2		
Amikasin	%94.9		
Fosfomisin*	%97	%96	%97.6

*Oral kullanılabilen ampirik antibiyotikler

**GSBL üreten kökenler

***GSBL üretimi olmayan kökenler

Tablo 5. Enterokok kökenlerinin ve VRE kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOTİK	Tüm Kökenler	VRE (+)**	VRE(-)***
Ampisilin	%67.9		
Norfloksasin*	%52.2	%11.4	%53.6
Nitrofurantoin*	%80.4	%17	%82.7
Trimetoprim/sülfametoksazol*	%22.3	%25.6	%22.4

*Oral kullanılabilen ampirik antibiyotikler

**VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar

***Vankomisin duyarlı enterokoklar

Tablo 6. Bölgelere göre GSBL (+) kökenler ve VRE dağılımları

BÖLGELER	GSBL (+)	VRE
Ege Bölgesi	%27.6	%1.9
Marmara Bölgesi	%33	%8
İç Anadolu Bölgesi	%35.8	%2.9
Akdeniz Bölgesi	%50.5	%9
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	%47.7	%7.1
Karadeniz Bölgesi	%38	%1.9

İDRAR ÖRNEKLERİNİN DEĞERLENDİRİMESİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER VE KISITLI BİLDİRİM

Fusun Can

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Üriner enfeksiyonlar erişkinlerde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır ve en sık antibiyotik kullanım endikasyonları arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü global süveyans raporunda üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere artan direnç oranlarına dikkat çekilmektedir.

Üriner enfeksiyonların tanısında kullanılan konvansiyonel idrar kültürü, bakteri izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlaması nedeniyle önemlidir. Ancak idrar kültürlerinin yorumlanmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Bunun yanı sıra idrar kültüründe saptanan bakteriünün klinik anlamı bazı vakalarda tartışmalıdır. Antibiyotik duyarlılık testleri tedaviyi yönlendiren en önemli laboratuvar parametreleridir. Kısıtlı bildirim yoluyla duyarlılık testleri sonuçları ile klinik bağlantısı kurulur ve dar spektrumlu antibiyotik seçeneği ile dirençli kökenlerin seçilmesi önlenir.

Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi ve antibiyotik yönetimi konusunda çalışmalar son yıllarda artmıştır. Hastaların yönetiminde bilişim teknolojilerinden yararlanan uygulamaların daha yaygın kullanılması ile antibiyotik yönetimde başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Antibiyotik yönetimde mikrobiyoloji laboratuvarının önemli bir katkısı da hızlı tanı testleridir. MALDI-TOF gibi teknolojileri antibiyotik yönetimde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu testlerin ve antibiyotik yönetiminin direnç gelişimine etkisini gösteren çalışmalar çok önemlidir.

Bu sunumda olgular eşliğinde idrar kültürleri ve antibiyotik yönetimi tartışılacaktır.

Kaynakça

- 1.Hooton TM.Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012 Mar 15;366(11):1028-37.
- 2.Bauer KA, Perez KK, Forrest GN, Goff DA. Review of rapid diagnostic tests used by antimicrobial stewardship programs.Clin Infect Dis. 2014 Oct 15;59 Suppl 3:S134-45
- 3.Avdic E, Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. Infect Dis Clin North Am. 2014 Jun;28(2):215-35.
- 4.Antibiyogram yorumlama kriterleri ve kısıtlı bildirim kuralları. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. T.C Sağlık Bakanlığı Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi. KLİMUD

DAİMA ÖNEMLİ BİR PATOJEN: *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

ÜLKEMİZDEKİ SEROEPİDEMİYOLOJİK DURUM

D. Bahar Akgün Karapınar, Nezahat Gürler

¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul.

²İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., İstanbul.

Streptococcus pneumoniae ve bu mikroorganizma ile oluşan enfeksiyonlar yüzyılı aşkın bir süreden beri tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. *S.pneumoniae* özellikle çocukluk çağında menenjit, bakteriyemi gibi invazif enfeksiyonların en önemli nedeni olmakla birlikte sinüzit, pnömoni, otitis media gibi hastalıklardan sıklıkla sorumludur. Gelişmekte olan ülkelerde en çok küçük çocuklar ve yaşlılar etkilenmekte ve yılda bir milyon çocuğun pnömokokal hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir. Polisakkarit kapsül en önemli virülans faktörü olup yaklaşık 95 farklı serotipi tanımlanmıştır. Ancak sınırlı sayıda serotipler pnömokok enfeksiyonlarından sorumludur. Pnömokoklar, hasta ve sağlıklı taşıyıcıların solunum salgılarıyla direkt temasla bulaşır. *S.pneumoniae*'nin doğumu takiben 6. ayda nazofarenks mukozasında başlayan kolonizasyonu, 3. yaşta en yüksek düzeye ulaşmaktadır ve asemptomatik olarak erişkin döneme kadar sürebilmektedir. Kalabalık yaşam alanları olan okullar, çocuk yuvaları, hastaneler, askeri kışlalar ve sigara içme alışkanlığı gibi sosyo-ekonomik koşullar kolonizasyon riskini arttırmaktadır. Taşıyıcılık oranı özellikle kış aylarında artış göstermektedir. Pnömokok taşıyıcılık oranları çocuklarda daha yüksektir; gelişmiş ülkelerde bu oranlar çocuklarda % 20-50, erişkinlerde % 5-20 iken gelişmekte olan ülkelerde sırasıyla % 90 ve % 45 civarındadır.

Ülkemizdeki taşıyıcılık oranları % 1,2- 37,2 arasında değişmektedir. Pnömokokların antimikrobiklere hızla artan direnci de diğer önemli bir sorundur (1.2.3.4.5).

Serotip dağılımında yaş, sosyo-ekonomik durum, coğrafya, zaman ve enfeksiyon bölgesi önemli belirleyici faktörlerdir. Farklı yaş gruplarında predominant serotipler de farklıdır. İnvazif hastalıklarda çocuklarda çoğunlukla serotip 6A, 14, 19F, 23F, 4, 6B, 9V, 12F, 18C, 19A; erişkinlerde ise daha çok serotip 3, 19F, 6A görülmektedir(5.6.7). Dünyada çocuk yaş grubundaki invazif hastalıkların % 20-25'ine neden olan serogrup 14'ün ayrı bir önemi vardır(5.7.8).

Enfeksiyonlarda en sık rastlanan 23 serotip (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), polisakkarit pnömokok aşısı içeriğinde bulunmaktadır ve 1983 yılından itibaren dünyada kullanılmaktadır. İki yaş altı çocuklar ile bağışıklığı baskılanmış kişiler, polisakkarit aşısı karşı yeterli immün yanıt veremedikleri için koruyucu olamayan bu aşılardan yerine geliştirilen ve ABD'de 2000 yılında lisans alan ve ülkemizde de 2008 yılından itibaren rutin aşılama programına giren 7 serotip (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) içeren konjuge aşısı (PCV7) bulunmaktadır(9,10,11). Bu aşısı kullanımından sonra dünyada aşısı içeriğinde bulunmaya serotiplerin (özellikle de serotip 19A) etken olduğu enfeksiyonlarda artış dikkat çekmeye başlamıştır(12). 2009 yılında PCV10 (PCV7 aşısına ek olarak serotip 1, 5, 7F içermekte) aşısı piyasaya sürülmüş ve 2010 yılında 13 serotip içeren yeni bir konjuge aşısı PCV13 ABD'de lisans almıştır. Bu aşıda PCV7'ye ek olarak serotip 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A bulunmaktadır(11,13). Aşılanma ile nazofarenks kolonizasyonunun, invazif hastalık gelişiminin ve hatta aşısı içindeki serotiplerde görülen antibiyotik direnç oranlarının azaldığı bildirilmektedir(1,6).

Pnömokok seroepidemiolojisinin bilinmesi; ulusal ve yerel hastalık eğilimlerinin tanımlanması, coğrafik ve zamansal serotip dağılım değişikliklerin tespiti, aşının hastalıklara etkisinin moniterizasyonu, yeni aşısı geliştirilme bilgileri açısından çok önemlidir. Ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan serogrup/serotiplendirme çalışmalarında en sık izole edilen serogrup ve serotipler Tablo.1'de, taşıyıcılık çalışmaları ise Tablo.2'de belirtilmiştir.

Tablo.1 Türkiye’de *Streptococcus pneumoniae* suşlarında serorup/serotip dağılımı

Yazarlar ^(kaynak)	Yıl	Şehir	Yaş Grubu	<i>S.pneumoniae</i> serogrup/serotipleri
Çavuşoğlu ve ark. ⁽¹⁴⁾	1997	İzmir	-	6, 19, 14
Kocagöz ve ark. ⁽¹⁵⁾	1997	Ankara	Erişkin	6, 1, 19, 11, 9
Kanra ve ark. ^(1.5.7)	1998	Ankara	Çocuk	19, 6, 16, 9, 23
Kanra ve ark. ⁽¹⁶⁾	1998	Ankara	Çocuk	6A, 14, 19F, 23F
Şener ve ark. ⁽¹⁷⁾	1998	Ankara	Çocuk	23, 19, 14
Kocagöz ve ark. ⁽¹⁾	2000	4 Şehir	-	19, 23
Eşel ve ark. ⁽¹⁸⁾	2001	Kayseri	-	19, 1, 6, 23, 3, 14, 1
Eşel ve ark. ⁽¹⁹⁾	2002	Kayseri	Çocuk+Erişkin	19, 1, 6, 23, 3, 15, 14, 7
Gülay ve ark. ⁽¹⁾	2002	Ankara, İzmir	-	23F, 9V, 14, 19F, 23, 15B
Yenişehirli ve ark. ⁽²⁰⁾	2003	Ankara	Çocuk+Erişkin	19, 23, 9, 6, 14, 15, 1, 20
Biçmen ve ark. ⁽¹⁾	2003	Ankara, İzmir	-	23, 14, 9V
Pınar ve ark. ⁽²¹⁾	2004	Ankara	Çocuk+Erişkin	23B, 19A, 19F, 14, 9V, 6A
Gürol ve ark. ⁽²²⁾	2004	İstanbul	Çocuk+Erişkin	19F, 6B, 4, 14, 16F
Özalp ve ark. ⁽³²⁾	2004	Ankara	Çocuk	19, 23, 6, 9, 15
Bayraktar ve ark. ⁽²⁴⁾	2005	Malatya	-	19, 23, 18
Altun ve ark. ⁽²⁵⁾	2006	Ankara	-	1, 6, 9, 14, 19, 23
Yalçın ve ark. ⁽²⁶⁾	2006	İstanbul	Çocuk	23, 19, 6, 9, 1, 14, 18, 4
Fırat ve ark. ⁽²⁷⁾	2006	3 Şehir	Çocuk+Erişkin	23, 19, 14
Perçin ve ark. ⁽²⁸⁾	2010	Kayseri	Çocuk+Erişkin	1, 19, 3, 18, 6, 14, 7
Telli ve ark. ⁽²⁹⁾	2011	Aydın	-	19 (35 suşun % 45’i)
Ceyhan ve ark. ⁽³⁰⁾	2011	15 Hastane	Çocuk	19F, 6B, 4, 14, 19A, 3, 23F,1
Altınkanat Gelmez ve ark. ⁽³¹⁾	2013	İstanbul	Çocuk	19F, 23F,6
Ceyhan ve ark. ⁽³²⁾	2013	13 Hastane/7 bölge	Çocuk	1.5.3.8,19F
Gürler ve ark. ⁽³³⁾	2014	İstanbul	Erişkin	3, 19F, 8, 14, 23F, 6A, 19A
Toprak ve ark. ⁽³⁴⁾	2014	23 Şehir	Çocuk	1, 19F, 6A/6B, 23F, 5, 14, 18, 19A
Akgün Karapınar ⁽³⁵⁾	2015	İstanbul	Çocuk+Erişkin	19, 23, 3, 14, 9, 6
Uludağ Altın ve ark. ⁽³⁶⁾	2015	Ankara	Çocuk+Erişkin	3, 5, 6, 8, 9, 23
Güldemir ve ark. ⁽³⁷⁾	2015	17 Şehir	Çocuk+Erişkin	19F, 23F, 1, 14, 7F (PHULSA)
Ceyhan ve ark. ⁽¹¹⁾	2016	22 Hastane/7 bölge	Çocuk	19F, 6B, 14, 3

Tablo.2 Türkiye’de yapılan *Streptococcus pneumoniae* taşıyıcılık çalışmalarında serorup/serotip dağılımı

Yazarlar ^(kaynak)	Yıl	Şehir	Yaş Grubu	<i>S.pneumoniae</i> serogrup/serotipleri
Şener ve ark. ⁽³⁸⁾	1998	Ankara	Çocuk	6, 19, 9, 23, 3, 14
İlki ve ark. ⁽³⁹⁾	2004	İstanbul	Çocuk	19F, 6B, 3, 23F
Aslan ve ark. ⁽⁴⁰⁾	2007	Mersin	Çocuk	6, 19, 1, 23, 20, 17
Özdemir ve ark. ⁽⁴¹⁾	2008	Ankara	Çocuk	11, 23, 19F, 22, 9, 19, 23B
Çekmez ve ark. ⁽⁴²⁾	2009	İstanbul	Çocuk	9, 19, 23, 6, 10, 18
Ercan ve ark. ⁽⁴³⁾	2011	İstanbul	Çocuk	

2009-2015 yıllarında menenjit, neonatal sepsis, bakteriyemi ve pnömonisi olan 6 hastadan sırasıyla serogrup/serotip 20, 7F, 35F, 33D, 12B ve 1 izole edilmiştir^(44, 45, 46, 47, 48).

Kaynakça

1. Berkiten R. Türkiye’de *Streptococcus pneumoniae*: antibiyotiklere direnç, eritromisin direnç fenotipleri ve serotip dağılımı. ANKEM Derg 2006; 20(2): 114-124.
2. Bogaert D, Groot de R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004; 4: 144-154.
3. Adegbola, R. A., Deantonio, R., Hill, P. C., Roca, A., Usuf, E., Hoet, B., et al. (2014). Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 9:e103293. doi: 10.1371/journal.pone.0103293.
4. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases kitabında. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed), 7. basım, Philadelphia, PA: Elsevier, 2010: 2623-2642.
5. Gürler N. Türkiye ve dünya’da pnömokok ve meningokok epidemiyolojisi. J Pediatr Inf 2011; 5(Suppl 1): 15-25.
6. Kumar KLR, Ashok V, Ganaie F, Ramesh AC. Nasopharyngeal carriage, antibiogram & serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* among healthy under five children. Indian J Med Res 2014; 140: 216-220.
7. Gürler N. Ülkemizde saptanan pnömokok tipleri ve direnç. J Pediatr Inf 2007;1(Suppl.1):S46-51.
8. Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. Vaccine 2007; 25(13): 2406-2412.
9. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. J Med Microbiol 2002; 51(2): 98-104.
10. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization recommendations of the advisory committee on immunization practices: ACIP, MMWR 2006; 55(15):1-47.
11. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N ve ark. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008–2014, Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016; 12(2): 308-313.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Antimicrobial-Resistant Serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* -Massachusetts, 2001–2006. MMWR 2007; 56: 1077-1080.
13. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. Centers for Disease Control and Prevention Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed, Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
14. Çavuşoğlu Ç, Hoşgör M, Tünger A, Özinel MA. *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığının araştırılması. Mikrobiyol Bul 1997; 31: 113-118.
15. Kocagöz S, Gür D, Ünal S. Erişkin yaş hasta grubundan izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnci ve serotip dağılımı, ANKEM Derg 1997; 11(2): 96.

16. Kanra G, Erdem G, Ceyhan M, Klugman KP, Vasas A. Serotypes and antibacterial susceptibility of pneumococci isolated from children with infections in Ankara in relation to proposed pneumococcal vaccine coverage. *Acta Paediatr J* 1998; 40(5): 437-440.
17. Şener B, GünelalpA. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(3): 381-384.
18. Eşel D, Sümerkan B, Kocagöz S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(10): 548-552.
19. Eşel D, Sümerkan B. Kayseri yöresinde en fazla invaziv hastalık etkeni olan pnömokok 15 serogrupları. *Flora* 2002; 71(1): 53-56.
20. Yenişehrli G, Şener B. Hacettepe Tıp Fakültesi hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37(1): 1-11.
21. Pınar A, Köseoglu O, Yenişehrli G, Şener S. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a University hospital in Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8): 718-723.
22. Gürol Y, Berkiten R, Georgopoulos A. Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının serotiplendirilmesi. *ANKEM Derg* 2004; 18(4): 213-215.
23. Özalp M, Kanra G, Gür D. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in a children.s hospital in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004; 46: 329-332.
24. Bayraktar MR, Fırat M, Ersoy Y, Durmaz B. Kan kültürlerinden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılığı ve serogrup tayini. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 1): 39.
25. Altun B, Gür D, Kocagöz S, Hasçelik G, Ünal S. Molecular epidemiology of penicilin resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in Turkey: a multicenter study. *Annals Microbiol* 2006; 56(3): 185-190.
26. Yalçın I, Gürler N, Alhan E ve ark. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* diseases isolates from children in Turkey, 2001-2004. *J Pediat Eur* 2006; 165(9): 654-657.
27. Fırat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Çaylan R, Durmaz R. Meninjitli hastalardan izole edilen pnömokokların serotip dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(3): 169-177.
28. Percin D, Altıntop YA, Sumerkan B. Ten-year surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in central Turkey prior to the introduction of a conjugate vaccine. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(9): 560-565.
29. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Evaluation of resistance mechanisms and serotype and genotype distributions of macrolide-resistant strains in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* [corrected] in Aydın, Turkey. *J Infect Chemother* 2011; 17(5): 658-64.
30. Ceyhan M, Gurler N, Yaman A ve ark. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with invasive pneumococcal disease in Turkey: baseline evaluation of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine nationwide. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18: 1028-1030.
31. Altınkanat Gelmez G, Soysal A, Kuzdan C ve ark. Kronik akciğer hastalığı olan, akut alevlenme ve pnömoni tanısı ile başvuran çocuklarda *Streptococcus pneumoniae* serotip dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(4): 684-692.
32. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N ve ark. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes that cause parapneumonic empyema in Turkey. *Clinical and Vaccine Immunology* 2013; 20: 972-976.
33. Gürler N, Oksuz L. Serotypes and antibacterial susceptibilities of *Streptococcus pneumonia* isolated from adult with invasive and noninvasive infections in İstanbul medicine of faculty. *Pneumonia* 2014; 3(Special issue): 109.
34. Toprak D, Soysal A, Torunoğlu MA ve ark. PCR-based national bacterial meningitis surveillance in Turkey years 2006 to 2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33(10): 1087-1089.
35. Akgün Karapınar DB. Determination of Serotypes and Antibiotic Resistance in *Streptococcus Pneumoniae*. *J Clin Anal Med* 2015; 6(Suppl 4): 443-447.
36. Uludag Altun H, Hascelik G, Gür D, Köseoglu Eser Ö. Invasive pneumococci before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Turkey: antimicrobial susceptibility, serotype distribution, and molecular identification of macrolide resistance, *Journal of Chemotherapy* 2015, 27:2, 74-79.
37. Guldemir D, Acar S, Nar Ogtun S ve ark. High-level genetic diversity among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Turkey. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2015 (Accepted manuscript-published online) DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.062
38. Sener B, Arikan S, Ergin MA, Gunalp A. Rate of carriage, serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children. *Zentrabl Bakteriell* 1998; 288(3): 421-428.
39. İlki A, Akbenlioğlu C, Yağcı A, Söyletir G, Bakır M. Solunum yolu infeksiyonu olan çocuklarda nazofarenksde *Streptococcus pneumonia* kolonizasyon epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bül* 2004; 38(1-2): 1-7.

40. Aslan G, Emekdas G, Bayer M ve ark. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains in the nasopharynx of healthy Turkish children. *Indian J Med Res* 2007; 125: 582-587.
 41. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *Journal of Infection* 2008; 56: 332-339.
 42. Cekmez F, Karademir F, Tanju A ve ark. Pneumococcal serotypes recovered from health children and their possible association with risk factor in Istanbul, Turkey. *Int J Biomed Sci* 2009; 5(2): 101-104.
 43. Ercan TE, Severge B, Topkaya A, Ercan RG, Altinkaya N. Effect of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in Turkish children. *Pediatrics International* 2011; 53: 224-230.
 44. Can E, Keser M, Hatipoğlu N ve ark. *Streptococcus pneumoniae* serotip 20 menenjitisi vakası. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 187-189.
 45. Alan S, Yıldız D, Erdeve Ö ve ark. *Streptococcus pneumoniae* serotip 7F'ye bağlı erken neonatal sepsis olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(1): 158-163.
 46. Kara SS, Polat M, Tapısız A ve ark. A pediatric case of pneumococcal meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* serotype 35F. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(2): 346-350.
 47. Kaman A, Aydın-Teke T, Öz FN ve ark. A pediatric case of acute meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* serotype. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2015; 57: 304-307.
- Kanık Yüksek S, Gülhan B, Tezer H ve ark. Aşısız iki çocuk olguda invazif pnömokokal hastalık: plevral ampiyem ve bakteriyemi. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(3): 446-453.

DAİMA ÖNEMLİ BİR PATOJEN: *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Tedavi Yaklaşımları (Menenjit ve Menenjit dışı)

A. Atahan Çağatay

İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Pnömonokok enfeksiyonlarının sıklığı toplumdan topluma, coğrafik bölgelere, mevsimden mevsime değişkenlik göstermekle beraber bu enfeksiyonlar farklı yaşlarda görülebilen ağır enfeksiyonlardır. Aşı uygulamaları ile sıklığı, morbidite ve mortalite hızları azaltılmaya çalışılan pnömokok enfeksiyonları tedavisinde karşılaşılan güçlükler nedeniyle her dönem önemli ilgi odağı olmaya devam etmektedirler. Bu patojene ait enfeksiyonların tedavisi diğer enfeksiyonların tedavisinden farklı değildir. Ancak hastalara hızlı bir şekilde tanı koyulmalı ve hastalık etkeni olan patojeni öldürecek ya da inhibe edecek ölçüde uygun doz ve sürelerde antibiyotik kullanılmalıdır. En azından konağın tedavi süresi tamamen iyileşme sağlanana ve şifa elde edilene kadar olmalıdır. Eğer enfeksiyon sırasında kapalı bir odak saptanırsa drenaj sağlanmalıdır. Tüm enfeksiyon hastalarında olduğu gibi tedavide beklenmesi gereken yanıt parametreleri belirlenmelidir. Beklenen yanıtlar alınamazsa yeniden değerlendirme yapmaya hazır olunmalıdır.

Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavi prensipleri kolay görünmesine rağmen uygulanması asla kolay değildir. Birkaç önemli faktör buna örnek verilebilir;

- a- Çoğu pnömokok hastalığı için, tedavi etiyolojik ajan saptanmadan başlanır ve birçoğunda hiç mikrobiyolojik çalışma yoktur;
- b- *S.pneumoniae*'nin etken olduğu bilinse bile antibiyotik duyarlılıkları tedavi başlandığında bilinmemektedir;
- c- Çoğu enfeksiyonda uygun tedavi süreleri bilimsel çalışmalarla kanıtlanmamıştır;
- d- Otitis media (Om) ve sinüzit kliniğinde, *S.pneumoniae*'nin en yaygın karşılaşılan enfeksiyonlarında drenaj genellikle yapılamamaktadır;
- e- Birçok klinisyen hastalığın doğal seyrini net olarak bilmez veya tedavi başladıktan sonra yanıt olarak neleri beklemesi gerektiğini bilememektedir.

Pnömonokok suşları ile devam eden tartışmalardan biri de enfeksiyon tablosunun meninks dışı bir bölgede gelişmesi durumunda beta-laktamlara dirençli pnömokok suşları ile gelişen enfeksiyonların tedavisinin prognozu nasıl etkilendiğinin net olarak bilinmemesidir.

Pnömonokok Enfeksiyonlarında Empirik ve Hedefe Yönelik Tedavi

Eşlik eden menenjit sıklıkla hastanın başvurusunda kesin olarak dışlanabilemediği için ve tedavinin ilk 72 saat içinde mortalitesi de yüksek olduğu için tedavi acil ve yüksek doz olarak başlanmalıdır. Beta-laktam alerjisi olan hastalarda florokinolonlar rasyonel alternatif ilaçlar olabilmelerine rağmen tip-I (IgE ile ilişkili, anafilaktik) alerjisi yoksa seftriakson (4gr/gün) ve/veya vankomisin (15-20 mg/kg tid veya bid) olarak önerilir. Antibiyogram sonuçlandıktan sonra izolat duyarlı ise (menenjitli hastalar için penisilin MİK düzeyi ≤ 0.06 mcg/mL, menenjit dışı hastalar için penisilin MİK düzeyi ≤ 2 mcg/mL) tedavisi penisilin olarak devam etmek doğru olacaktır. Kombinasyon tedavileri ise 3-4 günü geçmemelidir; antibiyogramı sonuçlanmış hastalarda monoterapi ile tedavi yapılabilir; seftriakson (4gr/gün) veya vankomisin (15-20 mg/kg, tid-bid) kullanılabilir.

Otitis Media

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) "Otitis Media" çalışma grubu Om tedavisi için amoksisilin (30 mg/kg tid) önermektedir. Pnömonokoklar bu enfeksiyonun en sık etkenidir ve aynı zamanda en yüksek morbidite hızına sahip olan etkindir. Penisiline duyarlı veya orta duyarlı pnömokoklar olası olarak önerilen bu tedaviye (amoksisilin) diğer tedavi seçeneklerinden daha iyi yanıt vermektedir. Dirençli pnömokok enfeksiyonlarında hiçbir oral tedavi daha etkili bulunmamıştır. Amerikan Pediatri

Akademisi 2 yaşın üzerindeki çocuklarda, hastaların ateş ve şiddetli ağrı gelişene kadar sadece semptomatik tedavi altında gözlenmelerini önermişlerdir. Bu öneriler erişkinler için de geçerlidir. Tek başına amoksisilin kullanımı başarılı olmazsa amoksisilin/klavulanat ve sefdinir kullanılabilir, daha komplike hale gelmiş olgularda ise bir florokinolon (erişkinlerde) veya seftriakson ek seçenekler olarak düşünülebilir. Timpanik membran perforasyonu veya diğer Om 'ye bağlı komplikasyonlarının olmadığı durumlarda tedavinin 5 günden fazla verilmesi gerekmez.

Sinüzit

Akut bakteriyel rinosinüzit etkeni ve patogenezinin Om ile kıyaslanabilir olmasından dolayı aynı uygulanabilir tedaviler geçerlidir. Tedavi kılavuzları büyük ölçüde ampiriktir ve ampirik tedaviler önceden hazırlanmış taslaklarda geçtiği şekilde antibiyotik duyarlık paternleri temel alınarak yapılmalıdır. İlk tedavi seçeneği amoksisilin olmalıdır ve olguların %80-90'ında yarar sağlayabilir. Bununla beraber ağır infeksiyonlarda, immünokompromize konaklarda, ileri yaşlarda ve penisiline duyarlı olmayan pnömokok sıklığının yüksek olduğu durumlarda (>%10) amoksisilin/klavulanat 180 mg/kg/gün dozda günde 2-3 doza bölünerek (maksimum dozun 4 gr/gün'ı geçmemesi koşuluyla) verilebilir. Kinolonlar erişkinlerde kullanılabilirken çocuklarda onay almamıştır. Ardışık tedavide seftriakson ile başarı sağlanamamış ise bir KBB uzmanının hastayı görmesi sağlanmalıdır.

Pnömoni

Ayaktan Tedavi

Ayaktan hastalarda genellikle etkeni saptamaya yönelik çalışmalar pek yeterli değildir. Tedaviye yanıt genellikle seçilmiş ilaçtan bağımsız olarak eşit derecede başarılıdır; penisilinler, beta-laktamaz inhibitörlü veya inhibitörsüz, makrolidler, doksisiklin veya yeni bir florokinolon (siprofloksasine karşılık) önerilebilir.

Yatarak Tedavi

Hastaneye yatırma kararı ya da direkt olarak YBB'ye yatırma kararının önemi üzerinde çok durulmayabilir. Yayınlanan kılavuzlar genellikle kullanılmalıdır. Hastalığın ağırlığına göre hastalar sınıflandırılmalıdır ya da daha az güvenilir olan ama sık olarak tercih edilen CURB-65 (konfüzyon, kan üre azotu, solunum hızı, sistolik kan basıncı) ölçütleri kullanılabilir. Bu ölçütler dikkate alınarak hastanın yatış kararı verilebilir. Bununla beraber, eğer klinisyen kuşku içinde kalırsa klinik karar puanlama sisteminden daha önemlidir, en azından başlangıç tedavisi için erken tedavi kararı verilebilir.

Penisiline duyarlı ya da orta dirençli pnömokokların etken olduğu pnömoniler 1 milyon ünite penisilin (iv, qid), ampisilin 1 gr (iv, qid) veya seftriakson 1 gr (iv, qid) tedavilerine yanıt verir. Nadir de olsa bahsi geçen pnömokoklardan farklı olarak penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu pnömonilerde daha yüksek doz beta-laktam antibiyotik veya vankomisin veya bir florokinolon eklenmesi gerekebilir.

Pnömokok pnömonisi olan ve etkin bir tedavi alan hastalar genellikle 48 saat içinde ateşi düşer ve kendini iyi hisseder. Pnömokok pnömonisinde tedavi süresi belirsizdir. Pnömokoklar etkin bir antibiyotik uygulandıktan 24 saat sonra kültür ile üretmek ya da mikroskopik olarak görebilmek kolay değildir. Antibiyotik çağından önceki dönemlere ait çalışmalardan elde edilen tecrübeler kan kültürü pozitif olsa bile 5-7 günlük tedavinin yeterli olduğunu göstermiştir. Ek yararı olduğunu gösteren bilgilerin eksikliğine rağmen klinisyenlerin çoğu, antibiyotiklere dirençli patojenlerin ortaya çıkması ve Clostridium difficile infeksiyonu gibi komplikasyonların görölme riskine rağmen pnömonileri 10-14 gün süre ile tedavi etmektedirler.

Pnömokok pnömonisi için 3-5 günlük parenteral tedaviyi takiben oral tedavi uygulanması ve hastanın klinik olarak stabil hale gelmesinden (ateşin düşmesi, solunum hızının ≤ 24 , oksijen saturasyonu >90 , sistolik kan basıncı >90 mmHg) sonra 5 günü geçmemek üzere tedavi süresinin uzatılması en doğru yaklaşım olarak kabul edilebilir. Toplum kökenli pnömoniler için klinik olarak stabil olması ortalama 4 gün kadardır. Hastanın klinik stabil olması sağlandıktan sonra yeniden kötüleşme olasılığı %1'den azdır. İki ve üzerinde anormal bulgusu varken hastaneden çıkarılan hastaların yeniden başvurma ve ölme riski %46 gibi yüksek oranda bulunmuştur.

Menenjit

Pnömokok menenjitleri 12-24 milyon ünite/24 saat penisilin ile veya 12 saatte bir 2 gr seftriakson ile tedavi edilmiştir. Dirençli suşların tedavisi sırasında, beta-laktam antibiyotikler ile beyin omurilik sıvısında terapötik düzey olarak sağlanamaz, duyarlılık sonucu bildirilene kadar beta-laktam tedavisinin yanına

vankomisin eklenmesi önerisi bu yüzden kabul görmektedir. Penisilin ve sefalosporinlere karşı alerjisi kanıtlanmış olan hastalarda tip-I alerji, hayatı tehdit eden bir reaksiyon anamnezi yoksa seftriakson veya sefotaksim kullanılmalıdır. Küçük de olsa beta-laktamlara karşı direnç olma riski varsa, sınırlı lokal immün yanıt gelişmesi riski varsa ve bu infeksiyonun tedavisinde erken ve yetersiz tedavisi ile morbidite riski varsa tedaviye (başlangıç tedavisine-seftriakson veya sefotaksim) antibiyotik duyarlılık testi çıkana kadar vankomisin eklenmelidir. Meropenem beta-laktamlar için bir alternatif seçenektir; imipenem konvülziyon riski nedeniyle önerilmez.

Bazı uzman görüşlerine göre, pnömokok menenjit tedavisinde beta-laktam ve/veya vankomisin tedavisine rifampisin eklenmesini önerilir. Hayvan deneylerinde beta-laktam (seftriakson) veya vankomisine rifampisin eklenmesi, antibiyotiklerin BOS'a geçişini azaltan eş zamanlı kortikosteroid kullanımı haricinde sinerjiyi azaltmamıştır. Sadece bir sistematik çalışmada, in vitro rifampisinin beta-laktam antibiyotige eklenmesinin antagonistik bir etkisi veya fark olmadığı gösterilmiştir. Bazı uzman görüşlerine göre steroid 3. kuşak sefalosporin ile birlikte verildiğinde rifampisin verilmesi gerektiğini bildirmelerine rağmen bu pratiği haklı çıkartacak bir bilgi henüz yok. Çocuk ve erişkinlerde henüz yararı net olarak gösterilmemiş olmasına rağmen erişkinlerde yapılan iyi tasarlanmış bir Avrupa çalışmasında pnömokok menenjitinde 4 gün süresince 10 mg deksametazon (qid) verilmesi sonucunda morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Steroidler antibiyotiklerin SSS'ye penetrasyonunu azaltabilir. Eğer verilecekse steroidler antibiyotiklerden önce veya ilk dozu ile birlikte verilmelidir ve 4 günden uzun verilmemelidir.

Kaynakça

- 1.Sexton DJ, Bartlett JG, Thorner AR. Invasive pneumococcal (Streptococcus pneumoniae) infections and Bacteremia. www.uptodate.com(SonGüncelleme:9Kasım2015)
2. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction in high rates of antibiotic nonsusceptible invasive pneumococcal disease in tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 2004;39:641.
3. Musher DM, Sexton DJ, Thorner AR. Resistance of Streptococcus pneumoniae to betalactam Antibiotics. www.uptodate.com (Son Güncelleme: 25 Haziran 2015).
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin InfectDis2004;39:1267.
5. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. Am Fam Physician 2007; 76:1650.
6. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 2005; 40:1288.

OLGULARLA TOPLUM KÖKENLİ ENFEKSİYONLARDA DİRENÇ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Seyhan Ördekçi

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Toplum kökenli enfeksiyon; önemli bir bağışıklık yetmezliği bulunmayan toplum bireylerinde günlük yaşam koşulları sırasında ortaya çıkan enfeksiyon tablosu olarak tanımlanır (1).

Özellikle son yıllarda toplumdan edinilmiş enfeksiyon etkeni olan *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* gibi bakterilerde direnç sorunu giderek artan bir önem taşımaktadır (2,3).

Artık çok ilaca dirençli mikroorganizmalar yanında, panrezistan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar da görülmektedir (4). Antibiyotik direnç oranının yüksekliği tedavide kullanılabilecek antibiyotik seçeneklerini azaltmaktadır.

Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde, etkenin tespiti ve doğru antibiyotik ile tedavinin sağlanması gereklidir. Antimikrobiyal kullanım politikalarında, mikrobiyoloji laboratuvarının ve kullanılacak antimikrobiyal ajanların etki mekanizmalarını bilen, direnç mekanizmalarını tanımlayan, antimikrobiyal duyarlılık testleri ve sonuçlarını yorumlayan mikrobiyoloji uzmanlarının rolü çok önemlidir.

Son yıllarda antimikrobiyal direncinde giderek artış olması, basit bir enfeksiyon geçirilmesinde bile, iyileşmede süresinde uzama, komplikasyonlarda artma hatta ölüm gibi ciddi sonuçlarıyla tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Direnç artışındaki en önemli neden gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımımızdır.

Belirli bir bakteri türünün tüm üyelerinde genotipik olarak kodlanan ve fenotipik olarak gözlenen ilaç direnci (doğal direnç) ve bir bakterinin doğal olarak dirençli olmadığı bir antibiyotige karşı dirençli hale gelme (kazanılmış direnç) durumunu tespit edebilmek, gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımını engeller.

Toplum kökenli enfeksiyonlar denildiğinde öncelikli olarak, günlük poliklinik hekimliğinde karşılaşılabilen solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, sindirim sistemi enfeksiyonları akla gelmektedir. Pürülan menenjit, sepsis ve bakteriyel endokardit de toplum kökenli akut ateşi olan bir hastada ilk akla gelmesi gereken tanılardır. Bu üç hastalık saatler içinde öldürebilir ve tedavisiz mortalite % 100 dür.

Toplumdan kazanılan üst solunum yolu enfeksiyonları rinit, akut tonsillofarenjit, epiglottit, akut sinüzit, akut otitis ekterna ve akut otitis media iken, alt solunum yolu enfeksiyonları da akut bronşit, kronik bronşit ve akut alevlenmesi, bronşiolit, pnömoni ve genellikle pnömoninin komplikasyonu olan parapnömonik efüzyon, ampiyem ve akciğer apsesidir. Her yaş grubunda çoğu üst solunum yolu enfeksiyonundan virüsler sorumludur. Bakteriler içinde en sık olarak karşımıza çıkan etken A grubu β -hemolitik streptokoklardır (*Streptococcus pyogenes*). Her ne kadar *S.pyogenes*, akut tonsillofarenjite neden olan en sık bakteriyel etkense de, hastaların yalnızca yaklaşık % 15'inde hastalığa yol açmaktadır. Ayrıca *S.pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit, tedavide antibiyoterapi yerinin kesin olduğu en sık karşılaşılan bakteriyel form olduğuna göre polikliniklere başvuran çoğu hastaya gereksiz antibiyotik verildiği anlaşılabilmektedir (5)

Pnömoni, akciğer parankiminde çok çeşitli mikroorganizmalarca oluşturulabilen yangısal bir süreçtir. Bu mikroorganizmalar, çok virülan bakteriler olabileceği gibi sağlıklı bireylerin orofarinkslerini kolonize eden ve patojenlikleri son derece düşük mikroorganizmalar da olabilir (6). Toplum kökenli pnömoni, toplumdan gelen birinde pulmoner parankimin akut enfeksiyonu olarak tanımlanır. Önemli bir morbidite ve mortalite ile seyreden ve yaklaşık %20 olguda hastaneye yatırılmayı gerektiren önemli bir hastalıktır. Etkenin saptanmasına yönelik yapılan balgam incelemesi tanıya, alınan balgam örneğinin kalitesi oranında katkıda bulunabilir. Antibiyotik uygulaması öncesi alınan kaliteli bir balgam örneğinin Gram boyalı mikroskopik incelemesinde, az sayıda epitelyum hücresi, bol lökosit ve yoğun olarak tek tip bakteri görülüyorsa ve özellikle lökositlerin içinde varsa tanı değeri artar, balgam kültürü yapılır. Antibiyoterapi öncesi alınan kan kültürünün üreme oranı düşük olsa da mikrobiyolojik tanıyı koyma, direnç durumunu izleyebilme, antibiyoterapiyi daha etkene özgü hale getirme gibi avantajları vardır.

Semptomatik üriner sistem enfeksiyonları hekime en sık başvuru alan bakteriyel hastalıklar arasındadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında tanı ve tedavinin seçimi hastanın risk faktörlerine, önceki enfeksiyonlarına, önceki üreyen mikroorganizmalara ve altta yatan hastalıklarına göre değişir. Gebelik, konjenital anomaliler, vezikoüreteral reflü, prostat hipertrofisi ya da böbrek taşı gibi obstrüksiyon yapan nedenler ve malignite enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Üriner sistem enfeksiyonlarının %95 kadarından tek bir bakteri sorumludur. En sık izole edilen bakteri üropatojen *E. coli*'dir (%70 -90). *Enterococcus*, *Klebsiella* türleri ile *Proteus* en sık diğer etkenlerdir. *S. saprophyticus* genç cinsel aktif kadınlarda etken olabilmektedir (7). Antimikrobiyal direnç nedeniyle üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi zorlaşmaktadır.

Menenjit, hemen her yaş grubunda görülebilen ciddi bir enfeksiyondur. Etkenlerin çoğu immün sistemin oluşturduğu yanıtlardan kaçabilen ya da direnç gösterebilen kapsüllü bakterilerdir. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* akut bakteriyel menenjitin %80-85'inden sorumlu bakterilerdir. *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, B grubu streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*) ve stafilokoklar (*S.aureus* ve *S.epidermidis*) daha seyrek izole edilen bakterilerdir (8).

Bu panelde, hastanemizin çeşitli polikliniklerine müracaat eden hastaların laboratuvarımıza gönderilen idrar, beyin- omurilik sıvısı, balgam, dışkı, yara, cerahat ve genital akıntı örneklerinde üreyen çeşitli, dirençli patojen mikroorganizmaların direnç profilleri ve tedavi seçenekleri anlatılacaktır. Laboratuvarımızda ayakta müracaat eden poliklinik hasta örneklerinden izole ettiğimiz özellikle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten toplum kaynaklı Gram negatif basiller (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), Metsiline dirençli *Staphylococcus aureus*, Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp., panrezistan *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* olguları sunulacaktır.

Kaynakça

- 1.Mert A. Toplum Kökenli Enfeksiyonu Olan Hastaya Klinik Yaklaşım. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar kitabında. 16 Yazar Katılımıyla Tabak F, Öztürk R, Aktuğlu Y (ed), 1. basım, İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 31, Kasım 2002:111-130
- 2.Goossens H, Sprenger M. Community acquired infections and bacterial resistance
BMJ 1998; 7159: 654–56.
- 3.Rivera AM, Boucher HW. Concepts in Antimicrobial Therapy Against Select
Gram-Positive Organisms: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*,
Penicillin-Resistant *Pneumococci*, and *Vancomycin*-Resistant *Enterococci*
Mayo Clin Proc. 2011;86(12):1230-1242
- 4.Magiorakos AP. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim Standard definitions for acquired resistance 2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 18, 268–281
- 5.Mete B.Akut Tonsillofarenjit. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar kitabında TabakF, Özaras R (ed), İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:61, Şubat 2008; s.107-116
- 6.ERAKSOY H. Bakteriyel pnömoniler İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), 2. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapları, 2002: 522- 529
- 7.Saltoğlu N. Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım.
Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar kitabında Tabak F, Özaras R (ed), İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No:61, Şubat 2008; s.139-150
- 8.ALTAI G Akut Bakteriyel Menenjitler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed), 2. basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapları, 2002: 991- 1007

ANTİFUNGAL DİRENÇ VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ: 5N-1K

STANDART DUYARLILIK YÖNTEMLERİ VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİNDE NEYİ, NASIL VE NE ZAMAN UYGULAMALIYIZ?

Mine Doluca Dereli

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yeni birçok antifungal ilacın kullanıma girmesine karşın hem invaziv fungal infeksiyonların hem de antifungal sağaltıma direncin sıklığı artmaya devam etmektedir. Bu aşamada uygun sağaltım stratejilerinin belirlenmesi ve hastaya doğru antifungal ilacın en kısa zamanda başlanabilmesi açısından antifungal duyarlılık testleri (AFDT) büyük önem taşımaktadır. Bu testler genel ve bölgesel direnç sürveyansının belirlenmesi ve rutin olarak hasta sağaltımının planlanması ve takibinde kullanılır. Rutin olarak AFDT'nin her suş için her zaman yapılmaması ve öncelikle etkenin tür düzeyinde identifikasyonunun doğru olarak yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (1,2).

İdeal olarak AFDT'nin a) iki veya daha fazla antifungal ilacın etkinliğini, relatif aktivitelerini güvenilir bir şekilde belirlemek b) in vivo aktivite ile korelasyon sağlayarak sağaltımın sonucunu tahmin etmek, antifungal sağaltımı takip etmek c) normalde duyarlı bir popülasyondaki direnç gelişimini izlemek d) yeni geliştirilmiş antifungal ajanların etki spektrumlarını ve tedavi edici potansiyellerini saptamak amacıyla yapılması gerektiği bildirilmiştir (2,3).

AFDT'nin kan ve steril bölgelerden soyutlanan *Candida* türlerine, özellikle daha önce antifungal ilaç kullanmış hasta suşlarına, sağaltıma yanıt vermeyen klinik başarısızlığın izlendiği hastaların izolatlarına (*Candida* spp: amfoterisin B (AmB), flusitozin (FC), flukonazol (FLU), vorikonazol (VOR) ve ekinokandinler; *C. neoformans*: FLU, AmB, FC; *Aspergillus* türleri: AmB, posakonazol, itrakonazol, VOR), nadir ve yeni ortaya çıkan türlere ve de antifungallere dirençli veya az duyarlı olduğu bilinen türlere uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Bunun yanında antifungal ajanlara yanıt vermeyen veya tekrarlayan infeksiyonların izlendiği, sekonder direnç gelişimi riskinin olduğu olgulara da yapılması önerilmiştir (1.2.4.5).

Rutin olarak kan, doku, apse ve steril vücut sıvılarından soyutlanan *C. glabrata* suşlarına özellikle FLU, VOR ve bir ekinokandin için, yine aynı örneklerden soyutlanan *Candida* dışı maya türlerine FLU açısından AFDT yapılmasının uygun olduğu vurgulanmaktadır. Diğer *Candida* türlerinin FLU, VOR, bir ekinokandin ve FC'e duyarlılığının incelenmesinin de özel bazı koşullarda sağaltıma yardımcı olabileceği bildirilmiş ancak rutin olarak yapılması önerilmemiştir. Yine *C. glabrata* dışındaki *Candida* türlerinin ekinokandin duyarlılığının rutin olarak, ancak ilk sağaltım yanıtının iyi olmaması durumunda düşünülebileceği bildirilmiştir (2). İnvazif kandidoz sağaltım klavuzları *C. glabrata* dışında antifungal sağaltıma yanıt vermeyen veya azol direnci kuşkusunun kuvvetli olduğu diğer *Candida* türlerine de AFDT uygulanmasını önermektedir (1.2.4.5).

Bunların yanında, rutin olarak küf mantarlarına, *Aspergillus* ve *C. neoformans* suşlarına AFDT yapılması önerilmemekte ancak ilk sağaltıma klinik başarısızlığın izlendiği invazif *Aspergillus* ve *C. neoformans* olguları için AFDT'nin düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca intrinsek dirençli olduğu bilinen durumlarda (*A. terreus*'ün AmB'ye, *C. krusei*'nin FLU ve FC'e, *Cryptococcus* ve *Trichosporon*'ün ekinokandinlere, *Rhodotorula*'nın azoller ve ekinokandinlere, *Mucorales*'in VOR ve ekinokandinlere duyarlılığı) AFDT yapılmamalıdır. Ek olarak yüksek kazanılmış direnç nedeniyle sağaltım başarısızlığının yakından takip edilmesi ve gerektiğinde AFDT yapılması gereken durumlar ise şu şekilde sıralanmıştır: *C. glabrata*'nın FLU, VOR, AmB ve ekinokandinlere, *C. krusei* ile *C. lusitanae*'nin AmB'ye, *C. rugosa*'nın AmB ve FLU'e duyarlılığı (2). Öte yandan epidemiyolojik amaçlar için her merkez tüm kan ve steril bölge izolatlarına referans bir yöntem ile duyarlılık profilini ve direnç oranlarını periyodik olarak belirlemelidir.

Klinik Laboratuvarlar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) maya ve küf mantarları açısından AFDT için standartları belirlemiştir. Geliştirilen ve standardize edilen bu yöntemler mikro ve makrodilüsyon ile disk difüzyon testleri olup, bunlardan maya mantarları için olanlar CLSI M27-A3 + M27-S4, EUCAST E.Def 7,2, CLSI M44-A2; küf mantarları için olanlar ise CLSI M38-A2, EUCAST E.Def 9,2, CLSI M51-A klavuzlarında yayınlanmıştır (6-13).

Referans yöntemlerden hem mayalar hem de küflere uygulanan mikrodilüsyon için CLSI ve EUCAST'ın belirlediği standartlar genelde aynı olup, besiyeri içeriğinde, inokulum miktarında, kullanılan mikropak şeklinde, inkübasyon süresinde ve MİK son nokta belirlenmesinde küçük farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1 ve 2) (1, 14-16). Örneğin her iki yöntem de sodyum bikarbonatsız, L-glutaminli, fenol kırmızılı ve 0.165M MOPS ile pH:7.0'ye tamponlanmış RPMI 1640 besiyerini kullanır ancak içerdikleri glukoz miktarları farklıdır.

Tablo 1. Mayalar için AFDT açısından CLSI ve EUCAST standartlarındaki farklılıklar

Özellik	CLSI M27-A3	EUCAST E.Def 7.2
Uygulanacak türler	<i>Candida</i> ve <i>Cryptococcus</i>	<i>Candida</i>
İnokulum	0.5-2.5 x 10 ³ KOÜ/ ml	0.5-2.5 x 10 ⁵ KOÜ/ ml
İnokulum standardizasyonu	Spektrofotometrik	Hemositometrik
Besiyeri	RPMI 1640 (% 0.2 glukoz içerir)	RPMI 1640ve %2 glukoz
Tampon	MOPS, pH 7.0	MOPS, pH 7.0
Mikrodilüsyon plağı	U tabanlı	Düz tabanlı
Sıcaklık	35°C	35°C
İnkübasyon süresi	24-48 saat <i>Cryptococcus</i> spp için 72 saat	24 saat
Okuma	Gözle / spektrofotometrik (492 nm)	Spektrofotometrik (530nm) (405/450nm)
Son nokta (sınır değeri)	AmB için %100; azol ve kandidinler için ≥%50 inhibisyon	AmB için %≥90; 5-FC, azoller ve kandidinler için ≥%50 inhibisyon

Mayalar açısından CLSI standartlarında AmB için üremenin tam (%100) inhibe olduğu noktanın (MİK-0), 5-FC, ekinokandinler ve azoller için bulanıklıkta belirgin azalmanın olduğu noktanın (MİK-2), 492 nm dalga boyunda ise kontrole göre >%50 inhibisyon noktasının; EUCAST standartlarında ise AmB için ilaç içermeyen kontrole göre %≥90; 5-FC, azoller ve ekinokandinler için üremede >%50 inhibisyona yol açan en düşük ilaç konsantrasyonunun MİK olarak belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (6,8,10).

Tablo 2. Küfler için AFDT açısından CLSI ve EUCAST standartlarındaki farklılıklar

Özellik	CLSI M38-A2	EUCAST E.Def 9.2
Uygulanacak türler	Konidyum oluşturan tüm küf mantarları	<i>Aspergillus</i> türleri ve küfler
İnokulum	0.4-5 x 10 ⁴ KOÜ/ ml	1-2.5 x 10 ⁵ KOÜ/ ml
İnokulum standardizasyonu	Spektrofotometrik	Hemositometrik
Besiyeri	RPMI 1640 (%0.2 glukoz içerir)	RPMI 1640 ve %2 glukoz
Tampon	MOPS, pH 7.0	MOPS, pH 7.0
Mikrodilüsyon plağı	U tabanlı	Düz tabanlı
Sıcaklık	35°C	35°C
İnkübasyon süresi	48-50 saat	24-48 saat
Son nokta (sınır değeri)	Azol ve polyenler için üreme olmayan kuyucuk MİK, ekinokandinler için MEK*	Azol ve polyenler için üreme olmayan kuyucuk MİK, ekinokandinler için MEK

* minimum efektif konsantrasyon

Küfler için mikrodilüsyon yöntemine bakıldığında CLSI M38-A2 klavuzunda inkübasyon süresi *Rhizopus* spp. için 21-26 saat, diğer türlerden *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp. ve *Sporothrix schenckii* için 46-50 saat, *Scedosporium* spp. için 70-74 saat, diğer türler için 48-96 saat, dimorfikler için ise 5-7 gün olarak belirtilmiştir (7). EUCAST E.Def 9.2 klavuzunda bu süre 35±2°C’de *Mucorales* için üreme yeterli olduğunda 24 saat, diğer küfler için ise 48 saat olarak yazılmıştır. Ayrıca EUCAST nadir durumlarda örneğin *Scedosporium* türleri ile çalışıldığında kontrol kuyucuğunda yeterli üreme elde etmek için ek 24 saatlik inkübasyon süresi gerekebileceğini bildirirken, 72 saat üzerinde inkübasyon önermemektedir (9,11).

Küfler açısından sonuçların gözle okunması benimsenmiş olup, M38-A2 standartında AmB, itrakonazol, VOR, posakonazol için üremenin tam (%100) inhibisyon noktasının, FLU ve 5 FC için >%50 azalma sağlayan en düşük konsantrasyonun; EUCAST E.Def 9.2 klavuzunda da ekinokandinler dışındaki tüm antifungal ilaçlar için görsel olarak üremenin izlenmediği en düşük ilaç konsantrasyonunun MİK olarak belirlenmesi gerektiği yazılmıştır. Ekinokandinler için ise hem CLSI hem de EUCAST “minimum efektif konsantrasyon”un (MEK) belirlenmesinin uygun olduğunu belirtmiştir. CLSI klavuzunda bu değerin çoğu küf için 21-26, *Scedosporium* spp. için 46-72 saat sonra belirlenmesinin gerektiği vurgulanmıştır. CLSI bu yöntemin minör değişiklikler ile dermatofitlere de uygulanabileceğini, *T. rubrum* için “oatmeal agar”da 35°C’de 4-5 günlük inkübasyon gerektiği, MİK olarak ise üremede >%80 azalma sağlayan en düşük konsantrasyonun saptanmasının uygun olduğu bildirilmiştir (7,9,11) .

Hem CLSI hem de EUCAST verilerinde özellikle *Candida* türleri çalışılırken merkezlere, türlere ve zamana göre kaspofungin MİK değerleri ile ilgili çok fazla değişkenlik saptanmış olup, bu sorun çözülene dek *Candida* türleri için kaspofungin MİK değerlerinin çalışılmaması ve raporlanmaması; yerine mikafungin veya anidulafungin verisinin kullanılması önerilmiştir (17).

CLSI M44-A2 dökümanında disk difüzyon yönteminin sadece *Candida* türlerinin kaspofungin, FLU, posakonazol ve VOR duyarlılığının saptanmasındaki standartlarını bildirilmiştir. Zon çaplarının yorumlanmasındaki kriterler ise CLSI M44-S3’de belirtilmiştir. Bu yöntemde besiyeri olarak %2 glukoz ve 0.5 µg/ml metilen mavisi eklenmiş Mueller-Hinton agar kullanılır. Artmış glukoz ve metilen mavisi desteği maya üremesini destekler ve azol disklerinin daha net ve keskin zon oluşmasını sağlar. Yöntemde 5 µg’lık kaspofungin, 25 µg’lık FLU, 5 µg’lık posakonazol, ve 1 µg’lık VOR diskleri kullanılır. Burada inokulum miktarı spektrofotometrik olarak 530 nm’de McFarland 0.5 standartına göre ayarlanır ki bu da 1- 5 X 10⁶ KOÜ/ml’ye eşdeğerdir. Sonuçlar 35°C’de 20-24 saat sonra okunabilmektedir. Zon çapı, üremede belirgin azalmanın olduğu noktanın en yakın tam milimetre değeri şeklinde belirlenir. Zonun içindeki büyük koloniler ile zon sınırındaki mikrokoloniler dikkate alınmaz (12).

Dermatofit dışı filamentöz funguslar için CLSI, M51-A rehberinde kaspofungin, AmB ve triazoller için disk difüzyon yöntemi standartlarını yayınlamıştır. Bu standartlar M44-A2’ye benzetmekle birlikte besiyeri olarak Mueller-Hinton agar kullanır. İnokulum konsantrasyonu M38-A2, plakların inkübasyonu ise mayaların disk difüzyon yöntemi gibidir. *Mucoraceous* küfler için 16-24, *Aspergillus* türleri için 24, diğer küfler için ise 48 saat 35°C’de inkübasyondan sonra yuvarlak inhibisyon zonunu çevreleyen yoğun bir üreme olması gereklidir. Bu inhibisyon zonu en yakın tam milimetreye ölçülür. Zonun içindeki büyük koloniler ile zon sınırındaki mikrokoloniler AmB dışındaki tüm ilaçlar için dikkate alınmaz (13).

Mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin ve disk difüzyon yöntemlerinde elde edilen zon çaplarının yorumlanmasında aynı komiteler tarafından belirlenmiş türe özgü “klinik direnç sınır değerleri” (CBP) ve CBP’lerin geliştirilmesi için yeterli veri bulunmadığı durumlarda kazanılmış direnç mekanizmalarının varlığına bağlı olarak antifungal sağaltıma daha az yanıt verecek izolatların tanımlanması için kullanılabilen “epidemiyojik eşik değerler” (ECV-OCOFF) bulunmaktadır. ECV, klinik sınır değeri olmayıp, sağaltım sonucunu belirleyemez ancak kazanılmış direnç mekanizmalarının saptanmadığı (“wild-type”) izolatların MİK dağılımlarını belirler. ECV, “wild-type” ve “non wild-type” suşların ayırımını sağlayan ve belirli bir ilaca azalmış duyarlılığın ortaya çıkışının en duyarlı ölçümü olan bir eşik değerdir. ECV üzerindeki MİK değerlerine sahip olan (“non wild-type”) suşlarda direnç gelişiminin veya azalmış duyarlılığın söz konusu olduğu anlaşılr (2,18,19).

Sonuç olarak mikoloji laboratuvarlarında öncelikle mutlaka tür identifikasyonu yapılmalı sonrasında da endikasyonları belirlenmiş durumlarda ve bildirilen suşlara rutin olarak AFDT uygulanmalıdır. Bu amaçla referans yöntemler kullanılmalı, sonuçlar kullanılan yöntemeye uygun olarak yorumlanmalı ve sonuçların yorumu açısından klinisyenler bilgilendirilmelidir.

Kaynakça

- 1) Lass-Flörl C, Perkhof S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses* 2010; 53: 1-11.
- 2) Pfaller M. Antifungal susceptibility testing. UpToDate 2015. <http://www.uptodate.com/contents/antifungal-susceptibility-testing>.
- 3) Johnson EM, Espinel-Ingroff AV, Pfaller M. Susceptibility test methods: yeasts and filamentous fungi. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds:) 10th ed, Washington DC, ASM Press, 2011: 2020-2037.
- 4) Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:9-18.
- 5) Kuper KM, Coyle EA, Wanger A. Antifungal susceptibility testing: a primer for clinicians. *Pharmacotherapy* 2012; 32:1112-1122.
- 6) CLSI M27-A3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard-Third Edition; CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.
- 7) CLSI M38-A2. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved Standard-Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
- 8) Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts. EUCAST Definitive Document E-Def 7.2; revised March, 2012.
- 9) Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W, Howard SJ and the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. EUCAST Definitive Document E-Def 9.2; revised August, 2014.
- 10) Yıldırım ŞT (Çev). EUCAST E-Def 7.2 Son doküman. Gözden geçirilmiş haliyle. Mayalar için antifungal ilaçların sıvı dilüsyonla minimum inhibitör konsantrasyonlarını belirleme yöntemi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, çeviri tarihi Aralık 2014.
- 11) Ener B, Erturan Z (Çev). EUCAST E-Def 9.2 Son doküman. Konidya oluşturan küfler için antifungal ilaçların sıvı dilüsyonla minimum inhibitör konsantrasyonlarını belirleme yöntemi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, çeviri tarihi Aralık 2014.
- 12) CLSI M44-A2. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts. Approved Guideline-Second Edition. CLSI document M44-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.

- 13) CLSI M51-A. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of nondermatophyte filamentous fungi; Approved guideline. CLSI document M51-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- 14) Doluca Dereli M, Koç N. CLSI-EUCAST antifungal duyarlılık testleri standartlarının karşılaştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2014.
- 15) Kalkancı A. Antifungal duyarlılık testlerinde doğrular ve yanlışlar. CLSI ve EUCAST referans yöntemlerinde son durum. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı 2015; 73-74.
- 16) Arikan S. Current status of antifungal susceptibility testing. Med Mycol 2007; 45: 569-587.
- 17) Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, et al. Interlaboratory variability of caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST methods: Should the clinical laboratory be testing this agent? Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5836-5842.
- 18) Pfaller MA. Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Am J Med 2012; 125:S3-S13.
- 19) Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol 2012; 50:2846-2856.

TİCARİ, YENİ VE DİĞER ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİ: AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

Nilgün Çerikçioğlu

Marmara Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, İstanbul

Pek çok avantajının yanı sıra standardize buyyon mikrodilüsyon (BMD) yöntemleri (CLSI ve EUCAST) zaman alıcı ve klinik laboratuvarlar için iş yoğunluğu fazla olan yöntemlerdir. Bu nedenle rutin antifungal duyarlılık test yükü fazla olan rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulaması karmaşık olmayan ve maliyet etkinliğine sahip, manuel, yarı otomatize ve otomatize ticari yöntemler kullanıma girmiştir. Bunlar arasında BMD yöntemini temel alan, Sensitire YeastOne® (SYO) panel (Trek Diagnostic Systems, Cleveland, USA) ve Vitek 2 sistemi (bioMérieux, Inc.) ya da gradient test striplerin (E-Test® (bioMérieux; MIC® Oxoid, AB Biodisk)) kullanıldığı agar temelli yöntemler yer alır.

Bir laboratuvarın bu yöntemlerden herhangi birini seçebilmesi için CLSI ya da EUCAST referans prosedürleri ile karşılaştırılabilir olmasına dikkat edilmelidir. Bu korelasyon için genellikle bir ilaç için yöntemler arasında ± 2 kat dilüsyondan daha fazla farklılık olmamasına dayalı “Essential Agreement” (EA) (esas uyum) dikkate alınır. Bir diğer ölçüt ise direnç sınır değerlerini baz alan “Categorical Agreement” (CA) (kategorik uyum). Ek olarak *C.krusei* ATCC 6258 ve *C.parapsilosis* ATCC 22019 gibi kalite kontrol kökenleri her bir çalışmada değerlendirilmeli ve MİK değerlerinin beklenen aralıklarda olduğundan emin olunmalıdır (1).

SYO, CLSI BMD’ yi referans alan kolorimetrik mikrodilüsyon temelli bir antifungal duyarlılık test yöntemidir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen kökenler ile yapılan geniş çaplı yeni bir çalışmada dirençli kökenleri ayırt edebilmek için CLSI’nin tür düzeyinde (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.krusei*) yeni revize klinik sınır değerleri (CBP) / epidemiyolojik eşik değerler (ECV) baz alınarak uygulanan SYO’ a dayalı (SYO versiyon 10: amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin) sonuçlar irdelenmiştir. “*C.krusei* –fluconazole intrensek direnç” ve de CLSI tarafından henüz CBP belirlenmemiş olan “*C.glabrata*-voriconazole” kombinasyonları ayrıca değerlendirilmiştir.

1209 kandida kökeni, belirlenmiş olan ECV’ye göre değerlendirildiğinde, bunların %97’si amfoterisin B ve flusitozin için “wild type” (WT) (yabancıl tip) fenotipi sınırlarında bulunmuştur; ancak, *C.albicans*’ da % 0.6, *C.parapsilosis* kompleks’ de % 1.9, *C.tropicalis*’ de %18.6, *C.guilliermondii*’ de % 30 oranında flusitozin için “WT dışı” fenotip saptanmıştır. ECV belirlenmemiş olan *C.kefyr*, *C.pelliculosa* gibi türler bu açıdan değerlendirilmemiştir.

Toplamda tüm *Candida* türlerinde flukonazole karşı duyarlılık % 97.5 olup, dirençli kökenlerin 16’sı *C.krusei*, 14’ü *C.parapsilosis* kompleks, üçü *C.glabrata*, ikisi *C.albicans*, ikisi *C.tropicalis*, biri *C.lusitanae*’dır. Üç adet *C.glabrata* ve 2 adet *C.orthopsilosis* flukonazol ve vorikonazole karşı “WT dışı” (dirençli), 3 *C.glabrata* ise itraconazol, posakonazole karşı da “WT dışı” olarak belirlenmiştir. İki *C.albicans* kökeni ise flukonazol ve vorikonazole çapraz direnç gösterirken; bir *C.albicans* ve 2 *C.tropicalis* ise posakonazol için “WT dışı” fenotip sergilemiştir.

Ekinokandinler için analizde, 1024 kandida kökeni kaspofungine, 718 köken ise anidulafungin ve mikafungine karşı duyarlı bulunmuştur. Ancak, ekinokandinlere duyarsız (orta duyarlı veya dirençli) olanların oranı *C.albicans*’larda % 0.2 (fks 1 mutasyonu +), *C.guilliermondii*’de %5.3, *C.krusei*’de ise %9.1 (sadece kaspofungin için) çıkmıştır. Bir *C.guilliermondii* kökeni kaspofungin ve anidulafungin için “orta duyarlı” fenotip göstermiştir.

Çalışmanın sonucunda kandida kökenlerinde SYO yöntemiyle antifungal direncin ya da duyarlılıktaki azalmanın saptanmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışma, CLSI BMD ile karşılaştırılmamıştır. Ancak, karşılaştırmalı önceki çalışmalar, SYO nun, CLSI antifungal MİK değerleri ile çok iyi bir (EA) gösterdiğini belirtmektedir; fakat bazı mantar türleri ile antifungal ilaç kombinasyonları için düşük (CA) da bildirilmiştir. Bu çalışmada ise, CLSI ECV değerleri ve sadece uygulanabilirlik durumunda CLSI CBP değerleri kullanılmış ve kandida kökenlerinde SYO ile dirençli ya da azalmış duyarlılık profilindeki kökenlerin saptanabileceğini ortaya koymuştur. Ancak, yine de *Candida* türleri düzeyinde, SYO’ya özgül ECV değerlerinin belirlenmesine yönelik yapılmakta olan çalışmaların, rutinde uygulanabilir, geçerliliği kanıtlanmış sonuçlar belirlemek amacıyla hızla iletilmesi gerekmektedir. *Candida* dışı (*Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula* türleri ve *Trichosporon asahii*) kökenler için de SYO ile etken oldukları kan dolaşımı enfeksiyonu epizodları ile oldukça uyumlu olarak “dirençli ya da duyarlılığı azalmış” kökenler saptanabilmiştir (2).

Yeni geliştirilen bir başka kolorimetrik mikrodilüsyon yöntem (SensiQuattroCandida EU, Bestbion Cologne, Almanya), sekiz kurutulmuş antimikotik içeren, EUCAST CBP'lerine dayalı bir sistemdir. EUCAST referans test sistemi ile kıyaslandığında bu test, *C.albicans* için % 87, diğer *Candida* türleri için %85.8 EA göstermiştir. *C.albicans* için en iyi EA değerleri amfotersin B için %100, vorikonazol için %93, posakonazol için %94.8'dir. Ekinokandiler (anidilafungin) için en iyi EA ise sadece *C.parapsilosis*'de >% 90'dır. Direncin saptanabilmesi için teste ileri dilüsyonların eklenmesi gerekmektedir. Ancak toplamda testin "hata oranı" farklı "*Candida* türü-ilâç" kombinasyonları için çok yüksek çıkmıştır. Ayrıca üreme kontrol kırmızı olarak kalmaktadır ancak, inkübasyon sürecinde sarı (üreme yok) ve turuncu (iyi mikrobiyal çoğalma) arası yumuşak geçişler de yorumlamada zorluklar çıkarmıştır (3).

Vitek 2 maya duyarlılık test sistemi tamamen otomatize bir sistemdir ve CLSI'nin BMD'sini referans alarak; amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve vorikonazol için tasarlanmıştır. Bu sistemle yapılan çalışmalar (EA) için (± 2 uyum) ve (CA) için Vitek 2, CLSI ile yüksek uyumlu çıkmıştır. Pfaller' in çalışmasında sonuçlar, flukonazol için yeni CBP'ler ve ECV'ler kullanılarak yeniden analiz edildiğinde, Vitek 2 ve CLSI arasında CA %96.8 bulunmuştur; çok büyük hata saptanmamış olup, büyük hata (BH) hata oranı ise %1.3 tür. Ancak, flukonazol için son değerin 1 µg/ ml. olması, EA nın düşük çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yeni geliştirilen Vitek 2 AF03 IUO kartında ise bu ilâç için son nokta 0.5 µg/ ml'ye çekilmiş ve *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans*'ın yeni kriterlere göre duyarlılıkları araştırılmıştır. Sonuçta Vitek 2 AF03 AIUO ile BMD MİK' leri arasında EA %94 olarak bulunmuştur. Ancak bu değer, *C.glabrata* için %88.4, *C.kefyr* için ise %66.7 dir. Vitek 2'de MİK değerleri BMD'ye göre yüksek bulunmuştur. Bu sistem *Cryptococcus neoformans* için yine flukonazol açısından çalışılmış ve iki test arasındaki esansiyel uyum %86.4 olup, bu kökenler için de Vitek 2 MİK değerleri genel olarak BMD' den bir dilüsyon yüksek çıkmıştır. Kategorik uyum, *Candida* türleri için %92 (ÇBH %0.3, BH %2.6, KH %11.4'tür). Kategorik uyum *C.glabrata* için %87.8, *C.lusitaniae* için %85.7, *C.dubliniensis* için %84.6, *C.kefyr* için %66.7 ve *C. neoformans* için %84.1 olarak saptanmıştır. Kategorik uyum için ÇBH: iki adet *C.parapsilosis* ve iki adet *C.neoformans* izolatında gözlemlenmiştir. BH: *C.lusitaniae*, *C.dubliniensis*, *C.kefyr* ve *C.neoformans* için belirlenmiş olup bu hatalar, kısmen CA belirlenmesinde ECV' nin temel alınmasından kaynaklanmaktadır (WT ve WT dışı). Eğer CA için önceki klinik sınır değerler (≤ 8 duyarlı, 16-32DBD , ≥ 64 dirençli) uygulansa idi *C.lusitaniae* için kategorik uyum %92, *C.dubliniensis* ve *C.kefyr* için %100 olacaktı. Bu ve diğer çalışmaların sonuçlarına göre yeni AF03 IUO kartı ve güncellenen yazılım sayesinde ve yeni CBP ler ve ECV'ler uygulandığında, VİTEK 2 sistemi özellikle dirençli kökenlerin saptanmasında önemlidir. Ancak *C.neoformans* izolatları için bu sistem WT'leri WT dışı olanlardan ayırt etmede güvenilir değildir çünkü yüksek oranda büyük hataların ortaya çıkmasına yol açacak şekilde "yüksek MİK" değerleri verebilmektedir. Sistemin en önemli avantajı ise, *Candida* türleri için 9.1 saatte sonuç verebilmesidir (4).

Mikrodilüsyonun yanı sıra, agarlı ortamda hazırlanan Etest, ticari olarak mevcut bir agar temelli yöntemdir. Etest, özellikle ekinokandinlerin MİK değerlerinin kolay okunması ve de amfoterisin B ye karşı direncin saptanabilmesi açısından önemlidir. Ancak, "trailing endpoint" (uzamış son nokta) ve farklı formlarda üremelere yol açması nedeniyle, azoller açısından "son nokta" saptanmasında zorluklar olabilmektedir; besiyerlerindeki farklılıklar da MİK sonuçlarını etkilemektedir (1).

Bunların yanı sıra, ilk kez 1997'de geliştirilmiş olan ve MTT (tetrazolyum bromür) ya da XTT (tetrazolyum hidroksit) gibi redoks potansiyele sahip kolorimetrik belirteçlerin eklendiği besiyerlerinde, *Candida* türlerinde azoller için MİK değerlerinin belirlenmesi çalışmaları denenmiş ve CLSI ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (5). Bu yöntemin en yararlı olabileceği uygulama ise, *Aspergillus* türlerinde biyofilmlerin antifungal duyarlılıklarının saptanması olarak belirlenmiştir (6).

Akım-Sitometri ile de, *Candida* türlerinde azoller ve ekinokandinler için beş saatte güvenilir sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Bu yöntemin, özellikle amfoterisin B ye karşı direncin belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir, ancak pahalı olup, rutin için uygun değildir. Akridin oranj, FUN-1, propidyum iyodür gibi vital boyaların yanı sıra sistem, pahalı ekipmana ve üst düzeyde deneyimli personele gereksinim nedeniyle rutin laboratuvarlarda uygulamaya uygun değildir (5).

Kaynakça

1. Alastruey-Izquierdo A , Melhem Marcia S.C., Bonfietti Lucas X., Rodriguez-Tudela Juan L. Susceptibility test for fungi: Clinical and laboratorial correlations in medical mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015; 57: (Suppl 19): 57–64. doi: 10.1590/S0036-46652015000700011
2. Posteraro B, Spanu T, Barbara F, De Maio F, Carolis Elena De, Giaquinto A, et al. Antifungal susceptibility profiles of bloodstream yeast isolates by Sensititre YeastOne: a nine-year experience at a large Italian Teaching Hospital. *AAC*. 2015; 59: 3944-3955. doi:10.1128/AAC.00285-15
3. Koehling HL, Willinger B, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Comparative evaluation of a new commercial colorimetric microdilution assay (SensiQuattro Candida EU) with MIC Test Strip and EUCAST broth microdilution methods for susceptibilitytesting of invasive Candida isolates. *JCM*. 2015; 53:255-261.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Wiederhold NP. Multicenter evaluation of the new Vitek2 Yeast Susceptibility Test Using New CLSI Clinical Breakpoints for Fluconazole. *JCM*. 2016; 52: 2126-2130.
- 5- Deorukhar SC, Saini S, Mathew S. Perspectives on antifungal susceptibility testing in Candida. *Int J Infect Tropic Dis*. 2014; 1(issue 2): 51-59.
6. Flörl-Lass C. In vitro susceptibility testing Aspergillus species: An Update. *Future Microbiol*. 2010; 5: 789-799.

ANTİFUNGAL DİRENÇTE ÖNE ÇIKAN SORUNLAR VE ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Beyza Ener

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bursa

İnvazif fungal enfeksiyonlar (IFE) sıklıkla ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanısı zor ve tedaviye dirençli hastalıklar olup en sık karşımıza çıkan etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immunsupresif ilaçların yaygın kullanımı, sitotoksik tedaviye bağlı uzun süren nötropeniler, artan kateter kullanımı ve çoğalan major kardiyak ve abdominal cerrahi gibi girişimsel işlemler nedeniyle bu mantarlar fırsatçı enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır (1).

İFE tedavisinde en önemli basamak hastanın altta yatan durumunu düzeltmektir. Bununla beraber gerekli durumlarda cerrahi müdahale ve antifungal ilaçlar tedavinin önemli basamaklarını oluşturur. Her ne kadar İFE’de tedavi başarısızlığında hastanın durumu önemli olsa da, bazen antifungallere dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda da tedavi başarısızlığı yaşanabilir. Özellikle *Candida* türlerinden *C. glabrata*’da azol ve ekinokandin direnci, *Aspergillus* türlerinden ise *A. fumigatus*’da azol direnci günümüzün en önemli anti-fungal direnç sorunudur (2).

Antifungal direnç interensek ve kazanılmış direnç şeklinde olabilir. *C. krusei* ve *A. fumigatus*’da flukonazol, *A. terreus*’da amfoterisin B direnci interensek dirence verebileceğimiz birkaç örnektir (3). Amfoterisin B’deki direnç mekanizmaları net değildir. Çok uzun yıllar (50 yıldan fazla) monoterapi olarak kullanılmasına rağmen direnç gelişimi çok azdır. Özellikle küf mantarlarında hücre zarında ergosterol miktarının azalması ve diğer sterollerin birikmesi ile gelişen dirençten bahsedilebilir. Maya mantarlarında ise Erg2, Erg3, Erg11 ve Erg24 genlerinde mutasyonlar dirence yol açabilir. Ancak amfoterisin B’ye direnç geliştiren suşların virülansının düşük olduğu ve bu suşların enfeksiyona çok fazla neden olmadığı düşünülmektedir (4).

Azoller ve ekinokandillerde kazanılmış dirençte değişik mekanizmalar rol oynar ve Tablo 1’de azoller ve ekinokandinler için bunlar özetlenmiştir.

Tablo 1: Azol ve ekinokandinlerdeki azol direnci

	İlaçların hücre içine penetrasyonunun azalması	Hedef enzim genindeki değişimler		Dışa atım pompası genlerinin aşırı ekspresyonu	Eagle etkisi – Paradoksal etki
		Genin aşırı ekspresyonu	Gende nokta mutasyonlar		
Azoller					
<i>Candida</i>	+	+	++	+++	-
<i>Aspergillus</i>	+	+++	+++	+	-
Ekinokandinler					
<i>Candida</i>	+	+++	+++	-/+	?
<i>Aspergillus</i>	?	?	++	-	?

Candida türlerinde ekinokandin ve azol direnci

Kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin özafagus kandidozu ve invazif kandidoz (İK) tedavisinde erişkinde ve üç yaş üzeri çocuklarda kullanılmak üzere; ayrıca mikafungin kemik iliği nakli yapılan hastalarda profilaktik olarak kullanılmak üzere, kaspofungin ise febril nötropenik hastalarda ampirik tedavide kullanılmak üzere onay almıştır. Her üç ekinokandinin de oral biyo-yararlılığı çok iyi olmadığından sadece paranteral olarak uygulanır ve *Candida* türlerine fungisitik etki gösterirler. Ekinokandilere karşı kazanılmış direnç oldukça seyrek olmakla beraber, son yıllarda *C. glabrata* suşlarında görülmektedir (5,6). Özellikle ekinokandin tedavisi sırasında ortaya çıkan break-through enfeksiyonlar konu üzerine ilginin artmasına ve moleküler mekanizması üzerine yoğunlaşmaya yol açmıştır (7). Ekinokandinlerin en önemli avantajları dışa atım pompası taşıyıcılarına düşük afinite göstermeleridir ve dışa atım pompası ile gelişen direnç mekanizması azdır. Tersine, β -1,3-glukan sentaz kompleksini kodlayan Fks1 geninde nokta mutasyonunun *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* gibi diğer *Candida* türlerinde dirence yol açtığı gösterilmiştir (8,9).

C. glabrata'da ise hem Fks1 hem de Fks2 bulunmakta ve esas olarak Fks2'deki mutasyonlar dirence yol açmaktadır (10). Hücre duvarı kitin konsantrasyonunun artması özellikle *C. albicans*'da ekinokandin direncine yol açan bir başka mekanizmadır (11).

Candida türlerinde özellikle *C. glabrata*'da ve *C. albicans*'da görülen azol direncinde cdr mdr genlerinin aşırı ekspresyonu ile dışa atım pompalarının çalışması önemli bir mekanizmadır. Ayrıca Erg11 geninde nokta mutasyonlara da rastlanmaktadır. Multiazol direnci için her iki mekanizmanın beraber çalışması gerektiğini gösteren çalışmalar vardır (12).

Aspergillus türlerinde azol direnci

Azol grubu (itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) *Aspergillus* türleri tarafından oluşturulan invazif aspergilloz tedavisinde en fazla tercih edilen ajanlardır ve hem oral hem de parantral kullanıma uygun olması önemli avantajlarıdır.

Aspergillus türleri arasında azol direncinin en fazla görüldüğü tür *A. fumigatus*'dur. *A. fumigatus*'da azol grubu antifungal ajanların etkili olduğu 14- α -demetilaz enzimini kodlayan gen cyp51 genidir. Bu geninin cyp51A ve cyp51B olmak üzere iki aleli vardır ve cyp51A alelindeki nokta mutasyonları dirençten sorumlu tutulmaktadır (13, 14). Nokta mutasyonların uzun süre antifungal kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve daha çok önceden azol kullanmış olan kişilerden izole edilen suşlarda saptanır (15). cyp51A geninin promotor bölgesindeki 34 ve 46 bazlık rastgele tekrarların (tandem repeat [TR]) da azol direncinde önemli olduğu saptanmıştır. Promotor bölgede TR34 mutasyonu olan tüm dirençli suşlarda L98H kodon değişikliği de gözlenmiş ve mutasyon TR34/L98H olarak tanımlanmıştır (16). Benzer şekilde promotor bölgedeki TR46 mutasyonu her zaman Y121F ve T289A kodon değişikliği ile beraber dirence yol açmış ve TR46/Y121F/T289/A olarak isim almıştır (17). Promotor bölgede TR'lerle beraber nokta mutasyonları görülmesinin birden fazla azolde (multiazole resistant=MAR) dirence sebep olduğu ve esas olarak tarımda kullanılan fungusitler ile çapraz reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

A. fumigatus'da azol direnci öncelikle İngiltere (hasta kaynaklı) ve Hollanda'da (çevre kaynaklı) saptanmıştır. Ancak bu sorunun sadece Hollanda ve İngiltere'ye ait olmadığı, çeşitli Avrupa ülkelerini (Avusturya, Belçika, Danimarka, Fransa, İtalya, Hollanda, İsveç, İsviçre, İngiltere) kapsayan geniş kapsamlı bir çalışma ile gösterilmiştir. Global bir çalışma olan ve 20 ülkeden 23 merkezin katılımı ile gerçekleşen "SCARE NETWORK" çalışmasında 3249 *A. fumigatus* suşu taranmış ve 40 suшта itrakonazol direnci saptanmıştır (18). Avrupa dışında *A. fumigatus* suşlarında TR34/L98H mutasyonu, ilk kez ARTEMIS çalışmasında Çin'den gelen izolatlarda görülmüştür. Daha sonra bu dirence Hindistan, İran ve bizim ülkemizde dahil birçok bölgede rastlanılmıştır (19,20).

Antifungal direnç giderek artan bir sorundur. Şu an için en önemli nokta *C. glabrata*'daki azol ve ekinokandin direnci ve *A. fumigatus*'daki azol direncidir. Bu konuda ülke verilerimizin genişletilmesi ve kendi haritamızın oluşturulması gerekir. Bu tür ve ilaçlar dışında diğer türler ve ilaçlar açısından da dikkatli izlem gerekir.

Kaynakça

- 1- Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal Disease in Europe. *Mycoses* 2009; 52: 197-205.
- 2- Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance: Mechanisms, Epidemiology, and Consequences for Treatment. *Am J Med* 2012; 125:S3-S13.
- 3- Reiss E, Shadomy HJ, Lyon GM. *Fungamental Medical Mycology*. 1st edition, New Jersey: Wiley-Blackwell Publication, 2012.
- 4- Benjamin Matteson Vincent et al. Fitness trade-offs restrict the evolution of resistance to amphotericin B. *PLOS BIOLOGY* 2013; 11: e1001692.
- 5- Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:45-50.
- 6- Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-2010) and the Centers for Disease Control and Prevention Population-Based Surveillance (2008-2010). *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199-203.
- 7- Walker LA, Gow NAR, Munro CA. Fungal echinocandin resistance. *Fungal Genet Biol* 2010; 47:117-126.

- 8- Park S, Kelly R, Kahn JN, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3264–73.
- 9- Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat* 2007; 10:121–30.
- 10- Garcia-Effron G, Lee S, Park S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutations on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-(beta)-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3690–9.
- 11- Plaine A, Walker L, Da Costa G, et al. Functional analysis of *Candida albicans* GPI-anchored proteins: roles in cell wall integrity and caspofungin sensitivity. *Fungal Genet Biol* 2008; 45:1404–14.
- 12- MacCallum DM, Coste A, Ischer F, et al. Genetic dissection of azole resistance mechanisms in *Candida albicans* and their validation in a mouse model of disseminated infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1476-1483.
- 13- Mellado E, Diaz-Guerra TM, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. Identification of two different 14-alpha sterol demethylase-related genes (*cyp51A* and *cyp51B*) in *Aspergillus fumigatus* and other *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2431-8.
- 14- Mellado E, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. Substitutions at methionine 220 in the 14alpha-sterol demethylase (*Cyp51A*) of *Aspergillus fumigatus* are responsible for resistance in vitro to azole antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2747-50.
- 15- Chen J, Li H, Li R, Bu D, Wan Z. Mutations in the *cyp51A* gene and susceptibility to itraconazole in *Aspergillus fumigatus* serially isolated from a patient with lung aspergilloma. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:31-7.
- 16- Snelders E, Karawajczyk A, Verhoeven RJ, et al. The structure-function relationship of the *Aspergillus fumigatus* *cyp51A* L98H conversion by sitedirected mutagenesis: the mechanism of L98H azole resistance. *Fungal Genet Biol* 2011; 48:1062-70.
- 17- Kuipers S, Bruggemann RJ, de Sevaux RG, et al. Failure of posaconazole therapy in a renal transplant patient with invasive aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus* with attenuated susceptibility to posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3564-6.
- 18- Linden JWM, Arendrup MC, Warris A et al. Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:1041-4.
- 19- Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *CID* 2016; 62: 362-8.
- 20- Özmerdiven GE, Ak S, Ener B et al. First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey. *J Infect Chemother* 2015; 21:581-6.

OLGULARLA ANTİFUNGAL DİRENÇ VE KLİNİK YANSIMALARI

Nedret Koç

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Kayseri.

Daha önce bilinen kronik bir hastalığı olmayan, inşaat işçisi, 27 yaşındaki erkek hasta baş ağrısı ve çift görme şikâyetleriyle hastanemizin acil servisine başvurdu. Hastanın hikâyesinde yaklaşık bir aydır baş ağrıları olduğu, bir ay önce sinüzit olduğu düşünülerek antibiyotik tedavisi aldığı bildirilmektedir. Genel durumu iyi, bilinci açık, ateşi 36.5°C, oryante ve koopere olan hastanın çekilen manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'de sağ parietal lobda 20 x 16 mm, sol frontal lobda 19 x 16 mm ölçülerinde yer kaplayıcı lezyon izlenmesi nedeniyle beyin cerrahisi bölümünce beyin absesi ön tanısı ile devralındı, seftriakson (2x2 gr) ve metronidazol (4x 500 mg) başlandı. Sekiz gün sonra opere edilen hastanın sağ parietal bölgedeki lezyonu drene edilirken, sol frontal lobdaki lezyona dominant hemisfer olması ve konuşma merkezine yakınlığı nedeniyle müdahale edilemedi. Abse örneği mikoloji laboratuvarına gönderilerek işleme alındı.

Yirmi altı yaşında kadın hasta, B hücreli malign lenfoma tanısı almış ve 6 kür kemoterapi aldıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğine başvurmuştu. PET-CT'sinde pre ve paratrakeal bölgeden başlayıp üst mediasteni, perikardiyal alanı dolduran multipl lenf nodu tutulumu izlendi. Kemik iliği aspirasyonunun normoselüler saptanması üzerine kemoterapi başlandı. Sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonu planlandı. Bu arada ateş, öksürük, balgam çıkarma, ishal, nefes darlığı ve gece terlemesi şikâyetleri olan hastanın kan kültüründe *S.aureus*, balgam kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi üzerine meropenem, vankomisin ve kaspofungin tedavisi başlandı. Mediastenal lenf nodu saptanan nötropenik hastanın yatışının 22. gününde kan kültürü alındı.

SAĞLIK HİZMETİ İLE İLİŞKİLİ DİRENÇLİ ETKENLER VE KONTROL

ACINETOBACTER BAUMANNII

Özgen Eser

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Dünyada hastane kaynaklı ve sağlık-hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda *Acinetobacter* türleri ilk sıralarda yer almaktadır. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları sıklıkla ventilatör ilişkili pnömoni, kan yolu, yara ve üriner sistem enfeksiyonları şeklinde gelişen bir klinik tablo ile ortaya çıkar¹. 1970'li yıllarda *A. baumannii* birçok antibiyotiğe duyarlı olarak saptanırken, günümüzde ilk seçenek ilaçlara yaygın direnç göstermektedir. 1980'li yılların başından beri, özellikle İngiltere, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve Hollanda olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde *A. baumannii* 'ye bağlı hastane salgınları ortaya çıkmaya başlamıştır². *Acinetobacter* türleri içinde yer alan *A. baumannii* hem virulans hem çok ilaca direnç nedeniyle en sık karşılaşılan klinik etkindir. Ayrıca, *Acinetobacter nosocomialis* ve *Acinetobacter pittii* de hastane enfeksiyonlarında önemli rol oynar. Klasik mikrobiyoloji laboratuvarları bu üç türü ve *Acinetobacter calcoaceticus* 'u birbirinden ayırt edememektedir. *A. calcoaceticus* çevresel önemi olan bir patojen olup klinik önemi düşüktür. Bu nedenle, bu dört tür genellikle *A. baumannii* kompleks olarak adlandırılmaktadır^{3, 4}.

A. baumannii çok ilaca direnç gösteren bir patojendir. Çok ilaca direnç: üç veya daha fazla sınıf antibiyotik bir veya daha fazla elemanına duyarlı olmama durumudur. Seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim/sulfametoksazol direnci bir izolatın çok ilaca dirençli (MDR) olarak tanımlanması için yeterlidir. Yaygın ilaç direnci (XDR) ise, bir veya iki antibiyotik grubuna duyarlı olmak dışında tüm antibiyotik grupları içinde en az bir ilaca duyarlı olmama şeklinde tanımlanmaktadır. Diğer bir deyişle, XDR *A. baumannii* izolatları kolistin ve tigesiklin dışında tüm antibiyotiklere dirençlidir. XDR *A. baumannii* izolatları klinik olarak daha çok artan öneme sahiptir. Karbapenem dirençli XDR *A. baumannii* izolatları hızla artış gösterirken, bu enfeksiyonların tedavisi için klinik uygulamaya yeniden giren kolistin kullanımının artmasıyla, tüm dünyada kolistin direnci ile birlikte tüm ilaçlara dirençli *A. baumannii* izolatlarında tekrarlayan bildirimler olmaya başlamıştır⁵.

Yoğun bakım ünitelerinde genellikle *A. baumannii* izolatları karbapenem dahil beta-laktam, aminoglikozit, florokinolonlara direnç göstermektedir. Yoğun bakım ünitelerinde XDR *A. baumannii* ile kolonizasyonun gelişmesinde hastalarda uzun süreli idrar kateteri varlığı, gastrotomi tüpü olması, karbapenem veya piperasilin/tazobaktam kullanımı veya dört günden uzun süren yoğun bakım ünitesinde kolonize hasta ile temas anlamlı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir⁶.

A. baumannii 'de farklı direnç faktörleri rol oynamaktadır. *A. baumannii* indüklenmeyen kromozomal AmpC sefalosporinaza sahip olması ve ISAba1 varlığı nedeniyle sefalosporinlere direnç göstermektedir. Bu enzim varlığında sefepim ve karbapenemlere duyarlılık devam etmektedir. *A. baumannii* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) da bulunmaktadır. *A. baumannii* 'de VEB-1, PER-1, PER-2, SHV-12, CTX-M-2 ve CTX-M-43 gibi GSBL 'lar tanımlanmıştır⁷.

A. baumannii 'de aynı zamanda bakterinin tür düzeyinde tanımlanmasında rol oynayan OXA-51 benzeri enzim grubu bulunur. Bu enzimler, penisilin ve karbapenemleri hidrolize ederler. Bu enzimler, imipenem meropenemden daha yüksek etki gösterirler. *A. baumannii* 'de karbapenem direncine yol açan en sık neden, OXA-23, OXA-40, OXA-58 benzeri enzimlerdir. İlk tanımlanan OXA benzeri enzim, OXA-23'dür. blaOXA-23 and blaOXA-40 genleri blaOXA-58' dan daha yüksek imipenem MİK değerlerine yol açmaktadır. AdeABC atım pompaları varlığında, *A. baumannii* 'de bulunan tüm OXA enzimleri daha yüksek imipenem MİK değerlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yıllar içinde blaOXA-58 geni yerini blaOXA-23 genine bırakmıştır ve bu durum *A. baumannii* izolatlarında Cezayir, Hırvatistan, Mısır, Fransa, Yunanistan, İtalya, İsrail, İspanya, Tunus ve Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinde en sık karbapenemazın blaOXA-23 geni olmasına yol açmıştır⁸⁻¹⁰.

A. baumannii 'de metalo-beta-laktamazlar (MBL) daha az sıklıkla bulunur ancak karbapenemlere karşı hidrolitik etkileri daha yüksektir. Aztreonam dışında tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilirler. Bu durum, MBL 'ı OXA tipi enzimlerden ayırt eder. *A. baumannii* 'de IMP, VIM ve SIM şeklinde üç farklı MBL bulunmaktadır¹¹. Yunanistan, Singapur ve Avustralya gibi birçok ülkede MBL ve OXA enzimlerini birlikte içeren izolatlar tanımlanmıştır¹². 2008 yılında, blaNDM-1 ile kodlanan New Delhi MBL 1 (NDM-1) Hindistan'da İsveçli bir hastadan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* izolatında tanımlanmıştır. *A. baumannii* 'de iki tip NDM (NDM-1 ve NDM-2) tanımlanmıştır. NDM-1 üreten *A. baumannii* izolatları Almanya, Slovenya, İsviçre ve Fransa gibi birçok Avrupa ülkesinde saptanmıştır. NDM-2 üreten *A. baumannii* izolatları Mısır ve İsrail gibi Orta Doğu ülkelerinde belirlenmiştir¹³⁻¹⁷.

A.baumannii'de karbapenemler dahil beta-laktam direnci dış membran proteinleri, atım pompaları ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik ile de ortaya çıkabilmektedir. New York ve İspanya'da porin kaybına bağlı karbapenem dirençli *A.baumannii* hastane salgınları bildirilmiştir18.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında en etkin ilaçlar kolistin ve tigesiklidir. Kolistin, gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit (LPS)'in lipid A komponenti ile etkileşime girerek, dış membranının yıkımına neden olmaktadır. Ancak, *A.baumannii* enfeksiyonlarında kolistin tek başına verildiğinde heterodirenç, nefrotoksik etki ve artmış mortalite oranları nedeniyle tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir19, 3,20.

Kolistin direnci, LPS yapımında rol oynayan lpxA, lpxC ve lpxD veya sinyal transdüksiyon sistemini kodlayan pmrA ve pmrB veya lipid A fosfoetanolamin transferaz genini kodlayan pmrC gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan LPS kaybı ile gerçekleşmektedir. Kolistin direncinin in vivo olarak seçilmesi, 7-19 gün boyunca kolistin tedavisi alan hastalarda mümkün olabilmektedir21.

2012 yılında Türkiye'de Ege, İç Anadolu, Doğu Anadolu, Marmara ve Akdeniz Bölgelerindeki 10 tıp merkezine ait yoğun bakım ünitelerinde invaziv *A. baumannii* enfeksiyon tanısı ile takip edilen 164 hastada atfedilebilir mortalite oranı %58 olarak belirlenmiştir. Atfedilebilir mortalite için risk faktörleri arasında diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, kemoterapi almak ve önceden kinolon kullanımının yer aldığı görülmüştür. Aynı çalışmada, antibiyotik duyarlılık testleri ve polimeraz zincir tepkimesi uygulaması sonrasında izolatların 169'unun (%98.8) blaOXA-23, beşinin (%2.9) blaOXA-58, birinin (%0.6) her iki geni taşıdığı ve beş (%2.9) izolatın blaPER-1 pozitif olduğu görülmüştür. Antibiyotik direnç oranları amikasin, ampisilin-sulbaktam, seftazidim, imipenem, siprofloksasin ve kolistin için sırasıyla; %91.8, %99.4, %99.4, %99.4, %100.0 ve %1.2 olarak belirlenmiştir22.

A. baumannii enfeksiyonlarında XDR izolatlarının artışı, kolistin içeren kombine tedavilerin ampirik kullanımını da artırmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde uygulanacak surveyans programı ve hasta risk faktörlerine ilişkin kolonizasyon risk skorunun belirlenmesi, hasta izolasyonunu sağlayarak XDR *A. baumannii* izolatlarının yayılımını azaltacaktır6.

2012 yılında ABD'de "nitelikli enfeksiyon hastalıkları ürünleri (qualified infectious diseases products-QIDP)'nin geliştirilmesi konusunda bir yasa kabul edilmiştir. Bu yasa, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, plazomisin, karbavans gibi birkaç antibiyotikğin geliştirilmesinde rol oynasa da hiç biri karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında etkin rol oynamamaktadır. Eravasiklin ise, bu konuda gelecek vaat eder gibi görünmektedir24.

XDR ve kolistin dirençli *A. baumannii*'ye bağlı hastane enfeksiyonlarının ve hastane salgınlarının önlenmesi için özellikle yoğun bakım ünitelerinde dirençli bakterilere yönelik taramaların yapılması, hasta kolonizasyon skorlarının belirlenmesi ve ayrıca kaynak kontrolüne yönelik hastalarda klorheksidin banyolarının uygulanması mevcut enfeksiyon kontrol önlemlerine önemli destek verecektir25.

Kaynakça

1. Howard A, O'Donoghue M, Freney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012; 3: 243-50.
2. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 105-114.
3. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Drugs 2014; 74: 135-1333.
4. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-82.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-81.
6. Moghnieh R, Siblani L, Ghadban D, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Lebanese intensive care unit: risk factors for acquisition and determination of a colonization score. J Hosp Infect 2016; 92: 47-53.
7. Alyamani EJ, Khiyami MA, Booq RY, Alnafjan BM, Altammami MA, Bahwerth FS. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) produced by clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015; 20:14:38.
8. Djahmi N, Donyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean Countries. BioMed Res Inter 2014; 30:5784.
9. Ciftci IH, Aşık G, Karakeçe E, et al. Distribution of blaOXA genes in *Acinetobacter baumannii* strains: a multicenter study. Mikrobiyoloji Bülteni 2013;47:592-602.
10. Ergin A, Hascelik G, Eser OK. Molecular characterization of oxacillinases and genotyping of invasive *Acinetobacter baumannii* isolates using repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction in Ankara between 2004 and 2010. Scand J Infect Dis 2013; 45: 26-31.

11. Eser OK, Ergin A, Haşçelik G. Antimicrobial resistance and existence of metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter* species isolated from adult patients. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:383-90.
12. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother* 2010;65: 2253–2254.
13. Espinal P, Fugazza G, Lo'pez Y et al. Dissemination of an NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli rehabilitation center. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5396–5398.
14. Espinal P, Poirel P, Carmeli Y, Kaase M, Pal T, Nordmann P, Vila J. Spread of NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* in the Middle East. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1928-1930.
15. Ghazawi A, Sonnevend A, Bonnin RA et al. NDM-2 carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* in the United Arab Emirates. *Clin Microbiol Infect* 2012;18: E34–E36.
16. Göttig S, Pfeifer Y, Wichelhaus TA et al. Global spread of New Delhi metallo-b-lactamase 1. *Lancet Infect Dis* 2011;10: 828–829.
17. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1260–1262.
18. Zarilli R, Pourmaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 11-19.
19. Cheng A, Chirl MBB, Chuang YC, et al. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study. *Crit Care Med* 2015; 43: 1194-204.
20. Eser OK, Ergin A, Tunçkanat F, Haşçelik G. In vitro activity of tigecycline as a therapeutic option against multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *New Microbiol* 2008; 31: 535-42.
21. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired ad intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014;5(643):1-16.
22. Oikonomou O, Sarrou S, Geogiadou S, et al. Rapid dissemination of colistin and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Greece: mechanisms of resistance, molecular identification and epidemiological data. *BMC Infect Dis* 2015; 15(1): 559.
23. Eser OK, Boral B, Ergin A, Ünalı Ö, Durmaz R, Çalışma Grubu. İnvaziv enfeksiyon etkeni olan çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direncinin kliniğe yansması ve izolatlar arasındaki klonal ilişki. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitapçığı, 2015; SS50, p.159.
24. Pogue JM, Cohen DA, Marchaim D. Polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii*: urgent action needed. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1304-1307.
25. Gray AP, Allard R, Pare R, et al. Management of a hospital outbreak of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* using a multimodal intervention including daily chlorhexidine baths. *J Hosp Infect* 2016; doi: 10.1016/j.jhin.2015.12.013

KARBAPENEMAZ ÜRETEN *ENTEROBACTERIACEAE*

Onur Karatuna

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Antibiyotiklere direnç XXI. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri kabul edilmektedir (1). Son yıllarda özellikle Gram negatif bakterilerde gelişen direnç önem kazansa da, *Enterobacteriaceae* ailesinde gözlenen karbapenem direncindeki artış ayrı bir önem taşımaktadır. Sağlıklı bireylerin barsak florasının önemli bir bileşeni olan.

Enterobacteriaceae üyesi bakterilerde, plazmidlerle aktarılabilen karbapenem direncinin dünya çapındaki yayılımı, tedavide son seçenek olarak kabul edilen karbapenem grubu antibiyotiklerin etkili bir tedavi seçeneği olma özelliklerini kaybetmelerine neden olmuştur (2). *Enterobacteriaceae* türlerinde karbapenem direnci (CTX-M veya AmpC gibi) beta-laktamazların aşırı üretiminin eflüks mekanizması ile birlikteliğine, porin kaybına veya geçirgenlik azalmasına bağlı olabilir ancak bu direnç mekanizmalarının aktarımı olmadığından veya düşük olduğundan epidemiyolojik açıdan önemleri düşüktür (3). Epidemiyolojik açıdan ve halk sağlığı açısından önem arz eden karbapenem direnç mekanizması, karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazların (karbapenemazların) üretimidir (4). Karbapenemaz üretimi plazmidlerle aktarılabildiğinden ve çoklu veya tam dirence neden olabildiğinden salgınlara yol açabilen önemli bir direnç mekanizması olarak kabul edilmektedir (5, 6).

Karbapenemaz üretimi açısından şüpheli kökenlerin belirlenmesi

Mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından karbapenemaz üretiminin saptanması, antibiyogram raporunda (tüm sefalosporinlerin ve/veya karbapenemlerin dirençli bildirilmesi gibi) herhangi bir değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir. Ancak direnç mekanizmasının epidemiyolojik önemi sebebiyle her laboratuvar bu özellikteki kökenleri tanımlayabilmelidir (4). Benimsenecek tanı algoritmasının geliştirilmesinde ülke, şehir ve hastaneye ait epidemiyolojik özelliklerin bilinmesi önem taşımaktadır. Günümüzde tüm karbapenemaz sınıflarını inhibe edecek özellikte inhibitör maddeler bulunmadığından, sık rastlanan karbapenemaz enzim sınıfları ve önemli özellikleri göz önünde bulundurularak, karbapenemaz üretimi açısından şüpheli klinik kökenler belirlenebilir ve ileri testlerle tanıları sağlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Ambler sınıflandırmasına göre karbapenemaz sınıfları ve önemli özellikleri

	Ambler Sınıf		
	A	B	D
	Penisilinazlar	Metallo- β -laktamazlar	Oksasilinazlar
Önemli örnek(ler)	KPC	IMP, VIM, NDM	OXA-48
β -laktamaz inhibitörleri ile inhibisyon	Evet (klavulanik asit, tazobaktam, avibaktam)	Hayır	Evet (sadece avibaktam ile inhibe olurlar)
Özgül inhibitör	Boronik asit	EDTA, dipikolinik asit	Yok
Önemli özellik		Aztreonamı hidrolize etmezler.	2. ve 3. kuşak sefalosporinleri hidrolize etmezler. Yüksek düzey temosilin direnci gösterirler.

Şüpheli kökenlerin belirlenmesinde EUCAST tarafından belirlenen tarama değerleri kullanılabilir (4) (Tablo 2). Karbapenemler arasında en iyi duyarlılık/özellik oranının meropenem ile elde edildiği belirtilmektedir.

Tablo 2. EUCAST yöntemi ile karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinin saptanması için tarama eşik değerleri

Karbapenem	MİK (mg/L)		Disk difüzyon zon çapı (mm)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Meropenem	≤ 2	> 0.12	≥ 22	$< 25^*$
İmipenem	≤ 2	> 1	≥ 22	< 23
Ertapenem	≤ 0.5	> 0.12	≥ 25	< 25

* Bazı OXA-48 üreten kökenlerde meropenem zon çapı 26 mm kadar geniş olabilir. Türkiye gibi OXA-48'in endemik olduğu bir ülkede özgülüğü düşürmek pahasına meropenem için < 27 mm eşik değeri kullanılabilir.

Antibiyotik duyarlılık test sonuçları karbapenemaz üretimine işaret ediyorsa, karbapenemaz aktivitesinin ve/veya karbapenemaz enziminin türünün belirlenmesi gereklidir.

2) Karbapenemaz aktivitesinin belirlenmesi

a) Disk difüzyon yöntemi temelli fenotipik testler: Farklı enzim sınıflarının, farklı maddelerle inhibe olmasına dayanan disk difüzyon yöntemi temelli fenotipik test EUCAST tarafından tanımlanmıştır (4). Temel prensip Ambler sınıf A enzimlerin (KPC) aminofenil veya fenil boronik asit ile, sınıf B enzimlerin (IMP, VIM, NDM) dipikolinik asit veya EDTA ile inhibe olmasıdır. Sınıf D enzimler (OXA-48) için özgül bir inhibitör bulunmadığı için yüksek düzey temosilin direnci (MİK > 32 mg/L veya inhibisyon zon çapı < 11 mm) bu enzimlerin tanınmasında yardımcı veri olarak kullanılmaktadır. Test gerekli maddelerin temini ve laboratuvarda hazırlanması ile yapılabileceği gibi, bu amaçla geliştirilmiş ticari kitler de bulunmaktadır.

b) CARBA-NP testi: Test, karbapenemaz aktivitesine bağlı olarak karbapenem molekülü yapısında bulunan β -laktam halkasının hidrolize olmasının, ortamı asitleştirmesine dayanmaktadır (7). Bu amaçla bir karbapenem (imipenem) ve pH belirteci (fenol kırmızısı) kullanılmaktadır. Test gerekli maddelerin temini ve laboratuvarda hazırlanması ile yapılabileceği gibi, bu amaçla geliştirilmiş ticari kitler de bulunmaktadır.

c) Karbapenemaz inaktivasyon yöntemi (carbapenemase inactivation method - CIM): Yakın bir süre önce tanımlanan yöntem, karbapenemaz aktivitesinin saptanmasında laboratuvarlar için kolay ve masrafsız bir seçenek sunmaktadır (8). Özetle, şüpheli koloni ile hazırlanan süspansiyon içerisine 10 μ g meropenem diski eklenmekte, $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de minimum 2 saat inkübe edildikten sonra disk, yüzeyine 0.5 McFarland *Escherichia coli* (ATCC 29522) yayılmış olan Müller- Hinton agara yerleştirilmekte, plaklar $35\pm 2^\circ\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilmektedir. Diskin çevresinde meropeneme duyarlı *E. coli* (ATCC 25922) kökeninin üremesi, test edilen organizmanın ürettiği karbapenemaz ile meropenemi inaktive etmesi lehine değerlendirilmektedir.

d) MALDI-TOF MS teknolojisi: Karbapenemaz aktivitesine bağlı olarak karbapenem molekülünde gerçekleşen hidroliz MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry) teknolojisi ile incelenebilmektedir. Bu amaçla yapılan öncü çalışmalar (9, 10) ticari bir testin (MBT STAR-BL, Bruker Daltonik, Almanya) geliştirilmesine yol açmıştır (11).

3) İmmünokromatografik yöntemler

Lateral akım yöntemi ile OXA-48 ve KPC enzimlerinin saptanmasına yönelik geliştirilmiş iki ticari kit (OXA-48 K-SeT ve KPC-K-SeT, Coris BioConcept, Belçika) bulunmaktadır. Özellikle özgül bir inhibitörü olmaması sebebiyle fenotipik testlerin tanıda yetersiz kaldığı OXA-48 için, kitin %100 duyarlılık ve özgüllük gösterdiğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (12).

4) Moleküler yöntemlerle karbapenemaz genlerinin araştırılması

Bu amaçla geliştirilmiş çeşitli simpleks, multipleks veya gerçek zamanlı polimeraz zincirleme tepkimesi yöntemleri bulunmaktadır. Testlerin şüpheli klinik örneklerden (kan gibi) doğrudan çalışılabilmesi bir avantaj sunmakla birlikte, maliyet, deneyimli kullanıcı gereksinimi, sadece bilinen genlerin araştırılması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar için karbapenemaz genlerinin belirlenmesi,

direncin kontrolü için geliştirilecek yaklaşımlar için en kıymetli veriyi sağlayacağından, dönemsel olarak moleküler yöntemlerin kullanılması akılcı bir yaklaşım olabilir.

Sonuç

Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada Kasım 2013-Mayıs 2014 döneminde izole edilen karbapeneme dirençli *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde en sık rastlanan karbapenemaz genlerinin OXA-48 ve NDM olduğu belirlenmiştir (13). Ancak son dönemde özellikle OXA-48 + NDM pozitif *K. pneumoniae* kökenlerinin yayıldığına ve ağırlık kazandığına ilişkin bildirimler bulunmaktadır (Telli M. ve ark., Karatuna O. ve ark., yayınlanmamış veri). Tigesiklin ve kolistine dahi direnç gösterebilen bu kökenlerin tanımlanması, gerekli enfeksiyon kontrolü önlemlerinin alınabilmesi ve yayılımın durdurulabilmesi için kritik önemdedir. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinin saptanması için her mikrobiyoloji laboratuvarı, imkanları dahilinde, hizmet ettiği hastalara en uygun yaklaşımı benimsemelidir.

Kaynakça

1. World Health Organization (WHO) Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014 Fransa: WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf Erişim tarihi: 18 Mart 2016.
2. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791–1798.
3. Nordmann P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect* 2014; 44: 51–56.
4. Giske CG, Martínez-Martínez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0 2013 http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf Erişim tarihi: 18 Mart 2016
5. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-Positive Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2950–2954.
6. Karabay O, Altindis M, Koroglu M, Karatuna O, Aydemir ÖA, Erdem AF. The carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 6.
7. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1503–1507.
8. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in Gram-negative rods. *PLoS One* 2015; 10: e0123690.
9. Hrabák J, Walková R, Studentová V, Chudácková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3222–3227.
10. Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3321–3324.
11. Papagiannitsis CC, Studentová V, Izdebski R, Oikonomou O, Pfeifer Y, Petinaki E, Hrabák J. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry Meropenem Hydrolysis Assay with NH₄HCO₃, a Reliable Tool for Direct Detection of Carbapenemase Activity. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1731–1735.
12. Dortet L, Jousset A, Sainte-Rose V, Cuzon G, Naas T. Prospective evaluation of the OXA-48 K-SeT assay, an immunochromatographic test for the rapid detection of OXA-48-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2016 [Epub ahead of print]
13. Çakar A, Akyön Y, Gür D, Karatuna O, Ögünç D, Baysan BÖ, et al. Investigation of Carbapenemases in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50: 21–33.

KOLİSTİN DİRENCİ-ENTEROBACTERICEAE VE DİĞER GRAM NEGATİFLER

Şöhret Aydemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Seksenli yıllarda ciddi nefrotoksiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilen polimiksinler, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter*, veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi çoklu ilaç direnci bulunan bakteriler ile oluşan enfeksiyonların sıklığındaki artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar nedeniyle tekrar gündeme gelmiştir.

Polimiksinler, *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus* tarafından ribozom dışı sentez edilen siklik yapılu katyonik polipeptid antibiyotiklerdir. Klinikte en sık kullanılan formu olan kolistin (polimiksin E) hedefi bakteri hücre membranıdır. Katyonik bir polipeptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaridlere bağlanır. Lipopolisakkarid moleküllerini birarada stabil halde tutan divalen katyonların (Ca²⁺, Mg²⁺) yerini değiştirerek, dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu hücre içeriğinin boşalmasına ve bakterinin ölümüne neden olur. Antibakteriyel etkisine ek olarak kolistin, lipopolisakkaridin lipid A kısmına bağlanarak anti-endotoksin aktivitesi gösterir. Bakterilerin kolistine duyarlılığı, hücre membranının içerdiği fosfolipid miktarı ve ortamda bulunan divalen katyonların düzeyi ile ilişkilidir.

Geleneksel olarak kromozomal mutasyon yoluyla olan direnç gelişimi, kolistin hücreye bağlanma alanlarında ve dış membran polaritesinde azalmayla ilişkilidir. Direnç gelişiminde PmrA-PmrB ve PhoQ-PhoP regülatuar sistemleri rol oynar. Kasım 2015'de Çin'den hayvansal gıdalarda ve hastalarda ilk olarak *Enterobacteriaceae*'larda plasmid kaynaklı kolistin direnç geni, *mcr-1*, gösterilmiştir. Bu çalışmada domuz etlerinde *mcr-1* geni taşıyan *E.coli* izolatları kültüre edilmiştir. Ayrıca 2014 yılında iki hastaneden *E.coli* izolatlarında %1.4, *K. pneumoniae* izolatlarında %0.7 oranında *mcr-1* geni saptandığı bildirilmiştir. Bu yayının hemen ardından Danimarka'dan kan kültürlerinde üreyen ESBL ve AmpC oluşturan *E.coli* izolatlarında %0.2 oranında ayrıca tavuk etlerinden üretilen *E.coli* izolatlarında da %2 oranında *mcr-1* varlığı bildirilmiştir. Plasmid kaynaklı kolistin direncinin ortaya çıkması kolistin direncinin bakteriler arasında horizontal yayılımını arttırması açısından ciddi bir durum olup, *mcr-1* geni halk sağlığı açısından potansiyel bir tehdit olmuştur.

Veteriner tıbbında kolistin, özellikle domuz ve tavukların ishale seyreden hastalıkların kontrolünde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Avrupa Birliği üyelerinin verilerine bakıldığında 2012 yılında gıda hayvanlarında kolistin kullanımının insanlardan yaklaşık 600 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Plasmid kaynaklı kolistin direncinin hayvanlardan kaynaklanmış olma olasılığı üzerine son üç aydır (Aralık 2015-Şubat 2016) araştırmacılar, gıda hayvanlarında, nehir suları gibi çevre örneklerinde, insanlarda *mcr-1* genini araştırmışlardır. Sonuç olarak *mcr-1* geni; kıtaların çoğuna yayılmış olup, gıda hayvanlarından, çevresel örneklerden, enfekte hastalar ve de uluslararası seyahat eden asemptomatik kişilerden üretilen bakterilerde gösterilmiştir.

Avrupa'da insanlardan *mcr-1* pozitif izolatların saptanması şimdilik sporadik olarak kabul edilse bile bu izolatların ESBL ve karbapenemaz genleri gibi çoklu direnç geni taşıdığı ve birçok antibiyotik kullanımı sonucunda seçilebileceği unutulmamalıdır. Hastaneler bu yeni tehditi hasta güvenliği açısından farkında olup önlemler almalı, klinik mikrobiyoloji laboratuvarları çoklu direnci olan Gram negatif bakterilerde mutlaka kolistin duyarlılığını çalışmalı ve temel hastane enfeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmelidir.

Anahtar kelimeler: kolistin, nozokomiyal enfeksiyon, direnç, heterodirenç

Kaynakça

- 1.Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40:1333-41.
- 2.Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Lancet Infect Dis 2006;6:589-601.
- 3.Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. Curr Opin Microbiol 2010;13:574-81.
- 4.Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2012;18:18-29.
- 5.Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016 Feb;16(2):161-8
- 6.Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. Euro Surveill. 2016 Mar 3;21(9).

DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA KONTROLÜNDE ÇEVRENİN ÖNEMİ

Mustafa ÖZYURT

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi , İstanbul

Günümüzde sağlık hizmeti ile ilişkili olarak, sorunlu hastane patojenlerinde antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranlarında gözlenen artışlar, tüm dünyayı ilgilendiren oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakterilerin neden oldukları enfeksiyonların gerek tedavilerinde ve gerekse hastane ortamında yayılımlarını önleme ve eradikasyonlarında yaşanan ciddi sıkıntılar, mortalite ve morbiditeye doğrudan ya da dolaylı katkı sağlamaya devam etmektedir.

Önceleri gram pozitif bakterilerde yaşanan bu direnç sorunu (MRSA ve VRE) son 10 yılda çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ile GSBL ve karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) neden olduğu ciddi hastane kaynaklı gram negatif bakteri enfeksiyonları olarak ve süreklilik gösteren bir artışla karşımıza çıkmaktadır. Dirençli patojenlerle gelişen enfeksiyonların tedavi başarısızlıklarının yüksek ve neden olduğu maliyetinin büyük oluşu direnç sorununun ciddiyetini daha da arttırmaktadır. Bu gelişmelerin ışığında Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından “önemli sağlık tehlikesi” olarak ilan edilmiş olan ÇİD’li organizmaların yayılımını önleyebilmek ve hastaları bu sorunlu organizmalardan korumasına yönelik kontrol müdahalelerini içeren kanıta dayalı öneriler ve rehberler geliştirmişlerdir.

Hastanelerde, özellikle yoğun bakım, yanık ve yeni doğan üniteleri gibi yüksek riskli alanlarda yatmakta olan hastalarda, tedavi süreçleri sırasında, sıklıkla ve uygun olmayan antibiyotik kullanımının bakteriyel direnç gelişiminde rol oynayan en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Günümüzde alarm verici düzeye ulaşmış olan bu direnç sorunu ile ilgili stratejilerin önemli bir bölümünü, direnç gelişimini önlemeye yönelik etkin enfeksiyon kontrol uygulamaları oluşturmaktadır.

Antibiyotik direncini kontrol altına alabilmede kullanılan en önemli enfeksiyon kontrol uygulamaları, multidisipliner bir ekip çalışması gösteren ve her hastanede olması gerekli olan enfeksiyon kontrol komitelerinin yürüteceği enfeksiyon kontrol sürveyansı ve antibiyotik kullanımı kontrol programlarıdır. Bu konuda klinik mikrobiyoloji laboratuvarları önemli bir sorumluluğa sahip olup direnç ile ilişkili verilere sıklıkla “mikrobiyolojik laboratuvar sürveyansı” ile ulaşabilmektedir. Genelde her sağlık kurumunun kendi bünyesinde yıllık periyotlarda gerçekleştirdiği ve yıl boyu devam eden bu çalışmalara ait veriler, hastanenin kendi mikrobiyotasını ve direnç profilini yansıtan bir analiz niteliği taşır, ve o hastanedeki enfeksiyon kontrol komitesinin ampirik tedavi protokollerini oluşturulmasına, ve ÇİD sorunlarına yönelik tedavide alternatif çözüm önerilerinin geliştirilmesine çok önemli katkı sağlar.

ÇİD organizmalarla mücadelede başarı ancak, hastane enfeksiyon kontrol programları kapsamında, antibiyotik kontrol programlarının çevresel önlemlerde kapsayacak şekilde planlanması ve yürütülmesi ile sağlanabilir. Bu programlar kapsamında sürdürülen sürveyansın en önemli stratejik katkılarından biri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında dirençli patojenlere yönelik aktif sürveyans kültürlerinin alınıp incelenmesi ve gerektiğinde epidemiyolojik amaçlı moleküler çalışmaların (klonal yayılımı belirleme çalışmaları) yapılmasıdır. Bu çalışmalar, direnç sorunu olan patojen bakterilerin ilgili birimde veya hastanede henüz salgına yol açmadan hasta ile sınırlandırılmasına katkı sağlar. Mikrobiyolojik tanımlamalar sonrası, özellikle ÇİD organizma saptanmış hastanın izolasyonu ve bu sorunlu patojenin başka birimlere yayılımını önleyecek tedbirlerin zamanında alınmasında enfeksiyon kontrol komitesi yetkililerinin rolü önemlidir.

Prensip olarak yorumunun çok zor olması ve karışıklıklara yol açabilmesi nedeniyle hiç bir bilimsel dayanak olmadan epidemi dışındaki nedenlerle “çevresel kültür örnekleme” adıyla cansız hastane ortamından rutin mikrobiyolojik kültür örneklemeleri kesinlikle önerilmemektedir. Çünkü epidemiyolojik iz sürme (klonal yayılım) yapılmadığı sürece salgın durumlarında dahi tek başına çevresel kültür örneklemelerin hastalardaki suşlar ile ilişkisi net olarak değerlendirilemeyeceğinden beklenen yarar sağlanamayacaktır. Ancak, hastane ortamının enfeksiyon gelişimi ile ilişkilendirilmesinde yapılacak vaka-kontrol çalışmaları, cansız çevre-enfeksiyon arasındaki ilişkiyi desteklemesi durumunda önemlidir. Bu nedenle yapılacak çevresel örneklemelerin kararı mutlaka hastane enfeksiyon kontrol komitelerince verilmelidir. Hastane enfeksiyonlarının önemli bir kısmının gözlemlendiği en ciddi kaynak alanı olan Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarının % 50’ sinden fazlasında enfeksiyon kaynağı hastanın kendi endojen mikrobiyotasıdır. Bunun dışında bir kısmı sağlık çalışanlarının ellerinden, bir kısmı ise çevre ile hasta gereçlerinden çapraz bulaş ile oluşabilmektedir. Dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların yaklaşık %30-40’ı çapraz bulaş sonucu gelişirken %20-25’nde ise antibiyotiklerin seçici baskısı sonucu oluşabilmektedir.

Bu amaçla YBÜ'lerinde kaynak olabileceği düşünülerek kültür alınması önerilen çevresel örneklerin başlıcaları; el yıkama ile ilişkili ürünler ve ortamlar, cilt antisepsisi sağlamak amacıyla kullanılan malzeme ve ürünler, kayıt ve medikasyon sırasında sıklıkla temasta bulunan desk ve masa yüzeyleri, klavye, monitör vb. tuşlar, nebulizer, humidifer ve aerolize medikasyonlar, yatak başları, kapı kolları ve musluk başları, tansiyon aleti ve stetoskop, malzeme/pansuman arabası, gereken durumlarda endoskoplar'dır. Enfeksiyon ajanlarının kolonize/infekte hastalardan direkt veya indirekt mekanizmalarla nakledilmesini (çapraz bulaşı) önlemek için yayınlanmış kılavuzlar olmasına rağmen el yıkama başta olmak üzere "standart ve temas önlemleri"ne uyulması konusunda halen ciddi sıkıntılar olmaktadır. Sağlık personeli yetersizliği ve hasta yoğunluğunda artış olması bu uyumu olumsuz etkilemekte ve bu sorunlu patojenlerin çapraz yayılımını arttırmaktadır. YBÜ'de doktor ve hemşire dışında yeterli sayıda bilinçli hasta bakıcı, temizlik ve dezenfeksiyon elemanı olması son derece önemlidir. Bu elemanlar her zaman yoğun bakım ünitelerinin önemli bir parçası olarak görülmeli ve devamlılıkları sağlanmalıdır. Hastaların YBÜ'de uzun süreli yatışlarının da, özellikle ÇİD organizmaların çevreye bulaşını arttırmada çok önemli bir faktör olduğu unutulmamalıdır. YBÜ'lerinde personel ve ziyaretçi yoğunluğu ile YBÜ'ne konsültasyon amaçlı gelip giden ünite dışı elemanların çapraz bulaşta önemli rolleri olabileceği düşünülerek politikalar geliştirilmelidir. Bu amaçla enfeksiyon kontrol komitelerince ünite dışından gelenlere ünite elemanlarını da kapsayacak şekilde düzenli eğitim verilmeli ve uyarıcı görseller hazırlanmalıdır.

Dirençli mikroorganizmaların kontrolünde, hastanelerin özellikle ameliyathane, YBÜ, izolasyon odaları, yeni doğan, yanık, diyaliz ve transplantasyon üniteleri ile immünsüpresif hastaların izlendiği bölümler gibi yüksek riskli alanlarında, etkin temizlik ile birlikte dezenfeksiyon işlemleri (dekontaminasyon) oldukça önemlidir. Bu alanlardaki dezenfektan kullanma ve kullanılacak koşulları belirleme kararının sorumluluğunu YBÜ çalışanlarına bırakmak yerine, daha önceden oluşturulmuş hastane politikası kapsamında hastane enfeksiyon kontrol komitesi üstlenmeli ve eğer kurumda varsa temizlik/dezenfeksiyon hizmet alımının yapıldığı firmalar ile birlikte faaliyetler planlanmalı ve düzenli olarak gerçekleştirilmelidir.

Hastanelerde, MRSA, VRE ve diğer ÇİD'li organizmalar için alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri önceliklidir ve kurum idaresinin sorumluluğunda geneli kapsayacak şekilde rehberler eşliğinde ve kurumsal bir strateji belirlenerek yapılmalıdır. Sağlık kurumlarında bu sorunlu patojenlerin neden olabilecekleri enfeksiyonları ve yayılımlarını önleme ve kontrolünde sağlanabilecek başarı ancak, hem insan kaynaklı bilimsel çaba, hem de yönetsel finans desteği ile olabilir.

Çoklu ilaç dirençli organizmalarının kişiden kişiye yayılımında epidemiyolojik kanıtlar ellerin rolü üzerinde yoğunluk göstermektedir. Burada ana kaynak hasta cildinin de dahil olduğu enfekte hasta havuzu olup sorunlu patojenler bu havuz ile temas sonrası sağlık çalışanlarının ellerine transfer olmakta, varlığını burada da devam ettirmekte, ellerin yıkanmaması veya doğru el yıkama işleminin uygulanmaması sonrası kontamine eller aracılığı ile diğer hastalara ve çevreye (monitör, klavye, stetoskop, v.b) yayılabilmektedir. Sağlık çalışanlarının önlükleri de sıklıkla hastane kaynaklı bu patojenlerle kontamine olarak çapraz bulaş için kaynak oluşturabilmektedir. Ciltte kolonize olan bakterilerin yoğunluğu intestinal sistemdekilerle mukayese edildiğinde dikkat çekecek kadar daha az yoğunluktadır. Nitekim intestinal sistemde 10⁹-10¹¹ CFU/gr olan gram negatif bakteri yoğunluğu cilt yüzeyinde en fazla 10⁶-10⁷ CFU/cm² dir. Gram negatif bakteriler sıklıkla aksiller ve perineal bölgeler ile nemli ve kısmen kapalı olan ayak parmak aralarında ve eldeki kurumuş cilt alanlarında kolonize olurlar. Yatan hastaların cildinde en sık kolonize olan patojen *Acinetobacter* spp. olmakla birlikte bu kolonizasyon genellikle diğer gram negatif bakterilerle birlikte perineal bölgede gerçekleşebilmektedir.

Çoğunlukla, ÇİD organizmalarla yaşanan sorunlarda gastroenteritli enfekte hastaların ciddi kaynak olabildiği gösterilmiştir. Özellikle bu hastalarla temasta el hijyenine riayet edilmediğinde bu kaynak önemli salgınlara yol açılabilmektedir. Bu nedenle, ÇİD organizmalara ait kontrol programlarının en önemli komponentini, sorunun ve kaynağın etkin izlenimi, kaynağın doğru tespiti ve buna bağlı alınacak önlemlerdeki artış oluşturmaktadır. Dirençli patojenlerle kolonize hastaların tedavi gördüğü Yoğun Bakım Ünitelerindeki sağlık çalışanlarına ait cilt floralarında genellikle ÇİD'li organizmalar kolonize halde bulunmalarına rağmen, hasta ve çevresi ile temas sırasında standart önlemlere ve temas izolasyonuna dikkat edebildikleri sürece bulaştaki rolleri sınırlıdır. Buna karşılık, özellikle kronik sinüzit, ÜSYE ve dermatiti olanlar bulaşta riskli sağlık çalışanı grubunu oluşturur. Çok ilaca dirençli organizmaların bulaşını önleme ve kontrol amacıyla yapılmış çalışmalara ait literatürler incelendiğinde, ÇİD'li organizmaların kontrolünün başarılmasında el hijyenine uyum, kültür sonucu negatifleşene kadar temas önlemlerine riayet, aktif sürveyans kültürleri, eğitim, çevresel temizliğin artırılması ve kurumlar arasında hasta nakil işlemlerinde ÇİD'li patojenle enfekte hastalar hakkında muhatap kurumu bilgilendirme gibi birçok uygulamanın birlikteliği önemlidir. Bu maksatla direnç sorunu olan patojenlerin

ortamdaki yoğunluklarını azaltıp eradikasyonuna yönelik gerçekleştirilmiş ve yayınlanmış değişik kontrol önlemlerinin kombinasyonlarının etkinliğine yönelik yüzlerce yayınlanmış çalışmalar mevcuttur.

Böyle sorunlu ÇİD'li patojen organizmaların neden olabildikleri ciddi enfeksiyonları önleme ve gerektiğinde kontrol altına alabilmede, kendini bu işe adanmış, donanımlı ve bilinçli sağlık çalışanı profesyonel bir ekibin önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Birkaç yıl sürebilecek, birden fazla ve gittikçe artan yoğunlukta müdahaleler gerektiren, uzun soluklu böyle bir mücadelede sonuç her zaman yüz güldürücü olmayabilir.

Bu kapsamda alınan önlemlerin etkinliğini ortaya koymak amacıyla yapılmış bir çalışmada, yanık ünitesindeki bir VRE salgınında yaklaşık 13 aylık bir mücadeleden sonra VRE eradikasyonunun gerçekleştiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde bir başka yanık ünitesinde ÇİD'li *A.baumannii* 'e ait sorun, kontrol önlemleri olarak uygulanan izolasyon, el hijyenine uyumun artırılması, çevresel temizlik ve ünitenin geçici olarak kapatılması gibi stratejilere rağmen mücadelesi 16 aydan fazla sürmüştür.

Çok ilaca dirençli organizmaların eradikasyonu veya kontrolü amaçlı günümüz uygulamalarında; Yönetimsel destek, Eğitim, Akılcı antibiyotik kullanımı, Rutin ve genişletilmiş süreyans, Standart ve Temas önlemleri, Çevresel önlemler ve Dekolonizasyon olmak üzere 7 kategoride tanımlanmış çeşitli kontrol müdahalelerini kapsayan stratejiler kullanılabilmektedir. Ancak bu güne kadar ÇİD'li organizmalara yönelik olmak üzere farklı kontrol stratejilerinin doğrudan maliyeti ve faydalarına yönelik gerçekleştirilmiş karşılaştırmalı çalışmalara henüz ulaşılamamaktadır.

Sorunla mücadelede yukarıda açıklanmış kontrol stratejilerinden biri olan ve tüm otoritelerce, enfeksiyon kontrol faaliyetleri sürecinde aktif katılımı şiddetle önerilen "yönetim desteği" son derece önemli bir faktördür ve özellikle mali ve insan kaynakları konularında taahhüdü gereklidir. Ayrıca yönetim desteğine gereksinim duyulan diğer hususlar arasında ÇİD'li organizmalarla kolonize veya enfekte olduğu daha önceden bilinen hastaların bilgisayar ortamında erkenden ve etkin olarak tanımlanabilmesinin sağlanması, kurumlarda uygun alanlara özellikle YBÜ'lerine yeterli sayıda el yıkama lavaboları ve alkol bazlı el dezenfektanı içeren dağıtıcıların temini, yoğun bakım alanlarının ihtiyaç duyduğu personel sayısının devamlılığının sağlanması ve ÇİD'li organizmaların kontrolü amaçlı el hijyeni, standart ve temas önlemleri gibi önerilen enfeksiyon kontrol uygulamaları için personel uyumunu zorlama amaçlı çözüme yönelik davranış değişikliklerini sağlayacak görsel ve interaktif eğitim planlamalarına sağlanacak katkılar yer almalıdır. Süreyans, her bir ÇİD'li organizma kontrol programı için kritik olan bir bileşendir. Yeni ortaya çıkan dirençli patojenlerin tespitine, epidemiyolojik trendin izlenmesine ve yapılan müdahalelerin etkinliğinin izlenmesine olanak tanır.

Hastalık kontrol ve önleme merkezi 1996 yılından beri klinik ve epidemiyolojik öneme haiz ÇİD'li organizmalar için enfeksiyon kontrol programı kapsamında standart ve temas önlemlerinin uygulanmasını önermektedir. ÇİD bakterileri enfekte/kolonize olan tedavi altındaki hastalara temas önlemlerinin ne kadar süre uygulanacağına yönelik bir mutabakat söz konusu değildir. Bu hastalar çok uzun süreler ÇİD organizmalar ile kolonize kalabilirler. Genel olarak, antimikrobiyal tedavi almamış bir hastada bir hafta içerisinde ≥ 3 negatif süreyans kültür sonucu geldiğinde temas önlemlerini sonlandırmak uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Bunun için hastada akıntılı bir yara veya yoğun solunum sekresyon bulunmaması ve hastanın ÇİD'li bir patojenle salgın sorunu devam eden başka bir sağlık kurumundan sevk edilmemiş olması önemlidir.

Sağlık çalışanı personeller, özellikle MRSA bulaşında önemli adaydırlar ve mutlaka tedavi edilmelidirler. Genellikle MRSA ile kolonize sağlık çalışanı personel ve diyaliz hastaları gibi spesifik hasta gruplarında bu patojenlerin eradikasyonu için topikal veya oral tedaviler uygulanarak dekolonizasyonu gerekebilir. Bu kişilerin yeniden hasta ile temas etmesinden önce kültür negatif olduklarından emin olunmalıdır.

Çevresel temizlik, her tür salgına karşı alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin çok önemli bir parçasıdır. Durum böyle olmasına rağmen iyi kontrol edilemeyen endemik olaylarda çevre temizliğinin önemi yeteri kadar çalışılmamış olduğundan zaman zaman göz ardı edilebilmektedir. Sorunlu hastane patojenlerinin neden olduğu salgınların kontrolünde çevresel mikrobiyolojik örnekleme mutlaka uygulanan bir yöntem olsa da metodolojisi tam olarak standardize edilmemiştir. Basit enfeksiyon kontrol uygulamaları ile yayılım sınırlandırılmıyorsa bu tür salgınlarda çevresel örnekleme ile beklenmeyen çevresel rezervuarların bulunabileceği unutulmamalıdır.

Genel kanıya göre Koliform bakteriler ve *Pseudomonas* spp. kuru ortamlarda uzun süreli yaşayamadığından gram pozitif bakteriler kadar ciddi tehdit oluşturmazlar. Oysa koliform bakteriler ve *Pseudomonas* spp. kuru yüzeylerde beklenenden çok daha uzun süre canlılıklarını sürdürdüklerini gösteren çalışmalarda mevcuttur. *Acinetobacter baumannii* ise hasta havuzuna ait cansız ortamlardan kolayca izole edilebilen bir bakteri olup yüzeylerde ve tozlarda aylarca canlı kalabildikleri bilinmektedir. Buna karşın *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ve *Serratia* spp. gibi enterik basillerin kuruluğa direncini gösteren çalışmalar bulunmamaktadır. Patojen bakterilerin çevresel

ortama dayanıklılığına yönelik yapılmış son çalışmalarda ise gram negatif basillerin gram pozitiflere göre dayanıklı olduğunun gözlemlendiği rapor edilmiştir.

E.coli , *Klebsiella* spp.ve *Pseudomonas* spp. uygun koşullar sağlandığında çevrede 1 yıldan fazla, *Serratia marcescens* 2 aya kadar, *Acinetobacter* spp. ise 5 aya kadar canlı kalabilmektedir. MRSA'nın tozlu ortamlarda 1 yıla kadar canlı kaldığı gösterilmişken *C.difficile* sporları 5 ay, VRE ise 4 ay kadar canlı kalabilmektedir. *Pseudomonas* spp. duşlar, lavabolar ve banyolar gibi nemli alanlarda canlılığını sürdürebilirken kuruluğa dirençli olan *A.baumannii* özellikle rafların ulaşılabilen kısımlarında, yüksek yerlere konulmuş cihazların üzerlerinde ve bilgisayar klavyelerinde yaşayabilmektedir. Koliformlar ise daha çok kova, kap, kacak, paspas ve yüzey üzerine dökülmüş ve uzun süre kalmış su birikintilerinde yaşayabilirler. Hasta odasında daha önceden gram negatif bir bakteri ile enfekte veya kolonize olmuş bir hastanın yatıyor olması diğer hastalar için gram negatif bakteri kazanımı açısından bir risk faktörü olacağı her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Hastane ortamının temizlik ve dezenfeksiyonu için uygulamaya yeni sokulan birçok yöntem mevcuttur. Bahse konu kimyasalların, sporlu basiller dahil tüm çevresel patojenlere karşı etkili oldukları bildirilmiş olmasına rağmen özellikle ÇİD'li gram negatif bakterilere etkinliklerini ortaya koyan fazlaca kanıt henüz yoktur. Ancak hastane enfeksiyon kontrol komitelerinin denetiminde dirençli patojenlere karşı mücadelede ortam dezenfeksiyonu (terminal dezenfeksiyon) amacıyla kullanıma sunulan bu kimyasal ürünler arasında süperoksit (elektrolize) su ile otomatize pulverize sistemlerle dağıtımı yapılan buhar, hidrojen peroksit, ozon ve çeşitli tipteki UV lambaları kullanılmaktadır. Çelik, bakır, gümüş ve nano gümüş partikülleri ile kombine edilmiş aktif titanyum dioksit gibi antimikrobiyal yüzeylerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda bunların çevresel kontaminasyona karşı benzer düzeyde etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak geleneksel temizlik yöntemlerinden asla vaz geçilmemesi gerektiği unutulmamalıdır.

Enfeksiyon kontrolü surveyans çalışmaları sırasında çok ilaca dirençli bakteriler gibi alert mikroorganizmaların rutin tanısı ile birlikte kolonize ve enfekte hastaların kohortlanması faaliyetleri için gerekli olan önleyici tedbirler alınmalıdır. Bunun için, sağlık kuruluşunda hastane enfeksiyon kontrol komitelerinin varlığı, bu komite içinde enfeksiyon kontrol hekiminin bulunması, enfeksiyon kontrol yönetim timinin oluşturulması, YBÜ'de basit hijyen rutinleri ile ilgili broşür ve dökümanların bulundurulması, aylık veya yıllık bu dökümanlarla ilgili eğitimler verilmesi, her odada el yıkama için lavabo bulunması, her yatağın yanında alkol bazlı el dezenfektanının bulundurulması, 1000 hasta yatış gününe tekabül eden kullanılmış dezenfektan miktarının değerlendirilmesi, YBÜ'de hangi mikroorganizmaların taramasının yapıp yapılmadığının belirlenmesi, izolasyon odasında takip edilen hasta grubunun olduğunun belirlenmesi (tarama sonucu beklenen yüksek riskli hastalar, burunda MRSA kolonizasyonu, burun dışında farklı bir vücut bölgesinde MRSA kolonizasyonu, glikopeptid dirençli enterokok izole edilen hastalar, GSBL pozitif *K.pneumonia* izole edilen hastalar, karbapenem dirençli *A.baumannii* izole edilen hastalar, ÇİD pozitif *P.aeruginosa* izole edilen hastalar, *C.difficile*'ye bağlı ishali olan hastalar v.b), Yoğun bakım ünitesindeki yatak sayıları (izolasyon odası ve ünite içi izole alandaki yatak sayısı) belirlenmelidir.

Sonuç olarak; dirençli mikroorganizmaların yayılımına yönelik enfeksiyon kontrol önlemleri hem komplike hem de pahalı yöntemler olup mücadelede başarılı olabilmenin yolunun, yukarıda kapsamlı olarak açıklanan pek çok faktöre bağlı olduğu, bu konuda asla taviz verilmemesi gerektiği her zaman hatırlanmalıdır.

Kaynakça

1. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L., HICPAC: Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. CDC , 2006.
2. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J., Angelis G.De., Falcato M., et al.:ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients.Clin.Microbiol Infect 2014;20 (suppl.I):1-55
3. Gür D.: Direnç Sürveyansı. 8.Antimikrobik Kemoterapi Günleri. Program ve özet kitabı, Sayfa 80-82, 4-8 Nisan 2008, İstanbul
4. Akalın H.E.:İnfeksiyon Kontrol ve Antibiyotik Direnç Sorunu. Program ve özet kitabı, Sayfa 86-88, 4-8 Nisan 2008, İstanbul
5. Hanberger H., Arman D., Gill H., Jindrak V., Kalenic S.,et.al.:Surveillance of resistance in European Intensive Care Units:a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. Intensive Care Med (2009)35; 91-100
6. Palabıyıkoglu İ.: Yoğun Bakım Ünitesinde Çevre Temizliği. Arman D.(editör):Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Kontrolü., Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara;61-72;2007
7. ECDC: Surveillance Report: Annual epidemiological report.Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014. www.ecdc.europa.eu
8. Carlos A.D., Denise M.C., John E.Mc.:Antimicrobial resistance:international control strategies, with a focus on limited-resource settings. International Journal of Antimicrobial Agents 32 (2008)1-9
9. Sader H.S., Farrell D.J., Flamm R.K., Jones R.N: Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011).Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 78(2014)443-448.
10. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., et al.:Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-281
11. CDC:Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Update, November 2015
12. Apisarnthanarak A., Pinitchai U., Thonghubeth K., Yuekyen C.,Warren D., et al.: A multifaceted Intervention to Reduce Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in 3 Intensive Care Units in a Thai Tertiary Care Center: A 3 –Year Study. Clinical Infectious Diseases 2008;47:760-7
13. Günay S.A., Şardan Y.Ç: Hastane temizliği. Doğanay M., Ünal S., Şardan Y.Ç.(editörler):Hastane Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp yayınevi, Bölüm 5.31, Sayfa :619-628, 2013

DİRENÇLİ BAKTERİ ENFEKSİYONLARINDA YENİ YAKLAŞIMLAR

YENİ ANTİBİYOTİKLER

Filiz Pehlivanoglu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

İnfeksiyon hastalıkları uygun antimikrobik tedaviyle başarının sağlandığı bir alandır. Bununla birlikte gerek toplumda gerekse hastanede kazanılan enfeksiyon hastalıkları uygun olmayan antimikrobiyal tedavilerin kullanılması sonucu dirençli patojenleri doğurmaktadır. Antibiyotik ilk keşfedildiğinde mucize ilaç olarak nitelendirilmiş ve enfeksiyon hastalıklarının sonunun geldiği düşünülmüştü. Ancak dirençli etkenlerle oluşan enfeksiyonlar tedavi edilememekte ve sonuçta da hasta kaybedilmektedir.

Bakteriler, çevrelerinde meydana gelen değişikliklere hızlı uyum sağlayabilen canlılardır. Antibiyotik direnci de bunun bir sonucudur. Bir antibiyotiğe karşı direnç, antibiyotiğin tedavi dozunda bakterileri öldüremediği veya çoğalmalarını durduramadığı durumdur. Çok ilaca dirençli mikroorganizma birden fazla antimikrobiyal ilaç sınıfına dirençli olması ile tanımlanmaktadır. PAN rezistan bakteri ise bilinen tüm antibiyotiklere dirençli olma durumudur. Hastanelerde antibiyotik direnci ile ilgili ilk bildirim 1950'li yıllarda, penisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşuna aittir. Bunlar tek antibiyotiğe direnci belirtir şekilde isimlendirilse de genellikle birden fazla ilaca dirençlidirler. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), tüm beta-laktamlara dirençli olduğu gibi, makrolidler ve kinolonlar gibi birçok antibiyotiğe dirençli olabilir. Vankomisin dirençli enterokok (VRE), genellikle glikopeptidlere ek olarak beta-laktamlara ve aminoglikozidlere de yüksek düzey direnç göstermektedir.

Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonların belirti ve bulguları genellikle duyarlı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardaki klinik tablolarla benzerdir. Ancak asıl sorun tedavi seçeneklerindeki kısıtlılıktır. Bunlarla oluşan enfeksiyonlarda hastanede yatış süresinde, mortalitede ve tedavi maliyetinde artış olur.

Çok ilaca direnç geliştiren bakteriler ESKAPE ((*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*) olarak adlandırılmaktadır. Bunlar antibiyotiklerin tedavi etkinliğinden kaçarak hastada morbidite ve mortaliteye neden olabilen, yüksek tedavi maliyetleri nedeni ile ekonomik yük getiren etkenlerdir.

Çok ilaca dirençli Gram pozitif patojenlerin kontrolü

Gram pozitif bakteriler, toplumdan gelen ya da hastanede yatan hastalarda birçok enfeksiyona neden olabilirler. Gram pozitif bakteriler arasında sık rastlanan sorun yaşanan dirençli Gram pozitif bakteriler; MRSA, metisiline dirençli koagulaz negatif stafilokoklar (MRKNS), VRE ve penisiline dirençli pnömokoklardır (PRSP). Günümüzde glikopeptidlere orta duyarlı ve dirençli *S.aureus* (GRSA) kökenleri izole edilmekte olup, gelecekte GRSA ciddi bir sorun oluşturacaktır.

Dirençli Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde klasik antibiyotiklerin bir kısmı (vankomisin, teikoplanin, doksisisiklin, minosiklin, kloramfenikol, klindamisin, kinupristin/dalfopristin, fusidik asit, rifampisin, kotrimoksazol vb) antibiyogram sonucunda duyarlı bulunuyorsa seçenek olarak kullanılabilir. Ancak son yıllarda kullanıma giren etki spektrumu metisiline dirençli stafilokokları da kapsayan linezolid, tigesiklin, daptomisin, televansin, seftobiprol, seftarolin gibi antibiyotikler de yeni seçenekler olarak mevcuttur. Ülkemizde bunlarda sadece linezolid, tigesiklin ve daptomisin mevcuttur.

Linezolid: Oksazolidinonların tam sentetik ilk üyesidir. Bakteriyel protein sentezi inhibisyonu yapar. Doz ayarlaması gerektirmeden IV / oral ardışık tedavi için uygundur. Gram pozitif koklara (VRE, MRSA, VISA) etkilidir. Vankomisin dirençli *E. faecium* enfeksiyonları, nozokomial pnömoni (MSSA / MRSA / *S.pneumoniae* etkeni ile gelişen), toplum kökenli pnömoni, komplike olan ve olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, diyabetik ayak enfeksiyonları kullanım alanlarıdır.

Tigesiklin: Glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesidir. 30S ribosomal alt ünite bağlanarak protein sentezi inhibisyonu yapar. Sık karşılaşılan direnç mekanizmalarından etkilenmez. *Pseudomonas* suşları hariç geniş Gram pozitif ve Gram negatif antibakteriyel etkiye sahiptir. Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonları, intra-abdominal enfeksiyonlar ve dirençli bakteri enfeksiyonlarında kullanılabilir.

Daptomisin: Siklik lipopeptidlerin ilk ve tek üyesidir. Hücre membranını depolarize eder ve lizis olmadan hücre ölümü yapar. Gram-pozitif mikroorganizmalara in vitro olarak hızlı (1–4 saat) etkilidir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ve sağ kalp infektif endokarditinde kullanım endikasyonu vardır. Molekül pulmoner sürfaktan tarafından inaktive edildiği için pnömoni tedavisinde kullanılamaz. Menenjit tedavisinde ise BOS geçişi güvenilir değildir.

Çok ilaca dirençli Gram negatif patojenlerin kontrolü

Kullanılan antibiyotiklerin etki spektrumuna bağlı olarak zaman içerisinde major patojenlerin tümü değişim göstermiş, Gram-negatif bakteriler 1960 ve 1970'li yıllarda en önemli patojenler olarak bildirilmiştir. Günümüzde de Gram-negatif bakteriler, hastane enfeksiyonuna neden olan etkenlerin önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Beta-laktamaz enzimlerinin sentezi Gram negatif bakterilerde görülen direnç mekanizmalarının en sık nedenlerindendir. Bu bakterilerde beta-laktamaz aracılı penisilin ve sefalosporin direnci önemli bir problemdir. En sık olarak *E.coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) enzimine rastlanmaktadır. Bakteride GSBL varlığında karbapenemler ve beta laktam-beta laktamaz inhibitörlü antibiyotikler tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle GSBL üreten suşlarda birinci kuşak karbapenem olan ertapenem geniş yer bulmaktadır. Ancak bu bakterilerde karbapenemaz üretimiyle karbapenem direncinin ortaya çıkışı direnç sorununu doruğa ulaştırmış ve karbapenemler tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır. Bunlarda polimiksinlerin tigesiklin ile ya da rifampisinle kombinasyonu olası tedavi seçenekleri arasındadır. Eski bir antibiyotik olan fosfomisin de dirençli suşlarla oluşan enfeksiyonlarda kombinasyon tedavinde kullanılabilir. Ancak birçok ülkede IV formunun olmayışı kullanımını kısıtlamaktadır. Yeni geliştirilen antibiyotiklerden ceftolozane-tazobactam GSBL üreten suşlarda, ceftaroline-avibactam ve ceftazidime-avibactam ise hem GSBL hem de karbapenemaz üreten suşlarda etkin görünmektedir. Ancak bu kombinasyonlar ülkemizde yoktur.

Ertapenem: Uzun etkili karbapenemdir. Hızla bakterisid etki sağlar. Hücre duvarı sentezi inhibisyonu yapar. Aerob ve fakültatif anaerob Gram pozitif mikroorganizmalar, aerob ve fakültatif anaerob Gram negatif mikroorganizmalar (*Pseudomonas* suşları hariç), anaerobik mikroorganizmalar üzerine etkilidir. Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit olmayan diyabetik ayak enfeksiyonları, toplumdan edinilen pnömoni, piyelonefrit dahil idrar yolu enfeksiyonları, doğum sonrası endometriyometrit, septik abortus, akut pelvis enfeksiyonları kullanım alanlarıdır.

Uygun antimikrobiyal tedavi; sağ kalım, komplikasyon ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemlidir. CDC tüm hastaneler için antibiyotik kontrol programının uygulanmasını önermektedir. Her hastane kendi bölgesel direnç verilerine göre antibiyotik kullanım programını oluşturmaktadır. Günümüz koşullarında izlenmesi gereken en mantıklı yol, antibiyotikleri akılcı kullanarak, bakterilerin direnç geliştirme hızını yavaşlatmak ve hala elimizde olan antibiyotiklerin etkinliğini mümkün olduğu kadar korumak olmalıdır.

Kaynakça

1. Fridkin S, Baggs J, Fagan R et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. MMWR 2014; 63 (9): 194-200
2. Zinner SH. Antibiotic use: present and future, New Microbiol 2007; 30(3): 321-5.
3. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean. New antibiotics for bad bugs: where are we? [Ann Clin Microbiol Antimicrob](#). 2013; 28:12:22
4. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. [Chest](#). 2001; 119(2):397-404.
5. Öztürk R. Sorun yaşadığımız dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları. Antimikrobik kemoterapi laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, program ve özet kitabı. Başustaoğlu A, Gür D, Köksal, Sümerkan B, Gülay Z, Özinel MA, Kayacan Ç, Söyletir G, eds. Sim Matbaacılık Ltd. Şti Ankara, 2012. S 51-53
6. Gülmez D. Bakterilerde saptanan yeni direnç mekanizmalarının yansımaları. [Ankem Derg](#) 2013;27(3):158-166
7. Gur D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. [J Chemother](#) 2009; 21: 383-9.
8. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. [Drugs](#) 2014; 74(1): 31-51
9. Pop-Vicas A, Opal SM. The clinical impact of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the management of septic shock. [Virulence](#) 2014; 5(1): 206-212

YENİ MODELLER, YENİ MOLEKÜLLER

M. Ufuk Hasdemir

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Bilim insanları, antibiyotiklere dirençli bakterilerin, yakın bir gelecekte insan sağlığını tehdit eden tehlikelerin belki de en büyüğü olacağını ileri sürmektedirler. Enfeksiyon hastalıklarından ölüm oranı, 20. yüzyılın başında 100,000 kişide 797 iken; 1980'lere gelindiğinde antibiyotiklerin altın çağında 36 kişiye dramatik bir düşüş göstermiş, 2000'e gelindiğinde ise özellikle HIV epidemisine ve aynı zamanda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokok (VRE), çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakteriler ve çoklu ilaç dirençli tüberküloz gibi dirençli bakterilerin yayılımına bağlı olarak enfeksiyon hastalıklarından ölüm oranı ikiye katlanarak önemli artış göstermiştir.

Bilindiği üzere biz insanlar, mutasyon ve rekombinasyon dinamikleri olan bir bakteri dünyasının içinde yaşamaktayız. Uygun ya da uygunsuz olarak kullandığımız antibiyotiklerin, mutasyon dinamikleri sonucu ortaya çıkan dirençli bakterileri çok başarılı bir şekilde doğal seleksiyonla seçtiğini ve ilaçlara maruziyetin, bakteriler arasında direncin yayılım hızını belirlediğini gayet iyi biliyoruz. Bildiğimiz bir diğer şey, bakterilerin antibiyotiklere maruz kalmadan da antibiyotik direncine sahip olma ihtimallerinin bulunduğu. Dört milyon yıl önce yer kabuğundan izole olmuş bir mağarada bulunan bakterilerin antibiyotik direncine sahip olduklarının belirlenmesi ya da bazı bakterilerde önceden hiç karşılaşmadıkları farklı yapılarıdaki sentetik antibiyotiklere karşı direnç saptanması, keşfedilecek yeni antimikrobiyallere karşı bakterilerde önceden direnç bulunma riski olduğunu göstermektedir. Yani görünen o ki biz, uygunsuz antibiyotik kullanımını tümüyle engellesek ve de hastanelerimizde çok sıkı bir antimikrobiyal yönetimi uygulasak bile antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlarla karşı karşıya kalmaya devam edeceğiz. Antimikrobiyal yönetimi etkin uygulandığında tabii ki antimikrobiyal direnç gelişim hızını yavaşlatmaya devam edecektir ancak maalesef mikrobiyal sağkalım için evrim akışını engellemede yetersiz kalmaya mahkumdur. Bütün bunlar göz önüne alındığında enfeksiyonları kontrol altına almak üzere paradigmayı, yeni antimikrobiyallerin keşfi kadar yeni bazı yaklaşımlara doğru genişletmek gerekliliği gündeme gelmektedir. İlaç şirketlerinin son yıllarda yeni antimikrobiyal geliştirme çalışmalarını önemli ölçüde askıya almalarında da yukarıda sözü edilen gerçeklerin önemli payı vardır. Bilim insanları, antibiyotik direnç probleminin üstesinden gelebilecek çok çeşitli yaklaşımlar üzerinde yoğun olarak çalışmaktadırlar. Son yapılan bazı umut verici keşifler dirençli bakterilerin seçici üstünlüğünün tam tersine çevrilebileceğini ve duyarlı popülasyonun üstün hale getirilebileceğine işaret etmektedir.

Bu oturumda antibiyotik direnç krizinin nedenleri ve çözümlerine yönelik yeni yaklaşımlar ve keşifler ele alınacak olup peptidomimetiklerden, nanopartiküllere; FimH inhibitörlerinden, efluks ve 'quorum sensing' inhibitörlerine; neoglikozidlerden, faj terapisine; kombine antibiyotik kullanımından, enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve konak savunmasının güçlendirilmesine kadar bir çok yaklaşımın günümüzdeki durumları irdelenecektir (Tablo 1).

Table 1. Antibiyotik direnç krizinin nedenleri ve potansiyel çözümleri

Problem	Neden	Çözüm
Yeni grup antibiyotik keşfinde zorluklar	Keşfedilmesi kolay antibiyotiklerin zaten şimdiye kadar keşfedilmiş olmaları	Yeni antibiyotikleri taramak üzere yeni substrat bulunması
		Tarama metodunda değişiklik
		Mikropları öldürmekten çok tedaviyi geliştirmenin öncelikli olması
Yeni antibiyotiklerin keşfi ve geliştirilmesinin ekonomik olarak çekici bulunmaması	Şirketler kronik tedavilere yönelerek daha çok kazanıyorlar	Antibiyotik geliştirilmesi için yeni iş modelleri (savunma temelli model)
	Antibiyotik ücreti, değerini yansıtmamakta	Yeni antibiyotik geliştirmek üzere kamu-özel sektör ortaklığı
	Antimikrobiyal yönetimi, yeni antibiyotiklerin satışını azaltmakta	Dirençli patojenler için antibiyotik geliştirmeye odaklanma
Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinin önündeki düzenleyici engeller	Klinik gerçekliğin önüne geçecek şekilde abartılmış sayısal veriler üzerinde aşırı durulması	Düzenleyici standartlar, sıkı fakat aynı zamanda uygulanabilir ve klinik olarak faydalı olmalı
Antibiyotiklerin aşırı kullanımı	Uygun olmayan tanı yöntemleri	Antibiyotikleri hedefleyen moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesinin ve kullanımının cesaretlendirilmesi
	Bir çok enfeksiyon için tedavi protokollerinin çok uzun süreli olması	Kısa-süreli tedavi etkinliği üzerinde daha çok çalışma yapılması ve tedavi süresini hasta bazlı belirlemek üzere belirteç geliştirilmesi
	Viral enfeksiyonları antibiyotiklerle tedavi etmeye devam edilmesi	Aşırı kullanımı önlemeye yönelik yeni psikolojik yaklaşımlar
		Enfeksiyon önleme yöntemlerinin zenginleştirilmesi

Kaynakça

- 1- JH Martin and A Ferro. From an evolutionary perspective, all ‘new’ antimicrobial targets are old: time to think outside the box. *Br J Clin Pharmacol*, 2015; 79: 165-167. 2- B Spellberg, J Bartlett, R Wunderink, and D Gilbert. Novel approaches are needed to develop tomorrow’s antibacterial therapies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 191: 135-140.
- 3- GS Tillotson and N Theriault. New and alternative approaches to tackling antibiotic resistance. *F1000Prime reports*, 2013; 5: 51. doi:10.12703/P5-51
- 4- M Baym, LK Stone, R Kishony. Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance. *Scienc* 351 (2016). doi: 10.1126/science.aad3292

DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARIN YÖNETİMİNDE KISITLI OLANAKLARI OLAN HASTANELERDE DUYARLILIK TESTLERİ VE ÖNCELİKLER: NELER, NE ZAMAN, NE KADAR?

DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARIN SAPTANMASI

Ayşe Esra Karakoç

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Antimikrobiyal duyarlılık testleri tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarının en önemli testlerindendir. Bu testlerle dirençli mikroorganizmaların saptanması, dirence yol açan mekanizma ile ilgili ipuçlarının elde edilmesi, yeni ortaya çıkan direnç fenotiplerinin belirlenmesi, çoklu dirençli bakteri epidemiyolojisi ile ilgili veri sağlanması mümkün olur.

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen örneklerden izole edilen bakterilerin direnç profilinin izlenmesi hastanenin dirençli bakteriler yönünden durumunu ortaya koyar ve klinisyenlere ampirik tedavi seçenekleri yönünden önemli bilgiler sağlar. Salgın durumunda ya da dirençli bakteri insidansında azalma sağlanamadığında yapılması önerilen aktif süveyans kültürleri dirençli bakterileri tespit etmenin diğer yöntemidir.

Dirençli mikroorganizmaların doğru olarak saptanabilmesi için antimikrobiyal duyarlılık testleri ilgili rehberlere göre doğru şekilde ve gerekli durumlarda farklı yöntemler kullanılarak çalışılmalıdır (1,2). Yeni ortaya çıkan ya da epidemiyolojik olarak önemli olan direnç fenotipleri tespit edildiğinde, hasta bakımında ve enfeksiyon kontrolünde görevli kişileri uyaran mekanizmalar kurulmuş olmalıdır. Dirençli mikroorganizmaların insidansı ilgili rehberler dikkate alınarak izlenmeli; insidansda meydana gelen beklenmedik değişiklikler konusunda ilgili klinikler ve enfeksiyon kontrolünde görevli kişiler uyarılmalıdır. Kümülatif duyarlılık raporları ile dirençli bakterilerin izlenmesinde ünite bazlı (riskli üniteler), girişim bazlı (ventilatör, kateter vb.), uygulama bazlı (enfeksiyon kontrol önlemleri, aktif süveyans kültürleri vb.) raporlar alınması sağlanmalıdır. Çoklu dirençli bakteri izolatlarının ileri çalışmalar için saklanması sağlayan protokoller hazırlanmalı ve uygulanmalıdır (3).

İnfeksiyon kontrolünde her sağlık kurumu kendisi için tehdit oluşturan dirençli mikroorganizmaları belirlemeli ve buna yönelik alınacak önlemleri; idari önlemler, eğitim, akılcı antimikrobiyal kullanımı, süveyans, enfeksiyon kontrol önlemleri, çevresel önlemler ve dekolonizasyon başlıkları altında tanımlamalıdır. Sorun oluşturan dirençli bakterilerin belirlenmesinde mikrobiyoloji laboratuvarından elde edilen antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına ait veriler kullanılır. Belli hasta popülasyonu ya da belli servislerdeki dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların oranları da hastanenin dirençli bakteri yükü konusunda bilgi sağlar. Dirençli bakteriler için yapılan süveyans çalışmasında; klinik kültür sonuçları esas alınarak başlangıç insidans oranlarının hesaplanması önerilir. Bu hesaplamada enfeksiyon bölgesi ve direnç profilinden bağımsız olarak her bir hastanın benzer üremelerinden ilki esas alınır. Önlemlerin etkinliği ve önlemlere uyumun düzeyi kültür sonuçları ve özet antimikrobiyal duyarlılık sonuç raporlarına göre izlenir. İhtiyaç duyulduğunda riskli hastalardan aktif süveyans kültürleri almak üzere uygun vücut bölgeleri ve yöntemler belirlenerek protokoller hazırlanır ve uygulanır. Kontrol önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için, bulaşın önlendiğini belirlemek üzere hedef mikroorganizma için yapılan kültürlerle, periyodik olarak ünite spesifik nokta prevalans çalışmaları yapılabilir. Dirençli bakteri tekrar

tespit edilmeyinceye kadar nokta prevalans çalışmaları sürdürülür. Gerekli durumlarda hastanın temaslılarından, epidemiyolojik kanıt bulunması durumunda çevreden ve personelden kültürler alınır (3).

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen örneklerden elde edilen klinik izolatların sürveyansında en önemli sorun etken kontaminant ayrımının güç olmasıdır. Kan kültürü, trakeal aspirat kültürü, orta akım ya da sonda idrar kültürü vb.tüm klinik örneklerin ulusal ve uluslararası standartlara göre örnek alımı, ekim ve değerlendirmesinin yapılması bu sorunun çözümüne katkı sağlar. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarının kültür sonuçlarının dirençli bakteri insidansını hesaplamada ve izlemede kullanıldığı çalışmalarda, çeşitli uygulamaların enfeksiyon oranlarını azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir (4).

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde elde edilen sonuçların ulusal ve uluslararası düzeyde izlenmesi dirençli bakteri sürveyansı için önemli bilgiler sağlar. Bazı direnç profilleri, tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtladığı, bunun sonucunda morbidite ve mortaliteyi artırdığı için önemlidir. Bakteri türleri ve cinsler arasında aktarılabilir direncin yayılmasına yol açan ve birden fazla antibiyotik grubuna direncin birlikte aktarıldığı genetik yapılar tarafından taşınan direnç mekanizmaları epidemiyolojik olarak da önem taşır.

Epidemiyolojik önemi olan direnç profillerinin erken dönemde saptanması enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve yayılmanın önlenmesi için kritiktir. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı bu yönden kritik bir konumdadır ve bununla ilgili görevlerini yerine getirmelidir. Tablo 1’de epidemiyolojik önemi olan, erken uyarı ve izleme sistemlerinin kurulması gereken bakteriler gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Epidemiyolojik önemi olan, Amerika’da National Healthcare Safety Network (NHSN) tarafından izlenen dirençli bakteriler

Epidemiyolojik Önemi Olan Dirençli Bakteriler
Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
Karbapenem orta duyarlı ya da dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
Karbapenem orta duyarlı ya da dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Çoklu dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
Çoklu dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
Çoklu dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Kolistin/polimiksin B dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
Kolistin/polimiksin B dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Kolistin/polimiksin B dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
Daptomisin duyarlı olmayan ve linezolid dirençli <i>Enterococcus spp</i>

Vankomisin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)
Daptomisin duyarlı olmayan ve linezolid dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
Vankomisin dirençli koagülaz negatif stafilokok (VRKNS)

Epidemiyolojik olarak önemli patojenlerin bilinmesi önemlidir. Sağlık kuruluşlarında hızla yayılma potansiyeli olan VRE, MRSA ve MSSA, *Clostridium difficile*, norovirüs, RSV, influenza, rotavirüs, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp ve grup A streptokokların ikiden fazla hastada tespit edildiğinde epidemiyolojik olarak önemli olduğu bildirilmiştir (6). Grup A streptokokun etken olduğu sağlık hizmeti kaynaklı tek enfeksiyon dahi, kritik sonuçlar doğurabileceği için hızla enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını gerektirir. Asemptomatik kolonizasyon yapan duyarlı bir bakterinin altta yatan önemli klinik hastalığı bulunan hastada steril vücut bölgelerinden izole edilmesinin epidemiyolojik yönden uyarı kabul edilmesi önerilir. Bazı antimikrobiyal direnç paternleri laboratuvar tarafından dikkatle izlenmelidir. Bunlar; ilk başvuru ilaçlarına direncin olduğu bakteriler (örn.MRSA, VRE, VISA, VRSA, GSBL pozitif *Enterobacteriaceae*), farklı direnç paterni gösteren bakteriler ör. kistik fibrozis tanısı olmayan hastada ilk *Burkholderia cepacia* kompleks ya da *Ralstonia* spp izolasyonu, öncesinde yoksa hastanedeki ilk kinolon dirençli *Pseudomonas* izolatu, tedavisi güç olan ve çoklu direnç yönünden risk oluşturan bakteriler (örn.*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp), mortalite ve morbiditesi yüksek olan ciddi klinik hastalıklar oluşturan bakteriler (örn. MRSA, MSSA, grup A streptokok) ve yeni ortaya çıkan direnç profillerine sahip bakteriler. Epidemiyolojik önemi olan bakterilerin kontrolünde çoklu dirençli bakterilerle benzer enfeksiyon kontrol yaklaşımları uygulanır.

Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında günümüzde bakteri tanımlanması ve duyarlılığının belirlenmesinde yaygın olarak otomatize sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemlerle doğru sonuç elde edilmesi, taze ve saf üremelerin olduğu kültür plakları ile çalışılmasına bağlıdır. Otomatize sistemlerle elde edilen sonuçlar değerlendirilirken beklenmedik ya da epidemiyolojik önemi olan direnç profilleri saptandığında, testin çalışıldığı kültür plağının saf olduğundan emin olunmalı; bundan sonra direncin mikrodilüsyon, gradiyent test vb.yöntemlerle doğrulanması sağlanmalıdır.

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporlarının hazırlanması ile ilgili CLSI rehberinde mikrobiyoloji laboratuvarının duyarlılık raporlarını hazırlarken izlemesi gereken esaslar bildirilmiştir. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı yılda en az bir kez olmak üzere kümülatif duyarlılık raporları hazırlamak, klinisyenleri bilgilendirmek, raporların ulaşılabilir olmasını sağlamakla yükümlüdür (7).

Kümülatif duyarlılık raporlarının hazırlanmasında hastane ünitesi, girişim (örn.ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi), direnç paterni, enfeksiyon bölgesi, hastane servisi ve hasta popülasyonu esas alınarak farklı amaçlar için bildirimler yapılabilir. Genellikle çoklu dirençli bakterilerin, duyarlı bakterilerden ayrı ele alınması ve çoklu dirençli tanımının verilmesi önerilir. Son yıllarda yapılan bir konsensus çalışmasında konu ile ilgili birçok uzman bir araya gelmiştir. En az üç ve daha fazla antibiyotik grubundan birer antibiyotiğe direnç gösteren izolatların çoklu dirençli (MDR), en fazla iki antibiyotik grubundan birer antibiyotik dışındakilere dirençli izolatların yaygın dirençli (XDR) ve duyarlı olduğu antibiyotik grubu bulunmayanların tüm antibiyotik gruplarına dirençli anlamında panrezistan (PDR) olarak isimlendirilmesi önerilmiştir. Sınırlama olarak bir izolatın ancak tüm antimikrobiyallere duyarlılığının test edilmesi ile doğru şekilde gruplandırılacağı bildirilmiştir (8).

Dirençli bakteriler sağlık kurumlarında endemik olarak bulunabildiği gibi salgınlara da yol açabilir. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarının salgının tespiti, salgın suşunun tanımlanması, yeni olguların saptanması, salgın suşlarının saklanması, suşlar arası klonal ilişkinin araştırılması, salgın kaynağının araştırılması, kontrol önlemlerinin izlenmesi ve salgının kontrolü aşamalarında yaptığı görevler endemik durumlardakine benzer şekilde yürütülür.

Kaynakça

1. Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi. MİK ve zon çapı değerlendirmek için sınır değer tabloları. Sürüm 4.0, EUCAST: 01.01.2014
2. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement M100-S25. CLSI: January 2015
3. Healthcare infection control practices advisory committee (HICPAC). Management of multidrug resistant organisms in healthcare settings. CDC: 2006 http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_table3.html
4. Curran ET, Benneyan JC, Hood J. Controlling methicillin resistant Staphylococcus aureus: A feedback approach using annotated statistical process control charts. Infect Control and Hosp Epidemiol 2002; 23(01): 13-18
5. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/USP-Alert-current.pdf>
6. www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_glossary.html
7. Clinical and laboratory standards institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline-fourth edition. CLSI: January 2014
8. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant, pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18:268-81

EPİDEMİYOLOJİK YÖNTEMLER

Elif Aktaş Sepetçi

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

Tüm dünyada artış göstermekte olan antimikrobiyal direnç, halk sağlığı için ciddi bir tehdittir. Antimikrobiyal direnç gelişimi; tedavisi güç veya imkansız enfeksiyonlar, enfeksiyonların bulaşma riskinde artış, daha uzun hastanede kalma süreleri, sosyal ve ekonomik maliyetler ile artmış ölüm riski anlamına gelmektedir. Antimikrobiyal dirençteki artışa rağmen yeni antimikrobiyallerin üretiminin çok sınırlı olması, 21. yüzyılda sıradan enfeksiyonların ölümcül hale gelmesi olasılığını doğurmuştur (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) “Antimikrobiyal direnç; 2014 sürveyansı küresel raporu” sağlık hizmeti ile ilişkili ve toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak en sık karşılaşılan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerde izlem yapılan bütün bölgelerde çok yüksek düzeyde direnç gözlemlendiği ortaya koymuştur. Aynı raporda, halk sağlığı için önemli patojenlerin izleminde, metotların standardizasyonunda, veri paylaşımında ve koordinasyonda önemli boşluklar olduğu vurgulanmıştır. Antimikrobiyal direnç problemi için küresel stratejiler geliştirmek ve halk sağlığı açısından gerekli adımları atmak için güvenilir veri üreten sürveyans çalışmaları çok önemlidir (1).

Sürveyans çalışmaları, halk sağlığı tehditlerinin tespiti ve monitorizasyonu için veri toplanması ve analizi sonucunda tehdidin epidemiyolojisi ve popülasyondaki yükünü ortaya koyar. Zamanında geribildirim ile tehdidin azaltılması veya önlenmesi için aksiyon oluşturmak da sürveyans çalışmalarının bir parçasıdır. Antimikrobiyal direnç sürveyansı, antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının toplanması ile birlikte bu verilerin demografik ve klinik verilerle bağlantısını içerecek şekilde kapsamlı olmalıdır. Sürveyans çalışmalarının yalnız ulusal önemi yoktur; bu çalışmalar, küresel bir tehdit haline gelmiş olan antimikrobiyal dirence karşı oluşturulacak uluslararası yanıtın da bir parçasıdır (2).

Sürveyansın temel bir parçası olan moleküler epidemiyoloji, moleküler tiplendirme yöntemleriyle izolatlar arasındaki ilişkinin belirlenmesinden çok daha kapsamlı bir kavramdır: mikroorganizmaların doğru tanımlanması, duyarlılık testlerinin doğru bir şekilde yapılması, virülans ve direnç özelliklerinin belirlenmesi, mevcut ve yayılmakta olan klonların tespiti moleküler epidemiyolojiyi oluşturan bütünün önemli parçalarıdır. Bununla birlikte, bir halk sağlığı tehdidi varlığında, altta yatan epidemiyolojiyi anlamada moleküler tiplendirme yöntemlerinin katkısı büyüktür (2). Moleküler tiplendirme yöntemleri; salgın, endemi ve sürveyansla ilgili bazı epidemiyolojik sorulara cevap arar (3):

- Salgın: Salgının kaynağının, bulaş yolunun ve risk faktörlerinin tespiti
- Endemi: Yerel, bölgesel, ulusal ya da geniş coğrafik alanlarda hastalığın yayılma dinamiklerinin belirlenmesi
Özgül kökenlerin/klonların sürekliliğine ve yayılmasına katkıda bulunan değişkenlerin tespiti
- Sürveyans: Mevcut durumun ortaya konması, temel verilerin elde edilmesi, Eğilimlerin ve değişen paternlerin ortaya konması

Özgül kökenlerin/klonların hastanelere ve topluma girişi ve yayılımının tespiti

İlaça dirençli enfeksiyonların prevalansındaki değişikliklerin tespiti ve bu değişikliğin nedenleriyle ilgili hipotezler oluşturulması

Düzeltilici faaliyetlerin desteklenmesi ve etkilerinin değerlendirilmesi

Tüm dünyada yaygın olarak bulunan bazı klonlar çok ilaca dirençli özellik göstermektedir. Çok ilaca dirençli bakteriler, integronlar, transpozonlar ve plazmidler gibi çok sayıda genetik eleman için konak görevi yapar. “Başarılı” bir bakteri kökeni vertikal ve horizontal direnç yayılımı için etkili bir araçtır. Moleküler epidemiyolojik yöntemlerle, bu “yüksek riskli” klonların toplumdaki/bir bölgedeki/hastanedeki varlığı ve yayılımı tespit edilebilir. Ayrıca, hastanede ya da toplumda “salgın” şüphesi olduğunda kaynağı ve bulaş yolunu belirlemek için, moleküler epidemiyolojik analizlerle, bakteri özelliklerinin ve direnç genlerinin ortaya konması gerekir (4).

Moleküler epidemiyolojik yöntemler “izolat, suş/köken ve klon” tanımlarına dayanır. Tiplendirme ile ayırt edilemeyen “izolatlar” aynı “köken” soyundan kabul edilir. Kökenler, tiplendirme metodları ile birbirinden ayırt edilebilir. Birbirinden bağımsız olarak, farklı yerlerdeki farklı kaynaklardan ve bazı durumlarda farklı zamanlarda izole edilmelerine rağmen, aynı orijinden geldiklerini düşündürecek şekilde benzer fenotipik ve genotipik özellikler gösteren izolatlar “klon” olarak tanımlanır. “Klon” tanımı yaygın olarak farklı bölgelerde bulunan çok ilaca dirençli bakteriler için kullanılmaktadır (4,5).

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar planlanırken, cevaplanmak istenen soruya uygun moleküler tiplendirme metodunu seçebilmek için bu yöntemlerin temel prensiplerini, avantajlarını ve kısıtlılıklarını bilmek gerekir:

“Multi-lokus” sekans tiplendirme (MLST), bakterilerin çeşitli “housekeeping” genlerindeki sekans değişikliklerine dayanarak tiplendirme yapar. MLST ile bakterilerin sekans tipleri (ST) ve ait oldukları klonal kompleksler (CC) belirlenir. Sonuçlar dijital olarak ağ-tabanlı veritabanlarına kaydedilebilir ve elde edilen sekans tipleri uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir. MLST çalışmaları sonucunda; KPC karbapenemaz üretimi ile ilişkili *K. pneumoniae* ST258 ve CTX-M-15 beta-laktamaz ve kinolon direnci ile ilişkili *E. coli* ST131 gibi “başarılı”, uluslararası klonlar ortaya konmuştur. MLST, evrimsel çalışmalar ve dirençli bakterilerin izini sürmek için mükemmel bir yöntem iken, salgın analizi için yeterince ayırt edici olmayabilir. Ayrıca yöntem pahalı ve zaman alıcıdır (4-6).

“Pulsed-field” jel elektroforezi (PFGE) yöntemi, genomik DNA’nın uygun bir “nadir kesen” enzimle kesimi sonucu oluşan restriksiyon parçalarının özel elektroforez şartlarında ayrılması prensibine dayanır. Oluşan bant profillerinin benzerliği ya da farklılığına dayanarak izolatlar “ayırt edilemez”, “yakın ilişkili”, “muhtemel ilişkili” ya da “ilişkisiz” olarak tanımlanır. Bu yöntemin ayırım gücü oldukça yüksektir. Yakın zamanda ve sınırlı bir alanda gerçekleşen ve devam eden salgın araştırmaları için altın standart olarak kabul edilir. Ancak sonuçlar MLST’deki gibi dijital olmadığından laboratuvarlar arası karşılaştırma nispeten sınırlıdır. Ayrıca yöntem zaman alıcıdır, önemli iş gücü ve tecrübe gerektirir (4,6,7).

Bir hastane salgınında kullanılacak genotiplendirme yöntemi; hızlı, uygulaması ve yorumlaması kolay bir yöntem olmalıdır. Bu amaçla, kromozal tekrarlayan gen bölgelerini hedef alan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli AP-PZR, RAPD ve Rep-PZR yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntemlerden özellikle AP-PZR, temel moleküler yöntemlerin uygulandığı tüm laboratuvarlarda kolayca uygulanabilir ve izole edilen bakteriler

arasındaki klonal ilişkiler gösterilebilir. Tekrarlayan gen bölgelerinin tesadüfi olarak çoğaltıldığı bu yöntemde, PZR reaksiyonunu etkileyebilecek birçok değişkenin olması yöntemin standardizasyonunda problemlere yol açmaktadır. Bununla birlikte, iyi standardize edilmiş bir AP-PZR yöntemi hastane salgınlarının hızlı tespitinde çok yararlı sonuçlar verebilir. Bu yöntem ile birbirinden farklı çıkan suşlar için herhangi bir ileri yöntem gerek yoktur ancak “aynı/ayırt edilemez” ya da “ilişkili” çıkan suşlar için altın standart PFGE yöntemi ile sonucun doğrulanması gerekir (3,5,8). PZR temelli diğer bir metod olan MLVA (“multiple locus variable number tandem repeat analysis”), çok sayıda gen lokusunda tekrar eden birimlerin sayısının belirlenmesine dayanır. Ayrım gücü seçilen lokuslara göre değişmekle birlikte oldukça yüksektir. Sonuçları laboratuvarlar arası karşılaştırılabilir (4,8).

Son yıllarda geliştirilen “yeni nesil dizileme sistemleri” ve tüm genom dizileme yaklaşımı da moleküler epidemiyolojik araştırmalarda giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Ayrım gücü çok yüksek olan ve genomdaki tüm tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tespit edilebilen bu yöntemlerin en büyük dezavantajı elde edilen verilerin analizinin zor olmasıdır. Bu amaçla, biyoinformatik yazılımlarının kullanılması gereklidir. Bunların yanında cihazların ve kullanım maliyetinin çok yüksek olması kullanımlarını sınırlamaktadır. Yakın gelecekte kullanım maliyetlerinin düşmesiyle bu yöntem moleküler epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan yöntem haline gelebilir (8).

Dirençli bakteriler söz konusu olduğunda temel yaklaşım; yeni ortaya çıkan durumların, **MLST gibi popülasyon temelli bir yöntem** ve **PFGE gibi bir suş tiplendirme metodu** ile “iki seviyede” incelenmesi olmalıdır. Yaygın bir klonun üyeleri, dolaşımları sırasında yerel olarak baskın olan farklı direnç genlerini kazanabilir. Aynı şekilde yaygın bir klon belli bir bölgede farklı pulsotiplere sahip olabilir. Salgın durumunda yerel amaçlı suş tiplendirme yapılarak salgın dinamiklerinin incelenmesi gereklidir. Bununla birlikte, salgın suşları için temsili MLST profillerinin belirlenmesi, antimikrobiyal direncin yayılımında önemli ulusal/uluslararası klonların varlığını ortaya çıkaracaktır (6).

Olanaklar kısıtlı olduğunda; popülasyon temelli epidemiyolojik veri elde etmek ve salgın analizi yapmak için ideal olan yöntemler yerine alternatifler aranabilir. Örneğin 2000’li yılların başından itibaren tüm dünyada yayılan, CTX-M-15 beta-laktamaz başta olmak üzere çeşitli beta-laktamazlarla ve kinolon direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiş yüksek riskli, başarılı bir *E. coli* klonu, MLST ile ST131 olarak tanımlanmıştır (6). Sürveyans için önemli bir hedef olan *E. coli* ST131 klonunun tespiti için MLST dışında çeşitli yöntemler kullanılmıştır. *E. coli* ST131 sekans tipine özgü alellerin hedeflendiği PZR çalışmaları ile çok daha kısa sürede, daha az maliyetle ve yüksek doğrulukla bu klonu tanımlamak mümkün olmuştur (9-10). Aynı şekilde, mevcut ya da ulaşılabilir olduğunda, MALDI-TOF kütle spektrometresi kullanılarak elde edilen spektrumlardaki piklerin değerlendirilmesi ile *E. coli* ST131 klonu, bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında ek maliyet gerektirmeden hızlı ve kolay bir şekilde tespit edilebilir (11-12). Salgın analizi için suş tiplendirme metodunun seçimi “hiyerarşik tiplendirme” esasına dayanarak yapılabilir (13). Salgın izolatları öncelikle AP-PZR/RAPD gibi PZR temelli, hızlı, kolay ve az maliyetli bir yöntemle analiz edildikten sonra bu yöntemlerle ilişkili bulunan izolatların benzerlikleri PFGE ile doğrulanabilir ya da izolatlar ileri analiz için referans laboratuvara gönderilebilir.

İster laboratuvar içinde yapılsın, ister doğrulama ve ileri analiz için referans laboratuvarlarına gönderilsin, moleküler epidemiyolojik değerlendirmelerin uygun şekilde yapılabilmesi temel gereklilik izolatların uygun şekilde saklanmış olmasıdır. Laboratuvarda elde edilen izolatların geriye dönük değerlendirme için kısa süre,

özellikli izolatların uzun süre uygun şartlarda saklanabilmesi için laboratuvar içi organizasyonun yapılması klinik mikrobiyoloji laboratuvarının temel görevlerindendir.

Sonuç olarak; antimikrobiyal direnç, moleküler epidemiyolojik yöntemlerin de dahil edildiği eldeki tüm imkanlarla izlenmelidir ve bu süreç sürekli olmalıdır. Yeni antimikrobiyal geliştirilmeye olan ilginin giderek azaldığı bu yüzyılda, mikroorganizmalardan bir adım önde olmanın tek yolu direncin moleküler karakterizasyonun yapılması ve yayılımının izlenmesidir. Elde edilecek veriler, özellikle ampirik tedavilerin seçimi için klinik karar verme süreçlerinin ve ulusal tedavi kılavuzlarının yönlendirilmesi, gerekli stratejik planlamanın yapılabilmesi ve bu yolla dirençli bakterilerin yayılımının önlenmesi için çok önemlidir.

Kaynakça

- 1) WHO Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. 2014. (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>)
- 2) Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; Jun 5; 370(1670)
- 3) Ranjbar R, Karami A, Farshad S, Giammanco GM, Mammìna C. Typing methods used in the molecular epidemiology of microbial pathogens: a how-to guide. *New Microbiol.* 2014 Jan; 37(1):1-15.
- 4) Woodford N, [Turton JF](#), [Livermore DM](#). Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011 Sep; 35(5):736-55.
- 5) [van Belkum A](#), [Tassios PT](#), [Dijkshoorn L](#), [Haeggman S](#), [Cookson B](#), [Fry NK](#), [Fussing V](#), [Green J](#), [Feil E](#), [Gerner-Smidt P](#), [Brisse S](#), [Struelens M](#). Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology; *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group on Epidemiological Markers (ESGEM)*. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Oct;13 Suppl 3:1-46.
- 6) [Mathers AJ](#), [Peirano G](#), [Pitout JD](#). *Escherichia coli* ST131: The quintessential example of an international multiresistant high-risk clone. *Adv Appl Microbiol.* 2015;90:109-54. 2014 Nov 13.
- 7) [Tenover FC](#), [Arbeit RD](#), [Goering RV](#), [Mickelsen PA](#), [Murray BE](#), [Persing DH](#), [Swaminathan B](#). Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995 Sep; 33(9):2233-9.
- 8) [Sabat AJ](#), [Budimir A](#), [Nashev D](#), [Sá-Leão R](#), [van Dijk Jm](#), [Laurent F](#), [Grundmann H](#), [Friedrich AW](#). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance; *ESCMID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM)*. *Euro Surveill.* 2013 Jan 24;18(4):pii=20380.
- 9) [Clermont O](#), [Dhanji H](#), [Upton M](#), [Gibrel T](#), [Fox A](#), [Boyd D](#), [Mulvey MR](#), [Nordmann P](#), [Ruppé E](#), [Sarhou JL](#), [Frank T](#), [Vimont S](#), [Arlet G](#), [Branger C](#), [Woodford N](#), [Denamur E](#). Rapid detection of the O25b-ST131 clone of *Escherichia coli* encompassing the CTX-M-15-producing strains. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Aug;64(2):274-7.
- 10) [Tchesnokova VL](#), [Ottley LL](#), [Sakamoto K](#), [Fierer J](#), [Sokurenko E](#), [Liss MA](#). Rapid Identification of Rectal Multidrug-resistant *Escherichia coli* Before Transrectal Prostate Biopsy. *Urology.* 2015 Dec;86(6):1200-5.
- 11) [Matsumura Y](#), [Yamamoto M](#), [Nagao M](#), [Tanaka M](#), [Machida K](#), [Ito Y](#), [Takakura S](#), [Ichiyama S](#). Detection of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clonal groups by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2014 Apr; 52(4): 1034-40.
- 12) [Lafolie J](#), [Sauget M](#), [Cabrolier N](#), [Hocquet D](#), [Bertrand X](#). Detection of *Escherichia coli* sequence type 131 by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: implications for infection control policies? *J Hosp Infect.* 2015 Jul;90(3):208-12.
- 13) [Pfaller MA](#), [Acar J](#), [Jones RN](#), [Verhoef J](#), [Turnidge J](#), [Sader HS](#). Integration of molecular characterization of microorganisms in a global antimicrobial resistance surveillance program. *Clin Infect Dis.* 2001 May 15;32 Suppl 2:S156-67.

ANTİMİKROBİYAL YÖNETİM VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANI ÖRNEKLER VE DENEYİMLER

Nilay Çöplü

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Antimikrobiyal direnç sorunu sağlık çalışanlarının da, halkın da farkında olduğu bir problemdir, ancak uygulamada her iki kesim de bu gerçeği göz ardı etmektedir. Bu sorunun çözümünde klinisyenler, laboratuvar çalışanları ve eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına görevler düşmektedir. Öncelikle klinisyenler gerçekten gerekli olmadıkça, özellikle de viral enfeksiyonlarda, gereksiz antimikrobiyal kullanmaktan kaçınılmalıdır. Eczacılar halkın en kolay ulaşabilecekleri sağlık çalışanı olup hastaları yönlendirmede son derece etkilidirler. Her ne kadar reçetesiz antimikrobiyal satışı yasaklanmış olsa da eczanelerde antimikrobiyal ilaçlar önerilebilmekte ve reçetesiz satılabilmektedir. Hemşireler ve diğer sağlık çalışanları da hem uygulama hem de danışmanlık hizmetleri verebilmekte ve bu aşamada hastaları yanlış yönlendirerek antimikrobiyal kullanımını gereksiz yere arttırılabilmektedir. Bu durum direnç gelişimini arttıran bir tutumdur ve engellenmelidir. Sağlık çalışanlarının hem kendi tutum ve davranışlarını iyileştirmeleri, hem de halka bu konuda eğitim vermeleri gereklidir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan bir tebliğ ile hastanelerde Enfeksiyon Kontrol Komitesi bünyesinde Antibiyotik Kontrol Ekibi (AKE) kurulmuştur. Bu ekipte enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik mikrobiyolog, hastane eczacısı, dahili ve cerrahi branşlardan temsilcilerin bulunması gereklidir.

AKE’de mikrobiyoloji uzmanının görevleri: i. laboratuvarda doğru ve hızlı tanımlama, ii.kısıtlı antibiyogram raporu çıkarma, iii.hastaneye özgü antimikrobiyal direnç surveyansı (ADS) yapma, iv.bu surveyans verilerine bakarak ve öncelikli ilaçları gözeterek AKE’nin antimikrobiyal kullanım politikaları oluşturmaya katkıda bulunmak ve v.klinisyenleri gerek kısıtlı raporlandırma gerek antimikrobiyal kullanım politikaları açısından bilgilendirmektir. Bu aşamada antimikrobiyal kullanım surveyansının (AKS) yapılması da AKE’nin görevleri arasındadır, ancak mikrobiyoloğun görevi değildir. Buna karşılık antimikrobiyal kullanım politikaları geliştirilirken direnç verilerinin yanı sıra tanımlanmış günlük doz (TGD) kullanılarak yapılması gereken AKS verileri de göz önünde tutulmalı, hatta hastaneye alınacak olan ilaçlara karar verme aşamasında da bu verilere dayanmak gereklidir.

AKE görevleri açısından bakıldığında mikrobiyoloji laboratuvarı kesintisiz hizmet vermelidir. Hizmetin kesintiye uğraması, hastayla ilgili karar sürecinde kanıta dayalı tıp uygulamalarını da kesintiye uğratabilir, klinisyeni laboratuvar olmaksızın karar almaya yönlendirecektir. Bu tutum laboratuvarın her zaman gerekli ve hatta vazgeçilmez olduğu gerçeğine ters düşmektedir ve bundan kaçınılmalıdır. Laboratuvara ulaşan bazı örneklerde üreme olsa dahi etken olmayabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda taviz vermeyen bir tutum takınılmalıdır. Gerçek etken olma olasılığı düşük örnekler arasında kateterize hastadan idrar örneği, balgam, nazofaringeal aspirat, diyabetik ayak örneği, bası yarası örneği gibi örnekler sayılabilir. Etken olmadığı düşünülen üremelerde antimikrobik duyarlılık testi (ADT) yapılmamalı, ya da yapılsa bile rapor edilmemeli, ancak klinisyen gerekli hallerde ADT sonuçlarına ulaşabileceği hususunda bilgilendirilmelidir. Laboratuvar hızlı ve doğru sonuç vermeye gayret etmelidir. ADT standartlara uygun olarak yapılmalı, sonuçlar kısıtlı bildirilmelidir. Yıllık kümülatif antibiyogram sonuçları çıkarılmalı ve direnç sıklığı analiz edilmelidir.

Hızlı tanımlama hususunda, üreme için süreye ihtiyaç olmasına karşın, PCR, Mauditof gibi olanaklardan yararlanarak kültürün ürediği gün, hatta klinik örneğin geldiği gün, tanımlama ve bazı direnç paternlerini bildirme olanağı vardır. Örneğin Mauditof ile *A.baumannii* için erken tedavi imkan dahilinde olacaktır. Kan kültür şişesinden ADT yapılarak 46 saat erken uygun tedaviye başlama şansı doğacaktır. Verigene BC-GP ile enterokoklarda erken tedaviye başlama, Gene-Xpert MRSA BC ile *S.aureus*’da ampirik tedaviden hedefe yönelik tedaviye geçiş süresinde belirgin azalma, ya da gereksiz tedaviyi erken kesme gibi olanaklar mevcuttur. Buna karşılık bu sistemler genellikle pahalıdır, ancak imkanları kısıtlı olan hastanelerde de alınabilecek önlemler vardır. Bunlardan biri ön tanı bildirimi olup, ampirik tedaviye yön vererek bir gün kazandıracaktır. Örneğin üreme olduğunda gram negatif antibiyograma alma kararı verilmişse “gram negatif bakteri üredi, tanımlama ve antibiyogram devam ediyor” raporu ile gram pozitif bakterilere yönelik başlanmış olan ampirik antibiyotigi erken kestirmek mümkündür. Bir örnekle açıklamak gerekirse Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesinde (YB EAH), özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), ampirik tedavide gram pozitiflere yönelik vankomisin, gram negatiflere yönelik *Acinetobacter* spp. için kolitsin, diğer gram negatifler için piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem sıklıkla seçilen ilaçlardır. Dışkapı YB EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı Aralık 2015 istatistiklerine göre YBÜ’den gelen 147 örneğin 54’ünde (%37) gram pozitif, 87’sinde (%63) gram negatif üreme görülmüştür.

Bu verilerle “gram negatif üreme oldu. Tanımlama ve antibiyogram devam ediyor.” şeklinde ön tanı raporu verildiğinde, hastanemizde Aralık ayı için ampirik olarak başlanmış olan 87 adet tanımlanmış günlük doz (TGD) vankomisin kesilme olasılığı doğmakta, bu da sadece YBÜ’de yıllık ortalama 1044 TGD vankomisin eksik verilebileceği anlamına gelmektedir. Ek olarak, üremeden yapılacak olan Gram boyama ile gram negatif basil görülmesi halinde kolistin gibi toksik bir ilacın da aynı şekilde kesilmesi mümkün olacaktır. Antimikrobiyal erken kestirmekle sadece direnç gelişim hızını değil, hastaya biyolojik yükü ve toksik yan etkileri, ve hatta ekomoniye olan yükü de azaltmak mümkündür.

Ön tanı rapor edilirken koloni morfolojisi ve hızlı testlerden de yararlanılabilir. Ör. kolonisi *E.coli* görünümü olanlara “*E.coli* ön tanısı ile doğrulama ve antibiyograma alındı” ya da katalaz ve koagülaz ile “*S.aureus* ön tanısı ile doğrulama ve antibiyograma alındı”, hatta ilk günü üremeden PBP2A lateks aglutinasyon kiti kullanılarak, “metisilin dirençli *S.aureus* ön tanısı ile doğrulama ve antibiyograma alındı” şeklinde rapor verilebilir. Yine safrada erime testi ile “*S.pneumoniae* üredi, doğrulama ve antibiyogram devam ediyor” notu yazılabilir. Benzer şekilde gayta kültürü için laktoz negatif, H₂S negatif kolonilere asılı damla uygulanarak hareketsiz bulunursa; ya da laktoz negatif, H₂S pozitif kolonilere hızlı üre testinde 1. ya da 4. saatlerde pozitifleşme saptanırsa “*Salmonella Shigella* üremedi” raporu ilk günden verilebilir, ve hatta bu durumda diğer tanımlama testlerine de gerek kalmayacak, iş gücü ve maliyet açısından da avantajlı olacaktır.

Hızlı ve doğru tanımlama derken, sonuçların klinisyenlere zamanında ulaşması ve günün ilaç planlamasına yansımaları için gereken düzenlemelerin de yapılması gereklidir. Örneğin hastanemizde cerrahlar sabah erkenden vizit yapmakta, arkasından günlük ilaç planlamasını yapıp ameliyathaneye gitmektedir. Vizit öncesi laboratuvar tarafından ön tanı ya da tanımlama ve antibiyogram raporlanmamışsa, akşam geç saatlere kadar bir daha servise gelip laboratuvar sonuçlarını sorgulamadıkları için, verilen raporlar bir sonraki günün ilaç planlarına yansımaktadır. Bu durum antimikrobiyal erken kestirme çabaları ile ters düşmektedir. Bu nedenle laboratuvarın çalışma saatlerinde klinisyenlerin uygulamalarını gözeterek düzenleme getirmeleri yararlı olacaktır.

ADT sonuçlarının kısıtlı bildirimi ve klinisyenlerin kısıtlı kullanımı, direnç gelişimi ile savaşta anahtar role sahiptir. Klinisyenleri dar spektrumlu, daha az toksik, daha ucuz, daha az direnç geliştirme riski olan ve ülkemizde bulunan ilaç kullanımına yönlendirmek ADT sonuçlarını kısıtlı raporlandırmanın ana ilkeleridir. Bunun yanı sıra hasta yaşı, gebelik, enfeksiyonun yeri, yatan ya da poliklinik hastası olma gibi faktörler de raporlanacak ilaçları belirlemede etkenlerdir. Ülkemizde 2015 yılına kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartları kullanılmaktaydı ve bakterilere göre antimikrobiyaller yukarıda sıralanan gerekçelere göre gruplandırılmaktaydı. Ancak 2015 yılında The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)’e geçilmiştir ve bu standartta henüz gruplandırma bulunmamaktadır. EUCAST’ın bağlı olduğu European Centre for Disease Prevention and Control tarafından Türkiye’de ulusal antibiyotik komitesi olarak kabul gören Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antimikrobik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu ülkemiz koşullarını da gözeterek bir gruplandırma çalışması yapmış ve bu çalışma TMC web sitesinden sunulmuştur.

ADS mikrobiyoloğun sorumluluğundadır. Her yıl yenilenmesi gereken bu surveyansın ilkinde mümkün olduğu kadar eski yılların verilerine gidilmeli, direnç gelişim eğilimlerine bakarak artış gösteren ilaçlar korumaya alınmalıdır. Analizler yapılırken, vücut bölgesi ya da ADT sonuçlarından bağımsız olarak, tür/hasta/analiz dönemi için sadece ilk izolatı dahil etmek yoluyla tekrarlardan kaçınılmalı; sadece en son ve doğrulanmış veriler analize dahil edilmeli; yılda izolat sayısı 30’un üstünde olan türler analize alınmalı; surveyans amaçlı suşlar ve çevre vb örnekler dahil edilmemeli; rutin olarak test edilen antimikrobiyaller sonuçları kısıtlanmış olsa dahi ADS’e dahil edilmeli; yalnızca duyarlı (S) bulunanlar hesaplanmalı, orta duyarlılar (I) dirençlilere dahil edilmeli; dirençli izolatlarda özel olarak çalışılmış antimikrobiyaller hariç tutulmalı; *S.pneumoniae* için sefotaksim/seftriakson/ penisilin sonuçları hem menenjit hem menenjit dışı sınır değerlerle ayrı ayrı analiz edilip raporlanmalı, hatta penisilin için oral sınır değer de analiz edilmeli; viridans streptokoklarda penisilin için %S ve dip not olarak da %I verilmeli, *S.aureus* için hem tüm %S, hem de metisilin dirençli *S.aureus* için %S ayrı analiz edilip sunulmalıdır. Eğer sayıca az olan bir tür varsa ve yıllar içinde direnç sıklığında değişim gözlenmemişse birkaç yıl birleştirilerek ör “2010-2015 yılları arasında” diyerek veri sunulabilir. Doz bağımlı duyarlı için değerlendirme kriteri varsa ör. *E.cloacae* ve sefepim gibi, dip not olarak yüzdesi verilmeli. Enterokoklar için tür ayrımı yapıp hem tümünün hem de türlerin ayrı ayrı %S verilmeli, yüksek düzey aminoglikozidlerin her biri için ayrı ayrı %R dip not olarak verilmelidir. Kümülatif antibiyogram verilerini etkileyebilecek bazı faktörler de vardır, bunlar hizmet verilen hasta popülasyonu, kültür uygulamaları, laboratuvarın ADT yapma ve raporlama politikaları, geçici salgınlar şeklinde olup sonuçları etkileyebilir.

Laboratuvar Bilgi Sistemleri (LIS) ADS verilerinin kolayca toparlanabileceği format içermelidir. Analiz yapılırken LIS sisteminin sunacağı veri tabanı sabit bir formatta olmalıdır; bunun için sonuçlar tanımlanmış

sütunların altına ve basit satırlar halinde, her biri farklı izolata ait olacak şekilde girilmelidir. Aynı zamanda veri tabanındaki hatalı verilerin silinebilmesi de mümkün olmalıdır. Gerekli sütun başlıkları: i. hasta demografik verileri: zorunlu olanlar: hasta numarası, zorunlu olmayanlar: doğum tarihi, cinsiyeti, yerleşimi (poliklinik, evde bakım, yatan hasta, yoğun bakım ünitesi), servisi (dahiliye, genel cerrahi gibi), başvuru tarihi, ii. örneğe ait bilgiler: zorunlu olanlar: örneğin numarası, örnek tipi (kan, BOS vb), örneğin alındığı tarih, zorunlu olmayanlar: örneğin alındığı vücut bölgesi, iii. bakteriye ait bilgiler: zorunlu olanlar: tanımlama (tür, cins ya da en azından aile bilgisi), zorunlu olmayanlar: izolat numarası (eğer birden çok izolat varsa), ek bilgiler: kolonizasyon/enfeksiyon etkeni ya da toplum ya da hastane kökenli gibi, iv. ADT sonuçları: zorunlu olanlar: kantitatif (MİK ya da disk zon çapı, zaman içinde breakpointler değişirse bu veriler gerekli olabilir) ve kalitatif (S, I, R) bulunmalı. Eğer uzman kural kullanıldıysa, ör. klindamisin indüklenabilir direnç gösterildiği için S bulunmuşken R'ye çevrildiyse yazılmalı. Tüm antimikrobiyallerin sonuçları bulunmalı, kısıtlı bildirim nedeniyle rapor edilmeyen sonuçlar da mutlaka veri tabanında bulunmalı ve surveyansa dahil edilmelidir. Kullanılan yöntem ile eğer kullanıldıysa ek yöntemler (*mecA* PCR, vb.) ve seçilecek olan antimikrobiyaller, rutin olarak test edilen ve o türe özgü yöntemler ve ilaçlar olmalıdır. Birbirinin yerine çalışıldıysa, ör. sefoksitin MRSA için çalışıldıysa MRSA sonucu verilmeli sefoksitin verilmemelidir. Veriler sunulurken antimikrobiyaller harf sırasına dizilebilir, ya da sınıflandırılarak sunulabilir. Tablo ya da özellikle zamana karşı duyarlılık değişimi veriliyorsa grafik çizilebilir. Bu tablolar gram pozitif ve negatifler için hatta özellik taşıyan cinsler için ayrı ayrı olmalıdır. Raporun içerdiği tarihler, sadece %S verildiği gibi bilgiler, her bir cins/türün kaçar adet olduğu, doğal dirençliler, o cins için çalışılmayan antimikrobiyaller de raporda sunulmalıdır. Bu raporlar klinisyen için kolay ulaşılabilir şekilde olmalıdır. Bu amaçla web sitesinden sunulmalı, ek olarak yazılı doküman halinde hastaneye dağıtılmalıdır. Veriler analiz edilirken güven aralığı verilmelidir. Eğer değişiklik varsa istatistiksel olarak önemli olup olmadığı ki-kare testi ile bakılmalı, $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edilmelidir. Unutulmamalıdır ki istatistiksel önemle klinik önem aynı şey olmayabilir, ör. %100 duyarlı olması beklenirken bir izolatın bile dirençli bulunması üstünde durulması gereken bir husustur. Ek olarak yıllık analizler yapılırken belli kesimlere ayrıca analiz yapmak istenebilir, vücut bölgesi ya da klinik örneğe (idrar yolu, BOS vb), servisine (yanık ünitesi, evde bakım vb) ya da belli direnç özelliklerine göre (MRSA, MDR *Acinetobacter* spp vb) sınıflandırma yapılmak istenebilir, bunların da yıllık rapora eklenmesinde yarar vardır. Çok ilaca dirençli bakteriler rapor edilirken tanımlamaları da eklenmeli, ör. MDR *Enterobacteriaceae* derken şu dört gruptan en az üçüne dirençli olduğu yazılmalıdır: siprofloksasin; seftriakson ve/veya seftazidim ve/veya piperasilin tazobaktam ve/veya ertapenem; gentamisin ve/veya tobramisin; meropenem. Böyle durumlarda tüm izolatların duyarlılık yüzdeleri ayrı, odaklanan direnç fenotipine sahip izolatların diğer antimikrobiyallere duyarlılık yüzdeleri ayrı ayrı verilmelidir, ör. tüm *K.pneumoniae* duyarlılık yüzdeleri; GSBL pozitif *K.pneumoniae* duyarlılık yüzdeleri, karbapenem dirençli *K.pneumoniae* duyarlılık yüzdeleri ve GSBL ve karbapenem direnci bulunmayan *K.pneumoniae* duyarlılık yüzdeleri aynı tablo içinde ayrı ayrı verilebilir. Benzer şekilde sık kullanılan ikili, üçlü kombinasyonlar için de ayrıca analizler yapılabilir. Belli bir mikroorganizma için adı geçen ilaçların tek başına duyarlılıkları ile beraber değerlendirilerek ulaşılan duyarlılıkları, tablo halinde sunulabilir. Bazı durumlarda da belli türlere odaklanıp, izole edildiği hastaların direnç profili incelemeye alınabilir, ör. *P.aeruginosa* belli bir hastada pek çok kombinasyonlara dirençli bulunabilir, bu durumda ilk izolatla yetinilmeyip o hastadan izole edilen tekrarlayan izolatların incelenmesi gerekli olabilir. Yine klinik örnek üzerinden de gruplamalar gerekli olabilir, ör. kan kültürlerinden izole edilen gram negatif basillerin nelere duyarlı olduğu rapor edilirse, kan kültüründe Gram boyama ampirik tedaviye daha bilinçli yol gösterebilir. Eğer hızlı tanı yöntemleri ile bakteri tanımlaması erken yapılabiliyorsa, türe özgü duyarlılık analizleri yapılarak ampirik tedaviye daha net rehberlik edilebilir.

Tüm bu veriler ulusal surveyans sistemleri (UAMDSS, UHESA vb.) ile de karşılaştırılmalıdır. Bu yolla hem hastane verilerinin duyarlılık yüzdelerinde önemli farklar olup olmadığı kontrol edilmeli hem de yerel farkların ampirik tedaviye etkileri üzerinde de tartışılmalıdır. Benzer şekilde uluslararası surveyans sistemleri de karşılaştırmalı incelenebilir.

Kaynakça

1. Nilay ÇÖPLÜ, Mustafa Necmi İLHAN, Emine Fusun CİLİV, Zeynep Belma ŞENLİK, Mustafa ERTEK. Aile hekimleri ve uzmanlar arasında antimikrobiyallerin akılcı reçetelendirilmesi: tutum ve talepler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Cilt 71, Sayı 1, 2014.
2. Mustafa Necmi İlhan, Nilay Çöplü, Zeynep Belma Şenlik, Emine Füsün Civil, Berrin Esen, Mustafa Ertek. Toplumda antibiyotik kullanımı sıklığı ve ilgili etmenlerin belirlenmesi çalışması, Sözlü sunum 4.3. 1.ci Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. 12-16 Kasım 2011, Antalya.
3. WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
4. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014 <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>
5. European Antibiotic Awareness Day. <http://ecdc.europa.eu/en/EAAD/Pages/Home.aspx>
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. <http://www.eucast.org/>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute M39-A4 Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline-fourth edition. January 2014.
8. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Tıbbi Mikrobiyoloji 7.cı baskı. Pelikan Kitabevi. Ankara, 2015. ISBN: 978 - 605 - 9160 - 14 - 8
9. Clinical Infectious Disease 2014;59 (Suppl 3)
10. Essential Medicines and Health Products Information Portal, A World Health Organisation ReKaynakça. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/7.html>
11. Introduction to Drug Utilization Research, 2003. World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, ISBN 82-8082-039-6 IN 0000-2069 <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>
12. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti EUCAST dökümanları. <http://www.tmc-online.org/?action=sayfa&id=29>
13. Emily Leung ^a, Diana E Weil ^a, Mario Raviglione ^a, Hiroki Nakatani ^a & on behalf of the World Health Organization World Health Day Antimicrobial Resistance Technical Working Group. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. World Health Organization, Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland. <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/11-088435/en/>
14. World Health Organization. Surveillance standards for antimicrobial resistance. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.5.pdf. accessed January 27, 2014.

ANTİMİKROBİYAL YÖNETİM VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANI

ÖRNEKLER VE DENEYİMLER

Aynur Eren Topkaya

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

Antibiyotikler ilk keşfedildiğinde insanlık için bir mucize gerçekleşmiştir. İnsan ömrü ortalama 20 yıl uzamıştır. Ancak kısa sürede mikroorganizmalar bu durumla baş etmeyi öğrenmişler ve birer birer yeni geliştirilen antimikrobiyal direnç kazanmışlardır. Günümüzde hemen her antimikrobiyale karşı dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmıştır. Öte yandan yeni antimikrobiyal moleküllerin geliştirilmesi de gittikçe daha zor hale gelmiştir. Bu nedenle var olan antimikrobiyallerin doğru kullanılması gerekmektedir.

Antimikrobiyal Yönetimi İçin Bilinmesi Gerekenler Nelerdir?

Antimikrobiyal yönetiminin doğru yapılabilmesi ve bu konudaki uygulamaların sonuçlarının değerlendirilmesi için; tüm dünyada antimikrobiyal direnç problemlerinin bilinmesi ve direnç süveyansının yapılması, antimikrobiyal tüketimin ölçülmesi ve izlenmesi, antimikrobiyal reçetelerin kalitesini ölçebilmek için kriterlerin belirlenmesi ve reçetelerin denetimi için mekanizmaların geliştirilmesi, antimikrobiyal yönetimi ile ilgili araştırmaların planlanması, birinci basamak sağlık hizmetlerinde ve hastanelerde antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, halkın bu konuda bilgilendirilmesi, hızlı tanı yöntemlerinin bu amaçla kullanılması, özel hasta gruplarında ve ünitelerde antimikrobiyal yönetimi kurallarının belirlenmesi gereklidir.

Klinik Mikrobiyolog'un Antimikrobiyal Yönetimindeki Rolü?

Etkenlerin hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlamak, kültürde üreyen mikroorganizmaların etken olup olmadığına klinisyenlerle tartışarak karar vermek, yalnızca etkenlere antibiyotik duyarlılık testi çalışmak ve raporlamak, kısıtlı ve yorumlu antibiyotik duyarlılık bildirimi yapmak, özel birimler için direnç raporlarını hazırlamak ve ilgili kliniklere bildirilmek, mikroorganizma bazında kümülatif antibiyogram raporlarını hazırlamak ve bunu klinisyenlere bildirmek ve antibiyotik direncini izlemektir. Hastane enfeksiyonu etkenlerinin duyarlılık paternlerinin belirlenmesi diğer bir önemli görevdir.

Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanı gerektiğinde en kısa zamanda doğru antimikrobiyal ile tedavinin sağlanması ve gerekmediği durumda da antimikrobiyal kullanımının kısıtlanmasından birinci derecede sorumludur. Uygunsuz antimikrobiyal kullanımında yapılan hatalar daha çok gerekmediği halde antimikrobiyal reçete edilmesidir. Bu nedenle Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanına düşen görev antimikrobiyallerin gereksiz reçete edilmesini kısıtlamaktır. Aynı zamanda antibiyotik kullanım politikaları için formüller geliştirilmesinde etkin görevi vardır.

Enfeksiyon etkenlerinin hızlı ve doğru tanımlanması, antibiyotik direnç süveyansının yapılması, antibiyogramların kısıtlı ve yorumlu raporlaması, kümülatif antibiyogram sonuçlarının hazırlanması ve tüm bunların klinisyenlerle işbirliği içinde gerçekleştirilmesi klinik mikrobiyologun antimikrobiyal yönetimi ile ilgili esas görevleridir.

OLGULARLA SAĞLIK HİZMETİ İLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLARDA DUYARLILIK TESTLERİNİN KULLANIMI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Sesin Kocagöz¹, Z. Ceren Karahan²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara.

Penisilinin keşfinden bugüne kadar geçen süre içerisinde birçok yeni sınıf antibiyotiğin klinik kullanıma girmesine rağmen, günümüzde dirençli etkenlerin neden olduğu özellikle hastane enfeksiyonlarının yaygınlaşması bunların tedavi seçeneklerini kısıtlamıştır. Özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda ampirik antibiyotik kullanımı kaçınılmaz olsa da, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenlerin kazanılmış direnç özelliklerinin öngörülememesi nedeniyle tedavinin devamında en güvenilir yol uygun klinik örnekten izole edilen etkenin identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının dikkate alınmasıdır.

Özellikle immün yetmezlikli ve altta yatan çeşitli hastalıkları olan riskli hastalarda çok ilaca dirençli etkenlerle ortaya çıkan enfeksiyonların gerek mortalite ve morbiditesinde gerekse hastaların hastanede yatış süresi ve tedavi maliyetlerde artış olduğu bilinmektedir. Bu durumu oluşturan ana faktörlerden biri, geleneksel kültür ve duyarlılık sonuçlarının alınması için gereken sürenin 48-72 saat gibi uzun olmasıdır. Özellikle sepsis hastalarında bu süre sıklıkla 24-48 saat daha uzun olabilmekte, bu durum hastalarda etkin tedavinin erkenden başlanmasını engellemektedir.

Tarama kültürlerinin sonuçlarının geç alınması ve bu nedenle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) veya ESBL/karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* gibi çoklu ilaca dirençli etkenlerle kolonize/enfekte hastalara uygun izolasyon önleminin erkenden başlanamaması da kurum ve toplum içinde dirençli patojenlerin yayılım riskini arttırmaktadır.

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal duyarlılık testlerinin dikkatle değerlendirilmesi ve zamanında sonuçlandırılarak bildirilmesi, etkin tedavinin planlanması ve sürdürülmesinde kilit role sahiptir. Özellikle çok sayıda örnek çalışılan laboratuvarlarda klinik mikrobiyoloji uzmanları gerek otomatize sistemlerle gerekse disk difüzyon testleri ile elde edilen duyarlılık sonuçlarını dikkatle değerlendirmeli ve tedavinin yönlendirilmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınabilmesi için enfeksiyon kontrol komitesine/enfeksiyon hastalıkları uzmanına hızla bildirmelidir. Ancak laboratuvar-klinisyen işbirliğinin sağlanması sayesinde, tedavisi sorun olabilecek MRSA, VRE, ESBL/karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* gibi çok ilaca dirençli patojenlerde ortaya çıkan sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar başarıyla yönetilebilecektir.

Bu oturumda olgular eşliğinde hastane ilişkili enfeksiyonlarda duyarlılık testlerin kullanımı ve tedavi yaklaşımları güncel, sık görülen direnç mekanizmaları göz önüne alınarak ele alınacaktır.

•POSTER BİLDİRİLER



ANAEROP BAKTERİLER

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF ANAEROP ÇOMAKLARIN TİPLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN E TEST YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ

Cengiz Demir¹ , Recep Keşli¹ , Gülşah Aşık¹

¹| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Amaç: Bu çalışma anaerobik enfeksiyondan şüphelenilen hastalardan elde edilerek Afyon Kocatepe Üniversitesi ANS Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram negatif anaerop çomakların tanımlanması ve antibiyotik direnç profillerinin E test yöntemi ile belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: İki yüz yirmi sekiz klinik örnek Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında 1 Kasım 2014 ile 30 Ekim 2015 tarihleri arasında anaerop bakteri izolasyonunun yapılması için incelendi. Örneklerin, %5 defibrine koyun kanı ilave edilmiş Scheadler agar ve Scheadler buyyon kullanılarak, kültürleri yapıldı. İzole edilen anaerop gram negatif basiller, konvansiyonel yöntemler ve Vitek 2 (ANC ID Card, bioMerieux, Fransa) kartları kullanılarak identifiye edildi. Penicillin G, klindamisin, sefoksitin, metronidazol, moksifloksasin, imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem direnç oranları her bir izolat için E-test metodu ile belirlendi.

Bulgular: Toplam olarak izole edilen 28 anaerop gram negatif çomaklardan, 14'ü *B.fragilis* grubuna, 9'u *Prevotella* grubuna ve 5'i de *Fusobacterium* grubuna ait olarak tanımlanmıştır. En yüksek direnç oranı penisiline karşı (%78.5) bulunurken, klindamisin ve sefoksitin direnç oranları ise sırası ile %17.8, %21.4 olarak bulunmuştur. Metronidazol, moksifloksasin, imipenem, meropenem, ertapenem ve doripeneme karşı ise direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda penisiline karşı yüksek oranda direnç görüldüğünden empirik tedavide penisilin tercih edilmemelidir. Sefoksitin empirik tedavide tercih edilebilir ama antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması daha doğru ve faydalı olacaktır. Karbapenem grubu antibiyotikler ve metronidazole karşı direnç gözlenmemiştir, bu nedenle, bu antibiyotikler gelecekte dirençli suşlar ile meydana gelecek enfeksiyonların tedavisi için saklanmalıdır.

Kaynakça:

- 1.Kaya, S. Klinik Örneklerden İzole Edilen Anaerop Bakterilerin Laboratuvar Tanısı Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2012. 2.Keşli, R. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilerek Tanımlanan Anaerob Bakteriler Ve E-Test Yöntemi İle Antibiyotik Duyarlılıkların Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2001.
- 3.Finegold Sm, "Review Of Early Research On Anaerobes," Clin. Infect. Dis., Vol. 18, No. Supplement 4, Pp. S248–S249, 1994.
- 4.G. F. Brooks, J. S. Butel, L. N. Ornston, E. Jawetz, J. L. Melnick, And E. A. Adelberg, "Enteric Gram-Negative Rods (*Enterobacteriaceae*)," Jawetz, Melnick Adelberg's Med. Microbiol., Pp. 215–220, 1991.
- 5.P. R. Murray And D. M. Citron, "General Processing Of Specimens For Anaerobic Bacteria," 1991.
- 6.J. M. Hardie, "Application Of Chemotaxonomic Techniques To The Taxonomy Of Anaerobic Bacteria," Scand. J. Infect. Dis. Suppl., Vol. 62, Pp. 7–14, 1988.
- 7.Finegold Sm, 20.Anaerobic Gram Negatif Bacilli, Medical Microbiology Ed.Samuel Baron, The University Of Texas Medical Branch At Galveston, 1996, 4th, Sected:1.
- 8.James Pa, Al-Shafi Km. Clinical Value Of Anaerobic Blood Culture: A Retrospective Analysis Of Positive Patient Episodes. J Clin Pathol. 2000; 53:231-3.
- 9.Tunçkanat F. Anaerop Bakterilerin Genel Özellikleri: Topçu Aw, Söyletir G, Doğanay M, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, 2002: S1705- 1718.

Anahtar kelimeler: Anaerop Gram negatif çomaklar, antibiyotikler ve direnç profilleri, E-test yöntemi

MARMARA ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ' NDE İZOLE EDİLEN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU

Elvan Sayın¹, Nurver Ülger Toprak¹, Güner Söyletir¹

¹ | Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde izole edilen toksijenik *C. difficile* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumu araştırılmıştır.

Yöntem: Mikrobiyoloji laboratuvarına 2012- 2014 yılları arasında dışkıda toksin varlığını araştırmak için gönderilen, ayrıca rutin kültür istemi yapılmış ve mikroskopik incelemesinde lökosit bulunan örneklerde *C. difficile* kültürü yapılmıştır. Üretilen 67 toksijenik *C. difficile* kökeninin CLSI' nın önerdiği (M11-A7) agarda dilüsyon yöntemi ile metronidazol, vankomisin, ampisilin- sulbaktam, klindamisin, tetrasiklin, meropenem, seftriakson, moksifloksasin, tigesiklin, rifampisine duyarlılıkları çalışılmıştır. CLSI'da sınır değeri bildirilmeyen antibiyotikler için EUCAST ECOFF değerleri kullanılmıştır.

Bulgular: İzolatlar metronidazol, vankomisin, ampisilin-sulbaktam, tetrasiklin ve meropeneme %100, seftriakson, klindamisin ve moksifloksasine ise sırasıyla % 55.2, % 46.3 ve % 19.4 oranında duyarlı bulunmuştur. MİK 50 ve MİK90 değerleri; tigesiklin için 0,25 ile 0,25 mg/L (EUCAST ECOFF 0,25 mg/L) , rifampisin için ise 0,015 ile 0,03 mg/L (EUCAST ECOFF 0,004 mg/L) saptanmıştır.

Tablo 1: İzolatların antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotik	MİK 50 (µg/ml)	MİK 90 (µg/ml)	Duyarlı n (%)	Orta duy. n (%)	Dirençli n (%)	EUCAST ECOFF* (µg/ml)	CLSI Sınır değerler (µg/ml)
Seftriakson	16	32	37 (55.2)	30 (44.8)	-	-	≤16/32/≥64
Moksifloksasin	4	4	13 (19.4)	52 (77.6)	2 (3)	4	≤2/4/≥8
Tigesiklin*	0,25	0,25	-	-	-	0,25	-
Klindamisin	4	8	31 (46.3)	24 (35.7)	12 (18)	-	≤2/4/≥8
Rifampisin*	0,015	0,031	-	-	-	0,004	-

*CLSI' da sınır değerler verilmediği için EUCAST ECOFF değerleri kullanılmıştır.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlara göre hastanemiz açısından, *C. difficile* ishali tedavisinde en fazla kullanılan antibiyotiklerden metronidazol ve vankomisine karşı bir direnç tehlikesi görülmemektedir. Henüz sınır değerleri belirlenmemiş antibiyotiklerden tigesiklin MİK değeri ECOFF sınır değerinde iken, rifampisin MİK değeri ECOFF sınır değerinin 10 kat üzerinde bulunmuştur. Rutinde antibiyotik duyarlılığı çalışılmayan *C. difficile'* ye ait verilerimizin, zaman içinde direnç profilinde gelişebilecek değişiklikleri takip etmek açısından önemli olduğunu düşünüyoruz, ayrıca ülkemizde sınırlı sayıdaki verilere katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: *Clostridium difficile*, antibiyotiklere direnç.

GRAM POZİTİF ANAEROP KOKLARIN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK PROFİLLERİ

Öncü Akgül¹ , Nurver Ülger¹ , Güner Söyletir¹

¹| Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Amaç: Anaerop bakterilerde antibiyotiklere artan oranda direnç gelişmektedir. Gram pozitif anaerop kokların (GPAK) direnç durumunu araştıran çalışmalar gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde çok azdır. Bu çalışmada, patojen GPAK türlerinin duyarlılık paternlerini belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemizde 2013- 2015 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 100 GPAK kökeni, geleneksel yöntemler ve MALDI TOF MS ile tanımlanmıştır. Organizmaların penisilin G, amoksisilin/klavulanat, sefoksitin, meropenem, klindamisin, tetrasiklin, tigesiklin, kloramfenikol, metronidazol ve moksifloksasine duyarlılıkları CLSI'nın (M11-A7) önerdiği agarda dilüsyon yöntemine göre belirlenmiş, β-laktamaz aktivitesi nitrosefin testi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Organizmalar, apseler (%52), doku biyopsi örnekleri (%30) , kan (%4) ve diğer vücut sıvılarından (%14) izole edilmiş, *Parvimonas micra* (%41), *Finnegoldia magna* (%34), *Peptostreptococcus anaerobius* (%10) ve *Peptoniphilus asaccharolyticus* (%14) olarak tanımlanmıştır, 1 izolat ise adlandırılmamıştır. Türlerin tamamı amoksisilin/klavulanat, meropenem, sefoksitin ve metronidazole duyarlı bulunmuştur. Klindamisine direnç oranı *F.magna*'da %20.5, *P. anaerobius*'ta %10, *P. asaccharolyticus*'ta %28.5 ve *P. micra*'da %2.4 bulunmuştur. Kinolona direnç aynı türlerde sırasıyla %41.1, %60, %21 ve %2.4 saptanmıştır. Tetrasikline en yüksek direnç *P. anaerobius* (%80) ve *P. asaccharolyticus*'ta (%78,5) görülmüştür. Beş izolat penisiline dirençli bulunmuş, hiçbir organizmada β laktamaz aktivitesi saptanmamıştır.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre antibiyotiklere direnç oranları türlere göre değişmektedir. Uygun tedavinin seçilmesi için bakterinin tür düzeyinde tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Agarda dilüsyon rutinde uygulanabilir bir yöntem değildir. Verilerimizin gerek hastanemizde gerekse çok az çalışmanın yapıldığı ülkemizde ampirik tedavinin belirlenmesinde yararlanılabilecek iyi bir kaynak olacağına inanıyoruz.

Tablo1: GPAK'ların MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri ve direnç oranları

Antibiyotikler	MİK aralığı (µg/ml)	MİK ₅₀	MİK ₉₀	Direnç oranı %
Kloramfenikol	0,007-32	2	8	2
Klindamisin	0,007-32	0.5	>32	14
Tetrasiklin	0,062-32	1	32	33
Penisilin G	0,007-8	0.062	0.25	5
Metronidazol	0,031-32	0.5	1	0
Eritromisin*	0.5-64	2	>64	-
Sefoksitin	0.062-32	1	8	0
Meropenem	0.07-4	0.062	0.25	0
Amoksisilin/Klavulanikasit	0.007/2- 8/2	0.062/2	0.5/2	0
Tigesiklin*	0.007-8	0.25	0.5	-
Moksiflaksosin	0.007-64	1	16	24

*CLSI önerilerinde direnç sınır MİK değerleri verilmemiştir

Anahtar kelimeler: Gram pozitif anaerop kok, antibiyotik direnci, MİK

➤ ANTİBAKTERİYELLER ve ETKİNLİKLERİ

ERİŞKİN YOĞUN BAKIM ÜNİTERLERİNDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS SUŞLARINDA E-TEST İLE FARKLI ANTİBİYOTİK MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Narin Gündoğuş¹ , Nezahat Akpolat² , Kadri Gül² , Tuba Dal³

¹| Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü İstanbul

²| Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Diyarbakır

³| Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Ankara

Amaç: Hastane enfeksiyonları morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini uzatması ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında metisiline dirençli stafilokok (MRS) türleri gelmektedir. Antibiyotığın minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, in-vitro bakteriyi inhibe etmek için gereksinim duyulan en düşük antibiyotik konsantrasyonudur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) enfeksiyonlarında, özellikle uzun süreli tedaviler esnasında MİK değerlerinin dikkatle izlenmesi gereklidir. Metisiline dirençli stafilokoklarda gittikçe artan antibiyotik direnci, farklı antibiyotiklere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur.

Yöntem: Çalışmada Dicle Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2013-Mart 2014 tarihleri arasında erişkin yoğun bakım ünitelerinden gelen metisiline dirençli 60 stafilokok suşu bu çalışmada kullanılmıştır. Konvansiyonel ve otomatize sistem ile tür tayini yapıldıktan sonra E-test yöntemi ile vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, kinopristin/ dalfopristin, tigesiklin, seftarolin antibiyotiklerine duyarlılıkları E-test ile araştırılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz yoğun bakım ünitesi, en fazla örneğin (%26.7) gönderildiği klinik, kan örnekleri mikroorganizmaların en sık izole edildiği materyal (%80) olmuştur. Çalışmamızdaki tüm stafilokok suşlarının vankomisin, daptomisin, linezolid, teikoplanin ve tigesikline karşı duyarlı bulunmuştur. Bir (%1.6) MRKNS, kinupristin/dalfopristin'e, 11(%36.6) MRSA izolatının seftaroline dirençli olduğu bulunmuştur. MRSA ve MRKNS suşlarının MİK değerleri karşılaştırıldığında sadece tigesiklinde anlamlı fark bulunmuştur. 30 MRSA suşu, makro E-test yöntemi ile Vankomisine orta duyarlı *S. aureus*/ heterojen vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA/hVISA) açısından değerlendirilmiş, VISA/hVISA suşu tespit edilmemiştir. Ancak doğrulama yapmak için PAP-AUC yöntemine gereksinim vardır. Çalışılmak üzere suşlarımız saklanmıştır.

13-TF-59 proje numarası ile DÜBAP tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça:

- 1- Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisinin VRE Ve MRSA Suşlarına İn Vitro Etkinliği. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(1): 123-128
2. Öksüz L. Gürler N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilokok Suşlarının Son Yıllarda Kullanıma Giren Antibiyotiklere İn-Vitro Duyarlılık Sonuçları. Ankem Derg 2009; 23(2): 71-77
3. Hal S. J. Van, Fowler V. G. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis. 2013; 56(12): 1779–1788
4. Korten V., Çok İlaça Dirençli Gram Pozitif Bakteriler (MRSA ve VRE): Tedavi Ve Kontrol. Ankem Derg. 2013; 27(Ek 2):57-62
5. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On Yıllık Dönemde *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumundaki Değişim. Abant Med J.2014; 3(3): 237-241

Anahtar kelimeler: Metisiline dirençli stafilokok, MİK, E-test, VISA/hVISA

ÇOĞUL DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* VE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATLARINDA FARKLI ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARININ İN-VİTRO SİNERJİSTİK ETKİNLİĞİ

Hüsniye Şimşek¹ , Serap Süzük¹ , Hasan Kılıç² , Selçuk Kılıç¹

¹| Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Çoğul dirençli nonfermanter bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar hastane enfeksiyonlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve tedavilerinde sorun yaşanmaktadır. Bu çalışmada, çoğul dirençli *A. baumannii* ve *P.aeruginosa* izolatlarında farklı antibiyotik kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilmiş olan çoğul dirençli 16 adet *A.baumannii* ve 10 adet *P.aeruginosa* izolatı dahil edilmiştir. Tüm izolatların imipenem, meropenem, kolistin ve amikasin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ile *A.baumannii* izolatlarında kolistin-imipenem, kolistin-amikasin, kolistin-sulbaktam ve sulbaktam-meropenem; *P.aeruginosa* izolatlarında ise kolistin-imipenem, kolistin sulbaktam, kolistin-tigesiklin ve meropenem-tigesiklin kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkinliği gradiyent-strip test yöntemi (Liofilchem, Roseto Degli Abruzzi, Italy) ile araştırılmıştır. Sonuçlara göre Fraksiyonel İnhibitor Konsantrasyon (FİK) İndeksi hesaplanarak bu kombinasyonların sinerjik, aditif, etkisiz (indiferan) ve antagonistik etkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: 16 adet *A.baumannii* izolatından 15'i imipenem ve meropeneme dirençli, ikisi kolistine dirençli ve tamamı amikaseine dirençli olarak saptanmıştır. 10 adet *P.aeruginosa* izolatının hepsi imipenem ve meropenem dirençli, üçü kolistin ve amikasin dirençli olarak saptanmıştır. İzolatların hepsinde, kolistin-amikasin ve kolistin-imipenem kombinasyonlarında birer izolatta antagonist etki hariç, tüm antibiyotik kombinasyonlarında sinerjik etki (1-4 izolat) saptanmıştır. Kolistin ve imipenem dirençli olan üç *P.aeruginosa* izolatının üçünde de kolistin-imipenem kombinasyonu sinerjik etkili olarak bulunmuştur. Kolistin, imipenem, meropenem ve amikasin dirençli olan bir *A.baumannii* izolatında kolistinli tüm kombinasyonlar sinerjik etkili olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çoğul dirençli *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* izolatları ile gelişen enfeksiyonlarda tedavinin planlanmasında in vitro sinerji testlerinin yol gösterici olabileceği, ancak bu verilerin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, in vitro sinerji, kolistin

KARBAPENEM DİRENÇLİ *K.PNEUMONIAE*/ *E.COLI* İZOLATLARINDA FARKLI ANTİBİYOTİK KOMBİNASYONLARINDA İN-VİTRO SİNERJİSTİK ETKİNLİĞİN ARAŞTIRILMASI

Hüsniye Şimşek¹ , Serap Süzük¹ , Hasan Kılıç² , Selçuk Kılıç¹

¹| Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ankara.

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

Amaç: Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarıyla oluşan enfeksiyonlar, bütün dünyada sıklığı giderek artan önemli bir problemdir ve tedavi seçenekleri son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada, karbapenemlere dirençli *K.pneumoniae*/*E.coli* izolatlarında tedavide kullanılabilecek farklı antibiyotik kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş olan, meropenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri klinik sınır değerinin üzerinde ($>2\mu\text{g/mL}$) saptanan 27 adet *Klebsiella pneumoniae* ve 4 adet *E.coli* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu izolatlarda imipenem, meropenem, kolistin, tigesiklin ve amikasin MİK değerleri ile kolistin- imipenem, kolistin-tigesiklin, kolistin-sulbaktam, tigesiklin-meropenem ve tigesiklin-amikasin kombinasyonlarının in vitro sinerjistik etkinliği gradiyent-strip test yöntemi (Liofilchem, Roseto Degli Abruzzi, Italy) ile araştırılmıştır. Sonuçlara göre Fraksiyonel İnhibitor Konsantrasyon (FİK) İndeksi hesaplanarak bu kombinasyonların sinerjik, aditif, etkisiz (indiferan) ve antagonistik etkileri değerlendirilmiştir. Hesaplanan FİK İndeksi değeri $\leq 0,5$ ise sinerjik, 0,5-1 arasında ise aditif, 1-4 arasında ise etkisiz ve ≥ 4 ise antagonistik etkili olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 31 adet *Enterobacteriaceae* izolatının 10'u (%32,2) kolistin dirençli, 2'si (%6,4) tigesiklin dirençli ve 11'i (%35,4) amikasin dirençli olarak saptanmıştır. Hesaplanan FİK indekslerine göre, sinerjik etki sadece tigesiklin-meropenem kombinasyonunda bir izolatta saptanırken, aditif etki tüm kombinasyonlarda az sayıda izolatta (2-4 izolat) saptanmış, en fazla (19-27 izolat) etkisiz (indiferan) olarak bulunmuş ve tüm kombinasyonlarda (1-9 izolat) antagonistik etki saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, kolistinli kombinasyonlarda sinerjik etki olmadığı, ancak aditif etki saptanabildiği, kolistinli kombinasyonların ve tigesiklin-meropenem kombinasyonunun tedavide seçenek olabileceği, ancak bu verilerin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: karbapenem, direnç, *K.pneumoniae*, *E.coli* , invitro sinerji, kolistin

ANTİMİKROBİYAL PEPTİTLERİN ÇEŞİTLİ ENFEKSİYON ETKENLERİNE KARŞI İN VİTRO ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sibel Döşler¹ , Merve Ordu¹

¹| İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

Amaç: Günümüzde kliniklerde yoğun bir şekilde kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin yüksek oranda direnç geliştirmesi nedeniyle yaşanan sorunlar araştırmacıları yeni antimikrobik etkili kaynakların arayışına yöneltmiştir. Bunların arasında en fazla öne çıkan grup, canlıların mikroorganizmalara karşı savunmalarında etkili olan doğal bağışıklığın önemli unsurlarından olan antimikrobiyal peptitlerdir. AMP'ler her türlü canlıdan elde edilebilmekte olup gerek tek başlarına, gerekse antibiyotiklerle kombinasyonları halinde gram pozitif ve gram negatif birçok bakteriye, ayrıca mantarlar, zarflı virüsler ve protozoonlar gibi çeşitli mikroorganizmalara karşı etki göstermektedirler.

Yöntem: Çalışmamızda, AMP'lerden temporin A ve apidaesin 1B'nin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* suşlarına karşı tek başlarına ve sık kullanılan antibiyotiklerle kombinasyon halindeki etkileri in-vitro koşullarda araştırılmıştır.

Bulgular: MSSA suşlarına karşı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen minimum inhibitör konsantrasyonu MİK90 değerleri temporin A, doksisisiklin, eritromisin, klindamisin, linezolid ve vankomisin için sırasıyla 8, 125, 0.5, 0.125, 2 ve 0.5 µg/ml olarak; MRSA suşlarına karşı MİK90 değerleri sırası ile 8, 4, 16, 0.25, 2 ve 1 µg/ml olarak bulunmuştur. *E.coli* suşlarına karşı MİK90 değerleri apidaesin 1B, piperasilin, sefotaksim, meropenem, gentamisin ve levofloksasin için sırasıyla 16, >256, 2, 0.016, 1 ve 16 µg/ml olarak; MDR *E.coli* suşlarına karşı MİK90 değerleri ise sırasıyla 16, >256, >256, 0.031, 128 ve 32 µg/ml olarak saptanmıştır. AMP'lerin minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) değerleri ise genellikle MİK değerlerine eşit veya iki katı konsantrasyonlarda bulunmuştur. AMP'lerin antibiyotiklerle kombinasyon halindeki etkileri mikrodilüsyon "checkerboard" yöntemi ile araştırılarak fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu indeksine göre değerlendirilmiştir.

Sonuç: Buna göre en fazla sinerjistik etki görülen kombinasyonlar apidaesin 1B-gentamisin %33 en az sinerjistik etki görülen kombinasyonlar ise apidaesin 1B-meropenem %17 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyonların hiçbirinde antagonist etki saptanmamıştır. Bu bulguların, AMP'lerin ilaç haline getirilerek klinik kullanıma girebilmeleri için yapılan çalışmalara yardımcı olacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Antimikrobik peptit, temporin A, apidaesin 1B, minimum inhibitör konsantrasyon, checkerboard

KATYONİKSTEROİD ANTİBİYOTİKLERİN TEK BAŞINA VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERLE KOMBİNASYONUNUN *ACINETOBACTER BAUMANNII* ÜZERİNDE İN VİTRO ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gözde İnci¹ , Çağla Bozkurt Güzel¹

¹| İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

Amaç: *Acinetobacter baumannii*, özellikle çoklu ilaç direnç geninin kazanımıyla birlikte son yıllarda önemli bir enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Araştırmacılar *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı etkili alternatif antimikrobik madde arayışına yönelmiştir. Bu ajanların arasında en fazla dikkat çeken gruplardan biri antimikrobik etkili katyonik peptitlerdir. Bunlardan doğal antimikrobiyal peptitlerin yeni analoglarının türetilmesi üzerinde çalışılmaktadır. “*Ceragenin- katyonik steroid antibiyotik (CSA)*” adı verilen kolikasidin bir seri katyonik türevleri oluşturulmuş ve bunların antimikrobiyal özellikte oldukları saptanmıştır (1). Çalışmamızda henüz klinik kullanıma girmeyen CSA’ların tek başına ve kombinasyon halinde oluşturdukları in vitro etkilerinin çeşitli hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: 25 adet *A. baumannii* suşuna karşı CSA-8, CSA-13, CSA-44, CSA-131, CSA-138, siprofloksasin, novobiyosin, rifampisin, eritromisin ve kolistin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ve Mikrodilüsyon “checkerboard” yöntemiyle (2,3,4,5) kombinasyon halindeki etkileri saptanmıştır.

Bulgular: CSA-8, CSA-13, CSA-44, CSA-131, CSA-138, siprofloksasin, novobiyosin, rifampisin, eritromisin ve kolistin MİK aralıkları (µg/ml) sırasıyla 16-128, 1-64, 8-16, 1-8, ve 4-32, 2-128, 0.5-16, 1-128, 4-128’dir. MİK50 değerleri, kolistin<131<13=138<44=novabiyosin<eritromisin<8=siprofloksasin <rifampisin; MİK90 değerleri ise 131=13<138=44= novabiyosin<kolistin= eritromisin<rifampisin= siprofloksasin şeklinde özetlenebilir. MBK sonuçları ise MİK değerlerine eşit yada iki katıdır. 16 suş üzerinde kombinasyon deneyleri yapılmış sonucunda ise 6 kombinasyon sinerjist, 9 kombinasyon aditif ve 1 kombinasyonun antagonist etki gösterdiği gözlemlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda CSA ve çeşitli antibiyotiklerin sırasıyla en etkili olanın CSA-131 ve novobiyosin; en az etkili olanın ise CSA-8 ve eritromisin olduğu saptanmıştır. Kombinasyon deneylerinde ise en etkili kombinasyonun rifampisin-CSA-13 olduğu belirlenmiştir. Sonuçta CSA’ların, gerekli in-vitro ve in-vivo testlerin yapılmasından sonra, uygun bir formülasyon ile yakın gelecekte yeni ve etkili bir antibiyotik grubu olarak *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynakça:

1. Epanand Rm, Epanand Rf, Savage Pb. Ceragenins (Cationic Steroid Compounds), A Novel Class Of Antimicrobial Agents, Drug News Perspect 2008; 21(6) .
2. Clinical And Laboratory Standards Institute. Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria That Grow Aerobically: Seventh Edition. Wayne, Pa, Usa: Clsi; 2006. (Approved Standard M7-A7).
3. Clinical And Laboratory Standards Institute. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty Second Informational Supplement. Wayne, Pa, Usa: Clsi; 2012. (M100-S22).
4. National Committee For Clinical Laboratory Standards (Nccls). Methods For Determining Bactericidal Activity Of Antimicrobial Agents- Approved Guideline M26-A, Wayne, Pa, Usa (1999).
5. Pillai, S. K., R. C. Moellering Jr., And G. M. Eliopoulos. 2005. Antimicrobial Combinations, “Lorian V (Ed). Antibiotics In Laboratory Medicine”. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, ceragenin, antimikrobiyal aktivite, MİK, checkerboard

STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARINDA MLSB DİRENCİNİN SAPTANMASINDA VITEK-2 OTOMATİZE SİSTEMİ İLE DİSK DİFÜZYON TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Muharrem Çiçek¹, Özlem Tuncer¹, Banu Sancak¹, Burçin Şener¹

¹| Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Ankara

Amaç: Makrolid dirençli *Staphylococcus aureus* cilt-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde klindamisin iyi bir seçenektir. Ancak indüklenabilir klindamisin direnci bulunması klindamisinle tedavide başarısızlıklara yol açabilmektedir. Bu nedenle makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnç türünün doğru saptanması tedavi başarısını öngörme açısından önemlidir. Bu çalışmada MLSB direnç varlığını saptamada VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile D-test arasındaki uyumun araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli klinik örneklerden Eylül 2015 – Şubat 2016 tarihlerinde VITEK-MS (bioMérieux, Fransa) sistemi ile *S. aureus* olarak tanımlanan 100 suş çalışmaya alınmıştır. Suşların MLSB direnç varlığı, VITEK 2 sistemi ve D-test olarak tanımlanan disk difüzyon testi ile eş zamanlı olarak araştırılmıştır. D-test yönteminde Mueller Hinton agarda eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) diskleri kullanılarak inhibisyon zonları değerlendirilmiş ve VITEK 2 sonuçları ile CLSI kriterlerine göre karşılaştırılmıştır.

Bulgular: *S. aureus* suşlarının VITEK 2 ve D-test yöntemi ile elde edilen MLSB direnç dağılım sonuçlarına göre her iki yöntemle de eritromisin duyarlı, klindamisin dirençli suş saptanmamıştır (Tablo). VITEK 2 sonuçlarının D-test ile uyumu iMLSB (indüklenebilir), cMLSB (yapısal) ve M fenotipine (eritromisin dirençli, klindamisin duyarlı) göre sırasıyla % 90, % 100 ve % 100 olarak bulunmuştur. VITEK 2 sisteminin duyarlılık ve özgüllüğü, % 93.3 ve % 100 olarak saptanmıştır.

Tablo: VITEK 2 ve disk difüzyon testine göre *S. aureus* suşlarının MLSB fenotiplerine göre dağılımları.

Disk Difüzyon Testi					
VITEK-2		iMLSB	cMLSB	M	Toplam
	iMLSB	18	-	-	18
	cMLSB	1	5	-	6
	M	-	-	5	5
	MLS Duyarlı	1	-	-	71
	Toplam	20	5	5	100

Sonuç: Çalışmamızda, VITEK 2 otomatize sisteminin *S.aureus* suşlarında MLSB direncini saptamada duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Ancak VITEK2 sisteminin iMLSB türü direnci saptamada %10 oranında “yanlış negatif” sonuç vermesi, VITEK2 ile MLSB duyarlı bulunan *S.aureus* suşlarında D-test yapılarak MLSB varlığının doğrulanması gerektiğini vurgulamaktadır.

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK SUŞLARINA KARŞI KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERİN İN VİTRO ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Çağla Bozkurt Güzel¹ , Gözde İnci¹ , Mayram Tüysüz¹ , Ayşe İstanbullu Tosun²

¹| İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beyazıt, İstanbul

²| Medipol Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Amaç: Enterokok cinsi bakteriler, doğada yaygın olarak bulunan, insan ve hayvanların gastrointestinal florasının üyesi olan, düşük virülansa sahip bakteriler olmalarına rağmen son yıllarda gittikçe artan hastane ve toplum kaynaklı ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır (1,2). Glikopeptidler enterokoklara karşı etkili antibiyotikler olarak bilinirken, ülkemizde ve dünyada vankomisin ve teikoplanine karşı dirençli suşlar bildirilmekte olup özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli problemlere neden olmaktadır (3,4). Direnç gelişimi araştırmacıları alternatif antimikrobiyal ajan arayışına yönelmiştir. “Ceragenin- katyonik steroid antibiyotik (CSA)” adı verilen kolik asidin bir seri katyonik türevleri oluşturulmuş ve bunların antimikrobiyal özellikte oldukları saptanmıştır (5). Çalışmamızda, çeşitli klinik örneklerden izole edilen vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarına karşı henüz klinik kullanıma girmeyen CSA’ların, tigesiklin ve linezolidin in vitro etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Yöntem: 25 adet çeşitli klinik örneklerden izole edilen VRE’ye standart suşlara karşı CSA-8, CSA-13, CSA-44, CSA-131, CSA-138, tigesiklin ve linezolidin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) saptanmıştır.

Bulgular: CSA-8, CSA-13, CSA-44, CSA-131, CSA-138, linezolid, ve tigesiklin MİK aralıkları (µg/ml) sırasıyla 0.25-4, 0.125-1, 1-4, 0.125-4, 0.5-4, 1-4 ve 0.06-0.25’dir. MİK₅₀ değerleri, tigesiklin<131=13<8=44=138=linezolid; MİK₉₀ değerleri ise tigesiklin<13

Kaynakça:

1. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Direnci, Ankem Derg 2006;20(3):145-7.
2. Shepard Bd, Gilmore Ms. Antibiotic Resistant Enterococci: The Mechanisms And Dynamics Of Drug Introduction And Resistance, Microbes Infect 2002;4(2):215-24. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/S1286-4579\(01\)01530-1](http://Dx.Doi.Org/10.1016/S1286-4579(01)01530-1)
3. Başustaoglu A, Özyurt M, Beyan C. Kan Kültürün–Den İzole Edilen Glikopeptid Dirençli Enterococcus Faecium, Flora 2000;5(2):142-7.
4. Özseven Ag, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları, Ankem Derg 2011;25(4):256-262 Doi:10.5222/Ankem.2011.256
5. Epanand Rm, Epanand Rf, Savage Pb. Ceragenins (Cationic Steroid Compounds), A Novel Class Of Antimicrobial Agents, Drug News Perspect 2008; 21(6) .
6. Clinical And Laboratory Standards Institute (Clis). . Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing: Twentieth Informational Supplement. M100-S22, Wayne, Pa, Usa, (2012).
7. National Committee For Clinical Laboratory Standards (Nccls). Methods For Determining Bactericidal Activity Of Antimicrobial Agents- Approved Guideline M26-A, Wayne, Pa, Usa (1999).

Anahtar kelimeler: VRE, katyonik steroid antibiyotikler, in vitro antimikrobiyal etki

GENİTOÜRİNER SİSTEM ÖRNEKLERİNDE ÜREYEN *UREAPLASMA UREALYTICUM* VE *MYCOPLASMA HOMINIS* KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yeşim Beşli^{1,2}, Onur Karatuna^{1,2}, Işın Akçar^{1,3}

¹| Acıbadem Labmed Klinik Laboratuvarları, İstanbul

²| Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul

³| Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Genitoüriner sistem (GÜS) enfeksiyon etkenlerinden olan *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* prevelansı sosyoekonomik durumla ilişkili olmakla birlikte bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profilleri de bölgesel değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda GÜS enfeksiyonu şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli GÜS örneklerinde *U. urealyticum* ve *M. hominis* sıklığının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 01.06.2014–31.01.2016 tarihleri arasında *U. urealyticum* ve/veya *M. hominis* şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilmiş olan 3411 hastanın idrar, vajinal akıntı, servikal sürüntü, semen ve üretral akıntıdan oluşan GÜS örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. *U. urealyticum* ve/veya *M. hominis* üremesinin tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılık testlerinde Mycoplasma IES (Autobio Diagnostics, Çin) kiti kullanılmıştır. Sonuçlar CLSI kriterlerine göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak kategorize edilmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 3411 örneğin %22.2'sinde (n=757) *U. urealyticum*, %2.9'unda *U. urealyticum* ve *M. hominis* koenfeksiyonu ve %0.2'sinde *M. hominis* üremesi saptanmıştır (Tablo 1). Duyarlılık oranlarının en yüksek olduğu antibiyotikler *U. urealyticum* için minosiklin (%98.5), doksisisiklin (%98.1) ve josamisin (%98.1), *M. hominis* için doksisisiklin (%96.2), minosiklin (%94.3) ve josamisin (%88.7) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Sonuç: Verilerimiz incelenen hasta grubunda *U. urealyticum*'un *M. hominis*'e göre belirgin olarak daha sık saptandığına, koenfeksiyonun özellikle 40 yaş altı kadınlarda görüldüğüne, minosiklin ve doksisisiklin duyarlılıklarının her iki bakteri için de hayli yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, antibiyotik duyarlılık

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARDA SİPROFLOKSASİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Seyma Singer¹ , Nesibe Aygün Ünal¹ , Zübeyde Lale¹ , Mustafa Çağatay¹ , Nilay Çöplü¹

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Üriner enfeksiyonlar günümüzde tüm yaş gruplarında ilk sıralarda yer almaktadır. İdrar kültüründen izole edilen mikroorganizmaların direnç paterninin bilinmesi tedavinin başarısı için gereklidir. Bu çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde en sık kullanılan antimikrobiyallerden siprofloksasinin hastanemizdeki direnç sıklığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Haziran 2015 - 1 Ocak 2016 tarihleri arasında gönderilen idrar örnekleri %5'lik koyun kanlı agar ve EMB agara ekilmiş, 35°C'de bir gecelik inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. Üremesi olan 3348 örneğin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) için konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistemi (BD diagnostic systems, USA) kullanılmıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır.

Bulgular: Etkenlerin siprofloksasin direnç yüzdeleri Tablo'da verilmiş olup, bu yüzdeler en düşük *Enterobacter* spp. için %21,21 ile en yüksek *Enterococcus* spp. için %52,67 arasındadır. Tüm suşlarda toplam siprofloksasin direnci ise %37,2 bulunmuştur.

Sonuç: Üriner enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyallere karşı artan direnç ciddi problem oluşturmaktadır. Her hastanenin kendi direnç yüzdelerini belli sıklıkta saptaması, gerekli tedbirleri almada ve tedavide yol gösterici olacaktır. Bulgularımız, hastanemizde üriner enfeksiyonlardan izole edilen patojenlerdeki siprofloksasin direncinin %37,2 olduğunu ve ampirik tedavide kinolon kullanımının kısıtlı olduğunu göstermiştir.

ETKEN	Toplam	Dirençli [n (%)]
<i>E.coli</i>	2109	758(%35,94)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	442	153(%34,62)
<i>Enterococcus spp.</i>	262	138(%52,67)
Koagülaz negatif stafilokok	123	58(%47,15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	102	27(%26,47)
<i>Proteus spp.</i>	72	24(%33,33)
<i>S.aureus</i>	45	10(%22,22)
<i>Enterobacter spp.</i>	66	14(%21,21)
Diğer gram bakteriler	126	66(%49,6)

ÇEŞİTLİ KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERİN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINA KARŞI ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mayram Tüysüz¹ , Gözde İnci¹ , Paul B. Savage² , Çağla Bozkurt Güzel¹

¹| İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²| Brigham Young University, Department of Chemistry and Biochemistry, Provo, Utah, USA

Amaç: Cerageninler, antimikrobiyal peptitlere benzer aktivite gösteren, geniş bir antimikrobiyal etkiye sahip yeni bir grup katyonik steroid antimikrobiyal (CSA) molekülleridir. Çalışmamızda klinik örneklerden izole edilmiş *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı CSA'lardan olan CSA-13, CSA-44, CSA-131 ve CSA-138'in ve siprofloksasin ve kolistin in vitro duyarlılıklarının ve biyofilm içerisindeki hücrelere karşı etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 25 klinik *P. aeruginosa* suşu ve ATCC 27858 standart suşu çalışmamızda kullanılmıştır. Suşların biyofilm oluşturma özellikleri kristal viyole boyama yöntemi ile antimikrobiyal ajanların minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ise mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmıştır. Bu suşların arasından kuvvetli biyofilm oluşturabilen dört suş ve standart suş biyofilm çalışmaları için seçilmiştir. Antimikrobiyal ajanların bu suşların yüzey adezyonu ve biyofilm oluşumlarının engellemesi ve sesil MİK değerleri araştırılmıştır.

Bulgular: CSA-13, CSA-44, CSA-131, CSA-138, siprofloksasin ve kolistin MİK50 (µg/ml) değerleri sırasıyla 8, 8, 8, 16, 1 ve 2 olarak bulunmuştur. Sesil MİK değerlerinin ise planktonik MİK değerlerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Adezyonun ve biyofilm oluşumunun engellenme oranlarının, çalışılan süre ve konsantrasyona bağlı olarak değişmekle birlikte en etkili antimikrobiyal ajanların CSA-131, CSA-138 ve kolistin olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre; CSA'lardan özellikle CSA-131 ve CSA-138 *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabilecek ajanlardır. Özellikle biyofilm ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde CSA-131 ve CSA-138'in kolistin kadar etkili olabilecek ve tedavide kullanılabilecek iyi birer aday molekül oldukları tespit edilmiştir.

Kaynakça:

1. Epanand Rm, Epanand Rf, Savage Pb. Ceragenins (Cationic Steroid Compounds), A Novel Class Of Antimicrobial Agents. Drug News Perspect. 2008; 21(6):307-11.
2. Dosler S, Karaaslan E. Inhibition And Destruction Of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms By Antibiotics And Antimicrobial Peptides. Peptides 2014; 62: 32-7.
3. Bozkurt- Guzel C, Savage Pb, Gerceker Aa. In Vitro Activities Of The Novel Ceragenin Csa-13, Alone Or in Combination With Colistin, Tobramycin And Ciprofloxacin Against *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated From Cystic Fibrosis Patients. Chemotherapy. 2011; 57(6): 505-510.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, ceragenin, MİK, biyofilm

TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hale Özdemir² , Hatice Çağlar² , Pınar Öner¹ , Laser Şanal² , Hasan Kılıç²

¹| Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Elazığ.

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

Amaç: *Acinetobacter baumannii* suşları antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştirme yeteneğine sahip oldukları için günümüzde neredeyse tedavi edilemez hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç paternini saptayarak ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasında yol gösterici olmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza Mayıs 2014-Mart 2015 yıllarında farklı kliniklerden gönderilen örneklerden elde edilen *A. baumannii* izolatları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) otomatize sistemiyle tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıklarıysa Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütlerine uygun olarak belirlenmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışılan 192 *A. baumannii* izolatının 112'si cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 25'i dahili yoğun bakım ünitelerinde, 36'sı cerrahi servislerde ve 19'u dahili servislerde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edildi. İzolatların 69'u trakeal aspirat, 38'i yara, 26'sı kan, 17'si balgam, 15'i dren, 11'i idrar, 10'u katater ucu, 5'i BAL örneğinden elde edildi. Yapılan antibiyogram sonuçlarına göre seftazidim, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve levofloksasine %93, ampisilin/sülbaktam ve sefepime %92, amikasin %87, gentamisine %85, tigesikline %10 direnç olduğu saptandı. Kolistin direncine rastlanmadı.

Sonuç: Günümüzde *A. baumannii* suşlarına bağlı olarak oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajana karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çalışmamızın sonucuna göre *Acinetobacter* suşlarında kolistin direncine rastlanmamıştır. Kolistinden sonra izole edilen suşlara in-vitro etkinliği en yüksek antibiyotik tigesiklin (%10) olarak saptanmıştır.

Tablo 1. *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	Sayı	%
ampisilin/sulbaktam	176	91.6
gentamisin	163	84.8
amikasin	167	86.9
seftazidim	178	92.7
imipenem	178	92.7
meropenem	178	92.7
siprofloksasin	178	92.7
levofloksasin	177	92.1
sefepim	176	91.6
tigesiklin	19	9.8
kolistin	0	0

Anahtar kelimeler: *A. baumannii*, antimikrobiyal direnç.

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN SON İKİ YILDA İZOLE EDİLEN *BURKHOLDERIA CEPACIA* VE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* TÜRÜ BAKTERİLERİN KONVANSİYONEL VE OTOMATİZE TANI YÖNTEMLERİ İLE TANIMLANARAK ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARININ BELİRLENMESİ

Recep Keşli¹ , Gülşah Aşık¹ , Cengiz Demir¹ , Onur Türkylmaz¹

¹| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia* günümüzde gittikçe daha sık izole edilen fırsatçı bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Hastanelerde yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla izole edilen, özellikle yoğun bakım hastalarında ciddi nazokomiyal enfeksiyonlara yol açan ve bir çok antimikrobiyale dirençli nonfermentatif gram negatif bir basildir. *S.maltophilia* enfeksiyonları %20-%70 mortalite oranına sahiptir. *Burkholderia cepacia* ise özellikle kistik fibrozisli veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda genellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan gram negatif fırsatçı bir patojendir. Kistik fibrozis ve immün sistemi baskılanmış kişiler haricinde nadiren toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açar. Bu çalışmada *S.maltophilia* ve *B. cepacia* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Ekim 2013 ve Aralık 2015 tarihleri arasında Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran hastalara ait, rutin kapsamında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 18 *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* suşu dahil edildi. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem (VITEK 2, bioMerieux, St.Louis, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya, poliklinikten 6, servis ve yoğun bakım ünitelerinden 12 olmak üzere toplamda 18 *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* türü bakteri dahil edilmiştir. Poliklinik, Servis ve Yoğun Bakım hastalarından izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* suşlarında antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Poliklinik, Servis ve Yoğun Bakım hastalarından izole edilen *Stenotrophomonas matophilia* ve *Burkholderia cepacia* suşlarında antibiyotiklere karşı direnç oranları (n)*

	<i>Stenotrophomonas matophilia</i> / <i>Burkholderia cepacia</i> Poliklinik (n=6)	<i>Stenotrophomonas matophilia</i> / <i>Burkholderia cepacia</i> (n)	
		Servis (n=8)	Y.B (n=4)
Sefepim	2	6	2
Seftazidim	4	6	2
Ampisilin-sulbaktam	2	6	4
Piperasilin-tazobaktam	2	4	4
Meropenem	2	4	2
İmipenem	2	4	4
Amikasin	2	4	2
Gentamisin	2	6	2
Siprofloksasin	0	2	2
Levofloksasin	0	0	0
Tetrasiklin	4	6	4
Tigesiklin	0	0	0
Trimetoprim-sulfametoksazol	0	0	0
Kolistin	0	0	0

* Orta duyarlı suşlar dirençli kabul edilmiştir.

Sonuç: *Stenotrophomonas matophilia* ve *Burkholderia cepacia* izolatları sıklıkla hastanemiz servislerinden saptanmıştır. Uzun süre yatan ve immunitesi baskılanmış hastalarda önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda tedavide ilk seçenek olan trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç saptanmamıştır. Bu antibiyotiğe karşı dünya genelinde artan direnç oranları bildirilmekle birlikte tedavideki yerini hala korumaktadır. Hastanemize ait verilerin ve duyarlılık profilinin ampirik tedaviye yol göstermesi açısından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

- Kaynakça:** 1.DÜLGER D, BERKTAŞ M. STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA SUŞLARININ KLİNİK ÖNEMİ. VAN TIP DERG. 2007; 14(3): 90-5.
- 2.DÜLGER D, BERKTAŞ M, BOZKURT H, GÜDÜCÜOĞLU H, MISIRLIGİL A. NOZOKOMİYAL STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA SUŞLARININ İZOLASYONU VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞI. VAN TIP DERG. 2006; 13(2): 49-52
- 3.ÇAYLAN R. STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA İNFEKSİYONLARI. IN: 6. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ (8-10 NİSAN 2004, İSTANBUL). İSTANBUL: TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ, 2004: 132
4. ÖNGÜT G, ÖZCAN A, KANDİŞER A, ÖĞÜNÇ D, ÇOLAK D, GÜLTEKİN M. ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARININ E TEST İLE ARAŞTIRILMASI. İNFEKS DERG. 2005; 19(4): 425-8.
5. DİZBAY M, TUNCCAN OG, SEZER BE, AKTAS F, ARMAN D. NOSOCOMİAL BURKHOLDERİA CEPACİA İNFECTIONS İN A TURKİSH UNİVERSİTY HOSPİTAL: A FİVE-YEAR SURVEİLLANCE, J INFECT DEV CTRİES 2009;3(4):273-7. PMİD:19759490
6. ÖZTÜRK R. ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ PSEUDOMONAS AERUGİNOSA, BURKHOLDERİA CEPACİA, STENOTROPHOMONAS MALTOPHİLİA İLE OLUŞAN İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA ANTİMİKROBİK TEDAVİ, ANKEM DERG 2008;22(EK 2):36-43

Anahtar kelimeler: Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Antibiyotik direnci, trimetoprim/sulfametoksazole

KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOK SUŞLARININ BİYOFİLM OLUŞTURMA ÖZELLİKLERİ İLE VANKOMİSİN VE DAPTOMİSİNE YANITLARININ İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Duygu Nilüfer Öcal¹, İştah Dolapçı², Zeynep Bıyıklı³, Alper Tekeli²,

¹Dış kapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Ankara.

Amaç: Çalışmamızda, kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) ve kateter ilişkili KDE (KİKDE) etkeni olan koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşlarının vankomisin ve daptomisin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum biyofilm inhibe edici konsantrasyon (MBEK) değerlerinin belirlenmesi ve biyofilm oluşturan suşlarla oluşan enfeksiyonlarda bu antibiyotiklerin etkinliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 65 KNS değerlendirilmiştir. Tiplendirimde BD Phoenix sistemi (Becton Dickinson, ABD) ve Bruker Microflex MS (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) kullanılmıştır. Vankomisin ve daptomisin MİK değerlerinin tespiti için sıvı mikrodilüsyon (daptomisin için 25 ve 50 µg/ml Ca⁺⁺ içeren besiyerleri), biyofilm oluşumunun değerlendirilmesinde ve MBEK tespitinde mikropalak yöntemi kullanılmış ve sonuçlar spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: KNS suşlarının (26 kateter kolonizanı; 28 KİKDE, 11 KDE etkeni) 33 (%50.8)'ü *Staphylococcus epidermidis*, 16 (%24.6)'sı *Staphylococcus haemolyticus*, 15 (%23.1)'i *Staphylococcus hominis*, 1 (%1.5)'i *Staphylococcus capitis* olarak tür düzeyinde tanımlanmıştır (Tablo1).

Suşların 12 (%18.5)'si (+), 35 (%53.8)'i (++), 18 (%27.7)'i (+++) kuvvetinde biyofilm oluşturmuştur.

Suşların hepsi vankomisin ve daptomisine duyarlı bulunmuştur (1,2). Daptomisin için 25 ve 50 µg/ml Ca⁺⁺ içeren besiyerlerindeki MİK değerleri karşılaştırıldığında; 50 µg/ml Ca⁺⁺ içerende MİK değerleri daha düşük bulunmuştur (p<0.001).

Vankomisinin MBEK ve MBEK/MİK değerleri daptomisine göre yüksek bulunmuştur (p<0.001). Şekil 1'de vankomisin ve daptomisinin MBEK/MİK oranları gösterilmiştir. Ayrıca biyofilm oluşturma kuvveti arttıkça her iki antibiyotigin MBEK ve MBEK/MİK değerlerinde de artış görülmüştür (p<0.05).

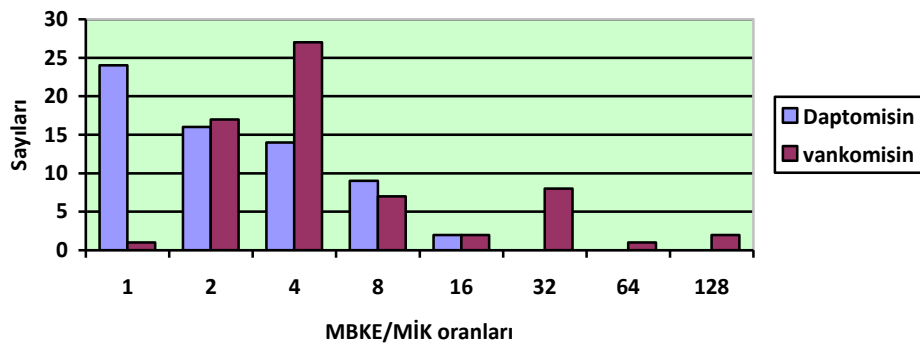
Sonuç: Enfeksiyon meydana geldiğinde genellikle ampirik tedavi uygulanmaya başlandığı için, katetere bağlı enfeksiyonlarda bu enfeksiyona sebep olan etken mikroorganizmalar ve bunların virülans özellikleriyle direnç profilleri önem kazanmaktadır. Çalışmamızda kateter ilişkili enfeksiyonlarda KNS suşlarının planktonik formlarında vankomisin ve daptomisin arasında üstünlük saptanmazken; biyofilm oluşturan formlarında, daptomisinin vankomisine karşı üstün olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1. KNS suşlarının örneklerle ve türlere göre dağılımı

	<i>S. epidermidis</i> n (%)	<i>S. haemolyticus</i> n (%)	<i>S. hominis</i> n (%)	<i>S. capitis</i> n (%)	Toplam n (%)
Kateter Kolonizasyonu n(%)	12 (18.5)	4 (6.2)	8 (12.3)	1 (1.5)	26 (40)
KİKDE* etkeni n(%)	14 (21.5)	8 (12.3)	6 (9.2)	-	28 (43.1)
KDE** etkeni n(%)	6 (9.2)	4 (6.2)	1 (1.5)	-	11 (16.9)
Toplam	33 (%50.8)	16 (%24.6)	15 (%23.1)	1 (1.5)	65 (100)

*Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu

**Kan Dolaşım Enfeksiyonu



Şekil 1. Daptomisin ve vankomisin MBKE/MİK oranları

Kaynakça:

1. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. M100-S25, CLSI, Wayne, PA (2015).
2. www.eucast.org

L. PNEUMOPHILA SUŞLARINA KARŞI YENİ KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİKLERDEN CSA-13, CSA-44 VE CSA-131'İN İN VİTRO ANTİBAKTERİYAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe Seher Birteksöz Tan¹ , Mayram Tüysüz, Çağla Bozkurt Güzel¹

¹| İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Amaç: *Legionella pneumophila* doğal su kaynakları ve yerleştikleri insan yapımı su sistemlerinin dışarı açılan musluk, duş başlığı gibi uç noktalarından etrafa yayılan kontamine su damlacıklarının solunması ile insanlarda Lejyoner hastalığına sebep olan bir bakteridir. *L. pneumophila* aynı zamanda, biyofilm oluşturma özelliği ve buna bağlı olarak daha inatçı enfeksiyon odakları meydana getirmesi ve tedavisinin de güçleşmesi açısından önemli bir patojendir. *L. pneumophila*'nın özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerdeki enfeksiyon oluşturma potansiyeli oldukça yüksektir. Hastalığın yüksek mortalite ile seyredebileceği hastalarda etkili tedavinin en kısa sürede başlatılması gerekmektedir. Cerageninler, bakteri hücre membranına etki edebilen katyonik steroidlerin genel ismi olup endojen antimikrobiyal peptidlerin peptid olmayan formları olarak geliştirilen ve geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahip olan moleküllerdir. Çalışmamızda Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu bilinen cerageninlerden CSA-13, CSA-44 ve CSA-131'in su sistemlerinden izole edilen *L. pneumophila* suşlarına karşı in vitro antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda biri standart, beşi binaların sıcak su sistemlerinden izole edilen toplam altı *L. pneumophila* suşu üzerine CSA-13, CSA-44, CSA-131'in minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ve minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu (MBEK) değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmıştır.

Bulgular: CSA-13, CSA-44 ve CSA-131'e ait MİK değerlerinin sırasıyla 0.25-1 µg/ml, 1-2 µg/ml ve 0.5-1 µg/ml; MBK değerlerinin 0.25-2 µg/ml, 1-2 µg/ml ve 0.5-2 µg/ml; MBEC değerlerinin ise 10-80 µg/ml, 20-160 µg/ml ve 20-80 µg/ml aralığında olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda kullanılan cerageninlerin, *L. pneumophila*'nın gerek planktonik gerekse biyofilm içerisinde bulunan hücrelerine karşı in vitro aktivitelerinin bulunduğu belirlenmiştir.

Kaynakça:

1. Health & Safety Series Booklet. The Control Of Legionellosis including Legionellaires' Disease, 1991; HmsO Hs(G) 70, London.
2. Fields Bs, Benson Rf, Benser Re "Legionella And Legionnaires'disease: 25 Of Investigation. Clin Microbiol Rev, 2002, 15: 506-526.
3. Bollin Ge, Plouffe J.F, Para Mf, Ve Hackman, B: Aerosols Containing *Legionella pneumophila* Generated By Shower Heads And Hot-Water Faucets. Appl Environ Microbiol. 1985; 50 (5): 1128-1131.
4. X.-Z. Lai, Y. Feng, J. Pollard Et Al., "Ceragenins: Cholic Acid- Based Mimics Of Antimicrobial Peptides," Accounts Of Chemical Research, 2008 Vol. 41, No. 10, Pp. 1233-1240.
5. Clinical And Laboratory Standards Institute. Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria That Grow Aerobically, 7th Ed. Approved Standard M7-A7. Clinical And Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa, 2006.

Anahtar kelimeler: *L. pneumophila*, Yeni Katyonik Steroid Antibiyotik, CSA-13, CSA-44 ve CSA-131, in vitro Antibakteriyel ve Antibiyofilm Aktivite

KAN KÜLTÜRLERİNDEN EN SIK İZOLE EDİLEN GRAM POZİTİF MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Pınar Öner¹ , Hatice Çağlar²

¹| Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.

Amaç: Çalışmamız Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Elazığ Eğitim ve Araştırma hastanesinin farklı birimlerinden Mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinden üreyen gram pozitif mikroorganizmaları ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını saptamak için yapılmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza gönderilen kan kültür şişeleri, kan kültür cihazına (Bact/ALERT 3D) yüklenerek pozitif sinyal veren örnekler kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekim yapılarak 370 de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistem Vitek 2 (Biomerieux, France) kullanılarak tanımlanmıştır. Aynı hastaya ait tekrarlayan suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Test edilen antibiyotiğe orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir.

Bulgular: 1768 kan kültürü örneğinin 578'inde üreme saptanmış olup bunların 369'unda gram pozitif bakteri izole edilmiştir. Bu izolatların %81'i KNS, %9,2'si *S.aureus*, %9,7'si enterokok olarak tespit edilmiştir. KNS'ler %11, *S.aureus*'lar %94 oranında oksasiline duyarlı olarak bulunmuştur. *S.aureus*'lar glikopeptidlere %100, enterokoklar vankomisine %97 teikoplanine %61, KNS'ler ise vankomisine %97 teikoplanine %83 oranında duyarlı bulunmuştur. Etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo'da belirtilmiştir.

Sonuç: Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerin sıklığı ve antimikrobiyal ilaç dirençleri zamanla değişim göstermektedir. Ampirik tedavide her hastanenin kendi direnç profilini göz önüne alarak antibiyotik kullanım politikalarını oluşturması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, gram pozitif mikroorganizma, antibiyotik duyarlılık

Tablo: Gram pozitif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları

ANTİBİYOTİKLER	KNS n=299(%)	<i>S.aureus</i> n=34(%)	<i>Enterococcus spp.</i> n=36(%)
AMPİSİLİN	-	-	7 (19)
PENİSİLİN	16 (5)	1 (3)	-
OKSASİLİN	31 (11)	32 (94)	-
GENTAMİSİN	153 (11)	32 (94)	-
GENTAMİSİN (YÜKSEK)	-	-	8 (22)
ERİTROMİSİN	72 (24)	26 (76)	2 (6)
KLİNDAMİSİN	120 (40)	26 (76)	3 (8)
VANKOMİSİN	290 (97)	34 (100)	35 (97)
TEİKOPLANİN	247 (83)	34 (100)	22 (61)
LİNEZOLİD	274 (92)	34 (100)	34 (94)
SİPROFLOKSASİN	81 (27)	31 (91)	6 (17)
MOKSİFLOKSASİN	155 (52)	23 (68)	12 (33)

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA İZOLE EDİLEN *CHRYSEOBACTERIUM INDOLOGENES* SUŞLARININ İN VİTRO ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Özlem Tuncer¹ , Banu Sancak¹ , Serpil Ölmez¹ , Nafia Canan Gürsoy² , Barış Otlu² , Burçin Şener¹

¹| Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

²| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: *Chryseobacterium indologenes* katalaz ve oksidaz pozitif, hareketsiz, non fermentatif gram negatif bakterilerdir. İnsanlarda bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, piyelonefrit, peritonit gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek klinik tablolara yol açabilmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, invaziv tıbbi cihaz bulunan ve hastanede yatış süresi uzun olan hasta grubunda görülen *C.indologenes* enfeksiyonlarının hızlı tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *C.indologenes* suşlarının yedi antibiyotiğe karşı in vitro antibiyotik duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2014 ile 15.12.2015 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (16 balgam, 2 kan, 1 kateter) izole edilmiş 19 *C.indologenes* suşu dahil edilmiştir. *C.indologenes* izolatlarının cins ve tür düzeyinde tanımlaması fenotipik testler ve “Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry” (MALDI-TOF MS) otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiştir. İzolatların tür düzeyinde tanısı DNA dizi analizi (Applied biosystem ABI 310, USA) ile doğrulanmıştır. İzolatların gentamisin, amikasin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol, imipenem, meropenem ve kolistine karşı in vitro duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda gradyan şerit yöntemi (E-test, bioMerieux, Fransa) kullanılarak, sefepime karşı duyarlılık ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 19 izolat MALDI-TOF MS ile *C.indologenes* olarak tanımlanırken DNA dizi analizi ile 15'i *C.indologenes* 4'ü ise *C.indologenes/C.gleum* olarak tanımlanmıştır. İzolatların tümünün piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim ve trimetoprim-sulfametaksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Siprofloksasin ve levofloksasine karşı duyarlılık %94.7 olarak saptanırken aminoglikozidlere (gentamisin, amikasin) ve karbapenemlere (imipenem, meropenem) karşı duyarlılık sırasıyla %36.8, %36.8 ile %21.1, %15.8 olarak tespit edilmiştir. Kolistine ise tüm izolatların dirençli olduğu belirlenmiştir. İzolatların % 68.4'ünde çoklu ilaç direnci saptanırken tüm ilaçlara direnç gösteren suş tespit edilmemiştir.

Sonuç: Günümüzde *C.indologenes* izolatları için belirlenmiş standart antimikrobiyal değerlendirme kriterleri bulunmamaktadır. *C.indologenes* enfeksiyonlarının tedavisi, bu bakterilerin hem çoklu antibiyotik direnci sergilemeleri hem de merkezler arası antibiyotik direnç profillerinin farklılık göstermeleri nedeniyle oldukça sorunludur. *C.indologenes* nadir görülen bir enfeksiyon etkeni olması nedeniyle antimikrobiyal duyarlılık paternine ait kısıtlı veri bulunmaktadır. Dolayısıyla daha fazla sayıda izolat içeren çok merkezli duyarlılık çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal duyarlılık, *Chryseobacterium indologenes*.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYON ETKENLERİ VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar Öner¹, Sait Fatih Öner¹, Hatice Çağlar²

¹ | Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Elazığ.

² | Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonları, hastane enfeksiyonları arasında düşük bir orana sahip olmasına karşın mortalite düzeyleri oldukça yüksektir. Yoğun bakımlarda hastanede yatış süresinin uzun olması ve mikroorganizmaların daha kolay yayılabileceği bir ortam olmasından dolayı çoğul dirençli mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların görülme oranı daha yüksektir. Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi anestezi yoğun bakım ünitesinden Mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza gönderilen kan kültür şişeleri, kan kültür cihazına (Bact/ALERT 3D) yüklenerek pozitif sinyal veren örnekler kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekim yapılarak 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar CLSI önerileri doğrultusunda konvansiyonel yöntemler ve otomote sistem Vitek 2 (Biomerieux, France) kullanılarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Toplam 942 kan kültürü örneğinin 478'inde üreme tespit edilip değerlendirmeye alınmıştır. Bunlardan %52,9'u KNS, %3,5'i *S.aureus*, %2,08'i *E. faecium*, %5,2'si *E.faecalis*, %1,4'ü *E.coli*, %1,2'si *K.pneumonia*, %21,1'i *A.baumannii*, %2,3'ü *P. aeruginosa* olarak tespit edilmiştir. En sık tespit edilen etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları % olarak Tablo-1 ve 2 de gösterilmiştir. *A.baumannii* suşları yüksek oranda bulunup pek çok antibiyotiğe direnç gösteriyor olması nedeniyle dikkat çekicidir. *E. coli*'de ESBL oranı %14,2 iken, *K.pneumonia* 'da bu oran %66,6 olarak bulunmuştur. Gram negatifler, *A.baumannii* dışında kolistine %100 duyarlı bulunmuştur, *S.aureus*'lar ve *E.faecalis* glikopeptidlere tamamen, *E.faecium* ise %96 oranında duyarlıdır.

Sonuç: Hastane enfeksiyon etkenleri belli zaman aralıklarıyla retrospektif olarak değerlendirilip, antibiyotik duyarlılıkları araştırılarak, akılcı antibiyotik kullanımı ile direnç oranları ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine katkı sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, kan kültürü, antibiyotik duyarlılık

Tablo 1: Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları(%)

Mikroorganizma	CAZ	CRO	FEP	GN	AK	CIP	LEV	TZP	IMP	MEM	COL
<i>E.coli</i> (n:7)	85.7	85.7	71.4	85.7	100	28.5	71.4	85.7	85.7	100	100
<i>K.pneumoniae</i> (n:6)	66.6	0	66.6	66.6	100	0		66.6	66.6	66.6	100
<i>A.baumannii</i> (n:101)	0	0	0	1.9	36.6	0	0	0	0	0	72.2
<i>P.aeruginosa</i> (n:11)	72.7	63.6	72.7	81.8	100	72.7	63.6	81.8	63.6	100	100

Tablo 2: Gram pozitif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları (%)

Mikroorganizma	AM	PEN	OX	GN	GN120	E	KLIN	VAN	TEI	LNZ
<i>S.aureus</i> (n:17)		0	88.2	88.2	-	70.5	88.2	100	100	100
<i>E.faecalis</i> (n:10)	60	-	-	-	20	0	-	100	100	100
<i>E.faecium</i> (n:25)	0	-	-	-	24	8	-	96	96	92

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

Hatice Çağlar², Pınar Öner¹, Laser Şanal², Hale Özdemir²

¹| Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu hastalıklar yüzeysel deri infeksiyonundan fulminan sepsise kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. *Pseudomonas* türleri birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoğul ilaç direnci nedeniyle güncel bir sorun olarak önemlerini sürdürmektedirler. Bu çalışmada laboratuvarımızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada Mayıs 2014 ile Mart 2015 tarihleri arasında farklı klinik örneklerden izole edilen 277 *P. aeruginosa* izolatı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton Dickinson Co, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemiyle tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıklarıysa Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Test edilen antibiyotiğe orta düzeyde duyarlı saptanan suşlar dirençli kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışılan 277 *P. aeruginosa* izolatının 84'ü cerrahi yoğun bakım, 26'sı dahili yoğun bakım, 87'si cerrahi servisler, 39'u dahili servisler, 41'i ise poliklinik hastalarının klinik örneklerinden izole edilmiştir. İzolatların 60'ı yara, 44'ü trakeal aspirat, 43'ü idrar, 36'sı balgam, 35'i kan, 59'u diğer (dren, abse, katater ucu, safra mayı, BAL, parasentez mayı, plevral mayı) örneklerden izole edilmiştir. Yapılan antibiyogram sonuçlarına göre seftazidime %30, imipeneme %39, meropeneme %34, siprofloksasine %31, levofloksasine %32, sefepime %33, amikasin %6, gentamisin %24, piperasilin/tazobaktam %22, aztreonam %50 ve kolistin %1 oranında direnç saptanmıştır (Tablo 1).

Sonuç: Birçok antibiyotiğe artan oranlarda görülen direnç *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde durumu daha ciddi ve karmaşık hale getirmektedir. Özellikle ampirik tedavide hastanelerin kendi direnç profillerini göz önüne alarak antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmaları gerekmektedir. Hastanemizde *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kolistin, amikasin ve piperasilin/tazobaktam ilk tercih edilecek antibiyotikler olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, direnç profili, *Pseudomonas aeruginosa*

Tablo 1: *P.aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere dirençli suş sayıları ve yüzdeleri.

Antibiyotikler	Sayı	%
Kolistin	2/209	0.9
Amikasin	17/277	6.1
Piperasilin/tazobaktam	61/277	22
Gentamisin	67/277	24.1
Seftazidim	82/277	29.6
Siprofloksasin	85/277	30.6
Levofloksasin	84/265	31.6
Sefepim	91/273	33.3
Meropenem	93/274	33.9
İmipenem	107/276	38.76
Aztreonam	136/271	50.1

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AUREGINOSA* İZOLATLARININ ANTİMİKROBİYALLERE DİRENÇ ORANLARI

Enes Altunay¹, Esra Akkan Kuzucu¹, Duygu Nilüfer Öcal¹, Gül Erdem¹

¹| S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Çalışmada tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında sıklıkla izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antimikrobiyallere direnç oranının saptanması, direnç oranı ile gönderildiği bölüm arasındaki ilişkisinin incelenmesi ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda ampirik tedaviye yol göstermek amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına Ocak – Aralık 2015 tarihleri arasında gönderilen örneklerden izole edilen 470 *P. aeruginosa* izolatının antimikrobiyallere direnç oranları retrospektif olarak araştırılmıştır. İzolatların tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD), antimikrobiyal duyarlılık testleri de EUCAST önerileri doğrultusunda BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD), Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve gereken durumlarda gradient test ile yapılmıştır. Hastalardan gelen kültür örneklerinde birden fazla aynı antimikrobiyal duyarlılığa sahip *P. aeruginosa* üremesi durumunda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki 470 *P.aeruginosa* izolatlarının izole edildikleri örneklerle göre dağılımı incelendiğinde; idrar 194 (%41.3), yara 93 (%19.8), trakeal aspirat 67 (%14.2), balgam 61 (%13), kan 43 (%9.1) ve diğer örnekler 12 (%2.6) olarak saptanmıştır (Tablo 1).

P.aeruginosa izolatlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; amikasin % 7, gentamisin % 20, seftazidim % 19, sefepim % 24, siprofloksasin % 26, imipenem % 27, meropenem % 24 ve piperasilin-tazobaktam % 19 ve kolistin % 0.2 oranında direnç saptanmıştır (Tablo 2).

Sonuç: Hastanemizdeki *P. aeruginosa* izolatlarının direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik tedaviye katkıda bulunmak açısından önemlidir. Tedavide sıklıkla kullanılan antimikrobiyallere direnç oranlarının yüksek olmaması sevindirici olmakla birlikte bundan sonraki çalışmada yıllara göre değişen direnç paternleri incelenip; yeni gelişen ya da değişiklik gösteren direnç fenotiplerinin saptanmasına odaklanılacaktır.

Tablo 1. *P. aureginosa* suşlarının izole edildikleri örneklerle göre dağılımı

	İdrar	Yara	Trakeal aspirat	Balgam	Kan	Diğer	Toplam
Sayı n (%)	194 (%41.3)	93 (%19.8)	67 (%14.2)	61 (%13)	43 (%9.1)	12 (%2.6)	470 (%100)

Tablo 2. İzole edilen *P.aureginosa* suşlarının antimikrobiyallere direnç oranları

Bölümler	AN	FEP	CAZ	CİP	CO	GN	İMP	MEM	TZP
Yoğun Bakım (n:135)	13 (%10)	38 (%28)	28 (%21)	34 (%25)	1 (%0.7)	23 (%17)	59 (%44)	55 (%41)	34 (%25)
Cerrahi Servis (n:53)	2 (%4)	13 (%25)	12 (%23)	15 (%28)	-	12 (%23)	17 (%32)	10 (%19)	11 (%21)
Dahili Servisler (n:123)	7 (%6)	29 (%24)	24 (%20)	28 (%21)	-	25 (%20)	26 (%21)	23 (%19)	21 (%17)
Poliklinikler (n:159)	12 (%8)	31 (%19)	26 (%16)	45 (%28)	-	32 (%20)	27 (%17)	26 (%16)	23 (%14)
Toplam (n:470)	34 (%7)	111 (%24)	90 (%19)	122 (%26)	1 (%0.2)	92 (%20)	129 (%27)	114 (%24)	89 (%19)

AN: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CİP: Siprofloksasin, CO: Colistin, İMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin-tazobaktam

KOLİSTİNE DİRENÇLİ PANREZİSTAN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*'DA ANTİBİYOTİK KOMBİNASYON TEST SONUÇLARI

Bahar Akgün Karapınar¹, Esen Kıyan², Turhan Ece², Öner Kipritçi¹, Nezahat Gürler¹, Çiğdem Kayacan¹

¹| İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. İstanbul.

²| İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD. İstanbul.

Amaç: Karbapenemlere ve kolistine dirençli panrezistan *Klebsiella pneumoniae* izolatında tedavi için kliniklerde tercih edilen antibiyotik kombinasyonlarının etkinlikleri in vitro sinerji testi ile araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Hermansky Pudlak sendromu tanısı olan ve bilateral akciğer nakli yapılan hasta immünsüpresif tedavi (Prograf+cellcept+deltacortril) ile taburcu edilmiştir. Dört ay sonra öksürük şikayetiyle başvuran 41 yaşında erkek hastanın balgam kültüründe kolistine duyarlı, çoğul dirençli *K.pneumoniae* üremesi saptanmıştır. Bundan 20 gün sonra antibiyoterapisi kesilen hastanın solunum fonksiyon testleri tekrarlanmış ve beklenen düzelme olmayınca rejeksiyon şüphesi nedeniyle bronkoskopi yapılmıştır. Alınan lavaj örneğinde kolistine dirençli panrezistan *K.pneumoniae* üremesi saptanmıştır. Sinerji testi için kolistin+meropenem, kolistin+tigesiklin, kolistin+siprofloksasin ve kolistin+rifampin olmak üzere dört kombinasyon test edilmiştir. Gradient test (E test, bioMérieux, Fransa) sinerji yöntemi olarak MIC: MIC ratio yöntemi kullanılmıştır. Öncelikle kombinasyonda kullanılan A ve B antibiyotiklerinin MİK değerleri ayrı ayrı olarak belirlenmiştir. Sinerji testi için Mueller Hinton besiyerinde farklı yerlere yerleştirilen A ve B şeritleri oda ısısında 1 saat bekletildikten sonra, daha önceden saptanan MİK'e ait izdüşüm işaretlenmiş ve şeritler yerlerinden kaldırılmıştır. Konsantrasyonlar tam çıkışacak şekilde A'nın yerine B şeridi, B'nin yerine A şeridi yerleştirilmiştir. Besiyerleri 37°C'de 16-20 saat inkübe edildikten sonra, yeni MİK değerleri kaydedilmiş, kombinasyonda-A ve kombinasyonda-B'nin MİK değeri elde edilmiştir. " $\sum$ FİK indeksi = FİK A (A'nın kombinasyondaki MİK sayısal değeri/Tek başına A'nın MİK sayısal değeri) + FİK B (B'nin kombinasyondaki MİK sayısal değeri/Tek başına B'nin MİK sayısal değeri)" olarak hesaplanmış ve sonuç ≤ 0.5 ise sinerjistik, $0.5 < \leq 4$ ise indiferans, > 4 ise antagonistik etki olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Panrezistan bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde yararlı olabileceği düşünülen çeşitli kombinasyonlar denenmiş ve FİK değerleri açısından sinerjistik kombinasyonlar kolistin+rifampin (0.03) $>$ kolistin+tigesiklin (0.34) $>$ kolistin+meropenem (0.36) ve indiferan kombinasyon kolistin+siprofloksasin (1.75) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Panrezistan izolatlar için sinerji testlerinin tedaviyi yönlendirmede yararlı olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, kolistin, antibiyotik kombinasyon testleri

TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN ELDE EDİLEN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hale Özdemir² , Hatice Çağlar² , Laser Şanal² , Pınar Öner¹

¹| Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Elazığ

²| Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Enterokoklarda son yıllarda artan direnç oranları bu bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotiklerin sayısını giderek daha da sınırlamaktadır. Özellikle glikopeptidlere karşı artmakta olan bir direnç sözkonusudur. Bu çalışmada laboratuvarımızda izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antimikrobiyal direnç paternini saptayarak ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasında yol gösterici olmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza Mayıs 2014-Ocak 2015 yıllarında farklı kliniklerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden elde edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton Dickinson Co., Sparks, MD, ABD) otomatize sistemiyle tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıklarıysa Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ölçütlerine uygun olarak belirlenmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular: Çalışmaya 125 *E. faecalis* ve 125 *E. faecium* olmak üzere toplam 250 izolat dahil edildi. Bunların 26'sı cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, 34'ü dahili yoğun bakım ünitelerinde, 50'si cerrahi servislerde ve 140'ı dahili servislerde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edildi. İzolatların 58'i idrar 71'i yara, 26'sı kan, 50'si dren, 13'ü katater ucu, 32'si abse örneğinden elde edildi. Antimikrobiyal direnç oranları Tablo 1 ve Tablo 2'de belirtilmiştir.

Sonuç: Enterokok türleri arasında antibiyotiklere direnç oranları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Her hastanenin kendi direnç oranlarını belirlemesi doğru ampirik tedavi başlanması ve tedavi etkinliği açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda idrar örneklerinde penisilin ve ampisiline direnç daha yüksek oranda bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: enterokok, antimikrobiyal direnç.

Tablo 1. *Enterococcus faecalis* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	İdrar örneği %	Diğer örnekler%
Ampisilin	95.6	74.5
Penisilin	95.6	79.4
Linezolid	8.6	3.9
Daptomisin	8.6	1.9
Vankomisin	4.3	5.8
Teikoplanin	4.3	5.8

Tablo 2. *Enterococcus faecium* izolatlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	İdrar örneği %	Diğer örnekler%
Ampisilin	95.6	74.5
Penisilin	95.6	79.4
Linezolid	8.6	3.9
Daptomisin	8.6	1.9
Vankomisin	4.3	5.8
Teikoplanin	4.3	5.8

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDAN ELDE EDİLEN METİSİLİN DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARINDA TİGESİKLİN, VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Emine Küçükates¹ , Nazmi Gültekin²

¹| İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Haseki, İstanbul

²| İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Haseki, İstanbul

Amaç: Stafilokok infeksiyonları yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Özellikle metisilin dirençli stafilokoklarla oluşan ağır infeksiyonların tedavisinde glikopeptid antibiyotikler ilk seçenek olmaktadır. Son yıllarda glikopeptid antibiyotiklerin yoğun kullanımından dolayı vankomisin intermediate *Staphylococcus aureus* ve heterorezistan suşlar bildirilmektedir. Tigesiklin, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analogu olan glisilsiklin denen yeni antibiyotik grubunun bir üyesidir ve geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen metisilin dirençli stafilokok suşlarında tigesiklin, vankomisin ve teikoplaninin in vitro aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Haziran 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Koroner ve Cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan, yara, idrar, kateter ucu, endotrakeal aspirasyon (ETA) ve balgam kültürlerinden izole edilen metisilin dirençli stafilokoklar incelenmiştir. Stafilokokların identifikasyonu için konvansiyonel metodlar kullanılmış ve antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: Altmış yedi metisilin dirençli stafilokok suşunun 37'si (%55.2) *S. aureus* (MRSA) ve 30'u (%44.8) koagülaz negatif stafilokok (MRKNS) olarak tanımlanmıştır. MRSA'ların 20'si kan, 10'u yara, 3'ü ETA, 2'si idrar, 1'i kateter ucu ve 1'i de balgamdan izole edilmiştir. MRKNS'lar ın 20'si kan ve 10'u yaradan izole edilmiştir. Vankomisin, teikoplanin ve tigesikline direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda metisilin dirençli stafilokok suşlarında vankomisin, teikoplanin ve tigesiklin duyarlı bulunmuştur. Tigesiklin alternatif antibiyotiklerin dirençli olduğu durumlarda son seçenek olarak tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, metisilin dirençli stafilokok, glikopeptid antibiyotikler, tigesiklin

MRSA TANISINDA KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE VITEK 2'NİN VE ÜÇ FARKLI KROMOJENİK BESİYERLERİNİN PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Beytullah Kenar¹ , Cengiz Demir² , Recep Keşli²

¹| Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Amaç: Bu çalışmada, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji anabilim dalı laboratuvarında mastitisli inek sütlerinden izole edilen ve *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanan 117 suşun 3 farklı Chrom ID MRSA agar besiyerinin disk difüzyon metodu ve otomatize metot (VITEK 2, bioMerieux, St.Louis, ABD) ile karşılaştırılmalı olarak etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Suşlar %5 koyun kanlı agar (Columbia agar + 5 % sheep blood, bioMerieux Mercy l'Etoile, France) besiyerine ekilerek 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda *S.aureus* olduğundan şüphe edilen kolonilerin tanımlanmasında Gram boyama, katalaz, koagülaz ve aglitünasyon (SLIDEXStaph-Kit, bioMerieux Mercy l'Etoile, France) testleri kullanıldı. *S.aureus* olarak tanımlanan suşların metisilin direncinin saptanması için disk difüzyon metodu ve otomatize metot (VITEK 2, bioMerieux, St.Louis, ABD) kullanıldı. Mueller Hington agarda (RTA Laboratuvarları, Gebze, Kocaeli, Türkiye) sefoksitin (30 µg, Oxoid Ltd., Besingstoke, Hampshire, England) ve oksasilin (1 µg, Oxoid Ltd., Besingstoke, Hampshire, England) duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle incelendi. *S.aureus* olarak tanımlanan tüm suşlar üç farklı kromojenik MRSA ID agar besiyerlerine pasajlandı. Plaklar 37°C'de aerobik ortamda inkübe edilerek sonuçlar 24 saat sonunda üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirildi. ChromID MRSA Smart Agar (bioMerieux Mercy l'Etoile, France)'da pembe-kırmızı renkli koloni, CHROMagar MRSA (RTA Laboratuvarları, Gebze, Kocaeli, Türkiye) ve BBL CHROMagar MRSA (BD, Sparks, MD, USA)'da ise açık pembe-levlak renkli koloni oluşturan suşlar MRSA olarak tanımlandı.

Bulgular: Otomatize sistem ile çalışmaya alınan 177 suşun 55'i metisilin dirençli *S.aureus* olarak saptanmıştır. Sefoksitin dirençli bulunan 55 suşun 52'si oksasiline dirençli 3'ü ise duyarlı bulunmuştur. 24 saatlik inkübasyonun sonunda sırasıyla ChromID MRSA Smart Agar, CHROMagar MRSA ve BBL CHROMagar MRSA kromojenik agarlarda 65, 76, 72 suş metisiline dirençli bulunmuştur. Otomatize sistem, disk difüzyon metodu ve üç farklı kromojenik besiyerinde saptanan metisilin dirençli suş verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Otomatize sistem, disk difüzyon metodu ve üç farklı kromojenik besiyerinde saptanan metisilin dirençli *S.aureus* verileri (n / %)

		MRSA (n/%)	MSSA (n/%)
Vitek 2		55 (% 47)	62 (% 52,9)
Oksasilin		52 (% 44,4)	65 (% 55,5)
Sefoksitin		55 (%47)	62 (% 52,9)
Chrom ID MRSA	bioMerieux	65 (% 55,5)	52 (% 44,4)
	RTA	76 (% 64,9)	41(% 35)
	BD	72 (% 61,5)	45 (% 38,4)

Sonuç: Sonuç olarak, MRSA ID besiyeri kullanılarak *S.aureus*'un tanımlanması ve oksasilin direncinin belirlenmesi 18-24 saatte yapılabilir. Bu besiyerinin kullanımı ile ek test maliyetlerinin azalması, konvansiyonel yöntemlere göre daha kısa sürede sonuç alınabilmesi, değerlendirmenin kolaylığı, duyarlılığının yüksek olma-sı ve özellikle taramada direkt inokülasyon yapılabilmesi nedeniyle, MRSA ID tercih edilebilir bir besiyeridir.

Kaynakça:

1. Clinical And Laboratory Standards Institute. Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing. 22th Informational Supplement M100-S22, 2012. Clsi, Wayne, Pa.
2. Holth Jg, Krieg Nr, Sneath Pha, Staley Jt, Williams St. Bergey's Manual Of Determinative Bacteriology. Lippincott Williams And Wilkins, Philadelphia, 2000
3. Quinn Pj, Markey Bk, Carter Me, Donnelly Wj, Leonard Fc. Veterinary Microbiology And Microbial Disease. Blackwell Publishing Professional, Iowa. 2002
4. Akan M, Kökçü L, Öncel T, Eken Hs . Mastitislerden İzole Edilen Stafilokok Suşlarının Beta Laktamaz Aktivitesi ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklar. Vet Hek Mikrobiyol Derg, 1, 31-34, 2001.
5. Uzun B, Şener Agk, Güngör S, Afşar İ, Ergin Öy, Demirci M. Staphylococcus Aureus Suşlarındaki Metisilin Direncinin Belirlenmesinde Sefoksitin Disk Difüzyon Testi, Otomatize Sistem Ve Kromojenik Besiyerinin Karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2013; 47(1): 11-18
6. Biomerieux Firma Katalogu WwW.Biomerieux-Diagnostics.Com/Chromidr-Ra.
7. Özen Ns, Dağlar D, Özhak Baysan B, Et Al. Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus Suşlarının Saptanmasında Mrsa Id Kromojenik Besiyerinin Değerlendirilmesi. Ankem 2011; 25(1):31-4.

Anahtar kelimeler: MRSA, Chrom ID MRSA, Mastitis, *Staphylococcus aureus*

BURKHOLDERIA CEPACIA İZOLATLARININ ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIK ORANI

Duygu Nilüfer Öcal¹, Enes Altunay¹, Oğuz Alp Gürbüz¹, Nalan Apaydın¹, Zeynep Dansuk¹, Nilay Çöplü¹, Gül Erdem¹

¹ | Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: *Burkholderia cepacia*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara neden olan önemli bir patojendir. Çalışmamızın amacı laboratuvarımızda izole edilen *B.cepacia* izolatlarının antimikrobiyallere karşı direnç yüzdelerini belirlemektir.

Yöntem: Bu çalışmada Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Şubat 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında gönderilen örneklerden izole edilen 30 *B.cepacia* izolatının antimikrobiyallere duyarlılık yüzdeleri saptanmıştır. Tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinde, EUCAST önerileri doğrultusunda BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD), Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve gradiyent test (levofloksasin için) kullanılmıştır.

Bulgular: *B. cepacia* izolatları kateter ucu (%40), yara (%23.3), idrar (%13.4), trakeal aspirat (%10), korunmuş fırça (%3.3), bronkoalveolar lavaj-BAL (%3.3), kateterden alınmış kan (%3.3) ve sinovial sıvı (%3.3) örneklerinden izole edilmiştir. İzolatların %46.6'sı cerrahi bölümlerden, %26.7'si dahili bölümlerden ve %26.7'si yoğun bakım ünitelerinden gelmiştir (Tablo 1). Kılavuzların önerdiği antimikrobiyallerden; trimetoprim-sulfametoksazole %96.6, seftazidime % 96.6, meropenem %96.6 duyarlı %3.3 orta duyarlı bulunurken, levofloksasine direnç gösteren izolat saptanmamıştır.

Sonuç: *B.cepacia* kompleksinin antibiyotik ve dezenfektanlara karşı gösterdiği intrensek dirençleri ve kılavuzların önerdiği antibiyotik sayısının azlığı göz önüne alındığında hastaların tedavilerinde kullanılacak antibiyotikler oldukça sınırlıdır. Çalışmamızdaki *B. cepacia* izolatlarının çoğunluğunun kateterden izole edilen izolatlar olduğu ve *B. cepacia* enfeksiyonlarında raporlanması öngörülen antimikrobiyallere direnç oranlarının diğer çalışmalara oranla düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 1. 30 *Burkholderia cepacia* izolatlarının izole edildiği bölümlere ve örnek türlerine göre özellikleri

	Kateter n (%)	Yara n (%)	İdrar n (%)	Trakeal Aspirat n (%)	Korunmuş Fırça n (%)	BAL n (%)	Kan n (%)	Sinovial Sıvı n (%)	Toplam n (%)
Dahili Bölümler	3 (10)	-	2 (6.7)	-	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	8 (26.7)
Cerrahi Bölümler	5 (16.6)	5 (16.6)	2 (6.7)	1 (3.3)	-	-	-	1 (3.3)	14 (46.6)
Yoğun Bakım Üniteleri	4 (13.3)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	-	-	-	8 (26.7)
Toplam	12 (40)	7 (23.3)	4 (13.4)	3 (10)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)

Kaynakça: *Burkholderia cepacia*, trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem, seftazidim,levofloksasin

ESCHERICHIA COLI'NİN KİNOLONLARA AZALMIŞ DUYARLILIĞINDA RND TİPİ AKTİF POMPANIN ETKİN ROLÜ

Pelin Taşkın¹ , Deniz Güneşer¹ , Burak Aksu¹ , Güner Söyletir¹ , Ufuk Hasdemir¹

¹ | Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

Amaç: Bu çalışmada klinik *Escherichia coli* kökenlerinin kinolonlara karşı azalmış duyarlılıklarında, ‘resistance nodulation cell division’ (RND) tipi aktif pompa sisteminin rolünü araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında farklı hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen, siprofloksasin (CIP) MİK değerleri gradient strip (E-test, Biomérieux, France) yöntemiyle 0.19 µg/mL ile 0.38 µg/mL arasında saptanan ve kinolon direnç determinantlarını (gyrA, parC, qnrA, qnrB, qnrC ve qnrS) taşımayan dört *E.coli* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların siprofloksasin MİK değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle RND tipi pompa inhibitörü 1-(1-naftil-metil) piperazin (NMP) ve proton iyonoforu karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP) varlığında ve yokluğunda belirlenmiştir. *Escherichia coli* ATCC 25922 standart izolat olarak teste alınmıştır.

Bulgular: İzolatların hepsinin CIP MİK’leri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle standart *E. coli* ATCC 25922’ye (0.008 µg/mL) göre yüksek bulunmuştur (Tablo 1). NMP ve CCCP varlığında, izolatların üçünün (1, 2 ve 4 no.lu izolatlar) MİK değerlerinde dört katlık; birinde de iki katlık düşüş saptanmıştır (Tablo 1).

Sonuç: NMP ve CCCP varlığında izolatların CIP MİK değerlerinde belirgin düşüş saptanmıştır. gyrA ile parC mutasyonları ve plazmid kaynaklı kinolon direnç determinantları qnrA, qnrB, qnrC, qnrS’yi taşımayan bu izolatların, siprofloksasine azalan duyarlılıklarında RND tipi bir aktif pompa sisteminin belirgin rol üstlendiği düşünülmektedir. İleri çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Tablo 1: NMP ve CCCP varlığında duyarlı *E. coli* izolatlarında siprofloksasin MİK (µg/mL) değişimi

İzolat No	MİK (µg/mL)		
	CIP	CIP +NMP	CIP + CCCP
1	0,25	0,06	0,06
2	0,125	0,03	0,03
3	0,25	0,125	0,125
4	0,25	0,06	0,06
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,008	0,002	0,002

Anahtar kelimeler: *E. coli*, RND, MİK, siprofloksasin

METİSİLİNE DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* KÖKENLERİNDE SEFTAROLİN, VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN MİK DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Onur Karatuna^{1,2} , Meltem Kaya² , Işın Akay^{1,2}

¹| Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²| Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarları, Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

Amaç: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kökenleri uzun yıllardır tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli kabul edilirken, anti-MRSA etkili seftarolin ve seftobiprol gibi yeni sefalosporinlerin geliştirilmesi ile bu tanımlamada değişiklik yapılması gerekmiştir. Çalışmamızda MRSA kökenlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan vankomisin (VA), teikoplanin (TEC) ve henüz ülkemizde kullanıma girmemiş olan seftarolin (CFT) için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya 2012-2015 yılları arasında klinik örneklerden izole edilmiş 105 MRSA kökeni dahil edilmiştir. Kökenlerin tanımlanması MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Almanya) ile gerçekleştirilmiş, antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) ile belirlenmiştir. Boncuklu tüpler içerisinde -80°C'de saklanan kökenlerin CFT (Astra Zeneca), VA ve TEI (Sigma) antibiyotikleri için MİK değerleri EUCAST önerileri doğrultusunda, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile VA MİK değeri 4 mg/L olarak belirlenen bir MRSA kökeni için ayrıca VA ve VA/TEC gradyan şeritleri (Liofilchem, İtalya) ile testler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Kökenlerin MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri, sırasıyla, VA için 0.5 mg/L ve 1 mg/L, TEC ve CFT için 0.5 mg/L ve 2 mg/L olarak belirlenmiştir. Güncel EUCAST klinik sınır değerleri ile değerlendirildiğinde VA, TEC ve CFT için duyarlılık kaybı sırasıyla kökenlerin %0.9 (n=1), %1.9 (n=2) ve %23.8'inde (n=25) gözlenmiştir. Sıvı mikrodilüsyon testinde VA MİK değeri 4 mg/L olarak saptanan bir adet MRSA kökeni VA gradyan şerit testi ile de 4 mg/L sonuç vermiş, VA/TEC gradyan şeridinde ise 4/16 mg/L değerleri elde edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen 105 MRSA kökeni içerisinde bir adet GISA (glikopeptid orta-duyarlı *S. aureus*) kökeni saptanmış, henüz ülkemizde kullanıma girmemiş olmasına rağmen klinik MRSA kökenleri içerisinde CFT duyarlılığının %76.2 olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: MRSA, seftarolin, vankomisin, GISA

ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Nilay Çöplü¹, Mustafa Çağatay¹, Semra Genç¹, Halime Özdemir¹, Yusuf Avşar¹, Ömer Miroğlu¹

¹| Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) toplum ya da hastane kökenli olabilmekte ve tedavi seçenekleri buna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hastanemizde toplum kökenli ASYE tedavisi için 3. kuşak sefalosporinler, makrolidler ve kinolonlar tercih edilirken, yatan hastalarda piperasilin-tazobaktam başlanmakta, kültür ve antimikrobiyal duyarlılık test (ADT) sonucuna göre antimikrobiyal tedavi yeniden düzenlenmektedir. Bu çalışmada ampirik tedaviye ve ADT sonucu çıktığında seçilecek ilaçlara yön verebilmek için veriler analiz edilmiştir.

Yöntem: Kültür laboratuvarına 01.12.2014-31.12.2015 tarihleri arasında gönderilen balgam ve trakeal aspirat örneklerinin direkt Gram boyası incelenmiş, çikolata, %5 koyun kanlı ve EMB agara ekilmiştir. Bir gecelik inkübasyon sonunda üreyen koloniler, mikroskopik bulgularla ve gerekirse klinikle iletişim ile etken düşünüldüğünde tanımlama ve ADT yapılmış, bunun için konvansiyonel yöntemler, Phoenix otomatize sistemi (BD diagnostic systems, USA), disk difüzyon ve gradient test kullanılmıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmış, gerektiğinde CLSI sınır değerlerinden yararlanılmıştır.

Bulgular: Toplam 320 adet suş izole edilmiştir. Bölümler göğüs hastalıkları (139), anestezi ve reanimasyon (52), dahiliye yoğun bakım ünitesi (YBÜ) (39), nöroloji YBÜ (20), genel cerrahi YBÜ (12) olup diğer bölümlerde suş sayısı 9 ve altındadır. Poliklinik, servis ve YBÜ ünitesi dağılımı sırasıyla 10, 178, 132'dir. Etkenlere bakıldığında non fermenter 182; *Enterobacteriaceae* 99; *Staphylococcus* spp 22; *S.pneumoniae* 8 olup diğer etkenler 6 ve altında üreme göstermiştir. ADT sonuçları Tablo 1a ve 1b, 2, 3 ve 4'de sunulmaktadır.

Sonuç: Ampirik tedavide direkt bakıda Gram negatif kok görülmesi halinde *Acinetobacter* spp için kolistin, basil görülünce hem *Pseudomonas* spp. hem de *Enterobacteriaceae* için amikasin en yüksek duyarlılık gösteren antimikrobiyal olarak iyi seçimdir, ancak yan etkileri nedeniyle alternatif gerekebilmektedir. Kliniğe göre *Pseudomonas* öngörülebiliyorsa gentamisin, piperasilin-tazobaktam ve imipenem de uygun seçenekler olabilir. Kolistin en yüksek duyarlılığı göstermekle beraber yan etkileri çoktur ve *Acinetobacter* için saklanması gereklidir. Öte yandan piperasilin-tazobaktam *Enterobacteriaceae* için uygun değildir ve Gram boyama ile *Pseudomonas*'dan ayırt edilemez. Gram pozitif kok görülmesi halinde bulgularımıza göre vankomisin, teikoplanin, linezolid, daptomisin %100 duyarlı bulunmuş olmakla beraber kısıtlanması gereken ilaçlardır. Hastanemizde kullanılmakta olan makrolid ve kinolonların da duyarlılık yüzdeleri yüksek bulunmuştur ve özellikle A grubu olması bakımından makrolidlere öncelik verilmesinin yerinde olacağı düşünülmüştür. ADT sonuçları çıktığında A grubu ilaçlara öncelik verilecek şekilde yeniden düzenleme yapılmalıdır.

Tablo 1a: Non fermenterler: *Acinetobacter* spp duyarlılık yüzdeleri (n=91)

Antimikrobiyal	Ampisilin-Sulbaktam ¹	Seftazidim ¹	İmipenem ²	Meropenem ²	Gentamisin ²	Amikasin ²	Siprofloksasin ²	Piperasilin-Tazobaktam ³	TMP-SXT ³	Netilmisin ³	Kolistin ⁴	Tigesiklin ³
<i>Acinetobacter</i> spp	2	4	5	6	6	6	6	4	20	0	98	25

¹A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ²B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ³C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller;

Tablo 1b: Non fermenterler: *Pseudomonas* spp duyarlılık yüzdeleri (n=83)

Antimikrobiyal	Seftazidim ²	Gentamisin ²	Piperasilin-Tazobaktam ³	Amikasin ⁴	İmipenem ⁴	Meropenem ⁴	Sefepim ⁴	Siprofloksasin ³	Kolistin ⁴
<i>Pseudomonas</i> spp	73	80	80	89	80	74	77	67	95

¹*P.aeruginosa* 73 adet; ²A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ³B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁴C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller

Tablo 2: *Enterobacteriaceae* duyarlılık yüzdeleri (n=99)

Antimikrobiyal	Ampisilin ¹	Gentamisin ¹	Amoksisilin-Klavulanik	Piperasilin-Tazobaktam ²	Seftriakson ²	Seftazidim ²	Amikasin ²	Siprofloksasin ²	Levofloksasin ²	TMP-SXT ²	Ertapenem ³	Sefepim ³
<i>Enterobacteriaceae</i> ⁴	8	79	38	59	39	44	94	53	51	52	71	46

¹A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ²B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ³C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller. ⁴*Klebsiella* spp 48, *E.coli* 32, *Enterobacter* 9 adet.

Tablo 3: *Staphylococcus* spp duyarlılık yüzdeleri (n=22)

Antimikrobiyal	Benzil penisilin ¹	Metisilin ¹	Eritromisin ¹	Klindamisin ¹		TMP-SXT ¹	Vankomisin ²	Teikoplanin ²	Tetrasiklin ²	Levofloksasin ²	Siprofloksasin ²	Linezolid ³	Daptomisin ³	Fusidik asit ³
<i>Staphylococcus</i> spp ⁴	0	73	80	85		94	100	100	60	94	87	100	100	100

¹A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ²B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ³C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller, ⁴(*S.aureus* 17 adet)

Tablo 4: *S.pneumoniae* duyarlılığı (n=8)

Antimikrobiyal	Benzil penisilin ¹	Eritromisin ¹	Klindamisin ¹	TMP-SXT ¹	Siprofloksasin ²	Levofloksasin ²	Vankomisin ² (VA)	Linezolid ³
<i>S.pneumoniae</i>	4/5 ⁴	2/2	3/3	1/4	1/2	4/4	4/4	2/2

¹A grubu öncelikli antimikrobiyaller;

²B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller;

³C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller, ⁴(S/toplam çalışılan)

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal yönetimi, Antibiyotik kontrol ekibi, Alt solunum yolu enfeksiyonu, Antimikrobiyal direnç

STAPHYLOCOCCUS AUREUS VIRULANS FAKTÖRLERİ ÜZERİNE GENTAMİSİN-TİGESİKLİN KOMBİNASYONUNUN İN VİTRO AKTİVİTESİ

Nevcivan Gldaş¹, Vahide Bayrakal², İ.Hakkı Bahar²

¹| Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı (ARLAB), İzmir.

²| Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

Amaç: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) biyofilm oluşturarak antibiyotik tedavisi ve konak yanıtına direnç göstermekte, bu nedenle de birçok tekrarlayan enfeksiyonda etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Tutunmada önemli olan koagülaz, clumping faktör ve doku hasarına neden olan alkalen proteaz retimi *S. aureus*'un diğerk önemli virülans faktörleri arasında sayılmaktadır. Son zamanlarda artan antibiyotik direncinin sağıaltımı zorlaştırması ve geciktirmesi nedeni ile kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Yapılan kombinasyon çalışmalarında gentamisin-tigesiklin kombinasyonunun vankomisin dirençli *S. aureus* suşlarında daha iyi antibakteriyel aktivite gsterdiğı bildirilmiştir. Bu çalışmada gentamisin ve tigesiklinin tek başına ve farklı MİK değerlerinin kombinasyonlarında *S.aureus* suşlarının virulans özelliklerine etkileri araştırıldı.

Yöntem: Çalışmada standart ATCC 25923 *S. aureus* suşu ve kandan izole edilen iki klinik *S. aureus* suşu (K1 ve K2) kullanıldı. Suşların gentamisin ve tigesiklin için MİK değerleri CLSI standartlarına uygun olarak katyon ilaveli Muller Hinton buyyonunda (CAMHB) mikrodilasyon yöntemi ile belirlendi. Gentamisin- tigesiklin kombinasyonunun etkisi "checker board"yöntemi ile değerlendirildi. Koagülaz aktivitesi, "skim milk" içeren nutrient agarda alkalen proteaz üretimi, kristal viyole boyama yöntemi ile biyofilm oluşumu her suş ve her antibiyotik için ayrı ayrı belirlenen MİK, % 50 MİK, % 25 MİK ve bunların kombinasyonları etkisi altında araştırıldı.

Bulgular: Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK konsantrasyonları ile olan kombinasyonlarında standart *S.aureus* ATCC 25923 suşunda sadece gentamisinin % 25 MİK ile tigesiklinin %50 ve 25 MİK kombinasyonlarında biyofilm oluşumu gözlenmiştir. K1 ve K2 suşlarında ise gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK değerlerinin hiç bir kombinasyonunda biyofilm oluşumu gözlenmemiştir. Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK konsantrasyonları ile olan kombinasyonlarında standart *S.aureus* ATCC 25923 suşunda hiçbir kombinasyonda alkalen proteaz aktivitesi saptanmaz iken, K1 suşunda gentamisinin % 50 MİK ile tigesiklinin %25 MİK kombinasyonlarında ve gentamisinin % 25 MİK ile tigesiklinin %50 ve 25 MİK kombinasyonlarında alkalen proteaz aktivitesi gözlenmiştir. K2 suşunda ise sadece gentamisinin % 25 MİK ile tigesiklininin MİK kombinasyonlarında alkalen proteaz aktivitesi gözlenmiştir. Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK konsantrasyonları ile olan kombinasyonlarında standart *S.aureus* ATCC 25923 suşunda koagülaz aktivitesi sadece gentamisinin % 100 MİK ile tigesiklinin %100 MİK kombinasyonunda gözlenmemiştir. K1 suşunda gentamisinin % 50 MİK ile tigesiklinin %25 MİK kombinasyonlarında ve gentamisinin % 25 MİK ile tigesiklinin %50 ve 25 MİK kombinasyonlarında koagülaz aktivitesi gözlenmiştir. K2 suşunda ise sadece gentamisinin % 100 MİK ile tigesiklininin % 100 MİK ve % 25 MİK kombinasyonunda ve gentamisinin % 50 MİK ile tigesiklininin % 100 MİK kombinasyonunda koagülaz aktivitesi gözlenmemiştir.

Sonuç: Bizim alışmamızdaki veriler gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK değerlerindeki kombinasyonların çoğunun *S. aureus*'un virulans faktörleri üzerine sinerjik etkili olduğunu göstermektedir. Bir çok enfeksiyon hastalığının tedavisinde kombinasyon tedavisi gerek antibiyotik dozunun azaltılması, gerekse direnç gelişimini önlemek için tercih edilmektedir. Bu alışma kombinasyon tedavilerine ilişkin yararlı bir veri ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: *S.aureus*, gentamisin, tigesiklin

Tablo 1: Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub-MİK değerleri etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının biyofilm yanıtlarının değerlendirilmesi

GENTAMİSİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	+	+	+	+
K1	+	+	+	+
K2	-	+	+	+
TİGESİKLİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	+	+	+	+
K1	+	+	+	+
K2	-	-	-	+

Tablo 2: Gentamisin ve Tigesiklinin MİK ve sub- MİK değerlerinin kombinasyonu etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının biyofilm yanıtlarının değerlendirilmesi

GN-TG Kombinasyonu	GN 100	GN 100	GN 100	GN 50	GN 50	GN 50	GN 25	GN 25	GN 25
	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25
ATCC	-	-	-	-	-	-	-	+	+
K1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3: Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub- MİK değerleri etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının koagülaz yanıtlarının değerlendirilmesi

GENTAMİSİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	-	-	-	+
K1	-	+	+	+
K2	+	+	+	+
TİGESİKLİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	+	+	+	+
K1	+	+	+	+
K2	-	-	+	+

Tablo 4: Gentamisin ve Tigesiklinin MİK ve sub- MİK değerlerinin kombinasyonu etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının koagülaz yanıtlarının değerlendirilmesi

GN-TG Kombinasyonu	GN 100	GN 100	GN 100	GN 50	GN 50	GN 50	GN 25	GN 25	GN 25
	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25
ATCC	-	+	+	+	+	+	+	+	+
K1	-	-	-	-	-	+	-	+	+
K2	-	+	-	-	+	+	+	+	+

Tablo 5: Gentamisin ve tigesiklinin MİK ve sub- MİK değerleri etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının alkalen proteaz yanıtlarının değerlendirilmesi

GENTAMİSİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	-	-	-	+
K1	-	-	-	+
K2	-	-	-	+
TİGESİKLİN	MİK	50 %MİK	% 25 MİK	KONTROL
ATCC	-	-	-	+
K1	-	-	-	+
K2	-	-	-	+

Tablo 6: Gentamisin ve Tigesiklinin MİK ve sub- MİK değerlerinin kombinasyonu etkisinde K1, K2 ve standart ATCC 25923 *Staphylococcus aureus* suşlarının alkalen proteaz yanıtlarının değerlendirilmesi

GN-TG Kombinasyonu	GN 100	GN 100	GN 100	GN 50	GN 50	GN 50	GN 25	GN 25	GN 25
	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25	TG 100	TG 50	TG 25
ATCC	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K1	-	-	+	-	-	+	-	+	+
K2	-	-	-	-	-	-	+	-	-

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* TÜRLERİNİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Nesibe Aygün Ünal¹, Şeyma Singer¹, Nilay Cöplü¹, Mustafa Çağatay¹, Zübeyde Lale¹

¹ | Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Enterokoklar başta bağırsak olmak üzere normal floranın elemanıdır. Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların etkeni olarak saptanma sıklıkları giderek artmaktadır. Hastanemizde poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen, *E.faecium* ve *E.faecalis* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Aralık 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde idrar, kan, yara ve kist sıvısı örneklerinden izole edilen 103 adet enterokok suşu incelendi. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) konvansiyonel yöntemler, Phoenix TM 100 (BD, ABD), disk difüzyon ve gradient testle çalışıldı. ADT için EUCAST standartları kullanıldı.

Bulgular: Toplam 15 *E. faecium* ve 88 *E. faecalis* üredi (Tablo 1). Suşların 37'si poliklinik, 66'sı yatan hastadan izole edildi, her iki grupta da en sık *E.faecalis* üredi (Tablo 1, 2). İdrar örneklerinin 55'inde *E. faecalis*, 3'ünde *E. faecium* üredi. Kan kültürünün 27'sinde *E.faecalis*, 11'inde *E.faecium*, 6 yara kültürünün tümünde *E. faecalis*, 1 adet kist sıvısında *E.faecium* üredi (Tablo 2). En sık idrar ve kanda *Enterococcus* spp. üredi. ADT'e göre *E. faecalis*'in kinolonlara ve yüksek düzey aminoglikozitlere (YDA) düşük duyarlılık gösterdiği, *E.faecium*'un ampicilin, kinolonlara ve streptomisine düşük duyarlılık gösterdiği ancak gentamisine duyarlılığının yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Sonuç: *E. faecalis*'in etken olduğu enfeksiyonlarda ampicilin ve tigesiklin; her iki türün de etken olduğu enfeksiyonlarda vankomisin, linezolid ve teikoplanin ampirik tedavide önerilebilecek ilaçlar, kinolonların önerilemeyeceği, hatta ADT sonucu çıktığında bile kısıtlamak yoluyla kullanımının azaltılması gerektiği görülmektedir. YDA ile kombine tedavi ise sınırlı kalabileceği, sadece *E. faecium*'un etken olduğu durumlarda streptomisin dışındaki aminoglikozitlerle sinerji elde edilebileceği gözlenmiştir.

Tablo 1. Poliklinik ve yatan hastalarda *E.faecalis* / *E. faecium* üremeleri dağılımı

Örnek	<i>E.faecalis</i>		<i>E.faecium</i>		Toplam	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ayaktan	36	97,3	1	2,7	37	35,9
Yatan	52	78,8	14	21,2	66	64,1
Toplam	88		15		103	

Tablo 2. *E.faecalis* / *E. faecium* üremelerinin kültür üremelerindeki dağılımları

Örnek	<i>E.faecalis</i>		<i>E.faecium</i>		Toplam	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İdrar	55	94,8	3	5,2	58	56,3
Kan	27	71,1	11	28,9	38	36,9
Yara	6	100	0	0	6	5,8
Kist Sıvısı	-	0	1	100	1	1,0

Tablo 3. *E. faecalis* / *E. faecium* türlerinin antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>	
	Sayı	%	Sayı	%
Ampisilin	86	95,3	15	6,7
Siprofloksasin	59	50,8	9	11,1
Gentamisin (yüksek düzey)	84	54,7	15	80,0
Streptomisin (yüksek düzey)	80	40,0	13	30,7
Levofloksasin	57	52,6	10	10,0
Vankomisin	84	100	15	100
Teikoplanin	84	100	15	100
Linezolid	79	100	15	100
Tigesiklin	88	100	-	-

Kaynaklar

1. English BK, Shenep JL. Enterococcal and viridans streptococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed." WB Saunders Company, Philadelphia 2009; s.1258-76
2. Özseven AG, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B, Çiçetçi E, Özseven L. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011;25(4):256-262
3. Ağuş N, Sarıca A, Özkalay N, Cengiz A. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2006;20(3):145-7.
4. Kaçmaz B, Akça G, Sultan N. Enterokokların antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2004;18(3):287-92
5. Ulusoy S, Hoşgör M, Özkan F, Özinel M, Tokbaş A. Enterococcus faecalis ve Enterococcus faecium'un antibiyotik direncinin araştırılması. ANKEM Derg 1995;9(1):12-

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA İZOLE EDİLEN *AEROMONAS* İZOLATLARININ İN VİTRO ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülşen Hazırolan¹, Şenol Kurşun¹, İpek Mumcuoğlu¹, Neriman Aksu¹

¹|Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: *Aeromonas* cinsi bakteriler oksidaz ve katalaz pozitif, sporsuz, kapsülsüz, aerop ve fakültatif anaerop, *Aeromonadaceae* ailesi içinde yer alan Gram negatif çomaklardır. En yaygın görülen klinik tablo gastroenterit olup son yıllarda artan bir şekilde ekstraintestinal enfeksiyonlar bildirilmektedir. İntestinal enfeksiyonlar kendi kendini sınırlamaktadır. Ekstraintestinal enfeksiyonların ise uygun antibiyotik ile tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş *Aeromonas* türlerinin in vitro antibiyotik duyarlılık sonuçlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında, hastanemiz yataklı servis ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen (12 kan, 12 idrar, 5 yara ve 4 diğer) 33 *Aeromonas* suşu dahil edilmiştir. Suşların tür ve cins düzeyinde tanımlanmaları fenotipik testler ve MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) otomatize sistemi ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık CLSI kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 33 *Aeromonas* izolatının 11'i *A. hydrophilia*, 7'si *A. caviae*, 7'si *A. sobria*, 4'ü *A. veronii*, 3'ü *Aeromonas* species, 1'i *A. media* olarak tanımlanmıştır. İzolatların in vitro amikasin, seftriakson, sefepim, gentamisin, siprofloksasin, meropenem ve trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılıkları sırası ile, %93.8, %100, %75, %87.5, %68.8, %68.8 ve %62.5 oranında tespit edilmiştir. *Aeromonas* suşlarında test edilen diğer antibiyotiklere oranla trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem ve siprofloksasinde in vitro duyarlılık daha düşük saptanmıştır.

Sonuç: *Aeromonas* suşlarının aminoglikozid, trimetoprim-sulfametoksazol, kinolon ve 3/4. kuşak sefalosporinlere duyarlı oldukları belirtilmektedir. Bununla beraber her gün bu ilaçlara karşı da direnç gelişebilmektedir. Bizim çalışmamızda da *Aeromonas* suşları amikasin ve seftriaksona in vitro olarak duyarlı bulunmuştur ve *Aeromonas* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebileceği düşünülmüştür. Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kinolon grubu siprofloksasinde ise duyarlılığın azaldığı tespit edilmiştir. *Aeromonas* enfeksiyonlarında duyarlılık oranları merkezler arasında farklılık gösterebildiğinden, her merkezin in vitro antibiyotik duyarlılık testlerini uygulayarak, kendi duyarlılık oranını tespit etmesi gerekmektedir.

YATAN HASTA ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *KLEBSIELLA OXYTOCA* İZOLATLARINDA TİGESİKLİN VE DİĞER ANTİBİYOTİKLERİNİN VİTRO AKTİVİTESİ

Gülşen Hazırolan¹ , İpek Mumcuoglu¹ , Şenol Kurşun¹ , Neriman Aksu¹

¹| Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alan *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* suşları tüm dünyada önemli oranda izole edilmektedir. Bu izolatlarda artan antibiyotik direnci, in vitro antibiyotik testlerinin ve düzenli sürveyans takibinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* suşlarında tigesiklin ve diğer antibiyotiklerin in vitro aktivitesi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Mart 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında yataklı servislerden ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerde üreyen 1253 *K. pneumoniae* ve 105 *K. oxytoca* izolatına ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bakterilerin tür ve cins düzeyinde tanımlanmaları fenotipik testler ve MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) otomatize sistemi ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları Mart 2014-Haziran 2015 tarihleri arasında CLSI, Temmuz 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında ise EUCAST kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 1253 *K. pneumoniae* suşunun %44.3'ü idrar, %25'i kan, %13.2'si trakeal aspirat, %9.5'i yara örneklerinden, 105 *K. oxytoca* suşunun ise %29.2'si kan, %26.4'ü idrar, 516.7'si yara ve %15.3'ü trakeal aspirat örneğinden izole edilmiştir. *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarının tigesiklin ve diğer test edilen antibiyotiklere in vitro direnç oranları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: *Klebsiella* izolatlarının antibiyotik direnç oranları (%)

	Amikasin	Amoksisilin-Klavulanat	Sefepim	Seftriaksan	Levofloksasin	Meropenem	Piperasilin-Tazobaktam	Tigesiklin
<i>K. pneumoniae</i> n=1253	0	41.7	12.1	21.7	9.5	9	23.8	3.9
<i>K. oxytoca</i> n=105	6.7	60.9	39.4	54.6	48.4	25.3	37.8	9.5

Sonuç:

1- *K. oxytoca* suşlarında in vitro antibiyotik direnç oranı *K. pneumoniae* suşlarına göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

2-Tigesiklin, meropenem ve amikasin *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarında in vitro en etkin antibiyotikler olarak saptanmıştır.

3-*K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* suşlarında gözlenen direnç sorunu, in vitro antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının düzenli takibinin ve hastanelerin kendi antibiyotik direnç oranlarını belirlemesinin önemini vurgulamaktadır.

➤ ANTİFUNGAL AJANLAR ve DİRENÇ

1,3-Dİ(THİOPHEN-2-YL)PROP-2-EN-1-ONE KALKON TÜREVİNİN *CANDIDA ALBICANS* VE *CANDIDA TROPICALIS* SUŞLARI ÜZERİNDEKİ ANTİFUNGAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Uğur Tutar¹ , Cem Çelik² , Hayrettin Gezegen¹

¹|, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sivas,

²| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sivas,

Amaç: *Candida* türleri lokal ve sistemik enfeksiyonların nedeni olarak tıbbi açıdan oldukça fazla dikkat çekmektedir. Sıklıkla oluşturdukları biyofilm formasyonları ile tedavi oldukça güçleşmektedir. Biofilm, mikroorganizmaların birbirlerine ve bir yüzeye bağlanarak meydana getirdikleri yapılardır. Birçok mikroorganizmada olduğu gibi *Candida* türleri de biyofilm oluşturabilmektedir. Biyofilm oluşturmuş olan sesil formlar planktonik formlara nazaran 1000 kat daha fazla dirençli olabilmektedir. Kalkonlar bitkilerden izole edilebildiği gibi sentetik olarak da elde edilebilen bileşiklerdir. Gösterdikleri farmakolojik ve biyolojik aktivitelerden dolayı kalkonlar üzerine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Birçok kalkon türevinin antibiyotiklerle kombinasyonunun başarılı sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, 1,3- di (thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one kalkon türevinin *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* üzerindeki antifungal ve antibiofilm aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada *C. albicans* (ATCC 10231) ve *C. tropicalis* (ATCC 750) suşları kullanılmıştır. Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIK) çalışması, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yapılmıştır. Biyofilm oluşumunu engelleyen en düşük konsantrasyon (MBIK) ve oluşan biyofilmin yapısını bozabilen en düşük konsantrasyon (MBEK) çalışmaları mikrodilüsyon metodu uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada aktivitesi incelenen kalkon türevinin *C. albicans* ve *C. tropicalis* üzerinde antifungal ve antibiofilm etkilere sahip olduğu görülmüştür (Tablo 1). Ayrıca incelediğimiz kalkon türevinin MIC değerinde, oluşan *C. albicans* ve *C. tropicalis* biyofilm yapılarını sırasıyla % 88 ve % 82 oranında bozduğu görülmüştür.

Sonuç: Günümüzde mantarlarla oluşan enfeksiyonlara karşı kullanılan antifungal ajan sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda antifungal etkinliği yanı sıra antibiyofilm özelliklerini de ortaya koymaya çalıştığımız kalkon türevinin bu alanda yapılacak çalışmalar için önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 1. 1,3-di (thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one kalkon türevinin *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* suşları üzerindeki Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitesi

Strain(mg/ml)	ZI(mm)	MIC (mg/ml)	MBC (mg/ml)	MBIC (mg/ml)	MBEC
<i>Candida albicans</i>	16	0.06	0.125	0.06	0.5
<i>Candida tropicalis</i>	14	0.06	0.5	0.25	1.0

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ETKENİ OLAN *CANDIDA* TÜRLERİNDE BİYOFİLM OLUŞUMU VE ANTİFUNGAL DUYARLILIĞA ETKİSİ

Hacer Aslan¹ , Dolunay Gülmez¹

¹| Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara.

Amaç: *Candida* türleri uygun koşullarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilen mantarlardır. Biyofilm oluşturma yeteneği, özellikle biyomateriyaller ile ilişkili enfeksiyonlarda önemlidir. Uygun tedavi için biyofilm varlığında antifungal ilaç etkinliği bilinmelidir. Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu etkeni olan *Candida*’larda biyofilm yapabilme yeteneğinin, üriner kateteri olan ve olmayan hastalardan izole edilen suşlarda biyofilm özelliğindeki farkın ve biyofilm varlığında antifungal duyarlılıktaki değişimin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarı Mikoloji Birimi’nde tanımlanan, üriner kateteri olan ve olmayan 25’er hastanın idrar kültürlerinden elde edilen toplam 50 *Candida* izolatu alınmıştır. Biyofilm oluşturma yeteneği Kongo Kırmızısı agar ve mikropakta XTT indirgenmesi yöntemiyle araştırılmıştır. Flukonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları, planktonik hücrelerde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak referans mikrodilüsyon; biyofilm varlığında ise XTT indirgenmesi yöntemi ile saptanmıştır.

Bulgular: Kongo kırmızısı agar yöntemi ile suşların 12’sinde (%24), XTT indirgenmesi yöntemiyle ise tüm suşlarda biyofilm oluşumu gösterilmiştir. Tüm suşlar planktonik formda flukonazol ve amfoterisin B’ye duyarlı bulunmuştur. Biyofilm varlığında ise tümü flukonazole dirençli hale gelmiştir. Suşların hiç birinde test edilen en yüksek amfoterisin B dilüsyonu olan 8µg/ml ile, standart antifungal duyarlılık testinde minimum inhibitör konsantrasyonun belirlenmesi için kullanılan şekilde %100 inhibisyon sağlanamamıştır. Değerlendirme %80 inhibisyona göre yapıldığında 14 (%28) suş için direnç sınır değerinin altında kalmıştır. Bulgular Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Sonuç: Üriner kateteri olan ve olmayan hastalardan izole edilen *Candida* suşlarında biyofilm oluşturma özelliği arasında fark gözlenmemiştir. Mikropakta XTT indirgenmesi ile biyofilm varlığını saptama yöntemi, Kongo kırmızısı agar yöntemi ile karşılaştırıldığında biyofilm varlığını saptamada daha başarılıdır. Flukonazolün *Candida* biyofilmleri üzerinde etkisi yoktur, amfoterisin B’ nin etkisi ise türden türe ve suştan suşa değişkenlik göstermektedir.

Tablo 1. Kongo kırmızısı agarda üreme ve mikropakta XTT indirgenmesi deneyi ile elde edilen biyofilm varlığı sonuçlarının karşılaştırılması

Kongo kırmızısı agar	XTT indirgenmesi deneyi									
	Güçlü		Orta		Zayıf		Negatif		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Güçlü pozitif	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
Orta pozitif	6	12	1	2	0	0	0	0	7	14
Zayıf pozitif	2	4	1	2	1	2	0	0	4	8
Negatif	36	72	1	2	0	0	0	0	37	74
Üremedi	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
Toplam	46	92	3	6	1	2	0	0	50	100

Tablo 2. Test edilen iki antifungal ilaç için standart antifungal test ve biyofilm varlığında yapılan antifungal duyarlılık testi sonuçları

		Standart			Biyofilm varlığında		
		MİK dağılımı (µg/mL)	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)	MİK dağılımı (µg/mL)	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)
Flukonazol	Kateter pozitif (n=25)	≤0,125 – 32	2	16	32 - >64	>64	>64
	Kateter negatif (n=25)	≤0,125 – 32	1	32	16 - >64	>64	>64
	Toplam (n=50)	≤0,125 – 32	1	32	16 - >64	>64	>64
Amfoterisin B	Kateter pozitif (n=25)	0,25 – 2	1	2	0,5 - >8	4	>8
	Kateter negatif (n=25)	0,25 – 2	1	2	0,25 - >8	8	>8
	Toplam (n=50)	0,25 – 2	1	2	0,25 - >8	8	>8

ASPIR, KEKİK, MENEKŞE VE ZENCEFİL ESANSİYEL YAĞLARININ BAZI KÜFLERİN MİSEL ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Gülçin Özcan¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çanakkale

Amaç: Bitki esansiyel yağlarının (EOs) antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları uzun zamandır bilinmektedir ve bu konu ile ilgili çalışmalar günümüzde de sürmektedir. Küfler ise çevremizde her yerde bulunabilen mikroorganizma grubu olmakla birlikte bitki, hayvan ve insanlarda hastalıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda 8 küf türüne karşı aspir, kekik, menekşe ve zencefil EOs'larının antifungal aktivitesi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden temin edilen 8 küf türüne karşı bitki EOs'larının antifungal aktivitesi misel üremesinin inhibisyonu belirlenerek değerlendirilmiştir. Potato Dextrose Agar (PDA) besiyerlerine %1 olacak şekilde EOs eklenmiştir. Daha sonra %0,85 NaCl ile hazırlanan 106 spor/mL içeren küf spor solüsyonlarından petrinin orta noktasına 10 µL nokta ekim yapılmıştır. Kontrol olarak PDA besiyerine ekim yapılmıştır. 27°C'de 3 gün inkübasyon sonrasında sonuçlar alınmıştır. Sonuçlar aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon oranı} = \frac{(\text{Kontrol üreme çapı mm} - \text{Uygulama üreme çapı mm}) * 100}{\text{Kontrol üreme çapı mm}}$$

Bulgular: Aspir EOs yağı *A. flavus*, *A. fumigatus*, *P. purpuregenum* ve *Trichoderma spp.*-2 küflerinin kontrol grubuna göre misel üremesini arttırdığı, zencefil yağının ise *P. chrysogenum*, *P. oxalicum*, *P. purpuregenum* ve *Trichoderma spp.*-1 küflerinin misel üremesini tamamen inhibe ettiği belirlenmiştir. Kekik EOs tüm küflere karşı misel üremesi üzerine etkili olduğu ve kontrol grubuna göre %52 ile %77 oranında değişen inhibisyon oranları verdiği belirlenmiştir. Menekşe EOs'nın ise *A. fumigatus* ve *Trichoderma spp.*-1 hariç diğer küfleri %9 ile %37 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir.

Sonuç: Kekik ve zencefil EOs'nın yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Kekik ve zencefil EOs'nın özellikle gıdalardaki küflerin gelişmesine olan üzeri etkileri ileri aşamalarda değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Küf, Esansiyel Yağ, Antifungal Aktivite.

ARDIÇ KATRANININ (*JUNIPERUS OXYCEDRUS*) BAZI KÜFLERİN MİSEL ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Gülçin Özcan¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Çanakkale

Amaç: Küfler çevremizde her yerde bulunabilen mikroorganizma gruplarıdır ve karbon, azot ve enerji kaynağı olarak gereken substratları birçok kaynaktan temin edebilmektedir. Küfler insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle kontrol edilebilmeleri için çeşitli doğal maddelerin antifungal aktiviteleri araştırılmaktadır. Ardıç katranı halk arasında deri lezyonlarının tedavisinde ve antiseptik olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda çeşitli ortamlarda bulunabilen küflere karşı ardıç katranının antifungal aktivitesi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden temin edilen 8 küf türüne karşı ardıç katranının antifungal aktivitesi misel üremesinin inhibisyonu belirlenerek değerlendirilmiştir. Ardıç katranı Potato Dextrose Agar (PDA) besiyerlerine %1 olacak şekilde eklenmiştir. Daha sonra %0,85 NaCl ile hazırlanan 106 spor/mL içeren küf spor solüsyonlarından petrinin orta noktasına 10 µL nokta ekim yapılmıştır. Kontrol olarak PDA besiyerine ekim yapılmıştır. 27°C'de 3 gün inkübasyon sonrasında sonuçlar alınmıştır. Sonuçlar aşağıdaki formülle hesaplanmıştır: % inhibisyon oranı=((Kontrol üreme çapı mm-Uygulama üreme çapı mm)*100)/(Kontrol üreme çapı mm)

$$\% \text{ inhibisyon oranı} = \frac{(\text{Kontrol üreme çapı mm} - \text{Uygulama üreme çapı mm}) * 100}{\text{Kontrol üreme çapı mm}}$$

Bulgular: En düşük inhibisyon oranının %74,79 ile *A. niger* küfüne verdiğini, sonrasında sırasıyla %77,84 inhibisyon oranı ile *Trichoderma spp.-2*, %80,12 inhibisyon oranı ile *A. flavus*, %85,77 ile ise *A. fumigatus* takip etmektedir. *P. chrysogenum*, *P. oxalicum*, *P. purpuregenum* ve *Trichoderma spp.-1* küflerini ise tamamen inhibe ettiği belirlenmiştir.

Sonuç: Ardıç katranın yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. İleri çalışmalarda halk arasındaki kullanım amacı da dikkate alınarak özellikle dermofitler üzerine olan etkileri araştırılacaktır.

Anahtar kelimeler: Küf, Ardıç Katranı, Antifungal Aktivite.

CANDIDA ALBICANS BİYOFİLMLERİNE KARŞI ANTİFUNGALLERİN TEK BAŞLARINA VE TİGESİKLİN İLE KOMBİNASYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Mayram Tüysüz¹ , A. Seher Birteksöz Tan¹ , Neşe İnan² , Gülten Ötük¹

¹| İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²| Novartis Farma, Medikal Departman, Ankara

Amaç: Sağlıklı bireylerin normal florasında bulunabilen *Candida* türleri yüzeysel ve ciddi sistemik enfeksiyonlar oluşturabilen fırsatçı mikroorganizmalardır. Biyofilm oluşumu, *Candida*'ların en önemli virulans faktörlerindendir. Biyofilme ilişkili enfeksiyonların tedavisi oldukça zor olduğundan bu enfeksiyonların tedavisinde antimikrobiyal ajanların kombinasyonları da kullanılabilir. Çalışmamızda çeşitli antifungallerin tek başlarına ve tigesiklin ile kombinasyonlarının *Candida albicans* planktonik hücrelerine, olgun biyofilmlerine ve biyofilm oluşumu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Grup Florence Nightingale Hastaneleri, onkoloji ve yoğun bakım ünitelerindeki hastaların kan kültürlerinden izole edilmiş dördü klinik ve biri standart olmak üzere beş *C. albicans* suşunun planktonik hücrelerine ve olgun biyofilmlerine karşı antimikrobiyallerin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) ve minimum biyofilm inhibe edici konsantrasyonları (MBİK) araştırılmıştır. Antifungallerin planktonik ve olgun biyofilm içerisindeki hücrelere karşı tigesiklin ile kombinasyonları checkerboard yöntemi ile saptanmıştır. Antifungallerin tigesiklin ile kombinasyonlarının *C.albicans*'ların biyofilm oluşumun engellenmesine karşı etkileri ise 24. ve 48. saatlerin sonunda tespit edilmiştir.

Bulgular: Amfoterisin B, flukonazol, itraconazol, anidulafungin, kaspofungin ve tigesikline ait MİK değerleri sırasıyla 0,25-1 µg/ml, 0,25-0,5 µg/ml, 0,125-0,25 µg/ml, 0,06- 0,25 µg/ml, 0,0005-0,125 µg/ml ve 2560->2560 µg/ml; MBİK değerleri ise sırasıyla 1-16 µg/ml, 8->1024 µg/ml, 0,5-8 µg/ml, 0,25-64 µg/ml, 0,125-0,5 µg/ml ve 10240->10240 µg/ml aralığında saptanmıştır. Planktonik hücrelere karşı tigesiklinin amfoterisin B ile kombinasyonlarında sinerjist, itraconazol ile kombinasyonlarında ise antagonist etki gözlenmiştir. Olgun biyofilm içerisindeki hücrelere karşı tigesiklinin kaspofungin ile kombinasyonlarında, biyofilm oluşumu üzerine karşı ise özellikle amfoterisin B ve anidulafungin ile olan kombinasyonlarında en etkili sonuçlar bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak yüksek doz tigesiklinin özellikle amfoterisin B ve ekinokandinlerle kombinasyonlarının biyofilmlere karşı kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Kaynakça:

1. NETT J, ANDES D. CANDIDA ALBICANS BİYOFİLM DEVELOPMENT, MODELİNG A HOST-PATHOGEN İNTERACTION. CURR OPIN MICROBIOL 2006; 9(4): 340-5.
2. KU TS, PALANISAMY SK, LEE SA. SUSCEPTİBİLİTY OF CANDIDA ALBICANS BİYOFİLS TO AZİTHROMYCİN, TİGECYCLİNE AND VANCOMYCİN AND THE İNTERACTION BETWEEN TİGECYCLİNE AND ANTİFUNGALS. INT J ANTİMİCROB AGENTS 2010; 36(5): 441-6.
3. CLİNICAL AND LABORATORY STANDARDS İNSTITUTE (CLSI). "REFERENCE METHOD FOR BROTH DİLUTION ANTİFUNGAL SUSCEPTİBİLİTY TESTING OF YEASTS; APPROVED STANDARD-THİRD EDITION. M27- A3" 2008, WAYNE, PA, USA.
4. RAMAGE G, VANDE WALLE K, WİCKES BL, LÓPEZ-RİBOT JL. STANDARDİZED METHOD FOR İN VİTRO ANTİFUNGAL SUSCEPTİBİLİTY TESTING OF CANDIDA ALBICANS BİYOFİLS. ANTİMİCROB AGENTS CHEMOTHER 2001; 45(9): 2475-9.

Anahtar kelimeler: *Candida albicans*, antifungal, tigesiklin, biyofilm

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GAZİOSMANPAŞA HASTANESİNDE KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA* CİNSİ MAYALARIN TÜR DAĞILIMLARI VE ANTİFUNGALLERE DUYARLILIK PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya Bayırlı Turan^{1,2} , Kıvanç Şerefhanoglu² , Defne Gümüş³ , Çimen Kuyumcuoglu^{4,5} , Metin Bektaş⁵ , Fatma Kalaycı³ , Ayşe Mine Küçük³

¹| İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

²| Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.

³| İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

⁴| İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İstanbul.

⁵| Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servisi, İstanbul.

Amaç: Bu çalışmada İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesinde yatarak tedavi edilen hastaların steril vücut bölgelerinden alınan örneklerde üreyen enfeksiyon veya kolonizasyon etkeni *Candida* suşlarının tür dağılımları ve antifungallere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Merkezimizde Ocak 2010 - Ocak 2016 tarihleri arasında 85 hastaya ait 93 steril örnekten izole edilen *Candida* suşları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %44,1'i organ nakli (karaciğer, böbrek, kemik iliği) uygulanan, %35,5'i ise yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalardan oluşmuştur. Değerlendirilen *Candida* suşlarının 59'u (%63,4) hemokültür, 24'ü (%25,8) idrar, 4'ü (%4,3) doku, 3'ü (%3,2) bronkoalveolar lavaj ve 3'ü (%3,2) diğer vücut sıvılarından izole edilmiştir. Suşların tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungallere duyarlılıkları tam otomatize VITEC 2 (BioMerieux, Fransa) sisteminde YST ve AST-YST kartları kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: 85 hastadan toplam 93 *Candida* suşu izole edilmiştir. İzole edilen *Candida* türlerinin dağılımları ve antifungallere direnç oranları tabloda verilmiştir. Steril vücut örneklerinden enfeksiyon veya kolonizasyon etkeni olarak izole edilen suşların 50'sini (%53,7) non- albicans *Candida* (NAC) türleri oluşturmuştur. *C.albicans* suşlarında flukanozol dahil denenen antifungallere önemli bir direnç saptanmamış, ancak 3 suşta (%7) amfoterisin B'ye azalmış duyarlılık dikkati çekmiştir. NAC suşlarının %14'ü flukanozole dirençli bulunmuştur. NAC suşlarında ise diğer antifungallere düşük oranda direnç saptanmıştır. Ekinokandinler tüm suşlara en etkili antifungaller olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, NAC suşlarının etken olduğu enfeksiyonlarda ve bu suşlarda özellikle azol direncinde artış olduğunu bildiren literatür bulguları ile uyumludur. Bu bağlamda, bu çalışmada özellikle invazif enfeksiyonlarda, etken olarak izole edilen NAC suşlarının hem tür düzeyinde identifikasyonunun hem de antifungallere duyarlılıklarının saptanmasının önemi ülkemiz açısından bir kez daha vurgulanmıştır.

Tablo. İzole edilen *Candida* suşlarının tür dağılımları ve antifungallere direnç profilleri

	Flukonazol n (%)	Vorikonazol n (%)	Amfoterisin n (%)	***Kaspofungin n (%)	****Mikafungin n (%)	Flusitozin n (%)
<i>C. albicans</i> (n=43)	1 (2.3)	0 (0)	*3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C.non-albicans</i> spp. (n=50)	7 (14)	2 (4)	2(4)	1 (2)	0 (0)	2(4)
<i>C. glabra</i> (n=15)	2 (13)	2 (13)	1 (6,6) *4 (26,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C. parapsilosis</i> (n=12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C. tropicalis</i> (n=11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>C. krusei</i> (n=5)	5 (100)	0 (0)	*1 (20)	1 (20)	0 (0)	2 (40)
<i>C. kefir</i> (n=3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3) *1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
**Diğer (n=4)	1 (25)*	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tablo. Klinik örneklerden izole edilen kandida türlerinin dağılımı ve antifungallere direnç oranları

* Azalmış duyarlılık

** *C. pelliculosa*, *C. guilliermondi*, *C. kefir*, *C. Lusitaniae*

*** Örneklerin 56'sında duyarlılık araştırılmıştır.

**** Örneklerin 39'unda duyarlılık araştırılmıştır.

DİREKT KAN KÜLTÜR ŞİŞESİNDEN YAPILAN GERM TÜP TESTİ İLE *CANDIDA ALBICANS* VE *ALBICANS*-DIŞI *CANDIDA* İZOLATLARININ HIZLI TANIMLANMASI

Kerem Yılmaz¹, Tayfur Demiray², Mehmet Köroğlu¹, Ümit Kılıç¹, Ahmet Özbek¹, Oğuz karabay²,
Mustafa Altındış¹

¹| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

²| Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya.

²| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya.

Amaç: Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) etkenleri arasında *Candida* türleri dünyada dördüncü sırada yer almaktadır. *Candida albicans*'ın etken olduğu kandidemilerde azol türevi antifungallere direnç neredeyse gözlenmezken, albicans-dışı *Candida* türlerinde yapısal ve kazanılmış direnç nedeniyle tedavide güçlükler yaşanabilmektedir. Bu çalışmada direkt kan kültür şişesinden yapılan Germ tüp testi (GTT) ile *Candida albicans* ve albicans-dışı *Candida* izolatlarının hızlı tanımlanması amaçlanmış olup, edilen sonuçların Vitek 2 otomatize sistemi ile uyumu araştırılmıştır.

Yöntem: Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda otomatik kan kültür cihazında inkübe edilmiş ve pozitif üreme sinyali alınmış şişelerden önce Gram boyama yapıldı. Gram boyama sonuçlarına göre maya tespit edilen 91 numunede GTT çalışıldı. Literatürdeki genel uygulamadan farklı olarak; GTT için 5 ml örnek kan kültür şişesinden alınarak santrifüj (4000 devir/dk) edildi ve supernatant atıldı (dipte 0,5 ml kalacak şekilde). Dipteki kalan örnek, içerisinde 0,5 ml insan plazması olan tüpe aktarıldı, 37°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası örnek mikroskop altında çimlenme-tomurcuklanma olup olmadığına bakıldı. GTT için negatif kontrol olarak *C. tropicalis* suşu kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ile Vitek 2 otomatize sistemi (Biomerieux, Fransa) sonuçları kıyaslandı.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 91 kan kültürünün 37'si GTT ile pozitif bulunurken, bunların 35'nin Vitek 2 sistemi ile *C. albicans* olarak tanımlandığı görüldü (Uyum oranı: % 94.6). GTT'nin pozitif bulunduğu iki izolat, Vitek 2 sistemi ile albicans-dışı *Candida* olarak raporlandı.

Sonuç: Pozitif kan kültür şişelerinden direkt olarak çalışılan GTT sonuçlarının Vitek 2 otomatize sistemi ile yüksek derecede uyumlu olduğu saptanmıştır. Direkt kan kültür şişesinden yapılan GTT *Candida albicans* ve albicans-dışı *Candida* izolatlarının hızlı tanımlanması için çok kullanışlı olup, uygun antifungal tedavinin 24-48 saat öncesinden planlanabilmesine imkan sağlayarak, tedavi başarı oranlarının artmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: *Candida albicans*, albicans-dışı *Candida*, kan kültürü, kandidemi

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA* TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

Şeyma Singer¹, Nesibe Aygün Ünal¹, Nilay Çöplü¹, Zübeyde Lale¹, Mustafa Çağatay¹

¹| Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Kandidemiye bağlı sepsisler hastane enfeksiyonları arasında giderek daha sık görülmektedir. İmmünsupresyon, yoğun bakımda yatış süresinin uzaması ve invazif işlemler gibi faktörler de kandida enfeksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırmıştır. Çalışmamızda bir yıllık kan kültürlerinde üreyen kandidaların dağılımı ve antifungal duyarlılığı incelenmiştir.

Yöntem: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Şubat 2015-1 Şubat 2016 tarihleri arasında gelen kan kültürleri incelenmiştir. Örnekler BACTEC FX (BD, ABD)'e yüklenmiş, pozitif sinyal verenler %5 koyun kanlı ve EMB agara ekilmiş, 35°C'da bir gecelik inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. Tanımlama için konvansiyonel yöntemler, germ tüp ve Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD) kullanılmıştır. Antifungal duyarlılık testleri FUNGITEST (BIO RAD, Fransa) ile yapılmıştır. Aynı hastaya ait birden fazla üreme olduğunda ilk suş çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Üreme olan 1142 kan kültüründen 30(%2.6)'unda *Candida spp.* tanımlanmıştır. *Nonalbicans* kandidalar daha sık görülmüş, en sık üreyen *C.parapsilosis*(%53.3) olmuştur. Suşların antifungal ajanlara duyarlılıkları tabloda verilmiş olup; flukonazol için, bir adet *C.parapsilosis* dirençli, yedi adet *C.parapsilosis* ve birer adet *C.tropicalis* ve *C.glabrata* orta duyarlı bulunmuş, kalan 19 suş ise duyarlı bulunmuştur. Amfoterisin B, flusitozin ve itraconazole dirençli bulunan suş sayısı sırasıyla 1, 1 ve 2'dir. *C.albicans* suşlarında hiçbir antifungale karşı direnç bulunmamıştır.

Sonuç: Hastanemizde kandidemiye bağlı sepsis tedavisinde en sık kullanılan antifungal ajan olan flukonazolün bütün türler için ortak duyarlılığı %63.3 olarak bulunmuştur. Ampirik tedavide antifungal seçilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Türler arasında farklı direnç oranlarının görülmesi, kandidemilerde mutlaka tür düzeyinde tanımlama yapıp, antifungal duyarlılık sonuçları ile tedavinin yeniden düzenlenmesini gerektirmektedir.

Tablo: *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

	<i>C.parapsilosis</i> (n= 16)			<i>C.albicans</i> (n=8)			<i>C.tropicalis</i> (n=3)			<i>C.glabrata</i> (n=2)			<i>C.krusei</i> (n=1)		
ANTİFUNGAL	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amfoterisin B	14	2	-	8	-	-	3	-	-	1	1	-	-	-	1
Flukonazol	8	7	1	8	-	-	2	1	-	1	1	-	-	-	1
Flusitozin	13	3	-	8	-	-	3	-	-	1	-	1	-	1	-
Itraconazol	8	8	-	7	1	-	-	2	1	1	-	1	-	1	-

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA* SUŞLARININ ANTİFUNGALLERE DİRENÇ ORANLARI

Esra Akkan Kuzucu¹, Enes Altunay¹, Duygu Nilüfer Öcal¹, Gül Erdem¹

¹| S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının antifungallere direnç oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2015–Şubat 2016 tarihleri arasında gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 87 *Candida* suşunun antifungallere direnç oranları Retrospektif olarak araştırılmıştır. Suşların tanımlanması ve antifungal duyarlılık testleri BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) ve Fungitest Kit (Bio-Rad) kitleri ile yapılmıştır.

Bulgular: Laboratuvarımızda izole edilen ve antifungal duyarlılıkları çalışılan 87 *Candida* suşunun izole edildikleri örnekler göre dağılımı incelendiğinde; kan (perifer ve kateter) 68 (%78), idrar 6 (%7), yara 4 (%5), balgam 3 (%3) ve diğer örnekler (kist sıvısı, kateter, vajina, BAL, steril vücut sıvısı) 6 (%7) olarak bulunmuştur ve Tablo 1'de gösterilmiştir. *Candida* suşlarında antifungal direnç oranları incelendiğinde; mikonazole % 9, ketokonazole %1, amfoterisin B'ye %5, flukanazole %3, 5-flusitozine %2, itrakonazole %7 direnç bulunmuştur (Tablo 2).

Sonuç: *Candida* türlerinin uygun tedavisi için tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekmektedir. Fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antifungal ilaçların etki spektrumlarının ve her birine özgü primer ve sekonder direnç oranlarının bilinmesi, klinik uygulamalardaki akılcı antifungal ilaç seçimi için gereklidir. Laboratuvarımızda izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıklarına bakıldığında direnç oranlarının yüksek olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın eksik tarafı; verilere ulaştığımız sistemden kaynaklanan sorunlar nedeni ile bazı suşlarda mikonazol ve ketokonazol direnç oranlarını veri olarak sunamamış olmamızdır.

Tablo 1. *Candida* suşlarının örnekler göre dağılımı

	Kan	İdrar	Yara	Balgam	Diğer	Toplam
Sayı n (%)	68 (%78)	6(%7)	4(%5)	3 (%3)	6 (%7)	87 (%100)

Tablo 2. İzole edilen *Candida* suşlarının antifungal direnç oranları

	Mikonazol	Ketokonazol	Amfoterisin B	Flukonazol	5-flusitozin	İtrakonazol
Dirençli	8 (%9)	1 (%1)	4 (%5)	3 (%3)	2 (%2)	6 (%7)
Orta Duyarlı	21 (%24)	12 (%14)	9 (%10)	21 (%24)	7 (%8)	35 (%40)
Duyarlı	19 (%22)	35 (%40)	73 (%84)	61 (%70)	76 (%87)	45 (%52)
*	39 (%45)	39 (%45)	1 (%1)	2 (%2)	2 (%2)	1 (%1)

*Sistemde duyarlılık sonucuna ulaşamayan *Candida* sayısı

Anahtar kelimeler: *candida*, mikonazol, ketokonazol, amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, itrakonazol

➤ ÇEVRE (HASTANE ORTAMI HARİÇ) ve
DİRENÇ

ATIK SU ARITMA SİSTEMLERİNİN GSBL-ÜRETEEN *E. COLI* ÜZERİNE SEÇİCİ BASKISI; HALK SAĞLIĞI TEHLİKESİ?

Aycan Gündoğdu^{1,2}, Hüseyin Kılıç¹, Emine Alp²

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

²| Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, Kayseri.

²| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Amaç: Bağırsak mikrobiyomunun bir üyesi olan *E. coli* sürekli olarak kanalizasyona atılmaktadır. Besin, bakteri, hareketli genetik elementler ve antibiyotik kalıntısı bakımından yoğun olması sebebiyle atık sular direnç kazanımı için oldukça elverişli ortamlardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli*'lerin (GSBLEC) atık/arıtılmış sularındaki durumunu üzerine oldukça sınırlı veri bulunmaktadır.

Yöntem: Bu çalışmada bir şehir ve bir belde atık su arıtma sistemi GSBLEC popülasyonu bakımından değerlendirilmiştir. Bir şehir ve bir belde (hastaneden atık almayan) atık su arıtma tesisinden arıtma öncesi ve sonrası olmak üzere 10 hafta boyunca toplam 40 su örneği toplanmıştır. Toplam *E. coli* ve toplam GSBLEC sayım işlemleri içim membran filtrasyon sistemi kullanılmıştır. İzole edilen 473 GSBLEC'nin farklı grup antibiyotiklere karşı direnç durumları CLSI (2014) kriterlerine uygun olarak test edilmiştir. PZR ile suşların fiyogenetik grupları belirlenmiş, integron varlığı ve yaygın GSBL-tipleri ortaya konulmuştur.

Bulgular: Şehir ve belde su örneklerinde benzer oranlarda *E. coli* yükü (şehir atık; 220000 ± 177828 CFU/mL, belde atık; 222600±150421 CFU/mL, şehir arıtılmış; 1071 ± 1013, belde arıtılmış;1096±1303,2) tespit edilmiştir. Şehir atık suyundaki *E. coli* popülasyonun %0.58'i, belde atığındaki *E. coli*'nin %0.12'si GSBLEC olarak sayılmıştır. Arıtılmış sulara bu oran şehir için %0.98, belde için %0.68 olarak raporlanmıştır. Şehir kanalizasyonu arıtma sistemi *E. coli*'lerin %99.18'ini, GSBLEC'lerin %97.03'ünü; belde atık su arıtma sistemi *E. coli*'ler %97.95'ini, GSBLEC %94.03'ünü elimine etmiştir. Belli antibiyotiklere karşı direnç oranı atık sulara göre arıtılmış sulara daha yüksek bulunmuştur. Suşların %25.6'sı fiyogenetik grup C, %24'ü grup A, %19.9'u grup B2 olarak raporlanmıştır. CTX-M-tip GSBL diğerlerine göre en yaygın tip olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre, GSBLEC'lerin arıtma sistemlerine daha dayanıklı olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, kimyasal arıtmanın GSBLEC için zenginleştirme-seçici baskı sağladığı söylenebilir. Arıtılmış sulardaki GSBLEC varlığı (arıtılmış suların en yakın temiz su kaynağına bağlaması sebebiyle) çeşitli amaçlar temiz su kaynaklarını kullanan çevre halkı için potansiyel risk oluşturmaktadır.

Kaynakça : 1. Bailey, J. K., Pinyon, J. L., Anantham, S., Hall, R. M. 2010. "Commensal *Escherichia coli* Of Healthy Humans: A Reservoir For Antibiotic-Resistance Determinants", Journal Of Medical Microbiology, 59, 1331–1339. 2. Bush, K., Jacoby J.A. 2010. "Updated Functional Classification Of Betalactamases", Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 54, 969-976. 3. Clermont, O., Christenson, J. K., Denamur, E., Gordon, D. M. 2013. "The Clermont *Escherichia coli* Phylo-Typing Method Revisited: Improvement Of Specificity And Detection Of New Phylo-Groups", Environmental Microbiology Reports, 5, 58-65. 4. Clinical And Laboratory Standards Institute (Clis), 2014. "Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Fourth Informational Supplement", Clis Document M100-S24. Clinical And Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa. 5. Dolejska, M., Frolkova, P., Florek, M., Jamborova, I., Purgertova, M., Kutilova, I., Cizek, A., Guenther, S., Literak, A. 2011. "Ctx-M-15-Producing *Escherichia coli* Clone B2-O25b-St131 And Klebsiella Spp. Isolates In Municipal Wastewater Treatment Plant Effluents", Journal Of Antimicrobial Chemotherapy, 66, 2784-2790. 6. Gundogdu, A., Jennison, A. V., Smith, H. V., Stratton, H., Katouli, M. 2013. "Extended Spectrum B-Lactamase Producing *Escherichia coli* In Hospital Wastewaters And Sewage Treatment Plants In Queensland, Australia", Canadian Journal Of Microbiology, 59, 737-745. 7. Australian And New Zealand Standard. 2007. Australian/New Zealand Standard Water Microbiology Method 1, General Information And Procedures, As/Nzs.

Anahtar kelimeler: GSBL *E. coli*, atık su

AFYON İLİNDEKİ KREŞ VE ANA SINIFI ÇOCUKLARINDAN ALINAN BOĞAZ KÜLTÜRLERİ İLE ÇOCUKLARDA A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK VE *HAMEOPHILUS INFLUENZA* TAŞIYICILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

Recep Keşli¹ , Cengiz Demir¹ , Hayriye Tokay¹ , Gamze Çolak² , Nooria Latifi² , Furkan Sancak² , Nurgül Şenol² , Samet Can Tekin² , Ömer Faruk Zora²

¹| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar

Amaç: A Grubu beta-hemolitik streptokoklar (*Streptococcus pyogenes*), doğal kaynağı insan olan, bireyden bireye solunum yoluyla geçebilen, sıklıkla farenjit etkeni olarak izole edilen bakterilerdir. Streptokoklara bağlı boğaz ağrılarının çoğundan AGBHS'lar sorumlu olup sıklıkla asemptomatik bireylerin boğazında kolonize olmaktadır. *Haemophilus influenzae* ise gram-negatif pleomorfik bir kokobasildir. *H. influenzae* tip b (HİB) çocuklarda menenjit, pnömoni, ampiyem, epiglottit, sellülit, septik artrit, perikardit ve bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlara yol açar. Bu çalışmada, Afyonkarahisar ili okul öncesi bakımevlerindeki 3-6 yaş grubu çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan AGBHS ve *H. influenzae* taşıyıcılık oranını saptamak amacı ile boğaz ve farinks kültürleri alınmıştır.

Yöntem: Çalışma Afyonkarahisar il merkezinde bulunan 9 okul öncesi eğitim kurumunda 36 sınıfta eğitime devam eden ve yaşları 3-6 arasında değişen 366 çocuğu kapsamaktadır. Boğaz kültürü örnekleri alınmadan önce gerekli izinler alınmıştır. Örnekler alınır alınmaz bekletilmeden kanlı agar (Columbia agar + 5 % sheep blood, bioMerieux Mercy l'Etoile, France) ve çukulata agar (Choocolate agar + PolyViteX, bioMerieux Mercy l'Etoile, France) besiyerlerine ekilmiştir. Ekim yapılan besiyerleri Afyon Kocatepe Üniversitesi ANS Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına ulaştırılmış ve 18-24 saat süre ile 37°C'de inkübe edildi. *H. influenzae* bakterilerinin identifikasyonu için koloni morfolojisi ve Gram boyama özelliklerinin yanı sıra X ve V faktör gereksinimlerine bakılmıştır. Bunun için bakterilerin çikolata agardaki 24 saatlik saf kültürlerinden % 0.9 serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığına eşdeğer süspansiyonlar hazırlanmış, bu süspansiyonlardan steril eküvyonlar aracılığı ile çikolata agar yüzeyine sürülmüştür. Daha sonra besiyeri üzerine X, V ve XV faktörleri içeren 3 disk (Oxoid) konmuş, 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra sadece XV faktörü içeren disk etrafında üreme gösteren kökenler *H. influenzae* olarak tiplendirilmiştir. A Grubu beta-hemolitik streptokok olduğu düşünülen örnekler bekletilmeden %5 koyun kanlı agara ekim yapılmış ve kanlı plaklar aerop koşullarda, 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan inceleme sonrası AGBHS olabileceği düşünülen kolonilerden yapılan subkültürlere basitrasin ve trimetoprim- sulfametoksazol (SXT) duyarlılık testleri uygulanmıştır. Plakların aerobik koşullarda, 37°C'de 24 saat inkübasyonunu takiben basitrasin diski etrafında inhibisyon zonu bulunan ancak SXT diski etrafında inhibisyon zonu bulunmayan bakteriler AGBHS olarak tanımlanmış ve latex aglütinasyon (bioMerieux Slidex Strepto Plus A) yöntemi aracılığıyla doğrulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 197 (% 53.8) kız ve 169 (% 46.2) erkek olmak üzere toplam 366 öğrenci alındı. Öğrencilerin yaş ortalamaları 4.2 idi. Çalışmaya alınan toplam 366 çocuktan 14'ünde (% 3.8) AGBHS üremesi saptanırken örneklerin hiç birinde *H. influenzae* üremesi olmamıştır. AGBHS üreyen 14 çocuğun 8 (%57.1)'i kız, 6 (%42.9)'sı erkekti. Kız ve erkek öğrenciler arasında taşıyıcılık oranları açısından fark yoktu (p>0,05). AGBHS üremesi saptanan örneklerin okullara ve cinsiyetlere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. AGBHS üreyen örneklerin okullara ve cinsiyetlere göre dağılımı

	Kız Öğrenci (n)	Erkek Öğrenci (n)
Devlet Okulu	6	4
Özel Okul	2	2

Sonuç: Çalışmamızda devlete ait okul öncesi eğitim kurumlarındaki çocuklarda nazofarinksde AGBHS taşıyıcılığı özel okullardaki çocuklara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni özel okullardaki çocukların sosyoekonomik düzeyinin daha iyi olması ve buna bağlı olarak genel hijyen kurallarına uyumun daha iyi olması olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda AGBHS taşıyıcılığı, literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük oranda bulunmuştur. Taşıyıcı çocuklardaki akut semptomatik infeksiyon oranı da, daha önceki çalışmalarda bildirilen genel popülasyondaki streptokoksik tonsillofarenjit sıklığı ile karşılaştırıldığında, daha düşüktür. Bu sonuçlar, asemptomatik taşıyıcıların AGBHS tonsillofarenjiti için risk taşımadığını ve tedavi edilmelerine gerek olmadığını düşündürmektedir.

Kaynakça: 1. SÖYLETİR G, HASDEMİR U. BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR. TOPÇU AW, SÖYLETİR G, DOĞANAY M, EDITÖR. İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE MİKROBİYOLOJİSİ. 3. BASKI. İSTANBUL: NOBEL TIP KİTAPEVLERİ; 2008. S:2030-2043. 2. DURMAZ R, DURMAZ B, BAYRAKTAR M ET AL. PREVALANCE OF GROUP A STREPTOCOCCAL CARRIERS IN ASYMPTOMATIC CHILDREN AND CLONAL RELATEDNESS AMONG İSOLATES İN MALATYA, TURKEY. J CLİN MİCROBİOL 2003;41:5285-7. 3. HAYES CS, WILLIAMSON H JR. MANAGEMENT OF GROUP A BETA-HEMOLYTİK STREPTOCOCCAL PHARYNGİTİS. AM FAM PHYSİCİAN 2001; 63: 1557-65. 4. WEBER DJ, RUTALA WA, DENNY FW. MANAGEMENT OF HEALTHCARE WORKERS WİTH PHARYNGİTİS OR SUSPECTED STREPTOCOCCAL İNFECTIONS. INFECT CONTROL HOSP EPİDEMİOL 1996; 17: 753-61. 5. 2000, RED BOOK REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTİOUS DİSEASES. ED. PICKERING LK 25. BASKI. ELK GROVE VİLLAGE, AMERİCAN ACADEMY OF PEDİATRİCS, 2000; 526-36.

Anahtar kelimeler: A Grubu beta-hemolitik streptokoklar, *H. influenzae*, Boğaz Kültürü

➤ DEZENFEKTAN ETKİNLİĞİ ve DİRENÇ
MEKANİZMALARI

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ KLİNİKLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARDA ANTİSEPTİK DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Seyda İğnak¹ , Yasar Nakipoglu² , Bülent Gürler²

¹| Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul.

²| İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

Amaç: Antiseptik ve dezenfektan preparatlar hastaneler ve diğer sağlık hizmeti veren birimlerde patojenlerin yayılmasını önlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Antiseptik ve dezenfektanların MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri kimyasalların kullanım konsantrasyonlarının altında olduğu için laboratuvar bulgularını destekleyen bir klinik veya çevresel direnç şu an için söz konusu değildir. Ancak biyositlerin bilinçsiz kullanımı, uygun sulandırım, pH, sıcaklık gibi koşullara uyulmaması, dezenfeksiyon öncesi gereken temizlik aşamasının atlanması, biyofilm varlığı gibi nedenlerle hedef mikroorganizma ile temas eden biyosit konsantrasyonu, çoğu zaman önerilen kullanım konsantrasyonunun altında kalmaktadır. Antibiyotik direnci sorununun da benzer şekilde duyarlılık azalması şeklinde başladığı düşünüldüğünde konunun önemi ortaya çıkmaktadır. Plazmidde taşınan qac antiseptik direnç genlerinin stafilocok suşlarında klorheksidin ve benzalkonyum klorür gibi preparatlara karşı toleransa neden olduğu bilinmektedir. *Staphylococcus spp.* suşlarının direnç determinantları açısından rezervuar rolü oynamasından ve taşınan hareketli genetik elemanların diğer bakteriler tarafından kazanılmasından endişe edilmektedir.

Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi kliniklerinden izole edilen 69 stafilocok suşunda qacA/B, smr, qacG, qacH, qacJ antiseptik direnç genlerinin varlığı PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Suşların antibiyotik ve dezenfektanlara karşı duyarlılıkları belirlenerek direnç geni taşıma ile direnç paterni arasındaki ilişki araştırılmıştır. Suşların benzalkonyum klorür ve klorheksidin dişlukonat peraparatlarına karşı duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda agar dilüsyon, antibiyotik duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemleriyle araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda stafilocok suşlarının 49 (%71)'unda qacA/B, smr, qacG ve qacJ genlerinden en az birinin taşındığı saptanırken hiçbir suşta qacH genine rastlanmamıştır. Direnç geni taşıdığı belirlenen suşların %49'unda benzalkonyum klorür, %35'inde klorheksidin dişlukonat toleransı gözlenmiştir.

Sonuç: Antiseptik direnç geni taşıyan suşların önemli bir kısmında biyosit toleransının yanı sıra antibiyotik direncinin de saptanması, bilinçsiz antimikrobiyal kullanımının çoğul dirençli suşların seçilimine neden olabileceği endişesini yaratmaktadır. İnfeksiyonların bulaş zincirinin kırılmasındaki rolü düşünüldüğünde ise biyositlerin kullanımının durdurulması mümkün görülmemektedir. Biyositlerin etki ve direnç mekanizmaları, tedavide kullanılan antibiyotiklerle olası çapraz direnç gelişimi gibi konuların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus*, qac genleri, antiseptik, dezenfektan, direnç

➤ DİRENÇLİ BAKTERİLERİN
EPİDEMİYOLOJİSİ (MOLEKÜLER
EPİDEMİYOLOJİ DAHİL)

İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*'DEKİ KİNOLON DİRENCİNİN YILLARA GÖRE DEĞİŞİMİ

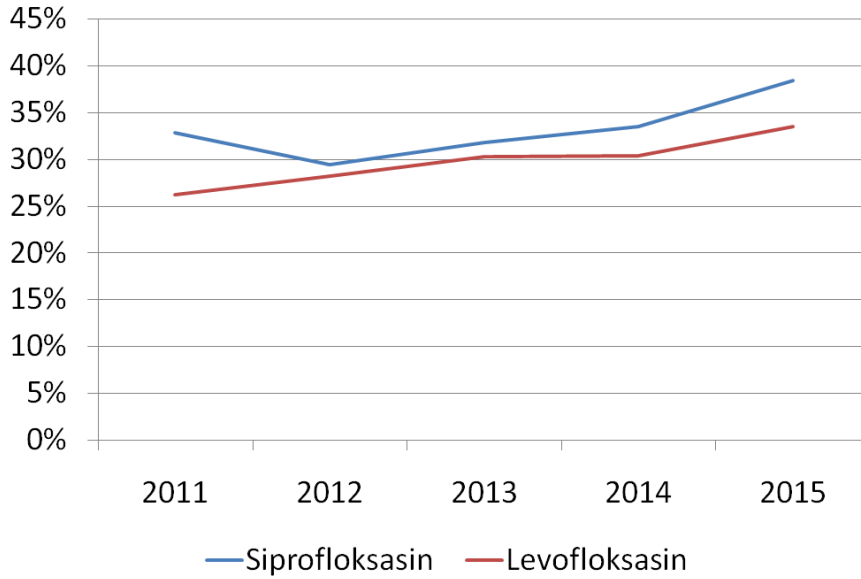
Nihan Yıldız¹ , Hande Toptan¹ , Rıza Adalet¹ , Sebahat Aksaray¹

¹| Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

Amaç: *Escherichia coli* komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarından en sık izole edilen mikroorganizmadır. Kinolonlar, özellikle *Escherichia coli* gibi Gram negatif basillerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Bu çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli*'deki kinolon direncinin yıllara göre değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2011 - Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz laboratuvarında ekim yapılan idrar kültüründe üreyen *E.coli* suşlarının kinolon direnç oranları incelemeye alınmıştır. *E.coli*'deki Siprofloksasin ve Levofloksasin direnci konvansiyonel disk difüzyon yöntemi ve/veya VITEK 2 (Biomerieux, France) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 128920 idrar kültürünün 9473'ünde *E.coli* üremiştir. *Escherichia coli*'nin Siprofloksasin ve Levofloksasin'e gösterdiği direnç oranları ve yıllara göre değişimi Şekil 1'de gösterilmiştir. Yıllar içinde direnç oranlarında artış dikkat çekmektedir.



Sonuç: *Escherichia coli* kinolonlara gösterdiği direnç dinamik bir süreç içindedir. Çalışmamızda bulduğumuz direnç oranları bazı Avrupa ülkelerinden yüksek olmakla birlikte diğer ülkelerdeki ve Türkiye'deki direnç oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Siprofloksasin'in komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılması bu direnç artışının en önemli sebeplerinden biridir. Bu nedenle bölgesel ve ulusal düzeyde antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *ESCHERICHIA COLI*, İDRAR , KİNOLON

KLINİK MRSA İZOLATLARINDA VİRÜLANS GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE SCCMEC TİPLERİNİN BELİRLENMESİ

Süreyya Gül Yurtsever², Abdurrahman Aygül¹, İsmail Öztürk¹, Salih Atakan Nemli², Selçuk Kaya², Mustafa Demirci², Şafak Ermertcan¹

¹| Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²| İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²| İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Bu çalışmada, klinik metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarında bazı virülans genlerinin araştırılması, ayrıca stafilokokal kaset kromozom mec (SCCmec) tiplerinin belirlenerek virülans faktörleri ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında izole edilen 84 MRSA izolatı çalışmaya dahil edildi. Disk difüzyon testi ile sefoksitin direnci saptanan izolatlarda mecA geninin varlığı araştırıldı. Bununla birlikte efb, clfB virülans genlerinin ve düzenleyici agr geninin varlığı multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırıldı. Ayrıca, izolatların SCCmec tipleri, 20 primerin bulunduğu üç ayrı karışım kullanılarak multipleks PZR ile belirlendi ve virülans faktörleri ile ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Multipleks PZR sonuçlarına göre, kökenlerin tümünde (%100) mecA direnç geni tespit edildi. Virülans faktörleri açısından, 52 kökende (%62) agr geni, 48 kökende (%57) clfB geni ve 39 kökende (%46) efb geni pozitif bulundu. Efb ve clfB pozitif olan tüm kökenlerin agr genini, efb pozitif olan tüm kökenlerin de clfB genini taşıdığı görüldü. SCCmec tipleri değerlendirildiğinde, 51 toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) izolatında dağılım %51 tip III-benzeri, %16 tip IV, %2 tip I ve %31 gruplandırılmayan şeklinde tespit edildi. Hastane kaynaklı MRSA (HK-MRSA) olarak değerlendirilen 33 izolatta dağılım %24 tip IV, %18 tip III-benzeri, %9 tip I ve %49 gruplandırılmayan şeklinde tespit edildi. Tip III-benzeri SCCmec taşıyan izolatlarda, efb (%91), clfB (%87) ve agr (%87) genlerinin, tip IV SCCmec taşıyan izolatlarda ise clfB (%100) ve agr (%81) genlerinin baskın bir şekilde bulunduğu gözlenmiştir. SCCmec Tip I ve gruplandırılmayan izolatlarda ise bu genler çok daha düşük oranda saptanmıştır.

Sonuç: TK- MRSA'ların daha poliklonal ve virülan, beta-laktam dışı antibiyotiklere daha az dirençli, çoğunluğu Panton- Valentine lökositidin (PVL) taşıyan, genellikle deri-yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açan ve tip IV mec geninin baskın olduğu izolatlar olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda TK-MRSA'ların %51 oranında tip III- benzeri ve %16 tip IV SCCmec taşıdığı görülmüştür. Hastane kaynaklı MRSA'lar ise çoğunlukla dirençlidir ve bunlarda tip I, II ve III mec genlerinin daha baskın görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda, HK-MRSA'ların %24 tip IV, %18 tip III-benzeri ve %9 tip I SCCmec taşıdığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, stafilokokal kaset kromozom mec, virulans genleri, agr geni, mecA geni.

YOĞUN BAKIM HASTALARINDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Demet Timur¹ , Esmâ Gündüz Kaya¹ , Ömür Mustafa Parkan¹ , Elife Berk¹ , Hüseyin Kılıç¹

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Kayseri

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa*, hastane enfeksiyonu etkeni olarak sık karşılaşılan ve çoğul antibiyotik direnci nedeniyle tedavisi güç olan bir enfeksiyon etkenidir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık profili ve klonal yakınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Aralık 2013-Mart 2015 tarihlerinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ'lerinde takip edilen hastaların klinik örneklerinden izole edilen 75 *P. aeruginosa* suşu çalışıldı. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve/veya Phoenix ID (BD Diagnostics, ABD) sistemi kullanılarak yapıldı. İzolatların amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem ve kolistin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesinde Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi; suşlar arasındaki klonal ilişkinin belirlenmesinde repetitive sequence-based polymerase chain reaction (rep-PCR) yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Bakterilerin antibiyotik direnç oranları; amikasin %2.7, gentamisin %18.7, siprofloksasin %24, levofloksasin %22.7, seftazidim %16, sefepim %5.3, imipenem %64, meropenem %60 ve kolistin %1.3 olarak belirlenmiştir. Test edilen antibiyotiklerin MİK50, MİK90 değerleri ve MİK aralıkları tabloda verilmiştir. Suşların 10'u (A-J) ana klon diğerleri tekli klon olmak üzere toplam 21 klon belirlenmiştir. Ana klonlardan B ana klonunda 4 alt klon (B1, B2, B3, B4), C ana klonunda 2 alt klon (C1, C2), D ana klonunda 2 alt klon (D1, D2), H ana klonunda 3 alt klon (H1, H2, H3), J ana klonunda 2 alt klon (J1, J2) belirlenmiştir. Suşların %33.3'ünün B ana klonuna ait olduğu izlenmiştir ve bu klonun baskın tip olduğu saptanmıştır. Klonal ilişkili bazı suşların antibiyotik duyarlılık profilinin uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Enfeksiyon etkenlerinin direnç durumunun takibi ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi ve rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulması; klonal ilişkilerin değerlendirilmesi ise özellikle çoğul dirençli patojenler olmak üzere enfeksiyon etkenlerinin yayılımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin izlenmesi açısından önemlidir.

Kaynakça: CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE: PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING; TWENTY-FOURTH INFORMATIONAL SUPPLEMENT, CLSI DOCUMENT M100-S24, WAYNE, PA (2014).

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, klonal ilişki, *P. aeruginosa*, YBÜ

Tablo. Test edilen antibiyotiklerin MİK (mg/L) değerleri

Antibiyotikler	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK aralığı
Amikasin	1	8	0,25-64
Gentamisin	2	>128	0,50->128
Siprofloksasin	0,125	32	<0,06-32
Levofloksasin	1	32	0,125-128
Seftazidim	4	32	<0,06->128
Sefepim	4	8	0,25-128
İmipenem	8	16	0,125-128
Meropenem	8	32	<0,06-128
Kolistin	0,25	1	<0,06-16

KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACEAE* KÖKENLERİNİN KARBEPENEMAZ ENZİMLERİNİN FENOTİPİK YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI

Melike Yaşar¹ , Feriha Çilli¹ , Söhret Aydemir¹ , Alper Tünger¹

¹| Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları, günümüzde önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu çalışmada hastanemizdeki soyutlanan karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* kökenlerinde karbapenemaz enzimlerinin fenotipik yöntemle tiplendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2014 - 2016 tarihleri arasında soyutlanan toplam 53 köken dahil edildi. Farklı hastalık örneklerinden soyutlanan bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry VITEK MS (Biomerieux, Fransa), duyarlılık testleri ise VİTEK 2 Compact® (BioMérieux, France) otomatize sistemi kullanılarak yapıldı. Karbapenem dirençli kökenler ertapenem ile birlikte meropenem ve/veya imipenem direnci saptanan kökenler olarak tanımlandı. Otomatik sistemde üç karbapenemin herhangi birinde direnç saptandığı durumda kökenlerin hepsinde gradiyent test ile meropenem MİK değerleri belirlendi. Duyarlılık testleri The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi. Karbapenem dirençli kökenlerde enzim tiplendirilmesinde MASTDISCS™ ID carbapenemase (*Enterobacteriaceae*) detection disc set (MAST Diagnostics, UK) kullanıldı.

Bulgular: Kökenlerin %5,7'si *Escherichia coli*, %94,3'ü *Klebsiella spp.* olarak tanımlandı. Meropenem MİK50 ve MİK90 değerleri 32µg/ml olarak saptandı. Kökenlerin %60,8'inde tek olarak OXA-48, %37,7'sinde ise metallobetalaktamazların (MBL) büyük olasılıkla OXA-48 ile birlikte olduğu görüldü. İzolatların %1,9'unda ise enzim tipi sınıflandırılmadı.

Sonuç: Kökenlerde en sık rastlanan enzim tipinin OXA-48 olduğu bunu MBL'lerin izlediği belirlenmiştir. Fenotipik değerlendirme sonucu kökenlerde MBL ile birlikte OXA-48 varlığı düşünülmüş ancak yöntemin kısıtlılıkları nedeniyle enzim araştırılmasının moleküler yöntemlerle desteklenmesi uygun görülmüştür. KPC enzimi salgılayan kökene rastlanmamış ve bir kökende zon çaplarının enzim kategorilerinin hiçbirine uygunluk göstermemesi nedeniyle enzim tiplendirilmesi yapılamamıştır. Hastanemiz ve bölgemizde, *Enterobacteriaceae* kökenlerindeki enzim tiplerinin epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi için daha büyük serilerde çalışılması ve takip edilmesi hastane enfeksiyon kontrolü açısından önemli ve gereklidir.

Anahtar kelimeler: Karbapenemaz, *Enterobacteriaceae*, fenotipik

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE 2015 YILINA AİT *SALMONELLA*, *SHIGELLA* VE *CAMPYLOBACTER* TÜRLERİNİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çağla Yıldız Alagöz¹ , Melike Yaşar¹ , Söhret Aydemir¹ , Alper Tünger¹ , Feriha Çilli¹

¹| Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

Amaç: Gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalite nedenlerinden olan gastroenteritlerin en önemli etkenleri arasında *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* türleri yer alır.Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarı'nda kan ve dışkı örneklerinden etken olarak izole edilen bu bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 2015 yılında hastanemize başvuran hastaların kan ve dışkı örneklerinden soyutlanan toplam 242 izolat dahil edildi. Laboratuvarımıza gönderilen kan kültür şişeleri Bact/ALERT 3D otomatik kan kültürü (BioMérieux, Fransa) cihazında inkübe edildi. Dışkı örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde lökosit saptananlarda *Campylobacter* türlerini araştırmak için Skirrow agar (BioMerieux, Fransa) besiyerine ekim yapıp mikroaerofilik ortamda, 42°C'de 72 saat inkübe edildi. İdentifikasyon VITEK MS (BioMerieux, Fransa) sistemi ile, antibiyotik duyarlılıkları gradiyent test (AB Biodisk-BioMerieux, Fransa) ile yapıldı. *Salmonella* ve *Shigella* türleri için örnekler EMB ve Hektoen enterik agara ekildi, üreyen şüpheli kolonilere biyokimyasal testler uygulandı. VITEK 2 ve VITEK MS ile identifikasyon yapıldı. *Salmonella* ve *Shigella* cinslerinin serotipleri lam aglütinasyonu (Denka Selken Co, Japonya) ile belirlendi. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: 2015 yılında toplam 242 izolatın 11'i (%4.54) kandan, 231'i (%95.46) dışkı örneklerinden izole edilmiştir. Bu 242 izolatın 92'si *S.enteridis* (kan n=8,dışkı n=84) , 22'si *Shigella* türleri (dışkı n=22 ; *S.sonnei* n=12, *S.flexneri* n=10) ve 128'i ise *Campylobacter* türleri (kan n=3 dışkı n=125; *C.jejuni* n=114, *C.coli* n=15) olarak tanımlandı. *Salmonella* serotiplerinde %22,9 ampisilin, %7,6 trimetoprim-sülfametaksazol, %1,1 siprofloksasin, %1,1 sefotaksim direnci; *Shigella* türlerinde %50 ampisilin, %68,1 trimetoprim-sülfametaksazol, %18,1 sefotaksim direnci; *Campylobacter* türlerinde ise %1,5 eritromisin ve %85,1 siprofloksasin direnci saptandı.

Anahtar kelimeler: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, direnç

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARININ DİĞER ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU VE DİRENÇ GENLERİNİN SAPTANMASI

Nisel Yılmaz¹ , Neval Ağuş¹ , Güliz Doğan¹ , Pınar Şamlıoğlu¹ , Sevgi Yılmaz Hancı¹ , Yeşer Karaca Derici¹ , M.Cem Şirin¹ , Arzu Bayram¹ , Zeynep Gülay²

¹| S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

²| Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İzmir

Amaç: Hastanelerde en sık izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinden olan *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalma, bağışık yanıt yetersizliği, invaziv araç kullanımı ve özellikle karbapenem gibi çoklu antibiyotik kullanılması dirençli suşların ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdendir. Çalışmadaki amacımız laboratuvarda izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının diğer antibiyotiklere direnç durumu belirlemek ve direnç genlerinin tipini saptanmaktır.

Yöntem: Bu amaçla 01.01.2015- 31.12.2015 tarihleri arasında hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatları incelenmiştir. Her hastanın farklı bölgelerinden izole edilen bir suş çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tanımlaması ve antibiyotik duyarlılığında konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra tam otomatize sistemler (VITEK 2, bioMerieux, Fransa ve BD Phoenix 100, BD, USA) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı Clinical Laboratory Standarts Institue kriterlerine göre belirlenmiştir. Orta duyarlı bulunan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Karbapenem ve kolistin dirençli bulunan izolatlarda E-test yöntemiyle (bioMerieux, Fransa) minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) belirlenmiştir. Karbapenem dirençli 18 izolatta özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile blaOXA-48 ve blaNDM tipi direnç genleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D'da çalışılmıştır. PCR koşulları 94°C'de 5 dakika; 30 döngü olacak şekilde 94°C'de 1 dakika, 54°C'de 1 dakika, 72°C'de 1.5 dakika ve sonrasında 72°C'de 10 dakika olarak uygulanmıştır. PCR ürünleri %2 agaroz jel içinde 1200 V'da 45 dakika yürütülmüştür.

Bulgular: Toplam 958 hastaya ait *K. pneumoniae* izolatı çalışmaya alınmıştır. Bunların 108'inde (%11.2) karbapenem direnci saptanmıştır. Karbapenemlerden en az birine dirençli bulunan izolatların diğer antibiyotiklere direnç oranları tabloda görülmektedir (Tablo 1). En yüksek direncin sefazolin ve sefuroksim olduğu görülmüştür. En az direncin kolistin, tigesiklin ve amikasinine karşı olduğu saptanmıştır. Direnç genleri araştırılan 18 izolat araştırılan her üç karbapeneme de dirençli olduğu bulunmuştur. Bu izolatların yedisinde (%38.9) sadece OXA-48, birinde (%5.5) NDM, dokuzunda (%50) OXA48+NDM tipi gen saptanmıştır. Sadece OXA-48 geni bulunan yedi izolatın hepsi amikasinine duyarlı bulunmuş; NDM geni saptananlar ise amikasin dirençli saptanmıştır.

Tablo 1. Karbapenem dirençli 108 *K. pneumoniae* izolatının diğer antibiyotiklere direnç oranları (%)

Tigesiklin	48
Kolistin	26
Ertapenem	93
Meropenem	77
İmipenem	83
Piperasilin-Tazobaktam	90
Gentamisin	66
Amikasin	55
Siprofloksasin	77
Ko-trimoksazol	85
Amoksisilin-klavulanat	97
Sefepim	93
Seftriakson	97
Seftazidim	94
Sefuroksim	100
Sefazolin	100
Antibiyotikler	R (%)

Sonuç: Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolat oranlarımızın %11.2 olması dikkat çekici bir durumdur. Direnç geni araştırılan izolatların yarısında OXA-48 ve NDM genlerinin birlikte pozitif olması da endişe verici bulunmuştur. Bu durum bize ivedilikle hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve aklıca antibiyotik kullanımının üzerinde durulması ve eğitimlerin verilmesi gerektiğini göstermiştir.

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNE YATAN HASTALARDA VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK (VRE) TAŞIYICILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Nezahat Akpolat¹, Nida Özcan¹, Özgür Ezin¹, Hasan Bozdağ¹, Narin Gündoğuş²

¹| Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Diyarbakır

²| Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

Amaç: Önemli hastane enfeksiyon etkenlerinden olan Vankomisin Dirençli Enterokoklar (VRE) hastane ortamlarını kontamine ederek veya sağlık çalışanları aracılığıyla hastadan hastaya geçebilmektedir. Konvansiyonel yöntemlerle 48 saatten önce saptanamayan bu etkenler moleküler temelli hızlı tanı testleri ile kısa sürede tanımlanabilmektedir. Vankomisin direncinden sorumlu olan VanA ve VanB genlerini yüksek duyarlılık ve özgüllükte saptayabilen GeneXpert vanA/vanB gerçek zamanlı (Rt) PCR yöntemi, yüksek riskli hastalar için VRE tarama yöntemi olarak önerilmektedir. Bu çalışmada, daha önce hastanede yatmış olan veya başka hastanelerden hastanemiz yoğun bakım ünitelerine transfer edilen hastalarda VRE taşıyıcılığının moleküler yöntemle saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerine yatan 328 hastadan alınan rektal sürüntü örnekleri retrospektif olarak değerlendirildi. Örnekler GeneXpert vanA/vanB Rt PCR yöntemi (Cepheid, ABD) ile çalışılarak VanA ve VanB genlerinin varlığı araştırıldı. Çalışmaya dahiliye, göğüs tüberküloz, anestezi, çocuk, genel cerrahi ve nöroloji yoğun bakım ünitelerinden, sırasıyla 90, 86, 65,45,36 ve 6 hasta örneği dahil edildi. VRE taşıyıcılığı saptanan hastalar uygun izolasyon önlemleri alınmak üzere enfeksiyon kontrol komitesine bildirildi.

Bulgular: Hasta örneklerinin 85(%25.9)'inde VanA, 4 (%1.2)'ünde VanB geni saptandı. VanA veya VanB saptanan hastaların 53(%57)'ü erkek, 40 (%43)'ü kadındı. VRE taşıyıcısı olduğu saptanan hastaların yaş ortalamaları 47.1 (0-91 yaş) olarak belirlendi. Vankomisin direnç genleri saptanan hastaların kliniklere dağılımı tabloda özetlendi. VanB pozitiflik saptanan örnekler kültür ile doğrulanma yoluna gidilmiş; bir örnekte Vankomisin dirençli E. faecium üremesi olmuş, diğer dört örnekte üreme saptanmamıştır.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda aktif VRE sürveyansı yapılarak izolasyon önlemlerinin erken alınması etkenin diğer hastalara bulaşının önlenmesinde hayati öneme sahiptir. Moleküler yöntemler erken tanıda önemli avantajlara sahiptir ancak maliyetin yüksek olması rutin taramalarda kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bizler hastanemizde yüksek riskli hastaların hastaneye ilk yatışlarında moleküler yöntemi, sonraki takiplerinde ise daha az maliyetli olan kültür yöntemini tercih etmekteyiz.

Tablo: Hastaların yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı

YB Üniteleri	Dahiliye	Göğüs-Tüberküloz	Anestezi	Çocuk	Genel Cerrahi	Nöroloji	Toplam
Hasta sayısı n	90	86	65	45	36	6	328
VanA (+) n	26	16	12	13	16	2	85
VanB (+) n	1	2	1	-	-	-	4

YB: Yoğun bakım

Kaynakça: 1. ZIRAKZADEH A, PATEL R. VANCOMYCİN-RESİSTANT ENTEROCOCCI: COLONİZATİON, İNFECTION, DETECTION, AND TREATMENT. MAYO CLİN PROC 2006; 81(4): 529-36. 2. BARTLETT JG, GILBERT DN, SPELLBERG B. SEVEN WAYS TO PRESERVE THE MİRACLE OF ANTİBİOTİCS. CLİN INFECT DİS 2013; 56(10): 1445-60. 3. BABADY NE, GILHULEY K, CIANCİMİNİO-BORDELON D, TANG YW. PERFORMANCE CHARACTERİSTİCS OF THE CEPHEİD XPRTVANA ASSAY FOR RAPİD İDENTİFİ CATION OF PATİENTS AT HİGH RİSK FOR CARRİAGE OF VANCOMYCİN-RESİSTANT ENTEROCOCCI. J CLİN MİCROBİOL 2012; 50(11): 3659-63.

Anahtar kelimeler: Vankomisin dirençli Enterokok, VanA, VanB, GeneXpert

POSTMORTEM ÖRNEKLERDEN ENFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN ENTERİK VE NONFERMENTER GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLİ

Neval Elgörmüş¹ , Nihan Ziyade¹ , Çiğdem Arabacı² , Gülhan Yağmur¹ , Kenan Ak² , Ferah Karayel³ , Sermet Koç⁴

¹| Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

²| Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul Kurumu, Morg İhtisas Dairesi Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³| Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi Histopatoloji Laboratuvarı, İstanbul

⁴| Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi Otopsi Şubesi, İstanbul

Amaç: Enfeksiyon etkenlerinde antibiyotiklere direnç tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biridir. Gram negatif bakteriler, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en önde gelen etkenlerindendir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* toplum ve hastane; *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* türleri de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık karşılaştığımız gram negatif bakterilerdir. Bu bakterilerin genellikle birden fazla antibiyotik grubuna dirençli olmaları tedavide önemli sorunlar yaratmaktadır. Bu çalışmada postmortem örneklerden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen enterik bakterilerden *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* ile nonfermenter bakterilerden *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* kökenlerinin antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2012 - Aralık 2014 tarihleri arasında İstanbul Adli Tıp Kurumu'nda yapılan otopsilerden Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve histopatolojik olarak da enfeksiyon olduğu doğrulanan çeşitli doku, kan, BOS vb örneklerinden enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* kökenleri çalışmaya dahil edilmiştir. Konvansiyonel yöntemler ve miniApi (Biomerieux, Fransa) ile tanımlanan kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri baz alınarak Kirby-Bauer Disk Diffüzyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Çeşitli postmortem örneklerden izole edilen 131 bakterinin, 96(%73.3)'sı enterik, 35(%26.7)'i nonfermenter bakteri olarak tanımlanmıştır. Suşlar kan (%36.6), BOS (%8.3), akciğer (%17.5), dalak (%32), bül sıvısı (%2.4), periton (%2.4) ve plevra (%0.8) örneklerinden izole edilmiştir. İzolatların antibiyotik direnç oranları Tablo'da belirtilmiştir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranları sırasıyla %69 ve %90 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Tüm dünyada gerek *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri arasında gerekse de *Pseudomonas* ve *Acinetobacter spp.* izolatlarında antibiyotiklere direnç oranları giderek artmakta ve çoklu ilaca dirençli kökenlerde tedavi seçeneklerini oldukça sınırlandırmaktadır. Toplum ve hastane kaynaklı çeşitli enfeksiyonlarda artan bu direnç oranları, artan mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Antibiyotiklere karşı artan direnç oranlarının kontrol altına alınması için akılcı antibiyotik kullanımı önem arz etmektedir. Bu nedenle tüm hastane ve laboratuvarların kendi direnç oranlarını tespit edip, elde ettikleri verileri paylaşmaları büyük önem taşımaktadır. Laboratuvarımızda izole edilen mortal kökenlerdeki klinik izolatlarla kıyasla daha yüksek bulunan antibiyotik direnç oranları durumun ciddiyetini vurgulamaktadır. Postmortem izole edilen ve enfeksiyon etkeni olduğu kanıtlanan bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık profillerini bilmek, ülke antibiyotik kullanım stratejilerinin geliştirilmesi açısından da önemlidir.

Tablo: Enterik ve Nonfermenter Bakterilerde Antibiyotik Direnci [n (%)]

Antibiyotikler	<i>Klebsiella spp.</i> (n:51)	<i>E.coli</i> (n:45)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n:23)	<i>Pseudomonas spp.</i> (n:12)
Ampisilin-sulbaktam	47(92)	14(31)	-	-
Piperasilin-tazobaktam	34(67)	0(0)	23(100)	4(33)
Sefuroksim	46(90)	31(69)	-	-
Seftriakson	44(86)	31(69)	-	-
Seftazidim	44(86)	23(50)	23(100)	6(50)
Sefepim	46(90)	31(69)	23(100)	8(67)
Gentamisin	26(51)	16(36)	17(74)	5(42)
Amikasin	15(29)	0(0)	22(96)	4(33)
Ko-trimaksazol	40(78)	27(60)	20(87)	-
Siprofloksasin	43(84)	20(44)	23(100)	6(50)
Tigesiklin	-	-	23(100)	12(100)
İmipenem	10(20)	0(0)	23(100)	6(50)
Meropenem	23(45)	0(0)	23(100)	6(50)
Kolistin	-	-	0(0)	0(0)
*GSBL pozitifliği	46(90)	31(69)	-	-

*Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

Anahtar kelimeler: Postmortem, gram negatif bakteri, antibiyotik duyarlılık profili

ACINETOBACTER BAUMANNII'DE KOLISTIN DİRENCİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Elif Nurtop¹ , Füsün Can¹ , Fulya Bayındır Bilman² , Özlem Kurt Azap³ , Önder Ergönül¹

¹| Koç Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

²| Menemen Devlet Hastanesi, İzmir.

³| Başkent Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara.

Amaç: Gram negatif bakterilerde kolistin direnci sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların tedavi sürecini tehdit etmektedir. Direnç gelişiminde rol oynayan moleküler amacı *A.baumannii* klinik izolatlarında kolistine direnç kazanımından sorumlu olan temel moleküler mekanizmaları belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya iki farklı merkezden 4 *A.baumannii* izolatı dahil edildi. pmrA, pmrB, pmrC and lpxA, lpxC, lpxD mutasyonları PCR ve Sanger sekanslama ile araştırıldı. pmrA ve pmrB gen bölgelerindeki ekspresyon değişiklikleri RT-PCR ile gösterildi. Normalizasyon için *A.baumannii* ATCC 17978 standart suşu kullanıldı. İzolatların genotiplendirilmesinde rep-PCR uygulandı.

Bulgular: Örneklerde pmrA ve pmrB gen bölgelerinin ekspresyonlarında sırasıyla 1.7- 11.9 (6.2) kat ve 0.9-4.7 (2.8) kat arasında artış tespit edildi. Sekanslama sonrasında 4 örnekte de çoklu nokta mutasyonları tespit edildi. Tüm örneklerde pmrA, pmrB, pmrC ve lpxA, lpxC, lpxD genlerinin aynı bölgelerinde çoklu mutasyonlar tespit edildi.

Sonuç: Elde edilen bu sonuçlar *A.baumannii* klinik izolatlarında kolistin direncinin lipit A biyosentezinde rol oynayan pmrA, pmrB, pmrC ile lpxA, lpxC, lpxD genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu genlerde meydana gelen aktive edici mutasyonların pmrA ve pmrB genlerinde ekspresyon artışına neden olmaktadır.

Kaynakça: BECEIRO, A., LLOBET, E., ARANDA, A., BENGOCHEA, J., A., MICHEL, D., HORNSEY, M., DHANJI, H., CHART, H., BOU, G., LIVERMORE, D., M.,WOODFORD, N. 2011. 'PHOSPHOETHANOLAMINE MODIFICATION OF LIPID A IN COLISTIN-RESISTANT VARIANTS OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* MEDIATED BY THE PMRAB TWO-COMPONENT REGULATORY SYSTEM', ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. 3370–3379 - -MOFFATT, J. H., ET AL. 2010. 'COLISTIN RESISTANCE IN *ACINETOBACTER BAUMANNII* IS MEDIATED BY COMPLETE LOSS OF LIPOPOLYSACCHARIDE PRODUCTION' ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER. , 54, 4971–4977

Anahtar kelimeler: kolistin, Antibiyotik direnci, *A.baumannii*

ENTEROBACTER SPP. İZOLATLARINDA NDM VE VIM METALLO- BETALAKTAMAZLARIN ÜRETİMİ

Zeynep Çizmeci¹ , Elif Aktaş Sepetçi² , Barış Otlu³ , Özlem Açıkgöz¹ , Seyhan Ördekçi ¹

¹| Bakırköy Dr.Sadi Konuk EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

²| Şişli Hamidiye Etfal EAH Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.,

³| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: *Enterobacter aerogenes* izolatlarında OXA-48, NDM ve KPC tipi karbapenemazların varlığı gösterilmişken, KPC ve VIM karbapenemazların birlikte üretimi de bildirilmiştir. *Enterobacter cloacae* izolatlarında en sık tespit edilen karbapenemaz NDM metallo-betalaktamaz olup, NDM ve KPC ile NDM ve IMP karbapenemazların birlikteliği bildirilmiştir. Çalışmamızda, Bakırköy Sadi Konuk EAH Mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacter* cinsi bakterilerde karbapenemaz üretiminin varlığı, karbapenemaz genlerinin tespiti ve moleküler karakterizasyonu amaçlanmıştır.

Yöntem: Şubat 2014 - 2016 tarihleri arasında karbapenem direnci tespit edilen altı *Enterobacter* cinsi bakteri dahil edildi. Karbapenemaz varlığı Zwaluw ve arkadaşları tarafından tanımlanan Karbapenem İnaktivasyon metodu (CIM) ile araştırıldı. Direnç genleri için Multipleks “real-time” polimeraz zincir reaksiyonu Monteiro ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde yapıldı. İzolatlar arasındaki klonal ilişkinin araştırılmasında Durmaz ve arkadaşlarının standardize ettiği AP-PCR yöntemi uygulandı.

Bulgular: İzole edilen *Enterobacter* izolatlarının; ikisi *E. aerogenes* (İdrar/Yara), dördü *E. cloacae* (Üç idrar / bir yara) idi. İzolatların hepsinde CIM testi ile karbapenemaz varlığı gösterildi. İki *E. aerogenes* izolatında OXA-48 geni tespiti edildi. Dört *E. cloacae* izolatının üçünde NDM geni tespit edilirken, poliklinik hastasının idrarından üretilen bir izolatta VIM geni tespit edildi. İzolatların klonal analizinde baskın bir salgın klonu tespit edilmedi.

Tablo 1. Karbapenemaz üreten *Enterobacter* izolatlarının epidemiyolojik özellikleri ve hastaların demografik bilgileri

	Yaş	Cinsiyet	Örnek	Unite	Tanı	İzolasyon Tarihi	Sonuç	İzolat	Duyarlı antibiyotikler	OXA-48	NDM	VİM
1	51	E	İdrar	ES	HIV, Mesane Ca	11.3.2015	T	<i>E.cloacae</i>	TIG, COL	-	-	+
2	65	E	İdrar	NS	KBY	30.3.2015	T	<i>E.cloacae</i>	AK,CN,TIG,COL	-	+	-
3		K	İdrar	NS	KBY	21.7.2014	T	<i>E.aerogenes</i>	AK,CN,SXT, CIP, TIG,COL	+	-	-
4	59	E	İdrar	Dah	ABY, Mesane Ca	26.9.2015	T	<i>E.cloacae</i>	TIG, COL	-	+	-
5	90	K	Yara	OS	Femur fraktürü	26.12.2015	Diğer	<i>E.cloacae</i>	LEV, TIG, COL	-	+	-
6	72	E	İdrar	Dah	Aspirasyon pnömonisi	11.1.2016	T	<i>E.aerogenes</i>	CN,TPZ,SXT,CIP, TIG,COL	+	-	-

Kısaltmalar: K, Kadın; E, Erkek; T, taburcu; ES, Enfeksiyon servisi; NS, Nefroloji servisi; Dah, Dahiliye servisi; OS, Ortopedi servisi; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği; ABY, Akut Böbrek Yetmezliği; TIG, tigesiklin; COL, kolistin; AK, amikasin; CN, gentamisin; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; CIP, ciprofloksasin; LEV, levofloksasin; TPZ, piperasillin/tazobaktam

Sonuç: Hastanemizde enfeksiyon etkeni olarak görülen karbapenemaz üreten *E. cloacae* izolatlarında, NDM karbapenemaz yaygın olduğu görülmektedir. İzolatların heterojen yapı gösterdiği, baskın bir salgın klonunun olmadığı tespit edilmiştir.

Kaynakça: 1. THE CARBAPENEM INACTIVATION METHOD (CIM), A SIMPLE AND LOW COST ALTERNATIVE FOR THE CARBA NP TEST TO ASSESS PHENOTYPIC CARBAPENEMASE ACTIVITY IN GRAM-NEGATIVE RODS. VAN DER ZWALUW K ET AL. PLOS ONE,2015; 10(3):E0123690. DOI:10.1371
2. RAPID DETECTION OF CARBAPENEMASE GENES BY MULTIPLEX REAL-TIME PCR. MONTEIRO J ET AL. J ANTIMICROB CHEMOTHER 2012; 67: 906-909. 3. THE OPTIMIZATION OF A RAPID PULSED-FIELD GEL ELECTROPHORESIS PROTOCOL FOR THE TYPING OF ACINETOBACTER BAUMANNII, ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA SPP. DURMAZ R ET AL. JPN J INFECT DIS 2009

Anahtar kelimeler: *Enterobacter cloacae*, NDM,VİM

YÜKSEK RİSKLİ *ESCHERICHIA COLI* ST131 İDRAR İZOLATLARININ “MATRİKS ARACILI LAZER DESORPSİYON/ İYONİZASYON UÇUŞ ZAMANLI KÜTLE SPEKTROMETRİSİ” (MALDI-TOF MS) İLE TESPİTİ

Elif Aktaş Sepetçi¹, Barış Otlu², Duygu Erdemir¹, Hatice Ekici¹, Mehmet Emin Bulut¹

¹| Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

²| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Multilokus sekans tiplendirme (MLST) çalışmaları, bazı mikroorganizmalar için belli klonların tüm dünyada daha yaygın olduğunu göstermiş ve özellikle çoğul ilaç direnci ile ilişkili bazı klonların “yüksek riskli klon” olarak tanımlanmasını sağlamıştır. Üropatojen *E. coli* izolatları arasında yüksek riskli olarak tanımlanan ST131 klonu, GSBL (özellikle CTX-M-15) üretimi, florokinolonlar başta olmak üzere diğer antimikrobiyallere direnç ve tedavi yanıtı sızlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada amaç, MALDI-TOF MS sisteminin, yüksek riskli *Escherichiacoli* ST131 klonunun tespitiinde kullanımını değerlendirmektir.

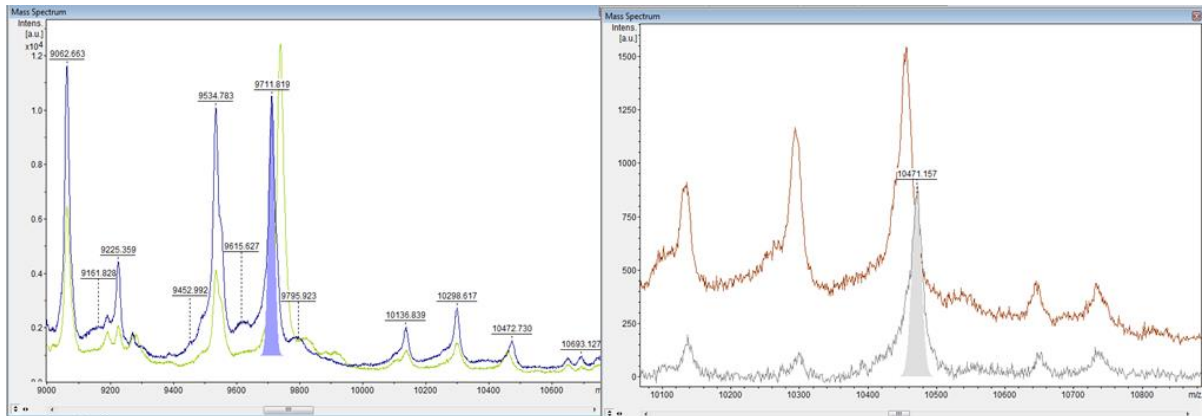
Yöntem: Çalışmada, Ocak2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında idrar örneklerden izole edilen 203 GSBL pozitif *Escherichiacoli* izolatı değerlendirilmiştir. *Escherichiacoli* ST131 tespiti için Veronika ve arkadaşlarının tanımladığı “real-time” PZR yöntemi kullanılmıştır. MALDI-TOF MS ile yüksek riskli ST131 klonunun araştırılması, Lafolie ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde yapılmıştır. Buna göre tüm izolatlara etanol/formik asit ekstraksiyonu yapılmış ve örnekler Microflex LT (BrukerDaltonics, Almanya) platformu kullanılarak FlexAnalysis3.4 yazılımıyla analiz edilmiştir. İzolatlar identifikasyonla eş zamanlı olarak ST131’e özgü pikler açısından incelenmiştir. PZR ve MALDI-TOF MS ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır

Bulgular: Çalışmaya alınan 203 izolatın; PZR ile toplam 86 izolatta (%42.4) ST131 varlığı tespit edilmiştir. MALDI-TOF MS sistemiyle bu 86 izolatın 75’i ST131 olarak saptanmıştır. MALDI-TOF’un PZR’ye göre duyarlılığı % 87.2, özgüllüğü % 100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %91.4 olarak saptanmıştır.

Sonuç:

- Yüksek riskli *Escherichiacoli* ST131 klonlarının saptanması, epidemiyolojik izlem, enfeksiyon kontrolü ve uygun tedavinin düzenlenmesi için önemlidir.
- MALDI-TOF MS ile ST131 klonunun tespiti bakterinin tür düzeyinde tanımlanması esnasında, ek maliyet gerektirmeden hızlı ve kolay bir şekilde mümkün olmaktadır.
- Yüksek riskli klonların ve ilişkili direnç profilinin identifikasyonla eş zamanlı tespiti, klinik mikrobiyoloji laboratuvarı uygulamalarında yeni bir çıkış açacaktır.

Şekil: FlexAnalysis programında *Escherichiacoli* ST131 klonuna özgü pikler (9712 ve 10471 kDa).



Anahtar kelimeler: ST131, *E.coli*, PZR, MALDI-TOF

KLİNİK *S. MALTOPHILIA* İZOLATLARINDA SUL VE İNTİ GENLERİNİN DAĞILIMININ ARAŞTIRILMASI VE PFGE YÖNTEMİ İLE KLONAL YAKINLIKLARININ İNCELENMESİ

Ömür Mustafa Parkan¹ , Hüseyin Kılıç¹ , Aycan Gündoğdu¹ , Emine Alp Meşe² , Demet Timur¹ , Elife Berk¹ , Özlem Ünalı² , Rıza Durmaz³

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

²| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

²| Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Moleküler Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde çeşitli kliniklerde yatan hastalardan izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının klonal yakınlığının belirlenmesi ve SXT direncine aracılık eden sul genleri ve söz konusu genlerin taşınımında rol oynayan integronların araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kasım 2013- Mart 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde yatmakta olan hastaların klinik örneklerinden izole edilen *S. maltophilia* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Birden fazla *S. maltophilia* üremesi olan hastalarda sadece bir izolat seçilmiştir. İzolatların SXT duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile CLSI önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Klonal yakınlığın incelenmesinde pulsed-field jel elektroforezi (PFGE) yöntemi kullanılırken; integron ilişkili intI1, intI2 ve intI3 genleri ile sul1, sul2 direnç genlerinin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan 100 *S. maltophilia* izolatının PFGE analizine göre, izolatların 76'sı sporadik iken, 24'ü klonal olarak ilişkili (benzerlik $\geq 90\%$) bulunmuştur. Klonal olarak ilişkili izolatlar, her biri 2-7 adet izolat içeren 7 farklı klonda toplanmıştır. Toplam 9 *S. maltophilia* izolatı SXT'e dirençli bulunmuştur. Bu izolatların hepsi intI1 ve sulgen bölgeleri için PZR pozitif bulunmuştur. Hiçbir izolatda intI2, intI3 ve sul2 genine rastlanmamıştır. SXT'e duyarlı bütün izolatlar test edilen genler için PZR negatif bulunmuştur. PFGE profilleri dikkate alınarak yapılan değerlendirmede *S. maltophilia* izolatları arasında intI1 ve sul1 taşıma sıklığı %6 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamıza dahil ettiğimiz *S. maltophilia* izolatları PFGE sonuçlarına göre, yurt içi ve yurt dışı araştırmalara benzer şekilde yüksek oranda genetik çeşitlilik göstermiştir. SXT'e dirençli ve intI1 ve sul1 genleri bakımından pozitif olan 9 izolattan 5 tanesinin aynı klonda yer alması, direnç yayılımının önlenmesi açısından enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekliliğinin altını çizmektedir. %6 olarak kaydedilen SXT direnci dikkate alındığında hastanemizde, *S. maltophilia* enfeksiyonlarında ampirik tedavide SXT kullanımının uygun bir seçenek olmaya devam ettiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: PFGE, intI, sul, *S. maltophilia*

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA AMPİRİK TEDAVİDE NEREDEYİZ? ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

P.Çiragil¹ , O. Karatuna² , M. Telli³ , D. Öğünç⁴ , A.E. Karakoç⁵ , F. Cömert⁶ , F. Kibar⁷ , Ş. Aydemir⁸ , E. Berk⁹ , B. Sancak¹⁰ , B. Akgün Karapınar¹¹ , M. Aral¹² , G. Bayramoğlu¹³ , A. İlki¹⁴ , N. Delialioğlu¹⁵ , A.E. Topkaya¹⁶ , H. Demirbakan¹⁷ , N. Yılmaz¹⁸ , Z. Gülay¹⁹

¹| Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD, Adana

²| Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

³| Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Aydın

⁴| Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Antalya

⁵| Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara

⁶| Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Zonguldak

⁷| Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Adana

⁸| Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

⁹| Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kayseri

¹⁰| Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

¹¹| İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

¹²| KSÜ, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kahramanmaraş

¹³| KTÜ, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon

¹⁴| Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

¹⁵| Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Mersin

¹⁶| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tekirdağ

¹⁷| Şehitkamil Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gaziantep

¹⁸| Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir

¹⁹| Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

Amaç: İdrar yolu enfeksiyonları, (İYE) tüm yaş gruplarında sıklıkla rastlanan toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünyada toplum kaynaklı İYE'ları yıllık 1.6 milyar dolar gibi oldukça ciddi bir mali yük getirmesinin yanında, uygunsuz ve yoğun antibiyotik kullanımı sonucu bakteriyel direnç de neden olmakta ve klinisyenler için ampirik antibiyotik seçimlerinde sorun yaratmaktadır. Bu çalışma, bölgesel ve merkezler arası değişkenlik gösteren direnç nedeniyle, 18 farklı merkezin İYE'larından izole edilen *E.coli* ve enterokok kökenlerinde antibiyotik duyarlılıklarını irdeleyerek ampirik tedaviye yön verebilmek amacıyla planlanmıştır.

Yöntem: Onsekiz merkezin katılımı ile Haziran-Aralık 2016 tarihleri arasında, merkezlerden her ay düzenli olarak gönderilen veriler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan merkezlerden gönderilen toplam 2415 *E.coli* kökeninin %53.8'i polikliniklerden, %40.5'i servislerden ve %5.7'si yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) izole edilmiştir. Enterokok kökenlerinin dağılımları ise (n:1919) %48.7, %40.2 ve %11 olarak sıralanmaktadır. Bölgelere göre değişkenlik göstermekle beraber, *E.coli* kökenlerinin %37.4'ünde GSBL pozitifliği saptanırken, karbapenem direnci %1.6 oranındadır. GSBL pozitifliği Akdeniz bölgesinde %50.5 iken, karbapenem direnci en yüksek Güneydoğu Anadolu Bölgesinde (%4.5) gözlenmektedir. Ampirik tedavi seçenekleri arasında bulunan fosfamisinin GSBL pozitif kökenlerde dahi duyarlılığının %96 gibi yüksek bir oranda bulunması ampirik tedavi açısından önemlidir. YBÜ'lerinden izole edilen kökenlerde GSBL pozitifliği %47.3 oranı ile servis ve poliklinik kökenlerinden daha yüksektir. Akdeniz bölgesinde en yüksek olmak üzere (%9), vankomisine dirençli enterokok (VRE) oranı %4.8 olarak gözlenmektedir. VRE izolatlarının tür dağılımları incelendiğinde; *Enterococcus faecium* %84.6, *Enterococcus faecalis* %13.2, *Enterococcus spp.* %2.2 oranlarında bulunmuştur. Ampirik tedavide kullanılan nitrofurantoin duyarlılığı %80.4 iken, duyarlılığı %22.3 olan trimetoprim sülfametoksazol en az etkin antibiyotiktir. İzole edilen kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç: Veriler, ülkemizin farklı merkezlerinde antibiyotik dirençlerinin çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Merkezlerin, İYE'larında ampirik tedavide kullanılan antibiyotik dirençlerinin bilinmesi, hızla gelişen antibiyotik direncinin önlenmesi ve ulusal verilerin oluşumuna katkıda bulunmakla birlikte, ampirik tedaviyi yönlendirmede klinisyenlere yol göstermesi açısından da önemlidir.

Tablo 1. *E.coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Tüm Kökenler	GSBL (+)**	GSBL(-)***
Ampisilin	%28		
Amoksisilin/klavulonat	%49.7		
Sefuroksim	%54.1		
Sefotaksim	%65.4		
Seftazidim	%64.3		
Ertapenem	%97.9		
Norfloksasin*	%60.5	%37.4	%72.1
Trimetoprim/sülfametoksazol*	%50.8	%31.7	%61.7
Nitrofurantoin*	%91.5	%87.9	%93.5
Gentamisin	%77.7		
Amikasin	%95.1		
Fosfomisin*	%97	%96	%97.6

*Oral kullanılabilen ampirik antibiyotikler

**GSBL üreten kökenler

***GSBL üretimi olmayan kökenler

Tablo 2. Enterokok kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Tüm Kökenler	VRE (+)**	VRE(-)***
Ampisilin	%67.9		
Norfloksasin*	%52.2	%11.4	%53.6
Nitrofurantoin*	%80.4	%17	%82.7
Trimetoprim/sülfametoksazol*	%22.3	%25.6	%22.4

*Oral kullanılabilen ampirik antibiyotikler

**VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar

***Vankomisin duyarlı enterokoklar

ÜLKEMİZDE DEĞİŞİK MERKEZLERDEN İZOLE EDİLMİŞ *ENTEROBACTERIACEAE* ÜYELERİNDE PLAZMİD ARACILI KOLİSTİN DİRENÇ MEKANİZMASININ (MCR-1) ARAŞTIRILMASI

Ayşe Nur Sarı^{1,2}, Serap Süzük³, Onur Karatuna⁴, Dilara Öğünç⁵, Ayşe Esra Karakoç⁶, Zeynep Çizmeci⁷, Hikmet Eda Alışan⁸, Füsün Cömert⁹, Mustafa Zahir Bakıcı¹⁰, Nezahat Akpolat¹¹, Fatma Feriha Çilli¹², Yasemin Zer¹³, Abdullah Kılıç¹⁴, Aysel Karataş¹⁵, Bahar Akgün Karapınar¹⁶, Gülçin Bayramoğlu¹⁷, Melda Özdamar¹⁸, Fatma Kalem¹⁹, Nuran Delialioğlu²⁰, Elif Aktaş²¹, Nisel Yılmaz²², Şaban Gürçan²³, Zeynep Gülay¹

¹ | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

² | SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD,

³ | Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

⁴ | Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

⁵ | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

⁶ | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁷ | Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁸ | Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

⁹ | Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹⁰ | Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹¹ | Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹² | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹³ | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹⁴ | Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹⁵ | İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

¹⁶ | İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹⁷ | Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

¹⁸ | Kocaeli Anadolu Sağlık Merkezi

¹⁹ | Konya Numune Hastanesi

²⁰ | Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

²¹ | Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²² | Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²³ | Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Amaç: Çalışmamızın amacı, ülkemizdeki çeşitli merkezlerden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde, mcr-1 geninin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya 22 merkezden toplam 324 *Enterobacteriaceae* izolatu dahil edilmiştir. Bu isolatlardan 171' i Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nden izole edilmiş olup 153 izolat diğer merkezlerden toplanmıştır. Şehirlere göre izolat sayılarının dağılımı şöyledir; Adana (n=5), Ankara (n=23), Antalya (n=7), Diyarbakır (n=6), Edirne (n=10), Gaziantep (n=8), İstanbul (n=49), İzmir (n=181), Kocaeli (n=4), Konya (n=9), Mersin (n=8), Sivas (n=2), Trabzon (n=10) ve Zonguldak (n=2). Tüm isolatların 210' u *Klebsiella pneumoniae* (%64,8), 75' i *Salmonella spp.* (%23,2), 31' i *Escherichia coli* (%9,6), 3' ü *Enterobacter cloacae* (%0,9), 2' si *Klebsiella oxytoca* (%0,6), 2' si *Proteus mirabilis* (%0,6) ve 1' i *Enterobacter aerogenes* tir (%0,3). Çalışmaya alınan isolatların 176' sına (% 54,32) ait kolistin MİK değeri biliniyor olup bu isolatların tümü EUCAST kriterlerine göre dirençlidir. Çalışmaya dahil edilen tüm isolatlarda mcr-1 gen bölgesi Liu ve ark. önerdiği özgül CLR5-F ve CLR5-F öncülleri ile polimeraz zincir tepkimesi (PZT) yöntemiyle araştırılmıştır.

Bulgular: Yapılan tüm PZT' lere ait agaroz jel elektroforezi görüntülerinde pozitif kontrol izolatında 309 bp beklenen bant büyüklüğü elde edilmiş olup, çalışma isolatlarının hiçbirinde mcr-1 gen bölgesi saptanmamıştır.

Sonuç: Çok merkezli çalışma sonuçlarımız, mcr-1 geninin henüz ülkemizde yayılmadığına işaret etmektedir. Ancak, *Enterobacteriaceae* üyelerinin, yayılma ve büyük çaplı salgınlar oluşturabilme potansiyeline sahip mcr-1 kolistin direnç geninin varlığı açısından izlemi önem taşımaktadır.

➤ EUCAST STANDARTLARININ
UYGULANMASI İLE İLGİLİ SONUÇLAR

ÇEŞİTLİ ENFEKSİYONLARDA PATOJEN ROLÜ YENİDEN ÖNEM KAZANAN *CORYNEBACTERIUM* TÜRÜ BAKTERİLERDE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK

Cem Çelik¹ , Seyit Ali Büyüktuna² , Uğur Tutar³ , Mustafa Gökhan Gözel² , Elif Bilge Uysal¹ , Mustafa Zahir Bakıcı¹

¹| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

²| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

³| Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, SİVAS

Amaç: Klinik örneklerden *Corynebacterium* türü bakteri izole edildiğinde klinik önemine karar vermek güç olabilmektedir. *Corynebacterium diptheriae* dışındaki diğer coryneform bakterilerin patojenik özellikleri uzun süre göz ardı edilmiştir. CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) *Corynebacterium* izolatları için disk difüzyon klinik sınır değerleri belirlememiştir. Rutin laboratuvarlarda kullanılan sistemlerin de *Corynebacterium*'lar için rutin olarak bir MİK çalışması içermemesi nedeniyle birçok laboratuvar rutin bir duyarlılık çalışması yapılmamaktadır. Ancak 2014 yılında EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), *Corynebacterium* izolatları için disk difüzyon yöntemi için klinik sınır değerleri bildirmiştir. Bu bilgiden sonra laboratuvarlarda bu yönteme dayalı olarak antimikrobiyal duyarlılık çalışmaları yoğunlaşmıştır. Bizde çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Corynebacterium* türü bakteriler için antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını belirlemeye çalıştık.

Yöntem: Çalışmamızda Cumhuriyet Üniversitesi tıp fakültesi hastanesi kliniklerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 68 *Corynebacterium* türü bakterinin duyarlılık çalışmaları incelenmiştir. İzole edilen bakteriler Mueller hinton fastidious agar'da (5% at kanı ve 20 mg/l β- NAD) EUCAST önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda dört idrar, dokuz kan, 34 yara yeri, dört kateter, 16 balgam ve bir plevra sıvısı örneğinden izole edilen 68 izolatın tamamı vankomisin ve linezolid'e karşı duyarlı olarak bulunmuştur. *Corynebacterium* türlerine göre oluşan antibiyotik duyarlılıkları tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç: Daha önceki yıllarda enfeksiyon etkeni olarak yeterince değerlendirilmeyen ve antibiyotik duyarlılıkları rutin olarak çalışılmayan *Corynebacterium* türlerinin günümüzde artık önemli enfeksiyon etkenleri olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere oldukça yüksek direnç oranlarına sahip olabilen bu bakterilerin özellikle enfeksiyonlarla ilişkili olduğu düşünüldüğünde tür tanımlamaları ile birlikte antimikrobiyal duyarlılık testlerinin yapılmasının önemli olacağını düşünüyoruz.

Tablo1.EUCAST sınır değerlerine göre değerlendirilen *Corynebacterium* türlerinde antibiyotiklere duyarlılık (n / %)

Bakteriler	VAN (5µg)	LIN (10µg)	CIP (5µg)	MOX (5µg)	PEN (1U)	RIF (5µg)	TET (30 µg)	CLIN (2 µg)
<i>Corynebacterium striatum</i> n=38	38/100	38/100	2/5.3	1/2.6	0/0	4/10.5	5/13.2	4/10.5
<i>Corynebacterium amyloctum</i> n=7	7/100	7/100	1/14.3	0/0	0/0	2/28.6	2/28.6	0/0
<i>Corynebacterium minitissimum</i> n=4	4/100	4/100	0/0	1/25	0/0	0/0	1/25	1/25
<i>Corynebacterium jeikeum</i> n=5	5/100	5/100	1/20	1/20	0/0	1/20	1/20	0/0
<i>Corynebacterium afermentans</i> n=6	6/100	6/100	1/16.7	0/0	0/0	0/0	2/33.3	1/16.7
<i>Corynebacterium propinquum</i> n=6	6/100	6/100	0/0	1/16.7	0/0	1/16.7	1/16.7	1/16.7
<i>Corynebacterium urealyticum</i> n=2	2/100	2/100	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Toplam n=68	68/100	68/100	5/7.4	4/5.9	0/0	8/11.8	12/17.6	7/10.3

Van:Vankomisin, CIP:Siprofloksasin, MOX:Moksifloksasin, PEN:Penisilin, RIF:Rifampisin, TET:Tetrasiklin, CLIN:Klindamisin

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium*, antimikrobiyal duyarlılık, EUCAST

KOAGÜLAZ NEGATİF STAFİLOKOKLARDA EUCAST'A GEÇİŞLE ARTAN TEİKOPLANIN DİRENCİ

Elif Aktaş Sepetci¹ , Nurcan Saygılı¹ , Zuhal Çekin¹ , Mehmet Emin Bulut¹

¹| ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

Amaç: Bu çalışmada, EUCAST'a geçiş süreciyle birlikte laboratuvarımızda kullanılan otomatize sistemle koagülaz negatif stafilocoklarda (KNS) teikoplanin direnç oranlarında gözlenen artış üzerine, otomatize sistem ve agar gradient test sonuçlarının EUCAST ve CLSI kriterlerine göre karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Laboratuvarımıza 15 Ocak-12 Şubat tarihleri arasında gönderilen kan, kateter ve periton kültürlerinde KNS üreyen 71 örnek çalışmaya alındı. Aynı hastaya ait eş zamanlı kan kültürlerinde benzer duyarlılık profili gösteren izolatlardan yalnız biri değerlendirildi. Tür düzeyinde identifikasyon MALDI-TOF-MS'le (Bruker Daltonics, Almanya) yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle yapıldı. Teikoplanin direnci saptananlarda agar gradient yöntemi (M.I.C. Evaluators, OXOID, UK) ile minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) tespit edildi. Duyarlı, orta duyarlı, dirençli kategorileri EUCAST ve CLSI kriterlerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu süreçte 69 hastadan gelen 71 örnekte (62 kan, altı periton, üç kateter) üreyen KNS'lerin 17'si otomatize sistem ile teikoplanin dirençli bulundu. Bu 17 izolat için tür düzeyinde dağılım, otomatize sistem ve agar gradient testlerine göre MİK değerleri, EUCAST ve CLSI'ye göre duyarlılık kategorileri tabloda gösterilmiştir.

İki hastanın farklı kollarından alınan kan kültürlerinde üreyen ikişer izolatı, otomatize sistem tarafından dirençli ve duyarlı olarak farklı duyarlılık kategorisinde belirlenirken, agar gradient test sonucuna göre izolatların hepsinin duyarlı olduğu görüldü.

Phoenix otomatize sistemin EUCAST kriterlerine göre hazırlanmış kiti ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi, agar gradient yöntemi ile EUCAST kriterlerine göre teikoplanin duyarlı saptanan 15 izolat için dirençli raporu vermiştir.

Agar gradient yöntemiyle; EUCAST kriterlerine göre 17 izolatın ikisi teikoplanin dirençli bulunurken, CLSI kriterlerine göre bütün izolatlar duyarlı saptanmıştır.

Tablo: Phoenix otomatize sistem ile teikoplanin direnci saptanan 17 izolatın tür düzeyinde dağılımı, otomatize sistem ve agar gradient testlerine göre MİK değerleri, EUCAST ve CLSI'a göre duyarlılık kategorileri

İZOLAT	BAKTERİ	MİK		DUYARLILIK KATEGORİSİ	
		PHOENİX	AGAR GRADİENT	EUCAST	CLSI
1	<i>S. epidermidis</i>	>4	2	S	S
2	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
3	<i>S. epidermidis</i>	>4	2	S	S
4	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
5	<i>S. epidermidis</i>	>4	8	R	S
6	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
7	<i>S. epidermidis</i>	>4	0.5	S	S
8	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
9	<i>S. epidermidis</i>	>4	2	S	S
10	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
11	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
12	<i>S. epidermidis</i>	>4	8	R	S
13	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
14	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
15	<i>S. epidermidis</i>	>4	4	S	S
16	<i>S. epidermidis</i>	>4	2	S	S
17	<i>S. haemolyticus</i>	>4	4	S	S

➤ HASTANE KÖKENLİ BAKTERİLERDE
DİRENÇ

KAN KÜLTÜR ŞİŞELERİNDE MALDI SENSİTYPER KİT İLE ETKENLERİN TANIMLANMASI VE BD PHOENİX OTOMATİZE SİSTEM İLE UYUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Cem Çelik¹ , Seyit Ali Büyüktuna² , Uğur Tutar³ , Mustafa Gökhan Gözel² , Elif Bilge Uysal¹ , Mustafa Zahir Bakıcı¹

¹| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

²| Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SİVAS

³| Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, SİVAS

Amaç: Primer veya sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) tanısında ve tedavi yönetiminde kan kültürleri önemli bir yer tutmaktadır. Hastanede yatan hastalarda KDE’da çeşitli etkenlerin olması (gram pozitif koklar ve basiller, gram negatif basiller ve non-fermentatif bakteriler vb.) ve bu etkenlerin çoğunda saptanan yüksek direnç oranları uygun antimikrobiyal tedavi seçimini güçleştirmektedir. Hızlı tanısını sağlayan yöntemler antimikrobiyal duyarlılık sonuçları vermeseler bile daha erken uygun tedaviye geçişe katkı sunmaktadırlar. Bu çalışmada kültür şişesinden üreme sinyali alındıktan 30 dakika gibi kısa sürede etkeni tanımlayabilen MALDI Sensityper Kit’in duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: BACTEC kan kültür şişelerinden BACTEC 9120 (BD Diagnos-tic Instrument Systems, Sparks, MD USA) sisteminde pozitif üreme sinyali veren örnekler çalışmaya alındı. Önce MALDI Sensityper Kit (Bruker Daltonik, Bremen, Germany) kullanarak direkt mikroorganizma tanımlanması, daha sonra da BD Phoenix (BD Diagnos-tic Instrument Systems, Sparks, MD USA) kitleri (PMIC ID/ 70 ve NMIC/ID-82) kullanılarak BD Phoenix 100 (BD Diagnos-tic Instrument Systems, Sparks, MD USA) cihazında mikroorganizma tanımlaması yapıldı. Her iki yöntem ile yapılan etken tanımlanmasının uyumu karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 62 üreme sinyali veren kan kültür şişesi incelenmiştir. Bu şişelerden 50 tanesinde (%80.6) MALDI Sensityper Kit direk inceleme ile sonuç elde edilmiş, tanımlama yapılan tüm suşların BD Phoenix sistemi ile uyumlu olduğu görülmüştür. MALDI Sensityper Kit ile tanımlama yapılamayan örneklerin, kan kültür şişelerinin farklı içeriklerinden ve çalışma sırasında oluşturulan pellet’in yeterli olup olmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Sonuç: MALDI Sensityper Kit % 80.6 duyarlılık ile etkenlerin tanımlayabilmektedir. Antimikrobiyal duyarlılık sonucu vermese de etken tanımlaması *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi suşlardaki intrinsek direnci göz önünde bulundurarak veya *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumonia* gibi suşlarda lokal hastaneye ait kazanılmış direnç oranlarını göz önünde bulundurarak yapılacak antimikrobiyal tedavi seçimine katkıda bulunacaktır.

Tablo 1. Kan kültür şişelerinde MALDI Sensityper Kit ve BD Phoenix yöntemleri ile etken tanımlanması ve iki yöntemin uyumunun karşılaştırılması

Bakteri adı	MALDI Sensityper Kit ile tanımlanan suş sayısı / BD Phoenix ile tanımlanan suş sayısı	Uyum%
<i>Enterobacteriaceae</i>		
<i>E.coli</i>	7/9	78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/2	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0/1	0
<i>Salmonella species</i>	1/1	100
Gram negatif non fermentatif basiller		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/2	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2/2	100
Diğer		
<i>Brucella species</i>	1/1	100
Gram negatif toplam	14/18	78
Gram pozitif koklar		
<i>Staphylococcus aureus</i>	13/15	87
<i>Staphylococcus hominis</i>	4/4	100
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3/4	75
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6/8	75
<i>Staphylococcus caprae</i>	2/2	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	5/5	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0/2	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/1	100
Toplam		
Gram pozitif basiller		
<i>Corynebacterium striatum</i>	2/2	100
<i>Corynebacterium afermentans</i>	0/1	0
Gram pozitif toplam	36/44	82

Anahtar kelimeler: MALDI Sensityper Kit , BD Phoenix 100, kan dolaşımı enfeksiyonları

KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) VE KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Aynur Eren Topkaya¹ , Mine Aydın Kurç¹ , Özge Tombak² , Reyhan Mutlu¹ , Hayati Güneş¹

¹| Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

²| Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Tekirdağ

Amaç: GSBL üreten enterik çomakların neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında mortalite ve morbidite yüksektir. *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarında GSBL üretme oranları tüm dünyada giderek artış göstermektedir. GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler tercih edilmektedir. Ancak karbapenemlerin ampirik tedavilerde yaygın olarak kullanılması, karbapenemaz üreten izolatların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Çalışmamızda; kan kültürlerinde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL ve karbapenemaz varlığı araştırılmıştır.

Yöntem: 01.01.2013-10.12.2015 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen kan örnekleri, BACTEC 9050 (BD, ABD) kan kültür sistemi ile değerlendirilmiştir. Kan kültürlerinde üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler ve yarı otomatize tanımlama sistemi ile tanımlanmıştır. Çalışmaya alınan 47 *E.coli* ve beş *K. pneumoniae* izolatının antibiyotik duyarlılıkları CLSI 2015, M100-S25 önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile GSBL varlığı kombine disk yöntemi ile sefotaksim (30 µg), sefotaksim/klavulanik asit diskleri kullanılarak saptanmıştır. Karbapenem zon çapları; imipenem <23 mm, meropenem <23 mm ve ertapenem <22 mm olarak ölçülen izolatlarda, MASTDISCS ID diskleri kullanılarak karbapenemaz aktivitesi doğrulanmıştır. Standart suş olarak; *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *E. coli* OXA 48 ve *K. pneumoniae* OXA 48 kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 47 *E.coli* izolatının 26'sında ve beş *K. pneumoniae* izolatının ikisinde GSBL pozitifliği saptanmıştır. Disk difüzyon yöntemi ile imipenem, meropenem veya ertapeneme dirençli olarak değerlendirilen yedi izolatın üçünde metallo-beta- laktamaz (MBL) pozitifliği tespit edilmiştir. Bir *E. coli* izolatında ise GSBL ve MBL pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, son üç yıl içinde kan kültürlerinde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitifliği oldukça yüksektir (28/52). GSBL pozitif izolatlarda karbapenemler tedavi seçeneği olma özelliğini sürdürmektedir. Karbapenemaz aktivitesinin takip edilmesi ve tedavinin doğru yönlendirilmesi, hem bu enfeksiyonlara yakalanan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak hem de hastane enfeksiyonlarının kontrolüne katkı sağlamak açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, *E. coli*, *K. pneumoniae*, GSBL, Karbapenemaz

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ HIZI, ETKEN MİKROORGANİZMALARIN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

İlknur Erdem¹ , Cüneyt Turan¹ , Rıttan Kara Ali¹ , Hayati Güneş¹ , Hatice Sarıkaya¹ , Şenay Elbasan¹ ,
Mustafa Günkaya¹ , Reyhan Mutlu¹ , Cavidan Arar¹ , Aynur Eren Topkaya¹

¹| Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ

Amaç: Ventilator ilişkili pnömoni (VİP), invaziv mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda gelişen ve yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, mortalite hızı yüksek bir hastane enfeksiyonudur. Bu bildiride hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde VİP gelişen hastaların örneklerinden izole edilen etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık profili belirlenerek, ampirik antibiyotik tedavi seçimine katkıda bulunabilecek yerel verilerin oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu bildiride 1 Ocak 2013-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen 442 hasta değerlendirildi. Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından hastaya ve laboratuvar verilerine dayalı aktif süveyans ile izlenmekte olan hastalarda VİP tanısı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre konuldu. VİP atak hızı= VİP/Ventilatör günü x 1000, Ventilator Kullanım Oranı =Ventilatör günü/ Hasta günü ve VIP oranı = VIP/Toplam yatan hasta sayısı formülleri ile hesaplandı.

Bulgular: 1 Ocak 2013-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'nde yatırılarak takip ve tedavi edilen 442 hastanın 26'sında 33 VİP atağı gelişti. Beş hastada 2 atak, 1 hastada da 3 atak tespit edildi. VİP atak hızı 17.6 atak/1000 (33/1874) ventilatör günü olarak hesaplandı. VİP gelişen hastaların 7 (% 26.9)'si kadın, 19 (% 73.1)'u erkek olup yaş ortalaması 64.8 (yaşları 26 ile 90 arasında değişen) idi . Bu ataklardan 10 (% 30.3)'u erken başlangıçlı VİP, 23 (% 69.7)'ü geç başlangıçlı VİP olarak tanımlandı. Hastalardan derin trakeal aspirat yöntemi ile alınan örneklerinden en sık izole edilen etkenler 13 (% 39.4) atakta *Pseudomonas aeruginosa*, 7 (% 21.) atakta *Acinetobacter baumannii* ve 6 (% 18.2) atakta *Esherichia coli* idi. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları kolistin'e % 100, amikasin'e % 85, seftazidim ve siprofloksasin'e %69, piperasilin tazobaktam'a % 46, meropenem'e % 31 ; *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları kolistin'e % 100, tigesiklin'e % 71 ve amikasin'e % 57 idi. *Esherichia coli* suşlarından ikisi (% 33) Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz pozitifdi.

Sonuç: Enfeksiyon kontrol önlemlerinin oluşturulması ve etkin tedavi protokollerinin belirlenebilmesi için, her merkezin kendi hastane enfeksiyon hızını ve etken mikroorganizma dağılımını bilmesi gereklidir. Hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği YBÜ'nde geç dönem VİP gelişiminin sık olduğu, başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere nonfermentatif Gram negatif bakterilerin en sık saptanan etkenler olduğu ve ampirik antibiyotik tedavisinde karbapenem kullanımında çok dikkatli olunması gerektiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ventilator ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesi, antibiyotik duyarlılık.

KLİNİK *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA MAKROLİD- LİNKOZAMİD- STREPTOGRAMİN B DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ümran Soyoğul Güler¹ , Esra Dalkılıç¹ , Pervin Rayaman¹ , Rıza Adaleti² , Erkan Rayaman¹

¹| Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²| Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, *Staphylococcus aureus* suşlarında gelişen makrolid, linkozamid, streptomisin B (MLSB) direncinin ülkemizde hangi fenotipte olduğunu göstermek amacı ile çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 59 *S.aureus* suşunda MLSB direncinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *S.aureus* suşları MALDI-TOF MS ve konvansiyonel yöntemler ile tanımlanarak çalışmaya alınmıştır. MLSB direnç tanımlanmasında Mueller Hinton Broth besiyerinde, eritromisin (15 µg) ve klindamisin (2 µg) disklerinin kullanıldığı D-zon testi uygulanmıştır. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır. Klindamisin diskinin üreme zonunun, eritromisin diskinin kenarında düzleşme oluşması (D-zon oluşması) indüklenbilir klindamisin direnci (iMLSB) olarak; klindamisin ve eritromisin disklerinin çevresinde inhibisyon zonu oluşmaması yapısal MLSB direnci (konstitüf, cMLSB) olarak; eritromisin diski çevresinde inhibisyon zonu oluşmazken klindamisin diski çevresinde D zon olmadan inhibisyon zonu oluşması efluks tipi MLSB direnci olarak; eritromisin ve klindamisin diski çevresinde inhibisyon zonu oluşup eritromisin diski çevresinde oluşan zon içinde küçük koloni üremelerinin görülmesi ise heterojen MLSB (hMLSB) direnci olarak değerlendirilmiştir. hMLSB direncini doğrulamak için inhibisyon zonu içinde üreyen kolonilerle D zon-testi tekrar uygulanmıştır.

Bulgular: Eritromisin ve klindamisine duyarlı MRSA suşları %54,8, MSSA suşları %94,1 oranında bulunmuştur. MRSA suşları içinde iMLSB direnci %33,3, cMLSB direnci %4,8, efluks tipi MLSB direnci %7,1 oranında saptanırken, MSSA suşlarında %5,9 oranında sadece iMLSB direnci bulunmuştur. MRSA suşlarında hMLSB direnci %11,9 oranında saptanmış ancak tekrar D zon-testi ile bu direncin iMLSB direnci olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda en sık saptanan direnç fenotipinin iMLSB direnci olduğu görülmüştür. Makrolidlerin veya klindamisin kullanılması durumunda tedavide başarısızlığa neden olabileceğinden, makrolid antibiyotiklerin inhibisyon zonu içinde üreyen *S.aureus* kolonilerinin hMLSB direnci yönünden de araştırılmasının *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisine olumlu sonuçlar getirebileceği kanısına varılmıştır.

Kaynakça: 1-HOŞBUL T, BOZDOĞAN B, HAZNEDAROĞLU T, ÖZYURT M. METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İZOLATLARINDA HETEROJEN MAKROLİD DİRENCİ: DİRENÇ MEKANİZMASININ VE KLONALİTENİN ARAŞTIRILMASI. MİKROBİYOL BUL 2013; 47(2): 211-222. 2-AYDENİZ OZANSOY F, CEVAHİR N, KALELİ İ. KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARINDA MAKROLİD, LİNKOZAMİD VE STREPTOGRAMİN B DİRENCİNİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI. MİKROBİYOL BUL 2015; 49(1): 1-14.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, MLSB direnci

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI

Şükran Önder¹, Gülçin Bayramoğlu¹, Erhan Kongur¹, İlknur Tosun¹, Faruk Aydın¹

¹| Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon

Amaç: Son yıllarda tüm dünyada nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyon etkenleri içinde *Staphylococcus aureus* başta gelmektedir (1). *S. aureus* kökenlerinde görülen birçok antibakteriyel ajana karşı direnç tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Eylül 2013 ile Eylül 2015 tarihleri arasında gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* kökenlerinin antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Her hastadan ilk izolat çalışmaya dahil edildi. İzolatlar konvansiyonel yöntemlere ilaveten MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile tür düzeyinde tanımlandı. İzolatların antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile yapıldı ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'m önerilerine göre değerlendirildi (2).

Bulgular: Çalışmaya alınan 831 *S. aureus* izolatının % 40,6'sı poliklinik hastalarının, %59,4'ü servis hastalarının klinik örneklerinden izole edildi. *S. aureus* en sık yara (%23.6), kan (%16.2) ve idrar (%16.0) örneklerinde saptandı. İzolatların antibiyotiklere direnç oranları tabloda verildi.

Tablo. *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik ¹	R (Dirençli) ¹	Sayı	Yüzde
Eritromisin ²	138	698	19,8
Klindamisin ²	121	698	17,3
Linezolid	0	831	0
Oksasilin	308	831	37,1
Penisilin	819	831	98,6
Rifampisin	90	831	10,8
Teikoplanin	0	831	0
Tetrasiklin	229	831	27,6
Trimetoprim-sulfametoksazol	19	831	2,3
Vankomisin	0	831	0

1. Orta dirençli izolatlar dirençli kabul edilmiştir.

2. İdrar izolatlarında çalışılmamıştır.

Sonuç: *S. aureus* kökenlerinin hepsinin linezolid, vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu ancak metisilin direncinin oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Trimetoprim- sulfametoksazole karşı direnç oranlarının düşük bulunması, özellikle komplike olmayan cilt ve yumuşak doku, idrar yolu ve toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir. *S. aureus* izolatlarında antibiyotiklere direnç oranlarının bilinmesi tedavide ve antibiyotik direncinin önlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Kaynakça:

- 1.SANCAK, B. (2011). *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ. MİKROBİYOL BUL, 45(3), 565-576.
- 2.CLİNİCAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTİMİCROBİAL SUSCEPTİBİLİTY TESTİNG; TWENTY-SECOND INFORMATIONAL SUPPLEMENT. M100-S22. WAYNE, PA, USA: CLİNİCAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE; 2013.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, antibiyotik duyarlılığı

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA OXA-48 VE NDM VARLIĞININ SAPTANMASINDA FENOTİPİK VE GENOTİPİK YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI- ÖN ÇALIŞMA

Yamaç Tekintaş¹ , Fatma Feriha Çilli² , Bayrı Eraç¹ , Melike Yaşar² , Şöhret Aydemir² , Mine Hoşgör-Limoncu¹

¹| Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²| Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: *Klebsiella pneumoniae* ülkemizde ve dünyada çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerdir. Özellikle nozokomiyal *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler son seçenek olarak öne çıkmaktadır. Günümüzde *Klebsiella* kökenlerindeki karbapenem direncinde OXA ve Metallo Beta Laktamaz (MBL) grubu enzimler saptanmaktadır. Bu ön çalışmanın amacı karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kökenlerinde dirençten sorumlu olacağı düşünülen OXA-48 ve NDM varlığının saptanmasında fenotipik ve genotipik yöntemlerin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Ege Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen toplam 22 *K. pneumoniae* kökeninde karbapenem direnci ve mekanizması araştırıldı. Kökenlerin tür düzeyinde tanımlanması VITEK MS, antibiyotik duyarlılık testleri ise VITEK 2 Compact® otomatize sistemi kullanılarak yapıldı. Dirençli kökenlerde gradient test yöntemiyle EUCAST önerileri doğrultusunda Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri belirlendi. Karbapenem dirençli kökenlerde fenotipik olarak enzim tiplendirilmesi MASTDISCS™ ID carbapenemase (*Enterobacteriaceae*) detection disc set ile yapıldı. Bu izolatlarda OXA-48 ve NDM genlerinin varlığı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı. Fenotipik ve genotipik yöntemlerden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: VITEK 2 Compact® ve gradient test sonuçlarına göre 22 *K. pneumoniae* izolatu karbapenem dirençli olarak saptandı. Fenotipik yöntem, kökenlerin dokuzunda MBL'nin yanı sıra şüpheli OXA-48 varlığına işaret etti. Fenotipik yöntemle uyumlu olarak, bu dokuz kökenin PZR sonuçlarının tamamında NDM geni bulunurken, kökenlerin sadece yedisinde OXA-48 varlığı da saptandı. Fenotipik yöntemle sadece OXA-48 varlığı belirlenen 13 kökende bu sonuç PZR ile de doğrulandı.

Sonuç: Hastanemizden karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kökenlerinde MBL ve OXA-48 saptanmaktadır. Kullanılan fenotipik test, sadece OXA 48 veya sadece NDM içeren kökenlerin saptanmasında genotipik testler ile tam olarak uyum gösterirken, hem OXA-48 hem NDM gibi iki farklı Beta Laktamaz genini bir arada bulunduran kökenlerde genotipik testlerle desteklenmesine ihtiyaç duymaktadır. Daha sağlıklı bir sonuca ulaşmak için köken sayısının artırılması ve dizi analizi yöntemiyle doğrulamaya gidilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamız prospektif olarak izole edilecek kökenleri kapsayacak şekilde genişletilecektir.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, Karbapenem direnci, Metallo Beta Laktamaz

NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLEN KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hayati Güneş¹ , Reyhan Mutlu¹ , Özge Tombak¹ , Aynur Eren Topkaya¹

¹| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

Amaç: Hastanemizde çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinin 3 yıllık (2013-2015) verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli kliniklerden sepsis şüphesiyle laboratuvarımıza 1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasında gönderilen kan kültürlerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Sepsis şüpheli hastalardan alınan kan örnekleri BACTEC (BD, USA) kan kültür şişelerine hasta başında ekilerek laboratuvarımıza gönderilmiştir. Bir seferde gönderilen kültürlerin tamamı bir set olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar set sayısı üzerinden değerlendirilmiştir. Laboratuvarımıza gönderilen kan kültür şişeleri BACTEC 9050 (BD, USA) cihazında 7 günlük inkübasyona alınmış, bu süre sonunda pozitif sinyal saptanmayanlar negatif olarak değerlendirilmiştir. Pozitif sinyal verenler ise cihazdan çıkarılıp kanlı/EMB ve çikolata besiyerlerine ekilmiş ve 18-24 saatlik inkübasyondan sonra konservatif ve/veya yarı otomatik (Crystal, BD, USA) yöntemlerle identifikasyonu yapıldıktan sonra CLSI önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılık paternleri belirlenmiştir. Üreyen bakterilerden hastanın kliniğiyle uyumlu olmayanlar ile tek şişede –aynı anda başka kültür örneğinde üremeyen-koagülaz negatif stafilokok (KNS) görülenler kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 3 yıllık sürede laboratuvarımıza toplam 1675 kan kültür seti gönderilmiştir. Bunlardan 181 adet bakteri üretilmiş, 95'i (%5,7) kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Üreyen bakteriler ve sayısı 10'dan fazla olan bakterilerin antibiyotik direnç oranları tabloda sunulmuştur.

Sonuç: Hastanemizin gerek yatak sayısının azlığı, gerek acil servisinin olmaması ve yoğun bakım yatak sayısının az olmasından dolayı kan kültür istemlerinin azlığı dikkati çekmiştir. Aynı zamanda kontaminasyon oranlarımızın olması gereken maksimum oranın (%3) üzerinde olduğu gözlenmiştir. Bu konuda kan alımını yapan personelin eğitiminin gözden geçirilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, etken, antibiyotik direnç oranı.

Tablo 1. Üreyen bakteriler ve oranları

BAKTERİLER	n	%
<i>E.coli</i>	60	33,15
<i>K.pneumoniae</i>	11	6,08
<i>P.aeruginosa</i>	17	9,4
<i>A.baumannii</i>	11	6,08
<i>Enterococcus spp.</i>	19	10,5
MSKNS	28	15,46
MRKNS	35	19,33
TOPLAM	181	100

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

MSKNS: Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok

Tablo 2. Enterobacteriaceae grubu bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları.

Bakteriler	AN	AMC	AMP	CZ	FEP	CTX	FOX	CXM	CIP	GN	IPM	SXT	TZP
<i>E.coli</i>	5	46,7	81,7	56,7	40	36,7	40	36,7	53,3	38,3	1,7	56,7	6,7
<i>K. pneumoniae</i>	0	54,5	100	72,7	45,5	27,3	45,5	27,3	45,5	27,3	0	63,6	45,5

AN: Amikasin, AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, AMP: Ampisilin, CZ: Sefazolin, FEP: Sefepim, CTX: Sefotaksim, FOX: Sefoksitin, CXM: Sefuroksim, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, IPM: İmipenem, SXT: Trimetoprim/sulfometoksazol, TZP: Tazobaktam/piperasilin.

Tablo 3. Nonfermenter bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları.

Bakteriler	AN	ATM	CAZ	CIP	FEP	GN	MEM	TZP	SAM	LVX	CTX	TGC	TOB	MI
<i>P. aeruginosa</i>	0	11,8	17,6	5,9	5,9	11,8	11,8	17,6	23,5					
<i>A. baumannii</i>	36,4	36,4	54,5	63,6	54,5	54,5	72,7	72,7	54,5	54,5	63,6	18,2	18,2	36,4

ATM: Aztreonam, CAZ: Seftazidim, MEM: Meropenem, SAM: Sulbaktam/ampisilin, LVX: Levofloksasin, TGC: Tigesiklin, TOB: Tobramisin, MI: Minosiklin.

Tablo 4. Gram pozitif bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları.

Bakteriler	CC	E	LVX	LZD	P	SYN	RA	GN	TEL	SXT	VA	SAM	TE	CIP	AMP
MSKNS	39,3	67,9	32,1	0	96,4	3,6	14,3	10,7	21,4	28,6	0	7,1			
MRKNS	62,9	71,4	45,7	2,9	100	5,7	54,3	65,7	42,9	54,3	5,7	25,7			
Enterokok					68,4			42			5,2		63,2	63,2	42,1

CC: Klindamisin, E: Eritromisin, LVX: Levofloksasin, LZD: Linezolid, P: Penisilin, SYN: Kinupristin/dalfopristin, RA: Rifampisin, GN: Düşük/yüksek düzey gentamisin, TEL: Telitromisin, VA: Vankomisin, TE: Tetrasiklin,

KLİNİK *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATINDA VIM-38 METALLO-BETA-LAKTAMAZ TAŞIYAN YENİ BİR İNTEGRON GEN KASETİNİN KARAKTERİZE EDİLMESİ

Cemal Sandallı¹ , Esmâ Akyıldız , Ayşegül Çopur Çiçek² , Fatih Şaban Beriş¹ , Azer Özad Düzgün² , Umut Safiye Say Çoşkun³

¹| Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Rize,

²| Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Rize,

²| Gümüşhane Üniversitesi, Gümüşhane, Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü,

³| Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Tokat,

Amaç: *P. aeruginosa* gram negatif fırsatçı bir mikroorganizmadır ve ciddi nozokomiyal enfeksiyonların sorumlusudur. Bu çalışmada klinik *P. aeruginosa* izolatının antibiyotik direnç fenotipinin belirlenmesi, β -laktamaz direnç genlerinin taranması ve integron aracılı taşınan direnç genlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Klinik *P. aeruginosa* izolatı Rize'de izole edilmiştir ve hem API 32GN sistemi hem de 16S rRNA gen sekans analizi ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılığı VITEK ile belirlenmiştir. Toplam 22 farklı β -laktamaz kodlayan direnç geni, sınıf-I ve II integron gen taşıyıcılığı ve integron gen kaset düzeni PZR ile araştırılmıştır.

Bulgular: İzolatın imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim ve sefoperazon-sulbaktam dirençli olduğu belirlenmiştir. B-laktamaz direnç genlerinden sadece blaVIM taşıyıcılığı belirlenmiştir. Sekans analizi ile bu genin VIM-38 varyantını kodladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu izolatın sınıf-I integron pozitif olduğu belirlenmiştir ve baz dizin analizi ile blaVIM-38 alelinin integron gen kasetinin bir bileşeni olduğunu gösterilmiştir. İntegronun toplamda 3239 baz çifti uzunluğunda olduğu ve blaVIM-38/AAC(6')-Ib/EmrE/aadA1 şeklinde düzenlendiği belirlenmiştir. blaVIM-38 aleli bu çalışma ile birlikte ikinci kez klinik *P. aeruginosa* izolatında ve farklı bir gen kaseti oryantasyonunda tanımlanmıştır.

Sonuç: İntegron gen kasetinin toplam büyüklüğü değerlendirildiğinde, şu ana kadar *P. aeruginosa* izolatlarında tespit ettiğimiz en büyük integron gen kaseti olduğu belirlenmiştir. B-laktamaz direnç genlerinin integron gen kasetlerinde taşınması horizontal veya vertikal olarak bu direnç genlerin yaygınlaşmasına ve daha fazla karbapenem dirençli suşların oluşmasına katkı sağlayacaktır. Bu da giderek artan karbapenemaz direnci sorununun hızlanmasına neden olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, VIM-38, β -laktamaz, Sınıf-I integron

HASTANEMİZDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ

Nesibe Aygünunal¹ , Şeyma Singer¹ , Nilay Cöplü¹ , Mustafa Çağatay¹ , Zübeyde Lale¹

¹| Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara

Amaç: *Acinetobacter baumannii* tüm dünyada hastane ilişkili enfeksiyonların önemli bir etkenidir. *A. baumannii* izolatları, birçok antimikrobiyal grubuna karşı gittikçe yükselen direnç oranlarına sahip olmaları ve artan morbidite-mortalite oranları nedeniyle enfeksiyonların tedavisinde büyük sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde izole edilen *A.baumannii* suşlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranlarının belirlenmesi böylece sürveyans verilerinin güncellenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde klinik örneklerinden izole edilen toplam 478 *A.baumannii* suşu incelenmiştir. Gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı ve Eosin Methylene Blue agara ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. *A. baumannii* suşlarının tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) konvansiyonel yöntemler ve Phoenix TM 100 (BD, ABD) otomatize sistemiyle yapılmıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır.

Bulgular: İzole edilen *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık yüzdeleri Tablo'da sunulmuş olup en yüksek duyarlılık yüzdesi literatürle uyumlu olarak kolistinde, en düşük yüzde imipenemde gözlenmiştir.

Sonuç: Dünyada ve ülkemizde *A. baumannii* suşlarında giderek artan direnç gözlenmektedir. *A. baumannii* enfeksiyonlarında sıklıkla kullanılan ajanlardan karbapenemlere de direnç giderek artmaktadır. Çalışmamızda en yüksek direncin karbapenemlerde saptanmış olması tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerin de yetersiz kalabileceğini göstermektedir. *A. baumannii* enfeksiyonlarında kullanılan en güçlü ajanlardan olan kolistine karşı geçmiş yıllarda direnç gözlenmezken yeni çalışmalarda kolistin direncinin arttığı bilinmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da 6 suшта kolistin direnci saptanmıştır. Çoklu ilaca dirençli ve hatta panrezistan suşlarda tedavi için sinerjik etkinin araştırılması gerekebilir.

Antibiyotik	Duyarlılık Oranı (%)
Siprofloksasin	8,8
Amikasin	11,9
Gentamisin	12,3
İmipenem	8,2
Meropenem	8,6
Kolistin	98,7
TMP-SXT	21,1

Kaynakça: Özvatan T, Akalın H, Sınırtaş M, Ocağolu G, Yılmaz E, Heper Y et al. Nosocomial *Acinetobacter pneumonia*: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016;21(2):363-9, Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2015;38:32-5. Villalón P, Valdezate S, Cabezas T, Ortega M, Garrido N, Vindel A et al. Endemic and epidemic *Acinetobacter baumannii* clones: a twelve-year study in a tertiary care hospital. *BMC Microbiol*. 2015; 25;15:47 Ece G, Erac B, Yurday Cetin H, Ece C, Baysak A. Antimicrobial Susceptibility and Clonal Relation Between *Acinetobacter baumannii* Strains at a Tertiary Care Center in Turkey. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 20;8(2). Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):85-98

HASTANEMİZDE KAN KÜLTÜRLERİNDEN SIK İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Nesibe AYGÜN ÜNAL¹, Şeyma SİNGER¹, Nilay ÇÖPLÜ¹, Mustafa ÇAĞATAY¹, Zübeyde LALE¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara.

Amaç: Bu çalışmada Şubat 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasında hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotiklere direnç durumları, ampirik tedaviye yol göstermesi ve antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) sonrası direnç gelişimini azaltmaya yönelik politikaların belirlenmesi amacıyla irdelenmiştir.

Yöntem: Laboratuvarımıza gelen kan örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlama ve ADT'leri konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD), gradient test ve disk difüzyon kullanılmıştır. Hastaya ait birden fazla aynı üreme dikkate alınmamıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır.

Bulgular: Kan kültürlerinden saptanan 292 etkenden *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* sayıları sırasıyla 67 (%22,9), 97 (%33,2), 34 (%11,6), 63 (%21,5), 31 (%10,6) olarak bulundu. Antibiyotik duyarlılık yüzdeleri tabloda gösterildi (Tablo 1).

Sonuç: *Acinetobacter spp.* için kolistin %100 duyarlı bulunurken, amikasin *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas spp.*'de %90'ın üstünde duyarlı bulunmuştur. Karbapenemler *E.coli* ve *Enterobacter spp.*'de %90'dan fazla duyarlılık gösterirken, *Pseudomonas spp.* ve *Klebsiella spp.* için bu oran %53 ile 67 arasında değişmektedir ve ampirik tedavi için uygun değildir. Hastanemizde amikasin, karbapenem ve piperasilin tazobaktam ampirik tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu verilere göre ampirik tedavide piperasilin tazobaktam *E. coli* ve *Pseudomonas spp.* için karbapenem etkenlerin %44,8'i ve amikasin *Acinetobacter spp.* dışında hepsi için uygundur ancak amikasinin böbrek hastalığı olan hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Bu durumda hastanemizde ampirik tedavi seçenekleri antibiyogram sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. ADT sonuçları ile ampirik tedavi spesifik antibiyoterapiye daraltılmalıdır.

Tablo 1. Kan kültüründe üreyen gram negatif bakterilerin duyarlılık yüzdeleri

Tablo 1					
	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>
Amikasin	11,9	97,9	97,0	95,2	93,1
Amoksisilin klavulonik asit	-	49,0	-	41,3	-
Sefepim	-	51,7	84,9	48,2	90,3
Seftazidim	-	61,8	64,7	40,3	90,3
Seftriakson	-	45,8	64,5	35,5	-
Siprofloksasin	7,5	35,8	84,9	52,5	83,3
Ertapenem	-	87,6	71,0	53,2	-
İmipenem	9,0	94,7	90,9	63,3	62,1
Meropenem	10,4	95,9	93,9	67,2	60,9
Gentamisin	16,4	78,1	91,2	73,4	83,9
Kolistin	100,0	100,0	100,0	80,7	96,3
Piperasilin tazobaktam	-	83,0	55,9	41,9	93,6
Trimetoprim sulfametoksazol	27,6	44,3	85,3	48,4	-

Kaynakça: Oliveira VD, Rubio FG, Almeida MT, Nogueira MC, Pignatari AC. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Rev Assoc Med Bras. 2015;61(3):244-9

Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, Islam J, Jenkins N, Judge R et al. Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in English acute hospitals. Clin Microbiol Infect. 2016;22(3):244-51

MacVane SH. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: A Focus on Gram-Negative Bacterial Infections. J Intensive Care Med. 2016 Jan 15, [Epub ahead of print]

Shrestha S, Amatya R, Shrestha RK, Shrestha R. Frequency of Blood Culture Isolates and their Antibigram in a Teaching hospital. JNMA J Nepal Med Assoc. 2014;52(193):692-6.

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Seyma Singer¹ , Nesibe Aygün Ünal¹ , Nilay Çöplü¹ , Mustafa Çağatay¹ , Zübeyde Lale¹

¹| Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan nazokomiyal bir enfeksiyondur. Metisilin direncinin artması bu enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerini kısıtlamıştır. Çalışmamızda bir yıllık kan kültürlerinde üreyen *S.aureus*'ların antimikrobiyal direnci ampirik tedaviye yol göstermek ve antimikrobiyal duyarlılık testleri (ADT) sonuçlandığında direnç gelişimini azaltacak politikalar geliştirmek amacıyla irdelenmiştir.

Yöntem: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Ocak 2015-31 Aralık 2015 tarihleri arasında gelen kan kültürleri BACTEC FX (BD ABD)'e yüklenip pozitif sinyal verdikten sonra %5 koyun kanlı ve EMB agara ekilmiş, 35°C'de bir gecelik inkübasyon sonrası değerlendirilmiştir. Üremesi olan 1019 örneğin tanımlanması ve ADT için konvansiyonel yöntemler ve Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD), gradient test ve disk difüzyon kullanılmıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır.

Bulgular: Toplam 57 (%5,5) *S.aureus* üremiş, 12'si (%21,05) metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) olarak tanımlanmıştır. *S.aureus* suşları için vankomisin, linezolid, teikoplanin ve daptomisine direnç gözlenmemiştir. Sepsis tedavisinde ilk tercih olmayan diğer antibiyotiklerden trimetoprim sulfometaksazol 1(%1.7), eritromisin 13 (% 22,8), klindamisin 9(%15,7), tetrasiklin 9(%15,7), rifampisin 3(%5,2), siprofloksasin 6 (%10.5) suшта dirençli saptanmıştır.

Sonuç: *S.aureus* için daptomisin, linezolid, teikoplanin ve vankomisin hala duyarlıdır ve bu durum yüz güldürücüdür. MRSA'ya bağlı bakteriyemilerin tedavisinde antibiyotik seçenekleri kısıtlı olduğu için her hastanenin belli aralıklarla antibiyotik direnç paternini takip etmesi önemlidir. Ayrıca yeni antibiyotik direnci gelişiminin önlenmesi ve mevcut metisilin direncinin azaltılabilmesi için ampirik tedavi başlanırken dikkatli olunmalı ve ADT sonucuna göre antibiyotik değiştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: MRSA, kan kültürü, *Staphylococcus aureus*

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇALIŞAN YEMEKHANE PERSONELİNDE NAZAL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* TAŞIYICILIĞI VE İZOLATLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Gökçen Dinç¹ , Kasım Karacagil¹ , Hüseyin Kılıç¹ , Ayca Gündoğdu¹, Emine Alp²

¹| Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²| Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Amaç: *Staphylococcus aureus*, besin zehirlenmelerinden sorumlu önemli bir patojendir. Gıda sektöründe çalışanlarda *S. aureus* 'un asemptomatik taşıyıcılığı besin zehirlenmelerine neden olması açısından önemlidir. *S. aureus*, özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları, hastane ortamında bulunan önemli bir nozokomiyal patojendir ve hastane personeli kolaylıkla kolonize eder. Bu nedenle hastane yemekhanesinde çalışan personelin, diğer gıda sektöründe çalışan personele göre *S. aureus* taşıyıcılık oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, toplu yemek hizmeti veren Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri yemekhane personeline *S. aureus* nazal taşıyıcılık oranı ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri yemekhanelerinde çalışan 158 aşçı ve garsondan nazal sürüntü örnekleri alındı. Örnekler Tıp Fakültesi Hastaneleri Merkez Rutin Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda Mannitol Salt agara ekilerek 18-24 saat 37 °C'de inkübasyona bırakıldı. Üreyen kolonilerden bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. *S. aureus* olarak tanımlanan izolatlar trimetoprim-sülfametaksazol, rifampim, eritromisin, klindamisin, gentamisin ve teikoplanine duyarlılık yönünden Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile test edildi. Metisilin direnci ise Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda sefoksitin diski kullanılarak saptandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan yemekhane personelinin 36'sının burun kültüründe (%22,7) *S. aureus* saptandı. Burun kültürlerinin %20,8'inde metisilin duyarlı *S. aureus* bulunurken, %1.8'inde MRSA tespit edildi. Metisiline duyarlı izolatların tüm antibiyotiklere karşı duyarlı oldukları belirlendi.

Sonuç: Nazal *S. aureus* portörlüğünün özellikle hastanede gıda çalışanlarında görülmesi önemli bir sorundur. Gıda sektöründe çalışanlarda taşıyıcılık oranı %3-10 arasında değişirken, bu çalışmada hastane personeline bu oran daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir etkeni olan *S. aureus*'un personelde taşıyıcılık durumunun izlenmesi, *S.aureus* enfeksiyonlarının ve epidemilerinin önlenmesi bakımından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılık, nazal taşıyıcılık, *S. aureus*, yemekhane personeli

YENİ DOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ALT SOLUNUM YOLU ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER SPP.* , *PSEUDOMONAS SPP.* VE *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* SUŞLARININ 5 YILLIK ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PROFİLİ

Gözde Öztürk¹ , Aynur Valiyeva¹ , Bahar Akgün Karapınar¹ , Çiğdem Kayacan¹ , Nezahat Gürler¹

¹| İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul

Amaç: Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinden gönderilen alt solunum yolu örneklerinde hastane enfeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *S.maltophilia* suşlarının 5 yıllık antibiyotik direnç profili incelenmiştir.

Yöntem: 01.01.2011-31.12.2015 tarihleri arasında gelen klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *S.maltophilia* suşlarının identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık deneyleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle ve seçimli antibiyogram yapılarak kısıtlı bildirim rapor edilmiştir. Hastaların aynı anda veya yakın dönemlerde gelen örneklerinden ilk izolatlar çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 656 hastadan gönderilen toplam 1352 adet transtrakeal aspirasyon, balgam, bronkoalveolar lavaj ve mide suyundan oluşan örnekten, 37 *Pseudomonas spp.* , 20 *Acinetobacter spp.* , 46 *S.maltophilia* izole edilmiştir. *Acinetobacter spp.* için sefepim (n: 9) ,meropenem (n: 9) ve piperasilin (n: 9); *Pseudomonas spp.* için imipenem (n: 10) ,seftazidim (n:15) ve gentamisin (n: 10); *S.maltophilia* için ise trimethoprim-sülfametoksazol'de (n:5) en yüksek direnç saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda ele aldığımız *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *S.maltophilia* yoğun bakım ünitelerinden izole edilen önemli bakterilerdir. Bu nedenle antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi tedavi yöntemlerinin düzenlenmesi açısından önemlidir ve ülkemizde de hastane temelinde izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Yeni Doğan Yoğun Bakım, Antibiyotik direnç profili

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÜÇ YILLIK KAN KÜLTÜRÜ SÜRVEYANSI; SAKARYA

Tayfur Demiray² , Mehmet Köroğlu¹ , Taner Hafizoğlu² , Kerem Yılmaz¹ , Mustafa Altındış¹

¹| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²| Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

²| Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Sakarya

Amaç: Kan dolaşım sistemi enfeksiyonları özellikle düşük doğum ağırlıklı olanlar başta olmak üzere tüm yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Gelişmiş ülkelerde her 1000 doğumdan 1-4'ünde kan dolaşım sistemi enfeksiyonları görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran her 1000 doğumda 6,5- 38'e kadar yükselmektedir. Bu çalışmada Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden Gönderilen Kan Kültürlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğan hastalardan Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasındaki 3 yıllık periyotta Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen 118 adet kan kültürü örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürü şişeleri BacTAlert (Biomérieux, Fransa) otomatize kan kültür sistemi ile değerlendirildi. Üreme saptanan örneklerden rutin besiyerlerine pasaj alındıktan sonra izolatların tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri için Vitek 2 (Biomérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı.

Bulgular: İncelemeye alınan 118 kan kültürü örneğinin mikrobiyolojik değerlendirilmesi sonucunda 68 kan kültüründe üreme saptanmaz iken 7 numune güncel klavuzlardaki kriterlere göre laboratuvarında kontaminasyon olarak değerlendirildi ve bu şekilde raporlanmıştır. Laboratuvar tarafından etken olarak rapor edilen 43 izolatın 8'i klinik tarafından hastanın kliniği ile uyumlu bulunmadığı için kontaminasyon olarak yorumlanmıştır. En sık izole edilen etken *Klebsiella pneumoniae* (n=16) olup, etken olarak kabul edilen izolatların antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda en yüksek direnç oranının ampisilin ve amoksisilin'e karşı olduğu saptanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklar (n=4) en sık izole edilen gram pozitif etkenler olarak belirlendi (Tablo). Bu izolatların üçünde metisilin direnci mevcuttu.

Sonuç: Bu çalışmada gram negatiflerin yenidoğan kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarında daha yüksek oranda izole edilmesi dikkat çekici bir bulgudur. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde ampirik tedavi protokolleri planlanırken; kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarının sürveyansı yapılarak, izole edilen etkenler ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, kan kültürü, dolaşım sistemi enfeksiyonu, *Klebsiella pneumoniae*

REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇLİ BAKTERİLERİN ARAŞTIRILMASI: 1 YILLIK TARAMA SONUÇLARI

Gülşen Altınkanat Gelmez¹ , Deniz Güneşer¹ , Ufuk Hasdemir¹ , Güner Söyletir¹

¹| Marmara Üniversitesi Pendik EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Amaç: Karbapenem dirençli bakterilerin hastane ortamında ve hastalar arasında yayılımının engellenmesi enfeksiyon kontrolünde büyük önem taşımaktadır. Yatan hastalarda rektal kolonizasyonun saptanması bu sürecin ilk basamağıdır. Bu çalışmada 2015 yılı boyunca, hastanemizde yatan erişkin ve çocuk hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde karbapenem dirençli bakterilerin varlığı araştırılmıştır.

Yöntem: Laboratuvara ulaşan rektal sürüntü örnekleri, sıvı besiyerinde zenginleştirme işlemlerinin ardından kromojenik besiyerine ekilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanmasında VITEK MS sistemi kullanılmıştır. Çalışma sürecinde 2161'i (%50.5) pediatri ve erişkin yoğun bakım ünitelerinden (YBÜ) olmak üzere toplam 4283 sürüntü örneği taranmıştır. Her hastadan, yatışı boyunca haftada bir kez örnek alınmıştır.

Bulgular: Çocuk hastalarda üreme oranı %23.7 (336/1419) iken, erişkinlerde bu oran %26.4 (730/2768) olarak saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Erişkin YBÜ, %44,8 oran ile karbapenem dirençli bakterilerin en sık saptandığı birim olmuştur. Bunu pediatrik YBÜ, erişkin servisleri ve pediatri servisi izlemektedir (Tablo 1). Pediatrik YBÜ'de karbapenem dirençli nonfermenterlerin (NF) oranı (%14,8) ile karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) üyelerinin oranı (%12,7) arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Buna karşın erişkin YBÜ'de NF oranı (%31), CRE oranından (%13,8) belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Pediatri YBÜ'de en sık saptanan karbapenem dirençli bakteriler *K.pneumoniae* (%9,2) ve *P.aeruginosa* (%7,5) iken; erişkin YBÜ'de ilk sırayı *A.baumannii* (%18) almış bunu her biri aynı oranda (%11,6) olmak üzere *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izlemiştir (Tablo 1). Pediatri servisinde CRE oranı, diğer tüm birimlere kıyasla belirgin olarak düşük (%1,9) bulunmuş ancak NF'ler açısından irdelendiğinde diğer birimlerle benzer oranlar elde edilmiştir.

Sonuç: Hastanemiz YBÜ'lerinde ve servislerinde karbapenemaz pozitif bakterilerin oranlarının yüksekliği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha etkin uygulanması gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Hastanemizde pediatrik ve erişkin yoğun bakım üniteleri ve servislerinin tarama testleri sonuçlarına göre karbapenem dirençli bakteri görülme sıklıkları açısından karşılaştırılması

Mikroorganizma	Yoğun Bakım Ünitesi				Servis			
	Pediyatrik n: 1182	%	Erişkin n:979	%	Pediyatrik n: 261	%	Erişkin n:1861	%
<i>K. pneumoniae</i>	109	9,2	114	11,6	4	1,5	114	6,1
<i>E. coli</i>	33	2,8	17	1,7	-	-	12	0,6
<i>S. marcescens</i>	-	-	-	-	1	0,4	-	-
<i>E. cloacae</i>	2	0,2	3	0,3	-	-	6	0,3
<i>K. oxytoca</i>	3	0,2	-	-	-	-	-	-
<i>E. aerogenes</i>	1	0,1	1	0,1	-	-	-	-
<i>C. freundii</i>	1	0,1	-	-	-	-	-	-
<i>C. amalonaticus</i>	1	0,1	-	-	-	-	-	-
Total CRE^a	150	12,7	135	13,8	5	1,9	132	7
<i>A. baumannii</i>	61	5,2	176	18	10	3,8	128	6,9
<i>P. aeruginosa</i>	89	7,5	114	11,6	14	5,4	96	5,1
<i>S. maltophilia</i>	23	1,9	7	0,7	8	3	7	0,4
<i>P. putida</i>	2	0,2	5	0,5	-	-	1	0,1
<i>Aeromonas spp.</i>	-	-	2	0,2	-	-	1	0,1
Total Nonfermenter	175	14,8	304	31	32	12,2	233	12,5
Total karbapenem dirençli örnek sayısı	325	27,5	439	44,8	37	14,2	365	19,6

ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE CERRAHİ YARA ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Nilay Çöplü¹ , Mustafa Çağatay¹ , Nesibe Aygün Ünal¹ , Şeyma Singer¹ , Duygu Öcal¹

¹| Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Cerrahi yara enfeksiyonlarına karşı hastanemizde ameliyat öncesi ampirik sefazolin, yara enfeksiyonu geliştiğinde ise gram pozitifler için teikoplanin veya vankomisin, gram negatiflere yönelik piperasilin-tazobaktam başlanmakta, kültür ve antimikrobiyal duyarlılık test (ADT) sonucuna göre antimikrobiyal tedavi yeniden düzenlenmektedir. Bu çalışmada ampirik tedaviye ve ADT sonucu çıktığında seçilecek ilaçlara karar verebilmek için veriler analiz edilmiştir.

Yöntem: Kültür laboratuvarına 01.12.2014-31.12.2015 tarihleri arasında gönderilen yara kültürlerinin direkt Gram boyası incelenmiş, %5 koyun kanlı ve EMB agara ekilmiş, bir gecelik inkubasyon sonunda üreme, mikroskopi ve gerekirse klinikle iletişim sonucunda etken düşünüldüğünde tanımlama ve ADT için konvansiyonel yöntemler , Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD), disk difüzyon ve gradient test kullanılmıştır. ADT EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır.

Bulgular: Toplam 91 adet suş izole edilmiştir. Bölümler anestezi ve reanimasyon, beyin cerrahi, genel cerrahi, kalp damar cerrahisi, KBB, plastik ve rekonstruktif cerrahi ve üroloji olup poliklinik, servis ve yoğun bakım için sırasıyla 23, 44 ve 24 adet izolat üremiştir. *Enterobacteriaceae* 50 (*E.coli* 23); Non fermenter 29 (*Acinetobacter spp* 18); *Staphylococcus spp* 25 (*S.aureus* 17); *Streptococcus spp* 5 ve *Enterococcus spp* 2 adet üremiştir. ADT sonuçları Tablo 1, 2a, 2b ve 3’de sunulmaktadır.

Sonuç: Bulgularımıza göre direkt bakıda gram negatif kok görülmesi halinde *Acinetobacter spp* için kolistin başlanması, basil görülünce TZP veya AK, gram pozitif kok ise topikal olarak fusidik asit, sistemik olarak klindamisin veya TMP-SXT başlanması uygun olacaktır. Hastanemizin gram negatifler için ampirik tedavi politikası uygun bulunurken gram pozitifler için duyarlı bulunan A grubu ilaçlara öncelik verilmesi önerilir. Üreme sonrası gram özelliğine göre ile ampirik tedaviye devam edilebilir, ADT sonuçları çıktığında duyarlı ise A grubu ilaçlarla değiştirmek, değilse B grubuna geçmek, zorunlu olmadıkça C grubu ilaçları kullanmamak yerinde bir tutum olacaktır.

Tablo 1: *Enterobacteriaceae* duyarlılık yüzdeleri

Antimikrobiyal	Ampisilin ²	Gentamisin ²	Sefuroksim ²	Amoksisilin- Klavulanik asit ³	Piperasilin- Tazobaktam ³	Seftriakson ³	Seftazidim ³	Amikasin ³ (AK)	Siprofloksasin ³	Levofloksasin ³	TMP-SXT ³	Ertapenem ⁴	Sefepim ⁴
<i>E.coli</i>	7	29	29	13	50	33	20	100	41	63	30	90	47
Tümü ¹	3	28	22	7	66	46	57	100	57	72	38	76	57

¹*Enterobacter spp* 8; *Klebsiella spp* 9; *Proteus spp* 7; *Morganella morganii* 2; *S.marcescens* 1 adet; ²A grubu öncelikli antimikrobiyaller;

³B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁴C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller

Tablo 2a: Non fermenterler: *Acinetobacter* spp duyarlılık yüzdeleri

Antimikrobiyal	Ampisilin-Sulbaktam ²	Seftazidim ²	İmipenem ³	Meropenem ³	Gentamisin ³	Amikasin ³	Siprofloksasin ³	Piperasilin-Tazobaktam ⁴	TMP-SXT ⁴	Netilmisin ⁴	Kolistin ⁴	Tigesiklin ^{4,5}
<i>Acinetobacter</i> spp	0	10	5	0	5	5	0	11	28	0	100	33

Burkholderia cepacia 1 adet olup CAZ, MEM, LEV ve TMP-SXT duyarlı bulunmuştur; ²A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ³B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁴C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁵3 adet suşta çalışılmıştır.

Tablo 2b: Non fermenterler: *Pseudomonas* spp duyarlılık yüzdeleri

Antimikrobiyal	Seftazidim ²	Gentamisin ²	Piperasilin-Tazobaktam ³	Amikasin ⁴	İmipenem ⁴	Meropenem ⁴	Sefepim ⁴	Siprofloksasin ³	Kolistin ⁴
<i>Pseudomonas</i> spp	80	80	90	100	80	78	78	70	71

¹*P.aeruginosa* 7 adet; ²A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ³B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁴C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller

Tablo 3: *Staphylococcus* spp duyarlılık yüzdeleri

Antimikrobiyal	Benzil penisilin ²	Metisilin ²	Eritromisin ²	Klindamisin ²	Trimetoprim-Sulfametoksazol ²	Vankomisin ³ (VA)	Teikoplanin ³ (TEC)	Tetrasiklin ³	Levofloksasin ³	Siprofloksasin ³	Linezolid ⁴	Daptomisin ⁴	Fusidik asit ⁴
<i>S.aureus</i>	0	87	71	94	100	100	100	75	93	75	100	100	92
Tümü ¹	0	74	60	92	95	100	100	71	82	75	100	100	74

¹*Staphylococcus* spp ; KNS 4; *Staphylococcus epidermidis* 2; *Staphylococcus lentus* 1; *Staphylococcus lugdunensis* 1 adet. ²A grubu öncelikli antimikrobiyaller; ³B grubu kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller; ⁴C grubu son seçenek, kısıtlanması gerekebilen antimikrobiyaller

➤ HAYVANLAR (EV, GIDA, YABANIL) ve
DİRENÇ

GIDA ÜRETİM SÜRECİNDE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARIN VARLIĞI: KLASİK PEYNİR ÜRETİMİNDE GSBL ÜRETEK E.COLI VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Seda Özdikmenli Tepeli¹ , Nükhet N Zorba²

¹ | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Yenice Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Çanakkale

² | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Çanakkale

Amaç: Süt ve süt ürünleri üretiminde önem taşıyan patojenlerden birisi *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan *Escherichia coli* suşlarıdır. Süt ve süt ürünleri üretim sürecinde çiftlikten başlayarak, ürünlerin farklı üretim aşamalarında farklı bulaşma kaynakları vasıtasıyla bu patojenlerin son ürüne bulaştıkları önceki çalışmalarda araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir. Bununla birlikte *E.coli* süt sığırcılığı yetiştiriciliğinde ciddi ekonomik ve verim kayıplarına sebep olan mastitis etmeni mikroorganizmalardan biridir. Mastitis tedavisinde süt sığırlarında penisilinler, eritromisin, aminoglikozidler, sefosalporinler ve tetrasiklin antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotik uygulaması sonrası 3-5 gün süresince sağılan süt üretime antibiyotik kalıntısı geçme olasılığı nedeniyle verilmemektedir. Kullanılan bu antibiyotikler zamanla bakterilerde antimikrobiyal direnç oluşturmakta, oluşan direnç farklı yollar ile yayılarak görülme sıklığı artmaktadır. Antibiyotiklere karşı gelişen önemli dirençlerden biride genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimidir. Bu çalışmamızda mandıra tipi klasik peynir üretim aşamaları çiftlikten son ürüne kadar incelenmiştir.

Yöntem: Her bir üretim aşamasından farklı yollar ve nedenlerden dolayı bulaşmış olan *E.coli* suşları sefotaksim (2mg/L) ilaveli EMB agar kullanılarak izole edilmiştir. İzole edilen GSBL *E.coli* şüpheli izolatların biyokimyasal tanımlaması yapılmıştır. *E.coli* olarak kanıtlanmış izolatlarda GSBL aktivitesi Ulusal Mikrobiyoloji Standartları antimikrobiyal duyarlılık prosedürü ve CLSI değerlerine göre araştırılmıştır. 85 adet süt güğümünden, 8 adet toplama tankından ve 10 farklı üretim aşamasından toplam 207 adet *E.coli* şüpheli izolat toplanmıştır. Bu izolatların 44 tanesi indol pozitif, hareketli, sitrat kullanımı negatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif reaksiyon vererek *E.coli* olarak kanıtlanmıştır. *E.coli* izolatlarında GSBL aktivitesi fenotipik tarama testi ile araştırılmıştır. GSBL aktivitesi gösteren izolatlarda kombine disk sinerji yöntemi ile GSBL doğrulaması yapılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Araştırma sonucunda klasik peynir üretim aşamalarında %2.27 oranında GSBL aktivitesine sahip *E.coli* tespit edilmiştir.

Kaynakça: AKKAYA, L., ALIŞARLI, M., KARA., R. VE TELLİ, R. 2007. “AFYONKARAHİSAR’DA TÜKETİME SUNULAN ÇİĞ SÜT VE PEYNİRLERDE *E. COLI* O157:H7 VARLIĞININ BELİRLENMESİ”, YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ, 18(1), 1-5. ALTUN, B., BESLER, T. VE ÜNAL, S.2002. “ANKARA’DA SATILAN SÜTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ”, SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ DERGİSİ, 11(2), ALTUN, İ. 2011. “SÜT VE ÜRÜNLERİNDE HACCP UYGULAMASI”, İĞDIR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ, 1(2), 63-67. ANDREWS, J. 2014. “CHILDREN IN KY *E. COLI* OUTBREAK DRANK MILK FROM RAW MILK DAİRY”. FOOD SAFETY NEWS. [HTTP://WWW.FOODSAFETYNEWS.COM/2014/09/CHILDREN-IN-KY-E-COLI-OUTBREAK-ALL-LINKED-TO-SAME-RAW-MILK-DAİRY](http://www.foodsafetynews.com/2014/09/CHILDREN-IN-KY-E-COLI-OUTBREAK-ALL-LINKED-TO-SAME-RAW-MILK-DAİRY), SON ERİŞİM TARİHİ 24.02.2015. BRADFORD, P.A. 2001. “EXTENDED- SPECTRUM B-LACTAMASES IN THE 21ST CENTURY: CHARACTERİZATİON, EPİDEMİOLOGY, AND DETECTİON OF THİS İMPORTANT RESİSTANCE THREAT”, CLİNICAL MİCROBİOLOGY REVİEWS, 14(4), 933-951. CLSI. 2011. “PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTİMİCROBİAL SUSCEPTİBİLİTY TESTİNG; SEVENTEENTH İNFORMATİONAL SUPPLEMENT”, CLİNICAL AND LABORATORY STANDARDS İNSTİTÜTE, DOCUMENT M100-S21. [29] DİNÇ, G., ATA, Z. VE TEMELLİ, S. 2012. SİĞİR MASTİTİSLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİK PROFİLİNİN İNCELENMESİ ANKARA ÜNİVERSİTESİ VETERİNERLİK FAKÜLTESİ DERGİSİ, 59, 85-88. EVRENSEL, S.S., TEMELLİ, S., ANAR, Ş. 2003. “MANDIRA DÜZEYİNDEKİ İŞLETMELERDE BEYAZ PEYNİR ÜRETİMİNDE KRİTİK KONTROL NOKTALARININ BELİRLENMESİ”, TURKİSH JOURNAL OF VETERİNARY AND ANİMAL SCIENCES, 35, 27-29.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, gıda, GSBL, *E.coli*



HIZLI DİRENÇ SAPTAMA TESTLERİ

GRAM-NEGATİF BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ ÜRETİMİNİN TESPİTİNDE KARBAPENEM İNAKTİVASYON METODU (CIM) İLE RAPIDEC® CARBA NP TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Elif Aktaş Sepetci^{1,2}, Gülşah Malkoçoğlu¹, Barış Otlu³, Ayşegül Çiçek⁴, Canan Külah⁵, Füsün Cömert⁵, Cemal Sandallı⁴, Canan Ateş Gürsoy³, Duygu Erdemir², Mehmet Emin Bulut²

¹| Kocaeli Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kocaeli

²| Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

⁴| Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize

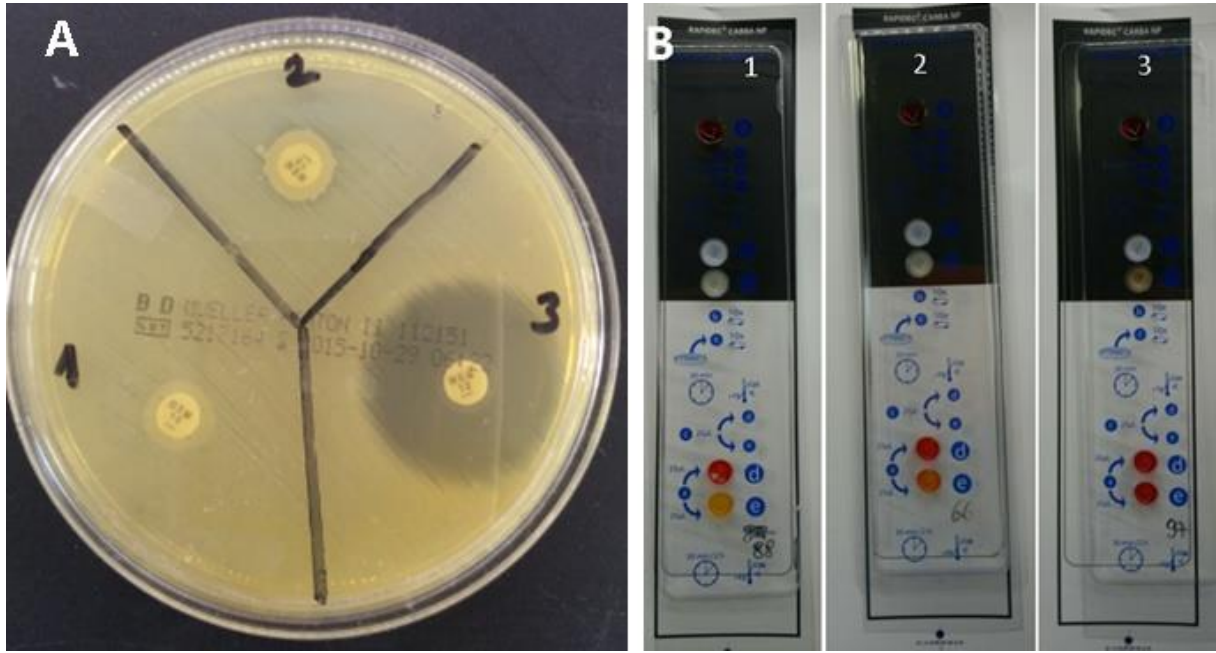
⁵| Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Bu çalışmada amaç gram negatif bakterilerde karbapenemaz üretiminin tespitinde RAPIDEC CARBA NP (RCNP) testi ile CIM yönteminin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Çalışma, Şişli Etfal EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarında Aralık 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma kapsamında Şişli Etfal EAH, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında izole edilmiş ve daha önceki çalışmalarda polimeraz zincir reaksiyonu ile çeşitli karbapenemaz genleri tespit edilmiş, klonal olarak heterojen, karbapenem dirençli 47'si *Enterobacteriaceae* (1 KPC, 5 OXA-48+NDM, 2 NDM, 1 VIM, 38 OXA-48), 9'u *Pseudomonas aeruginosa* (8 VIM, 1 GES) ve 44'ü *Acinetobacter baumannii* (20 OXA-58, 8 OXA-23, 7 OXA- 48, 9 GES) olmak üzere 100 pozitif kontrol izolatu ile 23 negatif kontrol izolatu değerlendirildi.

CIM yönteminde; bir öze dolusu bakteri 400 µl distile su içinde süspanse edildi. Süspansiyona meropenem diski koyularak 35°C'de iki saat inkübe edildi. Test, dört saatlik inkübasyon ile ayrıca çalışıldı. Inkübasyon sonrasında meropenem diski süspansiyon içinden alınarak Muller Hinton agar plağına inoküle edilmiş olan *E. coli* ATCC 25922 (0.5 McFarland) üzerine yerleştirildi. Bu plak 35-37°C'de altı saat inkübe edildi. Meropenem diski çevresinde inhibisyon zonunun oluşmaması pozitif, zon oluşması ise negatif test sonucu olarak değerlendirildi. RAPIDEC CarbaNP testi (bioMérieux, France), üreticinin önerileri doğrultusunda değerlendirildi (Şekil).

Çalışmanın sonucunda *Enterobacteriaceae* izolatları için her iki yöntemde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük saptanmıştır. Tüm izolatlar dahil edildiğinde toplam duyarlılık ve özgüllük sırasıyla RCNP için %99 ve %100; CIM yöntemi için iki saatlik inkübasyonla %78 ve %100; dört saatlik inkübasyonla %90 ve %100 bulunmuştur. OXA-48 enzimini her iki test de yüksek doğruluk oranıyla saptamıştır (CIM 48/50, RCNP 50/50).

Karbapenemaz tespitinde RCNP'nin daha hızlı ve duyarlı bir yöntem olmasına karşılık CIM testinin, kullanılan malzemelerin her düzey laboratuvarı kolayca bulunabilmesi ve düşük maliyetli olması nedeniyle rutin laboratuvar uygulamalarında bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.



Şekil: A. Karbapenem inaktivasyon metodu (CIM):

1- 2: Karbapenemaz üreten izolatlar,
3:Negatif kontrol izolatı

B. RAPIDEC CARBA NP:

1- 2: Karbapenemaz üreten izolatlar,
3:Negatif kontrol izolatı

FARKLI ZON ÇAPLARINA SAHİP *MRSA* TANISINDA RAMAN SAÇILIMINA DAYALI YÖNTEMİN KULLANILMASI

İbrahim Halil Kılıç¹ , Mehmet Kahraman¹ , Hatice Yıldırım¹ , Ökkeş Çelik¹ , Neşe Erdoğan¹ , Fadile Zeyrek² , Yasemin Zer¹

¹| Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Gaziantep.

²| Harran Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Urfa.

Amaç: Metisilin klinik alanlarda kullanımına başlandıktan sonra, ilk kez 1961 yılında metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) tanımlanmıştır. *MRSA*’ya bağlı gelişen infeksiyonlar ilk olarak hastanelerde görülmesine rağmen son yıllarda toplum kaynaklı *MRSA* infeksiyonları da önem kazanmıştır. *MRSA*’nın tanısı klasik yöntemlere göre moleküler yöntemlerle daha kısa sürede yapılabilmektedir. Ancak Moleküler yöntemler için örnek hazırlanması ve süreç zaman almakta ve ciddi maliyet gerektirmektedir. Son yıllarda Raman spektroskopisi mikroorganizma tanısı için güçlü bir teknik olarak görülmektedir. Raman spektroskopisinde alınan spektrumlar her moleküle özgü parmak izi özelliği taşımakta olup örneğin hazırlanması çok kolay ve hızlıdır. Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Saçılmasına (YZRS) dayalı yöntemle farklı zon çapına sahip *MRSA* izolatlarının hücre duvarından gelen spektrumlar kullanılarak, metisilin direncinin saptanmasında raman saçılımına dayalı yöntemin kullanılabilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastane kaynaklı *MRSA* izolatları sefoksitin diskleri kullanılarak zon çapları belirlendi. EUCAST standartlarına uygun olarak zon çapı 22 > mm olan izolatlar metisiline dirençli kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan izolatların zon çapları; 0 mm - 21 mm *MRSA*’lar ile Standart *S.aureus* ATCC 6538 suşu kullanılmıştır. Raman saçılım araştırmasında *MRSA* izolatları kodlandırıldı. Suşlar Raman Spektrofotometresi için hazırlanıp, spektrum ölçümleri yapılarak oluşan spektrofotometrik farklar karşılaştırdı.

Bulgular: Metisilin duyarlı ve dirençli izolatlar arasında farklı pikler olduğu, bazı bölgelerin zon çapı küçüldükçe belirginleştiği görüldü.

Sonuç: Alınan spektrum *MSSA* ve *MRSA*’da farklılıklar göstermiş olması, metisilin direncinin hızlı saptanmasında bu yöntemin kullanılabilir olabileceği düşündürdü. Optimizasyon çalışmaları tamamlanması ile bu veriler daha da netlik kazanacaktır.

Anahtar kelimeler: *MRSA*, RAMAN SPEKTRO

KLİNİKLERDE YATAN HASTALARIN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE REAL TIME PCR İLE VANA VE VANB DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Özge Kaleli¹ , Elife Berk¹ , Ömür Mustafa Parkan¹ , Emine Alp Meşe² , Demet Timur¹ , Hüseyin Kılıç¹

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Amaç: Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) hızlı ve doğru olarak tanımlanması kolonize ve enfekte hastaların tedavisi ve bu hastalara ilişkin uygun önlemlerin alınabilmesi açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada, hastanemizdeki enfeksiyon kontrol programı süreyans çalışmaları kapsamında alınan rektal sürüntü örneklerinde, PCR yöntemi ile saptanan vanA ve vanB direnç genlerinin dağılımının retrospektif olarak analizi amaçlandı.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Rutin Bakterioloji Laboratuvarı'na 1 Ocak -31 Aralık 2015 tarihleri arasında gönderilen rektal sürüntü örneklerinde vanA ve vanB tipi direnç genleri real time PCR yöntemi ile araştırıldı. Gen analizi için GeneXpert® (Cepheid, ABD) kitleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen 674 rektal sürüntü örneğinin 599 (%88.9)'u erişkin (≥18 yaş), 75 (%11.1)'i pediatrik (<18 yaş) yaş grubunda olan hastalara aitti. Bu örneklerin 67 (%10)'ünde vanA, 25 (%3.7)'inde vanB, 1 (%0.1)'inde vanA ve vanB genleri birlikte saptanmıştır. Geri kalan 581 (%86.2) örnekte ise vanA ve vanB direnç genlerine rastlanmamıştır. vanA pozitif bulunan hastaların 56 (%83.6)'sı erişkin, 11 (%16.4)'i pediatrik yaş grubundayken; vanA ve vanB birlikte pozitif olan hasta ve vanB pozitif olan hastaların tamamı erişkin yaş grubunda yer almaktadır (Tablo 1). Kliniklere göre vanA/B direnç genlerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pozitif direnç genlerinin çocuk ve erişkin hastalara göre analizi.

YAŞ GRUBU	vanA POZİTİF		vanB POZİTİF		vanA + vanB POZİTİF		TOPLAM
	n	%	n	%	n	%	
ÇOCUK	11	16.4	0	0	0	0	11
ERİŞKİN	56	83.6	25	100	1	100	82
TOPLAM (n)	67		25		1		93

Tablo 2. Kliniklere göre *Enterococcus* (vanA, vanB) direnç genlerinin dağılımı.

KLINİK	Sayı	Negatif	vanA pozitif	vanB pozitif	vanA+B pozitif
DAHİLİYE YBÜ	303	269	22	12	
ANESTEZİ YBÜ	144	133	8	3	
GENEL CERRAHİ YBÜ	57	51	5	1	
PEDİATRİ YBÜ	56	47	9		
NEFROLOJİ SERVİSİ	52	36	11	4	1
PEDİATRİ SERVİSİ	11	9	2		
GÖĞÜS HASTALIKLARI YBÜ	10	7	3		
HEMATOLOJİ KİT ÜNİTESİ	8	5	2	1	
BEYİN CERRAHİSİ YBÜ	7	6		1	
HEMATOLOJİ SERVİSİ	6	3	2	1	
NÖROLOJİ YBÜ	5	3		2	
ENDOKRİNOLOJİ SERVİSİ	3	2	1		
İNTANİYE SERVİSİ	2	1	1		
GASTROENTEROLOJİ SERVİSİ	2	2			
GENEL CERRAHİ SERVİSİ	2	2			
MEDİKAL ONKOLOJİ SERVİSİ	2	1	1		
ORTOPEDİ SERVİSİ	2	2			
GÖĞÜS CERRAHİSİ SERVİSİ	1	1			
ACİL TIP	1	1			
Toplam (%)	674 (%100)	581 (%86.2)	67 (%10)	25 (%3.7)	1 (%0.1)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Sonuç: Enfeksiyon kontrol programlarının etkinliğinin kliniklere göre değerlendirilmesi ve riskli hasta gruplarında VRE kolonizasyonunun hızlı bir şekilde saptanmasında real-time PCR temelli vanA/vanB direnç geni taramaları bilinçli ve akılcı antibiyotik kullanımı yönünden yararlı olacaktır.

OXA-48 K-SET İMMÜNOKROMATOĞRAFİK TESTİNİN OXA-48 KARBAPENEMAZ ÜRETEN ENTEROBACTERIACEAE KÖKENLERİNİN HIZLI TANIMLANMASI İÇİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Onur Karatuna^{1,2} , Meltem Kaya² , Işın Akyar^{1,2}

¹| Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

²| Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarları, Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinin laboratuvar tanısı çeşitli zorluklar içermektedir; fenotipik testler gerekli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşamamakta, moleküler yöntemler ise zaman alıcı ve yüksek maliyetlidir. Henüz tanımlanmış özgül bir inhibitörü olmaması sebebiyle OXA-48 karbapenemaz üreten kökenler özellikle sorunludur. Çalışmamızda OXA-48-benzeri karbapenemazları bakteri kolonilerinden araştırmak için geliştirilmiş yeni immünokromatografik "OXA-48 K-SeT" testinin performansının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: OXA-48 K-SeT (Coris BioConcept, Belgium) lateral akım testinin değerlendirilmesinde genetik özellikleri bilinen, karbapenemaz üreten ve üretmeyen klinik *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenleri kullanılmıştır. Karbapenemaz üreten kökenler bir veya iki karbapenemaz genine sahip 232 kökenden oluşmuştur: OXA-48 (n=194), OXA-48+NDM-1 (n=13), OXA-48+VIM (n=1), NDM-1 (n=16), KPC (n=3), IMP (n=3), VIM (n=2). Kitin özgüllüğünün değerlendirilmesi amacıyla ayrıca karbapenemaz aktivitesi bulunmayan (CARBA NP testi negatif, OXA-48, IMP, VIM, NDM-1 ve KPC genleri için multipleks polimeraz zincirleme tepkimesi testi negatif) 30 köken de çalışmaya dahil edilmiştir. Columbia agar+%5 koyun kanlı agar plaklarında (bioMérieux, Fransa) üreyen bakteri kolonileri üreticinin tavsiyeleri uyarınca çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışma kökenleri açısından test mükemmel duyarlılık (%100) ve özgüllük (%100) göstermiştir (Tablo 1). Testin performansının OXA-48 geninin diğer genlerle birlikteliğinden (NDM, n=13; VIM, n=1) etkilenmediği gözlenmiştir. Test toplam 15 dakika içerisinde kolaylıkla değerlendirilebilen sonuçlar vermiştir.

Sonuç: Türkiye'de halen en sık rastlanan karbapenemaz geni olan OXA-48 için kit çok başarılı bir performans sergilemiştir. Geliştirilen kitin moleküler mikrobiyoloji hizmetleri kısıtlı laboratuvarlar için OXA-48 üreten kökenlerin saptanmasında kullanışlı olabileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. OXA-48 K-SeT kitinin çalışma kökenleri (n=262) ile elde edilen performansı

Karbapenemaz geni	n	OXA-48 K-Set (n)	
		Pozitif	Negatif
OXA-48	194	194	0
OXA-48 + NDM-1	13	13	0
OXA-48 + VIM	1	1	0
NDM-1	16	0	16
KPC	3	0	3
IMP	3	0	3
VIM	2	0	2
Negatif	30	0	30

Anahtar kelimeler: Karbapenemaz, OXA-48, CORIS, antijen testi

KARBAPENEMAZ ÜRETEK *ENTEROBACTERIACEAE* ÜYELERİNİN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDEN SAPTANMASINDA BD MAXTM CRE YÖNTEMİNİN ETKİNLİĞİ

Ayşe Nur Sarı^{1,2}, Sema Alp Çavuş¹, Dokuz Eylül Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Ekibi¹, Zeynep Gülay¹

¹ | Dokuz Eylül Üniversitesi, , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

² | SANKO Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD,

Amaç: Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yayılmaktadır. Bu yayılımın engellenmesi için bir dizi önlem yanı sıra, hastaneye gelen hastaların özellikle de göçmenlerin taşıyıcılık açısından taranması önerilmektedir. BD MAXTM CRE Assay, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinde KPC, OXA-48 ve NDM direnç genlerinin belirlenmesinde kullanılan, DNA eldesi gibi basamakları otomatize, bir gerçek zamanlı PZR kitidir. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde riskli ünitelerde yatan hastalardan alınan rektal sürüntü örneklerinde BD MaxTM CRE Assay ve Moleküler Epidemiyoloji Laboratuvarımızda kullanılan kültür ve "in-house" PZR yöntemi ile KÜE taranmış, sonuçlar karşılaştırılarak sistemin etkinliği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, Dahiliye YBÜ'den 18, Hematoloji Servisi'nden 12, Anestezi YBÜ'den 11 ve Çocuk YBÜ'den 5 hastaya ait toplam 46 sürüntü örneği dahil edilmiştir. Ayrıca, NDM ve OXA-48 taşıdığı bilinen bir izolat da pozitif kontrol olarak çalışmaya alınmıştır. Her hastadan biri BD Max CRE için, diğeri zenginleştirme ve ekim için olmak üzere ikişer örnek alınmıştır. Kültür + PZR yönteminde zenginleştirme besiyerine alınan sürüntü örnekleri laboratuva ulaşır ulaşmaz bir kez ve bir gece inkübasyondan sonra ikinci kez imipenem (2 mg/L) içeren EMB besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* ve diğerk Gram negatif bakterilerden tür tanımlı yapılmış ve disk difüzyon ile karbapenem (ertapenem ve meropenem) duyarlılıkları belirlenmiştir. Karbapenem dirençli izolatlarda NDM, OXA-48, KPC, IMP ve VIM genleri in-house PZR yöntemi ile araştırılmıştır. Karbapenem dirençli nonfermentatif bakteriler için de (VIM, IMP, NDM ve *Acinetobacter spp* için OXA) karbapenemaz genleri PZR ile belirlenmiştir. Diğerk grup sürüntü örnekleri ise BD Max sisteminde çalışılmıştır

Bulgular: *Enterobacteriaceae* üyelerinde herhangi bir karbapenemaz geninin pozitifliği esas alınarak, değerlendirme yapıldığında, her iki yöntemle de 26 örnekte *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenemaz geni saptanmamıştır. On beş örnekte ise, saptanan enzimler arasında fark olmakla birlikte, her iki yöntemle de en az bir karbapenemaz geni saptanmıştır. Kalan 5 örneğin üçünde kültür ve PZR yöntemi ile, ikisinde ise BD MAXTM CRE ile karbapenemaz geni saptanmıştır. Kültür+ PZR yönteminde, sıvı besiyerinde zenginleştirme, saptanma oranlarını arttırmaktadır. Ancak bu yöntemle sonuçların çıkması en az 4 gün sürmektedir. Ev yapımı yöntemin avantajları, maliyeti ve karbapenemlere dirençli tüm gram negatiflerin saptanmasıdır. Ancak son derece emek yoğun olduğu için ancak salgın sırasında kullanılabilir. BD MAXTM CRE sisteminin en önemli avantajı hızı, en önemli dezavantajı maliyetidir.

Sonuç: BD MAXTM CRE, karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin hızla saptanmasını ve taşıyıcıların belirlenmesini sağlamak amacıyla kullanılmaya uygundur. Bu çalışmada denenmemesine karşın, sistem ayrıca kültür yapılmasına da izin vermektedir. Böylelikle taramada pozitif çıkan örneklerden kültür işlemleri de yapılarak izolatlar elde edilebilir. Teşekkür: Yardımlarından dolayı, Sn. Prof. Dr. Feriha Çilli, Sayın Deniz Ertekin Kandemir (Nukleus, İzmir), Sayın Meral Bıçmen ve Sayın Tolga Zeybek'e teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: BD MAXTM CRE, Karbapenem direnci, Karbapenemaz, *Enterobacteriaceae*

Teşekkür: Yardımlarından dolayı, Sn. Prof. Dr. Feriha Çilli, Sayın Deniz Ertekin Kandemir (Nukleus, İzmir), Sayın Meral Bıçmen ve Sayın Tolga Zeybek'e teşekkür ederiz.

Tablo-1 Rektal sürüntü örneklerinin her iki yöntemle karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* açısından değerlendirilmesi

	BD MAX CRE		Toplam
Kültür + PZR	Pozitif	Negatif	
Pozitif	15	3	18
Negatif	2	26	28
Toplam	17	29	46

BD MAX CRE için Duyarlılık %85, Özgüllük %100, NPV: %90 PPV %100

KARBAPENEMAZ AKTİVİTESİNİN HIZLI TANISINDA MBT STAR-BL TESTİNİN PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Onur Karatuna^{1,2} , Meltem Kaya² , Işın Akyar^{1,2}

¹| Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

²| Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarları, Mikrobiyoloji Bölümü İstanbul

Amaç: MALDI-TOF MS teknolojisi ile mikroorganizma tanımlamasında elde edilen başarının antibiyotik duyarlılık testlerine de yansması için yürütülen çalışmaların sonucu olarak geliştirilen MBT STAR-BL testi, beta-laktam antibiyotiklerin enzimatik parçalanmalarının MALDI-TOF MS platformunda saptanması prensibine dayanmaktadır. Çalışmamızda karbapenemaz üretiminin hızlı saptanması için MBT STAR-BL testinin performansının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Karbapenemaz geni taşıyan 56 klinik kökende (*Klebsiella pneumoniae*; n=53, *Escherichia coli*; n=3) karbapenemaz aktivitesi MBT STAR-BL testi (Bruker Daltonik, Almanya) ile araştırılmıştır. Bu amaçla, kökenler üreticinin önerileri doğrultusunda ertapenem ve meropenem içeren inkübasyon çözeltisinde 3 saat boyunca inkübe edilmiş, süre sonunda santifüjlenmiş, süpernatandan 1 µl MALDI plağına aktarılmış, matriks çözeltisinin eklenmesinin ardından inceleme MALDI-TOF MS (microflex LT, Bruker Daltonics, Almanya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında ayrıca karbapenemaz geni (KPC, IMP, VIM, OXA-48 ve NDM-1) içeren ve içermeyen (TEM, SHV, CTX-M, AmpC pozitif) kontrol kökenleri test edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm pozitif ve negatif kontrol kökenleri beklenen sonuçları vermiştir. Klinik kökenler için STAR-BL yazılımı ile elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmektedir. Ertapenem hidrolizi OXA-48 geni pozitif 3 *K. pneumoniae* kökeninde, meropenem hidrolizi ise OXA-48 geni pozitif 2 *K. pneumoniae*, NDM-1+OXA-48 geni pozitif 2 *K. pneumoniae* kökeninde negatif sonuç vermiş, ancak her iki antibiyotiğe ait sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde tüm kökenlerde en az bir antibiyotik için karbapenem hidrolizi pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç: MBT STAR-BL testi karbapenemaz üretimini saatler içerisinde ve düşük maliyetle tanımlayabilmekte, enfeksiyon kontrolü için önemli bu direnç mekanizmasının hızlı tanısı için maliyet-etkin bir seçenek sunmaktadır.

Tablo 1. MBT STAR-BL testinin karbapenemaz geni pozitif klinik kökenlerde (n=56) karbapenemaz aktivitesini saptama performansı

Karbapenemaz geni	n	Karbapenem Hidrolizi		STAR-BL Sonuç		
		Ertapenem	Meropenem	Pozitif	Belirsiz	Negatif
KPC	2	2/2	2/2	2/2	-	-
OXA-48	16	13/16	14/16	16/16	-	-
NDM-1	8	8/8	8/8	8/8	-	-
NDM-1 + OXA-48	28	28/28	26/28	28/28	-	-
IMP + OXA-48	1	1/1	1/1	1/1	-	-
VIM + OXA-48	1	1/1	1/1	1/1	-	-
Toplam	56	53/56	52/56	56/56	-	-

Anahtar kelimeler: MBT STAR-BL, karbapenemaz, MALDI-TOF MS

İDRAR ÖRNEKLERİNDEN DİREKT ANTİBİYOGRAF DEĞERLENDİRİLMESİ

Arzu İlki¹ , Sevim Özsoy¹ , Ramazan Ayaş¹ , Güner Söyletir

¹| Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonlarında etken bakterinin hızla saptanması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlaması zaman ve maliyet açısından çok önemlidir. Halen idrar yolu enfeksiyonlarının tanısında altın standart olan idrar kültürü antibiyotik duyarlılık testleriyle beraber 48-72 saat almaktadır. Bu da hastanın gereksiz ya da uygun olmayan tedavi almasına yol açabilmektedir. Çalışmamızda, bu süreyi kısaltmak amacıyla, idrar örnekleri bakteri yoğunluğu açısından tarandıktan sonra, direkt MALDI-TOF MS ile bakteri tanımlaması ve antibiyogram yapılması planlanmıştır.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Kasım 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında kültür için gönderilen idrar örneklerinden Sysmex UF-1000i idrar analiz cihazı ile lökosit ve bakteri miktarı 106-107/ml olup MALDI-TOF MS ile patojen olarak tanımlananlar dahil edilmiştir. Santrifüj edilmiş örneklerin peleti 0.5 McFarland yoğunluğa getirilerek Vitek antibiyogram kartlarında okutulmuştur. Sonuçlar kültür sonuçlarıyla karşılaştırılmış, uyumlu, çok büyük hata, büyük hata, olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, belirtilen kriterlere uygun 112 idrar örneğinden direkt antibiyogram yapılmıştır. Bunların 100'ü *E.coli*, 11' i *Kelbsiella spp.*, 4'ü *E.cloacae*, olarak tanımlanmıştır. Direkt idrardan yapılan antibiyogramlar kültürden yapılanlarla karşılaştırıldığında, amikasin, seftriakson, sefuroksim, fosfomisin, imipenem ve meropenem ve trimetoprim/sulfametaksazol >%95 uyumlu bulunmuştur. İzolatlarda küçük hata saptanmamıştır. Büyük hata ve çok büyük hatalar en fazla ampisilin ve amoksislin/klavulonik asit duyarlılığında görülmüştür (Tablo).

Tablo: İki ayrı yöntemle alınan duyarlılık sonuçlarının antibiyotiklere göre analizi

Antibiyotik (test sayısı)	Uyumlu Sonuç Sayı(%)	Küçük Hata Sayı(%)	Büyük Hata Sayı(%)	Çok Büyük Hata Sayı(%)
Ampisilin(112)	56(50)	-	45(40,2)	11(9,8)
Amoksisilin/ Klavulonik asit(112)	86(76,8)	-	16(14,3)	10(8,9)
Amikasin(112)	111(99,1)	-		1(0,9)
Seftazidim(112)	98(87,5)	-	8(7,2)	6(5,4)
Siprofloksasin(112)	106(94,6)	-	2(1,8)	4(3,6)
Seftriakson(112)	109(97,3)	-	3(2,7)	-
Sefuroksim(112)	108(96,4)	-	4(3,6)	-
Fosfomisin(112)	110(98,2)	-	1(0,9)	-
Gentamisin(112)	100(89,3)	-	6(5,4)	6(5,4)
Imipenem(112)	110(98,2)	-	1(0,9)	-
Meropenem(112)	110(98,2)	-	1(0,9)	-
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	95(97,9)	-	2(1,8)	-

Sonuç: Sysmex UF-1000i idrar analiz cihazı ile 106-107/ml gibi belli bir bakteri yoğunluğundaki idrarlardan yapılan MALDI-TOF MS ile direkt tanımlama yapıp etkene göre direkt antibiyogram yapılmış ve ampisilin ve amoksisilin /klavulonik asit dışında antibiyotik sonuçları oldukça yüksek oranda uyumlu bulunmuştur. Özellikle toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında son zamanlarda tedavide ilk sırada tercih edilen fosfomisin için %98, siprofloksasin için %94,6 oranında uyum yakalanmış olması tedavi açısından yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Bu yöntemle, idrar örnekleri laboratuvara geldiği gün yarım saat içinde tanımlanarak, idrar yolu enfeksiyonları için hızlı ve etkin tedavi başlanmasına katkı sağlayacaktır. Ancak bir ön çalışma düzeyinde olan bu yöntemle daha güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için daha çok sayıda örnek ile çalışmaların yapılması gerekmektedir.



MİKOBAKTERİLER

MTBC TANISINDA ARB BOYAMA YÖNTEMİ İLE LJ KÜLTÜRÜ VE MGIT 960 SİSTEMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gülşah Aşık¹ , Hayriye Tokay¹ , Mehmet Karabey¹ , Onur Türkyılmaz¹ , Recep Keşli¹

¹| Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Amaç: Tüberküloz tarih boyunca bilinen en eski hastalıklardan biridir. Gelişmekte olan ülkelerde tüberkülozun önemi hiç azalmamaktadır bunun yanında gelişmiş ülkelerde ise AIDS sebebiyle önemi artmıştır. Tüberküloz hastalarının erken tanısı ve tedavinin düzenli takibi oldukça önemlidir. Bu çalışmada direkt preparat ile Löwenstein Jensen(LJ) ve Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) 960 kültürlerinin tanı açısından karşılaştırılması yapılmıştır. Ayrıca son yıllarda birinci sınıf ilaçlara dirençli tüberküloz suşlarının önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturması sebebiyle antibiyotik ilaç duyarlılıkları yönünden araştırma yapılmıştır.

Yöntem: Afyon Kocatepe Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına Kasım2013 - Kasım2015 tarihleri arasında tüberküloz şüphesi ile gönderilen 25 51 hasta örneği ile direkt preparat hazırlandı ve kültür yapıldı. Mikobakteri yönünden incelenmesi istenen örneklerden balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş lavajı, açlık mide suyu ve idrar gibi örnekler dekontaminasyon ve homojenizasyon işleminden sonra, BOS , plevral mayı gibi steril örnekler ise dekontaminasyon işlemi yapılmaksızın direkt ekimleri ve EZN boyamaları yapıldı. Dekontaminasyon ve homojenizasyon işlemi için N-asetil sistein- %4 NaOH yöntemi kullanıldı. Her örnekten 5-10 mL alınıp içine N-Asetil sistein bulunan falcon tüplerine alındı. Aynı miktarda NaOH üzerine eklendi. 30 saniyeyi geçmeyecek şekilde tüp karıştırıcı ile karıştırılır. Dekontamine olması için 15 dakika beklendi. Daha sonra üzerine 50mL çizgisine kadar fosfat tamponu eklendi. 4000Xg’de 20 dakika soğutmalı santrifüjde santrifüj edildi. Sediment kısmı ayrıştırıldı ve üzerine 1-2 mL fosfat tamponu eklenerek sulandırıldı. Bu solüsyondan boyama için preparat hazırlandı. Hazırlanan klinik örneklerden 0.5 ml alınarak Bactec Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT-960, BD, Sparks, MD,USA) besiyerine ve Lowenstein Jensen (BD, Sparks,MD, USA)’e ekimleri yapıldı. MGIT tüpleri BACTEC MGIT-360 cihazında 37°C’de 6-8 hafta, Lowenstein Jensen (LJ) besiyerleri aynı ısı ve sürede normal etüvde bekletildi. Bu süre sonunda üreme olmayan örnekler için sonuç negatif olarak bildirildi. Üreme olan örneklerden ise birinci seçenek ilaçlar olan streptomisin(STR), izoniazid(INH), rifampisin(RIF) ve etambutol(EMB) için antibiyogram çalışıldı. MGIT tüplerinde konsantrasyonları STR 1,0 µg/mL, INH 0,1 µg/mL, RIF 1,0 µg/mL ve EMB 5,0 µg/mL olacak şekilde eklendi.

Bulgular: ARB Boyama ve kültür yöntemlerinin karşılaştırması Tablo 1’ de verilmiştir. Buna göre sadece ARB Boyama tüberküloz tanısı için yeterli olmamaktadır. Tüberküloz tanısında altın standart kültür yöntemidir. Tablo 2’ de ise LJ ve MGIT olmak üzere iki farklı besiyerinde kültür yöntemi karşılaştırılmıştır. İki besiyerinde üreme sonuçları birbiri ile uyumluluk göstermektedir. Kültür yapılan örneklerden 38 tanesinde üreme saptandı. Bunlardan 36 tanesi *Mycobacterium tuberculosis* complex bulunurken 2 tanesi tüberküloz dışı mikobakteri bulunmuştur. *Mycobacterium tuberculosis* complex üremesi bulunan 36 örnekten antibiyotik duyarlılığı çalışılmıştır. Bu örneklerden 32 tanesi test edilen tüm antitüberküloz ajanlara duyarlı bulunmuştur. Suşlardan 2 tanesi Streptomisin’e, 1 tanesi Etambutol’e ve 1 tanesi ise İzoniazid ve Streptomisin’e dirençli bulunmuştur.

Tablo 1. ARB Boyama Yöntemi ile LJ Kültürü ve MGIT 960 Sisteminin Karşılaştırılması

	LJ(+)	LJ(-)	MGIT(+)	MGIT(-)	TOPLAM
ARB(+)	25(%0.98)	31(%1.22)	25(%0.98)	31(%1.22)	56
ARB(-)	13(%0.51)	2482(%97.29)	13(%0.51)	2482(%97.29)	2495

Tablo 2. LJ Kültürü ve MGIT 960 Sisteminin Karşılaştırması

	MGIT(+)	MGIT(-)
LJ(+)	38(%1.49)	0
LJ(-)	0	2513(%98.51)

Sonuç: Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre tüberküloz tanısında altın standart yöntem kültür yöntemidir.

Bunun yanında direkt preparat yöntemi de maliyeti düşük olması sebebiyle hala kullanılmaktadır. Doğru olan yöntem direkt preparat ile kültür yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesidir.

Kaynakça:

- 1.ÖZDEMİR Ö. TÜBERKÜLOZDA TANI YÖNTEMLERİ. TÜRKİYE KLİNİKLERİ J MED SCI 1994; 14(6): 420-4.
- 2.CEYHAN İ, ŞİMŞEK H, TARHAN G. TÜBERKÜLOZUN TANISINDA %2 OGAWA BESİYERİNİN LÖWENSTEİN-JENSEN BESİYERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ. MİKROBİYOL BUL 2012; 46(1): 33-8.
3. PYFFER GE, BROWN-ELLIOT BA, WALLACE RJ JR. MYCOBACTERIUM: GENERAL CHARACTERISTICS, ISOLATION AND STAINING PROCEDURES, PP:532-59. IN: MURRAY PR, BARON EJ, JORGENSEN JH, PFALLER MA, YOLKEN RH (EDS), MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 2003, 8TH ED. ASM PRESS, WASHINGTON, DC.
4. DROBNIĞWSKI FA, CAWS M, GIBSON A, YOUNG D. MODERN LABORATORY DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS. LANCET INFECT DIS 2003; 3(3): 141-7.
5. CHAKRAVORTY S, SEN MK, TYAGI JS. DIAGNOSIS OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS BY SMEAR, CULTURE AND PCR USING UNIVERSAL SAMPLE PROCESSING TECHNOLOGY. J CLIN MICROBIOL 2005; 43(9): 4357-62.
6. GOLDEN MP, VIKRAM HR. EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS: AN OVERVIEW. AM FAM PHYSICIAN 2005; 72(9): 1761-8.
7. PORTILLO-GÓMEZ L, MORRIS SL, PANDURO A. RAPID AND EFFICIENT DETECTION OF EXTRAPULMONARY MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BY PCR ANALYSIS. INT J TUBERC LUNG DIS 2000; 4(4): 361-70.

Anahtar kelimeler: LJ Kültürü, MGIT 960 Sistemi, MTBC

➤ MOLEKÜLER DİRENÇ MEKANİZMALARI

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARINDA İNTEGRON GEN KASET VARLIĞININ POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PZR) YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Ahu Reis¹ , Osman Birol Özgümüş² , Gülçin Bayramoğlu¹ , Ali Osman Kılıç¹

¹| Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Trabzon.

²| Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D, Rize.

Amaç: Antibiyotiklerin insan sağlığında çok önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Fakat yanlış ve aşırı kullanılmaları sonucu dirençli bakteriler seçilerek direnç genleri hızlı bir şekilde yayılarak pek çok bakterinin birden fazla antibiyotiğe dirençli hale gelmesine yol açmıştır. Bu bakterilerin neden olduğu antibiyotik direnci önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Kazanılan bu direnç plazmit, transpozon ve integron gibi çeşitli hareketli genetik elemanlarla bakteriler arasında paylaşılmaktadır. Integronlar birçok antibiyotik direnç determinantını kodlayan, belirli gen kasetlerini taşıma veya entegre olma yeteneğine sahip genetik elemanlardır. Aslında bakteri kromozomunda taşınır ancak plazmit veya transpozonlar ile de taşınabildikleri için büyük ölçüde direnç yayılımına neden olmaktadır. Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilmiş çoklu ilaç dirençli *E. coli* izolatlarında integron gen kaset varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu amaçla Ocak-Aralık 2014 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hasta Hizmetleri Laboratuvarı'nda 107 hastaya ait kan örneklerinden izole edilmiş 112 *Escherichia coli* suşu çalışmaya dahil edildi. Konvansiyel yöntemlerin yanında MALDI-TOF MS otomatize sistemde tiplendirilen *E.coli* suşlarında sınıf 1 ve sınıf 2 integron gen kasetlerine özgü primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile integron varlığı belirlendi.

Bulgular: Toplam 112 suşun 38'i (% 34) sınıf 1 integron pozitif bulunurken 7 suş (% 6) sınıf 2 integron pozitif olarak saptandı. Sınıf 1 integronların büyüklükleri yaklaşık olarak 0.8-3 kb, sınıf 2 integronların ise 2.5 kb uzunluğunda oldukları gözlemlendi. Gen kasetlerinin kodladığı antibiyotik direnç genlerinin karakterizasyonları DNA dizi analizi ile belirlenecektir.

Bu çalışma KTU Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) 5335 kodlu proje ile desteklenmiştir

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, *Escherichia coli*, İntegron,

YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ OLAN ENTEROKOKLARDA AMİNOGLİKOZİD MODİFİYE EDİCİ ENZİMLERİN ARAŞTIRILMASI

Asef Bozkuş¹ , Yasemin Zer¹

¹ | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

Amaç: Enterokoklar son yıllarda hastanelerde en sık rastlanan hastane kaynaklı patojenlerdendir. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin enterokok enfeksiyonlarında tek başına kullanımı bakterinin metabolik aktivitesine uygun olmadığından, genellikle bir hücre duvar sentezini inhibe eden antibiyotikle kullanımı gereklidir. Bununla birlikte bakteride yüksek düzey aminoglikozid direnci varsa, sinerjik etkili kombinasyonlar da tedavide kullanılamamaktadır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci kazanılmış bir direnç olup, genellikle aminoglikozid modifiye-edici enzimler ile oluşmaktadır. Bu çalışma, hastanemizden izole edilen enterokoklarda aminoglikozid modifiye-edici enzimlerin saptanması amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Hastanemiz laboratuvarına sürveyans amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerinden izole edilen vankomisin dirençli enterokoklar ile bu çalışma yapıldı. Örnekler vankomisin selektif agar besiyerine ekilip, üreme olan enterokokların vankomisin MİK değeri Etest ile belirlendi. İzolatların 120 µg gentamisin içeren diski kullanılarak yüksek düzey aminoglikozid direnci belirlendi. yüksek düzey aminoglikozid direnci saptanan izolatların multiplex PCR ile Light Cycler (Roche) cihazında aminoglikozid modifiye-edici enzimler için çeşitli gen bölgeleri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan, 100 VRE suşunun 82'si (%82) *E. faecium*, 11'i (%11) *E. faecalis*, 7'si (%7) *E. gallinarum* olarak tanımlandı. Suşların 67'sinde (%67) aph(3_-IIIa gen bölgesi, 2'sinde (%2) aph(2_-Id gen bölgesi ve 1 izolatta aph(2_-Ib1 bölgesinde pozitiflik bulundu. aac(6_-Ie-aph(2_-Ia ve aph(2_-Ic bölgeleri hiçbir izolatta saptanmadı.

Sonuç: Enterokoklardaki aminoglikozid direncinden sorumlu genler bakteriler arasında aktarılabilceğinden, direnç gelişiminin kontrol altında tutulabilmesi için rasyonel antibiyotik kullanımı önemlidir.

Anahtar kelimeler: enterokok, yüksek düzey aminoglikozid direnci, aminoglikozid modifiye edici enzimler

EGE BÖLGESİ HASTANELERİNDEN ELDE EDİLEN KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERDE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat Telli¹ , Seda Uçal¹ , Meral Biçmen² , Ayрыз Tuba Gündüz³ , Burak Ekrem Çitil⁴ , Hörü Gazi⁵ , Feriha Çilli⁶ , İlhan Afşar⁷ , İlknur Kaleli⁸ , Nisel Özkalay⁹ , Recep Keşli¹⁰ , Reyhan Yiş¹¹ , Deniz Gür¹² , Zeynep Gülay¹²

¹| Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., AYDIN

²| Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İZMİR

³| Dr. Suat Seren Göğüs Hast. ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İZMİR

⁴| Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., MUĞLA

⁵| Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., MANİSA

⁶| Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İZMİR

⁷| Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

⁸| Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., DENİZLİ

⁹| Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

¹⁰| Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., AFYON

¹¹| Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

¹²| Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., ANKARA

Amaç: Karbapenemaz üreten enterik bakteriler son 10 yılda tüm dünyada ve ülkemizde önemli sağlık problemlerinden biri olmuştur. Karbapenemlere dirençli enterik bakteriler hemem hemen mevcut tüm antibiyotiklere dirençlidir. Bu nedenle özellikle hastanede yatan hastalarda bu bakterilerle oluşan infeksiyonlar da sınırlı antibiyotik tedavisi mevcuttur. Karbapenem direncinden çoğunlukla karbapenemaz enzim aktivitesi sorumludur. Çalışmamızın amacı Ege bölgesin de bulunan çeşitli hastanelerden izole edilen karbapenem dirençli enterik bakterilerde karbapenemaz enzim tiplerini belirlemektir

Yöntem: Çalışmamıza Ege bölgesindeki 11 merkezden elde edilmiş 164 karbapenem dirençli enterik bakteri (156 *K. pneumoniae*, 4 *E. coli*, 3 *Enterobacter spp.* ve 1 *Serratia marcescens*) dahil edilmiştir. Her hastadan ilk ve tek izolat çalışılmıştır. Suşların tanımlanmasında konvansiyonel veya tam otomatik sistemler kullanılmıştır. Karbapenem direnci, suşların ertapenem ve imipenem ve/veya meropenem dirençli olmalarına göre belirlenmiştir. NDM, OXA-48, KPC, VIM, IMP direnç genleri spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Merkezlerden gönderilen izolatlardaki karbapenemaz genlerinin dağılımı; 76 suş OXA -48, 28 suş NDM ve 60 suş hem OXA-48 hem NDM pozitif olarak bulunmuştur. Afyon Kocatepe Üniversitesinden gönderilen aynı hastaya ait iki farklı örnekte KPC saptanmıştır. NDM enzimi bir *E.coli* izolatı hariç *K.pneumoniae* izolatlarında saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, karbapenem dirençli suşlarda en sık OXA-48 direnç geni mevcut iken, ikinci sıklıkta OXA-48 ve NDM direnç geni birlikteliği bulunmuştur. Bunun yanı sıra, ülkemizden yapılan yayınlara bakıldığında *K.pneumoniae* izolatlarında saptanmış olan NDM enzim tipi ilk kez bir *E.coli* izolatında da görülmüştür.

	<i>E.coli</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>Diğer</i>		<i>Toplam</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
OXA-48	3		69	92	3		75	100
NDM	1		26	93	0		28	100
KPC	0		1		0		1	100
IMP/VIM	0		0		0		0	
OXA-48+NDM	0		60	100	0		60	100

Tablo-1 *Enterobacteriaceae* üyelerindeki Karbapenemazların dağılımı (genel)

Anahtar kelimeler: *Enterobacteriaceae*, karbapenem direnci, karbapenemaz, OXA-48, NDM.

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE *ACINETOBACTER* VE *PSEUDOMONAS* İZOLATLARINDA KARBAPENEM DİRENCİ

Cennet Rağbetli¹ , Hüseyin Güdücüoğlu¹ , Barış Otlı² , Mehmet Parlak¹ , Nafia Canan Gürsoy² , Yasemin Bayram¹

¹| Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

²| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gelişen enfeksiyonlarda nonfermentatif bakterilerin görülme sıklığı artmaktadır. Birçok antibiyotiğe karşı dirençli oldukları bilinen bu bakterilerde karbapenemlere de yüksek oranda direnç gözlenmektedir. Çalışmada, YBÜ'deki hastalardan izole edilen nonfermentatif bakterilerde karbapenem direncine neden olan Metallo Beta Laktamaz (MBL) varlığının fenotipik ve genotipik analizler ile belirlenerek Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) ile izolatlar arası ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: Nisan 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarında imipenem veya meropenem dirençli 51 *Acinetobacter baumannii* ve 51 *Pseudomonas aeruginosa* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile belirlenmiştir. MBL varlığı, çift disk sinerji testi (ÇDST), kombine disk testi (KDT), Modifiye Hodge testi (MHT) ile tespit edilmiştir. Tüm izolatlarda karbapenem direncine yol açan IMP, VIM, GES, GIM, SPM, OXA- 10, OXA-23 ve OXA-51 gen bölgeleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile belirlenmiştir. Ayrıca tüm izolatlarda pulse field gel electrophoresis (PFGE) ile klonal ilişki ortaya konmuştur.

Bulgular: Toplam 102 izolatın hiç birinde IMP, VIM, GES, GIM gen bölgeleri tespit edilmemiştir. *A. baumannii* izolatlarının tamamında en az bir gen bölgesi pozitif olmak üzere %98'i OXA-51, %77'si OXA-23 ve %4'ünde SPM geni pozitif bulunmuştur. Bu izolatlarda; %77 oranında OXA-23 ile OXA-51, %4 oranında OXA-23, OXA-51 ile SPM birlikteliği saptanmıştır. *P. aeruginosa* izolatlarında ise OXA-51 %18 ve OXA-10 ise %14 oranında tespit edilmiştir. *A. baumannii* için duyarlılığı en yüksek fenotipik test olarak KDT (%94.1) bulunmuştur. ÇDST'nin duyarlılığı % 0 olduğu ve MBL analizi için uygun bir fenotipik test olmadığı görülmüştür. *P. aeruginosa* için ise duyarlılığı en yüksek testler sırasıyla ÇDST (%93.7), KDT (%87.5) ve MHT (56.2) olarak bulunmuştur. PFGE yöntemi ile klonal ilişki analizi sonuçlarına göre *A. baumannii* izolatlarının kümeleşme oranı %80 olarak belirlenirken *P. aeruginosa* da bu oran % 53 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Tüm izolatlarda ülkemizde daha önce bildirilen gen bölgeleri çalışmamızda da benzer olarak bulunmuştur. Fenotipik testlerden *A. baumannii* için en uygun KDT bulunurken *P. aeruginosa* için ise ÇDST bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, metallobetalaktamaz

ÜROPATOJEN *ESCHERICHIA COLI*'LERDE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK PATERNLERİ VE TİP-1 FİMBRİA ADEZYON MOLEKÜLLERİ İLE OLAN İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Duygu Nilüfer Öcal¹, Öznuur Coşar², Elmas Kaplan², Abdulbaki Kalkan², Onur Alptekin Güney², Murat Can Kale², Serdal Köse³, İştah Dolapçı⁴

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencileri, Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD, Ankara

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) toplum veya hastane kökenli enfeksiyonlar içinde ilk sıralarda yer almaktadır ve üropatojen *Escherichia coli* (UPEC) en sık (%80-95) izole edilen etkindir. UPEC'lerin en önemli virülans faktörlerinden biri de fim geni tarafından kodlanan ve adezyondan sorumlu tip 1 fimbriyalardır. Çalışmanın amacı; ÜSE olan hastalardan izole edilen UPEC'lerde tip-1 fimbria adezyon genlerinin tespiti ve bu gen ile antimikrobiyallere karşı direnç oranlarının ilişkilendirilmesidir.

Yöntem: Eylül - Kasım 2014 tarihlerinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gelen idrar kültürlerinden izole edilen 84 UPEC, kontrol grubu olarak gaitadan (ÜSE olmadığı saptanan kişilerden) izole edilen 20 adet *E. coli* suşu kullanılmıştır. Suşların antimikrobiyal duyarlılıkları için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) varlığının tespiti için modifiye disk sinerji testi kullanılmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile fimH ve fimS gen varlığına bakılmıştır. Gen ekspresyonunu araştırmak amacıyla fimS geni Sna BI kesim enzimi ile kesilmiştir.

Bulgular:

- ÜSE etkeni olan suşların %96.4'ünde fimH, %77.3'ünde fimS geni saptanmıştır. Kontrol suşlarının %95'inde fimH, %55'inde saptanmıştır (p>0.05).
- fimH geni saptanmış suşların %36.9'unda, fimS geni bulunduranların ise % 28.57'sinde GSBL pozitif olarak saptanmıştır (p>0.05).
- UPEC'lerde fosfomisine direnç saptanmazken, en yüksek direnç oranları ampicilin (%69) ve trimetoprim-sulfometaksazole (%61.9) karşı bulunmuştur. fimH ve fimS geni pozitifliği ile antimikrobiyal direnç oranları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (p>0.05).
- fimS geni saptanan suşların hepsinin faz-OFF (pili içermeyen) fenotipte olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Kontrol suşlarında fimbrial genlerin yüksek oranda varlığı, perianal bölgenin ÜSE için kaynak oluşturabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Suşların pili içermeyen fenotipte saptanması, DNA ekstraksiyonlarının doğrudan idrardan yapılmamasına bağlanmıştır. Bu durum ekspresyonun çevresel faktörlerden etkilenmiş olabileceğini ve bu suşların konak üzerinde fimbria ekspresyonu yaptığını düşündürmüştür. Besiyerindeki pasajlar ve -20°C'deki saklamaların buna neden olabileceğinden yola çıkılarak, çalışmanın devamında tip 1 fimbria ekspresyonu ile antimikrobiyal direnç ilişkisi üzerine odaklanılmaya karar verilmiştir.

KARBAPENEMAZ ÜRETEEN *ENTEROBACTERiaceae* İZOLATLARININ MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Zeynep Çizmecı¹ , Elif Aktaş Sepetçi² , Barış Otlı³ , Özlem Açıkgöz¹ , Seyhan Ördekçi¹

¹| Bakırköy Dr.Sadi Konuk EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

²| Şişli Hamidiye Etfal EAH Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³| İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

Giriş: Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenemaz üretiminin tespiti ve çeşitli karbapenemazların (VIM, IMP, NDM, KPC, OXA-48 ve GES) varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Şubat 2014 - 2016 tarihleri arasında rutin olarak laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilip, karbapenem dirençli olarak tespit edilen 68 *K. pneumoniae* ve 2 *E. coli* izolatı dahil edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix™ (Becton Dickinson, USA) veya Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yapılmıştır. Karbapenemaz varlığı Zwaluw ve arkadaşları tarafından tanımlanan Karbapenem İnaktivasyon metodu (CIM) ile araştırılmıştır. Multipleks “real-time” polimeraz zincir reaksiyonu Monteiro ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde yapılmıştır.

Bulgular: İzolatların 61’i yatan (34 YBÜ, 12 dahili servis, 11 cerrahi servis, 4 pediatrik servis), 9’u poliklinik (3 pediatrik, 6 erişkin) hastalarından 19 idrar, 15 kan, 14 DTA, 8 santral venöz kateter, 4 yara, 6 abse, 2 balgam, 1 BOS, 1 doku örneklerinden izole edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 70 izolatın 69’unda CIM testi ile karbapenemaz üretimi gösterilmiştir. 68 *K. pneumoniae* izolatının; 48’inde OXA-48, 12’sinde NDM geni pozitif olarak tespit edilmiştir. CIM ile pozitif olarak bulunan 6 *K.pneumoniae* izolatında test edilen karbapenemaz genleri (OXA-48, NDM, KPC, VIM, GES, IMP) tespit edilmemiştir.. NDM tipi karbapenemaz geni taşıdığı belirlenen bir *K. pneumoniae* izolatı CIM ile negatif bulunmuştur. Bir *E.coli* izolatında OXA-48 ve bir *E.coli* izolatında ise VIM geni pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda tüm izolatlar Ertapenem dirençli, 6 (% 8) izolat imipeneme, 5 (%7) izolat meropeneme orta duyarlı olarak bulunmuştur. İzolatlar arasında tigesikline direnç saptanmaz iken, 12 OXA- 48, 6 NDM, 1 karbapenemaz geni belirlenemeyen izolat olmak üzere 19 hastada kolistine direnç saptanmıştır. Ayrıca izolatlar arasında sefalosporin grubu antibiyotiklere duyarlılık saptanmaz iken, tigesiklin ve kolistinden sonra en duyarlı antibiyotik amikasin (50, % 71) olarak saptanmıştır.

Sonuç: 1. Bölgemizin en büyük hastanelerinden biri olan hastanemizde ülke geneli ile uyumlu olarak OXA- 48, *Enterobacteriaceae* üyesi izolatlarında en sık görülen karbapenemazdır. 2. Sıklığı ülkemizde giderek artan NDM-1 karbapenemazlar çalışmamızda ikinci sıklıkla tespit edilmiştir.. 3. Karbapenemaz varlığının araştırılması ve doğru tanımlanması, epidemiyolojik izlem, enfeksiyon kontrolü ve tedavisi için giderek daha fazla önem taşımaktadır.

Kaynakça: 1. THE CARBAPENEM INACTIVATION METHOD (CIM), A SIMPLE AND LOW COST ALTERNATIVE FOR THE CARBA NP TEST TO ASSESS PHENOTYPIC CARBAPENEMASE ACTIVITY IN GRAM-NEGATIVE RODS. VAN DER ZWALUW K ET AL. PLOS ONE,2015; 10(3):E0123690. DOI:10.1371. 2. RAPID DETECTION OF CARBAPENEMASE GENES BY MULTIPLEX REAL-TIME PCR. MONTEIRO J ET AL. J ANTIMICROB CHEMOTHER 2012; 67: 906-909. 3. THE OPTIMIZATION OF A RAPID PULSED-FIELD GEL ELECTROPHORESIS PROTOCOL FOR THE TYPING OF *ACINETOBACTER BAUMANNII*, *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA SPP*. DURMAZ R ET AL. JPN J INFECT DIS 2009

Anahtar kelimeler: *Enterobacteriaceae*, OXA-48, NDM, VIM

***E. COLI* ST131 İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİNDE EFLUKS POMPALARININ ROLÜ**

Nazlı Ataç¹ , Özlem Kurt Azap² , İştar Dolapçı³ , Önder Ergönül¹ , Füsün Can¹

¹| Koç Üniversitesi, , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul.

²| Başkent Üniversitesi, , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara.

³| Ankara Üniversitesi, , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara.

Giriş: *E.coli*'de florokinolon direncine neden olan faktörler arasında efluks pompa sistemleri yer alır. Özellikle AcrAB-TolC sistemindeki artmış ekspresyon önemlidir. *E.coli* ST 131 klonu, yüksek kinolon direnci göstermesi nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada klinik ST 131 izolatlarda efluks pompaları ve regülatör protein MarA ekspresyonu analiz edilmiştir.

Yöntem: Üriner ve kan enfeksiyonlarından izola edilmiş 69 kinolon dirençli ST131 ve ST131 olmayan 52 izolat çalışmaya alınmıştır. Minimal inhibitör konsantrasyonlar (MİK) agar dilüsyon ile belirlenmiştir. RNA izolasyonu ve cDNA sentezi sonrasında RT-PCR metodu ile *acrA*, *acrB*, *tolC* ve *marA* genlerindeki ekspresyon artışı incelenmiştir. Bütün deneyler duplike çalışılmış olup, housekeeping gen olarak *gapA* kullanılmış ve bütün ekspresyon değerleri standart ATCC 25922 suşunun ekspresyon seviyesine göre normalize edilmiştir. Sonuçlar relatif ekspresyon olarak sunulmuştur. ST131 ve ST131 olmayan izolatların ekspresyon oranları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 69 ST131 izolatın 67'sinde (97.1%) MarA ekspresyonu artışı gözlemlenirken *AcrA* için bu rakam 19 (27.5%), *AcrB* için 17 (24.6%) ve *TolC* için 8 (11.6%) olarak saptanmıştır. ST131 olmayan izolatlarda ekspresyon oranları 52 izolatın 45'inde (86.5%) MarA ekspresyonu artışı gözlemlenirken *AcrA* için bu rakam 11 (21.1%), *AcrB* için 8 (15.4%) ve *TolC* için 13 (25.0%) olarak saptanmıştır. ST131 izolatlarda ekspresyon seviyelerindeki medyan ve değer aralıkları MarA için 75.04 (0.99-3439.26), *AcrA* için 0.91 (0.04-13.18), *AcrB* için 1.08 (0.07-8.69) ve *TolC* için 0.53 (0.08-4.01) olarak kaydedilmiştir. ST131 olmayan izolatlarda ekspresyon seviyelerindeki medyan ve değer aralıkları MarA için 20.90 (0.08-219.76), *AcrA* için 0.76 (0.001-4.79), *AcrB* için 1.09 (0.17-76.14) ve *TolC* için 1.26 (0.27-263.83) olarak kaydedilmiştir. ST131 izolatlardaki *marA* pompasının ekspresyon artışı ST131 olmayanlardan fazla ($p<0.005$) olup bu fark *acrA*, *acrB* ve *tolC* genleri için gözlenmemiştir. ST131 ve ST131 olmayan izolatlarda MİK değerlerinin medyanı 32 µg/ml olarak ölçülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız *E.coli* ST131 klonunun yüksek antibiyotik direncinde efluks pompalarının katkısını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Efluks.



TOPLUM KÖKENLİ BAKTERİLERDE DİRENÇ

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI

Erhan Kongur¹ , Gülçin Bayramoğlu¹ , Neşe Kaklıkkaya¹ , Faruk Aydın¹

| Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon.

Amaç: Enterokoklar intrinsek olarak sefalosporinlere, linkozamidlere, trimetoprim/ sulfametoksazole ve aminoglikozidlere (düşük düzeyde) dirençlidirler. Bunun yanında enterokok türlerinde birçok antibakteriyel ajana karşı kazanılmış direnç de mevcut olup bu direnç oranlarında yıllar geçtikçe artış gözlenmekte ve direnç oranları bölgesel farklılıklar göstermektedir (1-5). Bu nedenle enfeksiyonun kontrol altına alınmasında ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde direncin sürekli izlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada Eylül 2013-Eylül 2015 tarihleri arasında laboratuvarımızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Her hastadan ilk izole edilen suş çalışmaya dahil edildi. İzolatların tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel metodlara ilaveten MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Almanya) ile yapıldı. İzolatların antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile yapıldı ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'ın önerilerine göre değerlendirildi (1).

Bulgular: İzolatların 1059'u (%66.6) *E. faecalis*, 532'si (%33.4) *E. faecium*'du. Enterokoklar sırasıyla en sık idrar (%72.9), yara (%9.3) ve kan (%5.7) örneklerinden izole edildi. *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları tabloda verildi.

Tablo. *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Antibiyotik direnç oranları*		Toplam direnç oranı*
	<i>E.faecalis</i> [n (%)]	<i>E.faecium</i> [n (%)]	Toplam [n (%)]
Ampisilin	17 (%1,6)	492 (%92,5)	509 (%32)
Gentamisin yüksek düzey	239 (%22,6)	214 (%40,2)	453 (%28,5)
Vankomisin	1 (%0,1)	46 (%8,6)	47 (%3)
Teikoplanin	1 (%0,1)	41 (%7,7)	42 (%2,6)
Linezolid	0 (%0)	2 (%0,4)	2 (%0,1)
Siprofloksasin**	155 (%39)	190 (%91,3)	345 (%57)
Levofloksasin**	210 (%31)	264 (%80,5)	474 (%47,2)

*Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. **Yalnızca idrar izolatlarında değerlendirilmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, *E.faecalis* izolatlarında vankomisin, teikoplanine karşı düşük düzeyde olan direnç oranlarının, *E. faecium*'da endişe verici düzeylere çıkmış olduğu görülmektedir. Enterokoklarda direnç oranlarında artış olduğundan ve bölgesel farklılıklar görülebildiğinden, direncin sürekli izlenmesi enfeksiyon kontrol ve antibiyotik kullanım politikalarının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Kaynakça:

- 1- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTİMİCROBİAL SUSCEPTİBİLİTY TESTİNG; TWENTY-SECOND İNFORMATİONAL SUPPLEMENT. M100-S22. WAYNE, PA, USA: CLİNİCAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE; 2013.
- 2- MERT DİNÇ B, AYKUR ARCA E, YAĞCI S, KARABİBER N. ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* SUŞLARINDA İN-VİTRO ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI. TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ 2009; 66 (3): 117-121
- 3- İRAZ M, CEYLAN A, AKKOYUNLU Y. KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI, ANKEM DERG 2012;26(4):176-180.
- 4- PROTONOTARİOU E, DİMİTROULİA E, POURNARAS S, PİTİRİGA V, SOFİANOUD, TSAKRİS A. TRENDS İN ANTİMİCROBİAL RESİSTANCE OF CLİNİCAL İSOLATES OF ENTEROCOCCUS FAECALİS AND ENTEROCOCCUS FAECIUM İN GREECE BETWEEN 2002 AND 2007. J HOSP INFECT. 2010;75(3):225-7.
- 5- ÖZSEVEN A, ÇETİN E, ARIDOĞAN B, ÇİFTÇİ E, ÖZSEVEN L. ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI, ANKEM DERG 2011;25(4):256-262.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik duyarlılığı, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*

KRONİK OTİTİS MEDİALİ HASTALARIN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Rukiye Akyol¹ , Gülçin Bayramoğlu¹ , Erhan Kongur¹ , Faruk Aydın¹ , Abdülcemal Ümit Işık²

¹| Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon.

²| Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Trabzon.

Amaç: Kronik otitis media (KOM) akıntı ve işitme kaybı ile belirti veren orta kulak ve mastoidin kronik enfeksiyonudur. Bu enfeksiyonun tedavisinde, farklı tedavi yaklaşımları ve uzun süreli antibiyotik terapisi yer almaktadır (1). Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanılması ile dirençli suşlar ortaya çıkmakta ve bu durum tedavi sorunlarını da beraberinde getirmektedir (2). Bu çalışmada; kronik otitis media tanısı almış hastalarda etken mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotiklere duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Eylül 2013 ve Eylül 2015 tarihleri arasında kronik otitis media ön tanısı ile gönderilen farklı 119 hastaya ait akıntı örneklerinin kültürleri retrospektif olarak incelemeye alındı. İzole edilen bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması; konvansiyonel metodlara ilaveten MALDI Biotyper (Bruker, Almanya) ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri ise Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi (Becton Dickinson, USA) ile yapılarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'ın önerilerine göre değerlendirmeye alındı (3).

Bulgular: Çalışmada 119 hasta örneğinin 100'ünden (%85), 115 etken mikroorganizma izole edildi. İzole edilen mikroorganizmalardan 27'si (%23,5) *Staphylococcus aureus*, 25'i (%21,7) *Pseudomonas aeruginosa*, 14'ü (%12,2) *Corynebacterium spp.*, 7'si (%6,1) *Proteus spp.* ve 8'i (%6,9) *Candida spp.* olarak belirlendi. *S.aureus* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık oranları metisiline %81, eritromisine %92, levofloksasine %91, klindamisine %96, trimetoprim/Sülfametaksazole, vankomisine ve teikoplanine %100 olarak bulundu. *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere duyarlılık oranları siprofloksasine %44, gentamisine %64, amikasinine %100, seftazidime %96 ve piperasilin/tazobaktam %96 olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda kronik otitis media tanılı hastaların kulak kültürlerinde en sık görülen patojenin *S.aureus*, ikinci sıklıkta görülen patojenin *P. aeruginosa* olduğu görülmüştür. *S.aureus* suşlarında duyarlılık oranları oldukça yüksek saptanırken, *P.aeruginosa*'da en yaygın kullanılan antibiyotiklerden olan siprofloksasine duyarlılık oranının %44 gibi düşük saptanması tedavide önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, kronik otitis media tedavisine başlanmadan önce mutlaka direnç oranları dikkate alınmalı, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavi planlanmalıdır.

Kaynakça:

- 1.FISHMAN AJ, MARRINAN MS, HUANG TC, KANOWITZ SJ. TOTAL TYMPANIC MEMBRANE RECONSTRUCTION: ALLODERM VERSUS TEMPORALIS FASCIA. OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG 2005;132:906-15.
- 2.ŞANLI A. ÖZTÜRK R. PAKSOY M; KRONİK PÜRÜLAN OTİTİS MEDİALİ HASTALARDA AEROP-ANAEROP ÇALIŞMASI VE ANTİBİYOGRAMI; KARTAL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ; 2001,CİLT XII:1-2-3
- 3.CLİNICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. PERFORMANCE STANDARDS FOR ANTİMİCROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING; TWENTY-SECOND INFORMATIONAL SUPPLEMENT. M100-S22. WAYNE, PA, USA: CLİNICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE; 2013

Anahtar kelimeler: Kronik süpüratif otitis media, Antibiyotik duyarlılığı

KAYSERİ BÖLGESİNDE SOYUTLANAN *SALMONELLA* SEROVARLARININ DAĞILIMI VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI

Aycan Gündoğdu^{1,2}, Hüseyin Kılıç¹, Ayşegül Ulu-Kılıç², Ömür Mustafa Parkan¹, Zeynep Türe³

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri,

²| Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri,

³| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri,

Amaç: Başta su olmak üzere kontamine gıdalar aracılığıyla bulaşan *Salmonella* patojenleri genellikle toplum kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Bakteriyojoloji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen *Salmonella* izolatlarının serovar ve antimikrobiyal direnç dağılımlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada dışkı, kan, idrar, apse/yara yeri kültürlerinde üreyen *Salmonella* suşlarına ait identifikasyon ve antibiyogram sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Suşlarının tür düzeyinde identifikasyonu ile antibiyotik duyarlılık testlerinde konvensiyonel metodlar, BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) otomatize sistemi ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edilmiştir (Tablo1).

Bulgular: Bu çalışmaya toplam 75 *Salmonella* izolatı dahil edilmiştir. Bunların %50,7'si dışkı %25,3'ü ise kan kültüründen izole edilmiştir. *Salmonella* serovarlarının 27'si *S. enteritidis*, 25'i *S. typhi*, 10'u *S. typhimurium*, 6'sı *S. paratyphi*, diğer 6'sı *Salmonella* spp. ve 1'i ise *S. choleraesuis* olarak tanımlanmıştır. *S. enteritidis* istatistiksel olarak anlamlı oranda çocuk hastalardan, *S. typhi* ise yetişkinlerden izole edilmiştir. *Salmonella* serovarlarının %55,7'si ampisiline, %7,6'sı trimetoprim- sulfametoksazola, %7,6'sı siprofloksasine, %6,3'ü sefotaksime ve %1,3'ü kloromfenikole dirençli bulunmuştur. Kaba mortalite oranı %6,7 5 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamıza göre *S. enteritidis* ve *S. typhi* predominant serogruplardır. Tifo etkeni patojenlerin kontrolü için ülkemizde su ve gıdaların temizliği, kanalizasyonların uygun hale getirilmesi gibi koruyucu tedbirlerin alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır. *Salmonella* serovarları arasında artmış antibiyotik direnci, özellikle antibiyotik kullanımının gerekli olduğu durumlarda ampirik tedavi seçeneklerinin kısıtlanması ihtimaline işaret etmektedir.

Kaynakça:

1. TORECİ K, ANG O. TÜRKİYE'DE SAPTANMIS OLAN *SALMONELLA* SEROVARLARI VE *SALMONELLOZ*LARIN GENEL DEĞERLENDİRİLMESİ. TÜRK MİKROBİYOL CEM DERG 1991;21:1-18
2. MİLLER S, HOHMANN E, PEGUES D. *SALMONELLA* SPECİES (İNCİUDİNG *SALMONELLA TYPHI*). İN: MANDELL GL, BENNET JE, DOLİN R, EDİTORS. PRİNCİPLES AND PRACİTİCE OF İNFECTİOUS DİSEASES. LONDON, UK: CHURCHİLL LİVİNGSTONE; 2000. P. 2344-61.
3. WİLLKE TOPCU A, OZBAKKALOĞLU B. TİFO. İN: WİLLKE TOPCU A, SOYLETİR G, DOĞANAY M, EDS. ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE MİKROBİYOLJİSİ. 3. BASKI. İSTANBUL: NOBEL TIP KİTABEVLERİ, 2008: 909-21.
4. PARRY CM, BEECHİNG NJ. EPİDEMİOLÖGY, DİAGNOSİS AND TREATMENT OF ENTERİC FEVER. CURR OPİN İNFECT DİS 1998; 11:583-590.
5. PEGUES DA, MİLLER SI. *SALMONELLA* SPECİES, İNCİUDİNG *SALMONELLA TYPHI*. İN: MANDELL GL, BENNETT JE, DOLİN R, EDS. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRİNCİPLES AND PRACİTİCE OF İNFECTİOUS DİSEASES. 7TH ED. PHİLADELPHİA: CHURCHİLL LİVİNGSTONE, AN İMPRİNT OF ELSEVİER; 2009. P.2287-93.
6. COHEN JL, BARTLETT JA, COREY GR. İNTESTİNAL MANİFESTATİONS OF *SALMONELLA* İNFECTİONS. MEDİCİNE 1987;66:349-85.
7. LİN-HUİ SU, CHENG-HSUN CHUİ, CHİSHİH C, JONATHAN T.O. ANTİMİKROBİYAL RESİSTANCE İN NONTYPHOİD *SALMONELLA* SEROTYPES: A GLOBAL CHALLENGE. CLİN İNFECT DİS 2004; 39(4):546-551.

Anahtar kelimeler: *Salmonella* servorları, *Salmonella*'da antimikrobiyal direnç, *S. Typhi*

Tablo 1. Çalışmada en sık izole edilen dört *Salmonella* serotipinin antimikrobiyal direnç durumları ve hastaların demografik/ klinik özellikleri

	<i>S. typhi</i> (25)	<i>S. enteritidis</i> (27)	<i>S. typhimurium</i> (10)	<i>S. paratyphi</i> (6)
<u>Yaş</u>				
Çocuk (<16)	7	19	3	4
Yetişkin (>17)	18	8	7	2
<u>Klinik</u>				
Çocuk Acil	3	13	2	4
Pediyatri	4	5	0	0
Yetişkin Acil	5	1	2	1
Enfeksiyon	4	2	0	1
Hem-Kit	3	1	3	0
Gastroenteroloji	2	2	0	0
Diğer	4	3	3	0
<u>Cinsiyet (Erkek)</u>	17	19	5	4
<u>Kaba mortalite</u>	3	1	1	0
Alt Hastalık	MM/İK/Cr*	HCC	ALL	
<u>Kültür Materyali</u>				
Dışkı	8	23	7	5
Kan	13	4	2	1
İdrar	2	0	1	0
Apse/yara yeri	2	0	0	0
<u>Antibiyotik Direnci</u>				
Ampisilin	15 (53.4)*	14 (51.9)	7 (70)	3 (50)
Trimetoprim-sulfametoksazol	4 (18.8)	1 (3.7)	0	1 (16.7)
Kloromfenikol	0	0	0	1 (16.7)
Siprofloksasin	3 (11.1)**	0	1 (10)	0
Sefotaksim	3 (11.1)	0	1 (10)	1 (16.7)

MM: Multiple Myeloma, İK; İntrakranial Kitle,Cr; Crohn, HCC; Hepatocellüler karsinoma, ALL; Akut Lenfoblastik Lösemi, *Crohn hastası taşıyıcı olan bir çocuk hastadan 30 günden fazla aralıklar ile idrar, kan, kan ve gaita olmak üzere 4 kez *S. typhi* izole edilmiş ve bütün izolatlar ayrı birer suş olarak antimikrobiyal duyarlılık çalışmasına dahil edilmiştir.**Orta duyarlı

ÇOCUK HASTALARIN İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ BELİRLENMESİ

Ayşe Rüveyda Uğur¹ , Metin Doğan² , Hatice Gürel Candan¹ , Nadire Seval Gündem¹

¹| Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya.

²| Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Konya.

Amaç: Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), çocuklarda gelişen toplum kökenli bakteriyel infeksiyonların başında yer almaktadır ve etken olarak en sık *Escherichia coli* izole edilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* suşları arasında hızla yayılmaya devam eden bir direnç mekanizmasıdır. GSBL üreten suşlarda çoklu ilaç direnci görülmekte ve bu durum tedaviyi güçleştirmektedir. Bu çalışmada, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu olan çocuklardan izole edilen *E.coli* suşlarında antibiyotik direnç oranları ve GSBL üretim oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Dr. Faruk Sükan Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne Aralık 2014 ve Aralık 2015 tarihleri arasında ÜSİ belirti veya bulguları ile başvuran 0-16 yaş arası çocukların idrar kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranları ve GSBL üretimi oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm idrar örnekleri kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara ekilmiştir. Kültürde 105 CFU/mL ve üzerinde üreme olan bakterilerin tanımlaması ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize yöntem (Beckton Dickinson, ABD) ile test edilmiştir.

Bulgular: Toplam 2412 idrar örneğinden 391'inde (%16.2) üreme olduğu belirlenmiş ve bunların 313'ünde (%80.1) *E.coli* identifiye edilmiştir. *E.coli* izolatlarında ampisiline %62.3, trimetoprim-sulfometaksazole %37.7, amoksisilin-klavulanik asite %42.2, sefuroksime %24.6, seftriaksona %23.1, gentamisine %10.9, fosfomisine %2.2, nitrofurantoin %1.2, amikasin %0.3 oranında direnç saptanmıştır. Suşların tamamı ertapenem, imipenem ve meropenem duyarlı bulunmuştur. Bu suşların GSBL üretim oranları %11.5 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Toplum kökenli ÜSİ'lerden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretim oranı düşük olarak belirlenmesine rağmen idrar yolu enfeksiyonlarında sık tercih edilen ampisilin ve trimetoprim-sulfometaksazol gibi antibiyotiklere direncin yüksek olduğu ve duyarlılık test sonucuna göre uygun antibiyotiğin başlanması daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Toplum kökenli, üriner sistem infeksiyonu, *Escherichia coli*, antibiyotik direnci, GSBL üretimi

ANTİBİYOTİK KONTROL EKİBİ BAKIŞ AÇISI İLE POLİKLİNİK HASTALARININ İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Nilay Çöplü¹, Mustafa Çağatay¹, Oğuz Gürbüz¹, Gizem Türkoğlu¹, Mehmet Erdal¹, Ediz Tütüncü¹

¹ | Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara.

Amaç: Poliklinik hastaları sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlara yakalanmakta ve etkenlerin antimikrobiyal direnci hastane enfeksiyonlarından daha düşük olabilmektedir. Ek olarak sıklıkla ev ortamında olan bu hastaların parenteral tedavi almaları sıkıntı yaratabilmekte ve oral ajanlara öncelik verilmesi gerekmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) en sık görülen enfeksiyonlar arasındadır. Ampirik tedavide sık seçilen ilaçlara direnç sıklığının saptanması ve antimikrobiyal duyarlılık test (ADT) sonuçları çıktığında direnci düşürmeye yönelik seçimler yapabilmek için, poliklinik hastalarının idrar örneklerinden üretilen etkenlerin antibiyotiklere direnç sıklığını saptamak amaçlanmıştır.

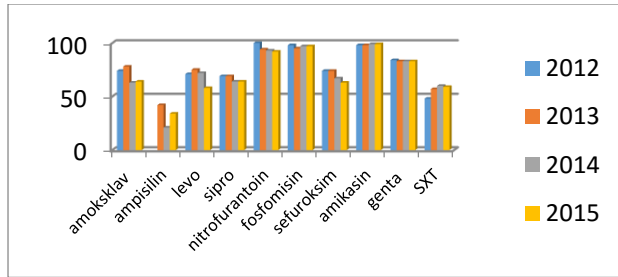
Yöntem: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Bölümüne, Ocak 2012-Aralık 2015 arasında başvuran poliklinik hastalarının idrar kültür sonuçları irdelenmiştir. Tanımlama ve ADT konvansiyonel yöntemler, Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD), gradient test ve disk difüzyon kullanılmıştır. ADT CLSI ve EUCAST kriterlerine göre çalışılmış ve raporlanmıştır. Sonuçlar irdelenirken CLSI M39-A4 (2014) önerilerini dikkate alınmıştır. Ampirik tedavide sık kullanılan antimikrobiyallerin direnç sıklıkları irdelenmiştir. Yılda en az 10 adet üreyen türler değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Değerlendirme dışı bırakılan türler şöyledir: 7 adet *Acinetobacter* spp., 5 adet *Burkholderia* spp., 10 adet *S.saprophyticus* ve 12 adet *S.agalactiae*. Değerlendirmeye alınan türler ve yıllara göre dağılımı Tablo1’de sunulmaktadır. En sık izole edilen bakteriler *E.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterococcus* spp. olup ampirik tedavide sık kullanılan antimikrobiyallere dört yıllık direnç yüzdelerinin dağılımı sırasıyla Grafik 1, 2 ve 3’de sunulmaktadır. *E.coli* için nitrofurantoin, fosfomisin, amikasin ve gentamisin; *Klebsiella* spp için nitrofurantoin, amikasin, gentamisin ve kısmen levofloksasin; *Enterococcus* spp için nitrofurantoin ve ampisilin en yüksek duyarlılık yüzdelerine sahip bulunmuştur.

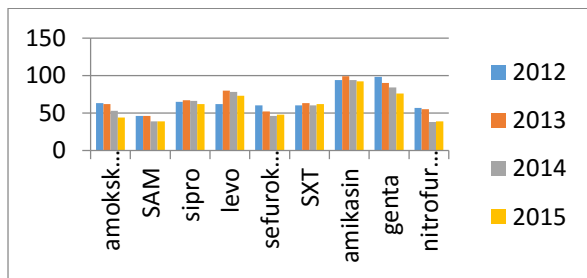
Sonuç: Ampirik tedavide henüz bakterinin cinsi ve türü bilinmemektedir, ancak %90’a yakın Gram negatif ve hatta %80’e yakın *E.coli* üreyeceği öngörülebilir. Poliklinik hastalarında oral ajanların tercih edilmesi gerektiği için bu bulgularla nitrofurantoin başlanmasının uygun olacağı, üstelik *E.faecalis* için de doğru bir seçim olacağı gözlenmektedir. *E.coli* için fosfomisin de uygun bir seçim olarak bulunmuştur, ancak CLSI’a göre *E.coli* ve *E.faecalis* dışı türlerde geçerli değildir. Bu çalışmada 2012-2014 yılları CLSI’a göre değerlendirilmiştir ve *E.facealis* için fosfomisin duyarlılığına ait veri bulunmamaktadır, ancak %78 sıklıkla en çok üreyen tür olan *E.coli* için uygun bir seçim olması ampirik tedavide önerilebileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık ADT sonucu çıktığında ampisilinin de bu bulgularla tedavide hala yeri olabileceği, A grubu, ucuz ve oral olması bakımından uygun, ancak 3-4 doz olması bakımından dezavantajlı olan bu ilacın akılda tutulması gerektiği düşünülmektedir. *E.faecalis* özellikle poliklinikte daha sık rastlanan bir tür olup yine ampisilin ile tedavisi mümkündür. Öte yandan başta kinolonlar olmak üzere sefuroksim ve amoksisilin klavulanik asit tedavide sık tercih edilmektedir. Buna karşılık bu antimikrobiyallerin duyarlılığının genellikle %60’larda kalması, ADT sonucunda duyarlı bulunsu bile bir süreliğine kullanılmamasının yerinde olacağını düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında mikrobiyoloji uzmanı ADT sonuçlarını kısıtlı raporlandırırken, eğer öncelikli ilaçlar arasında yeterli sayıda duyarlı olan varsa bu antimikrobiyalleri rapor etmemesi yerinde olacaktır.

Tablo 1: Poliklinik hastalarında 2012-2015 yılları arasında idrar örneklerinden izole edilerek ADT yapılmış olan etkenlerin yıllara göre dağılımı

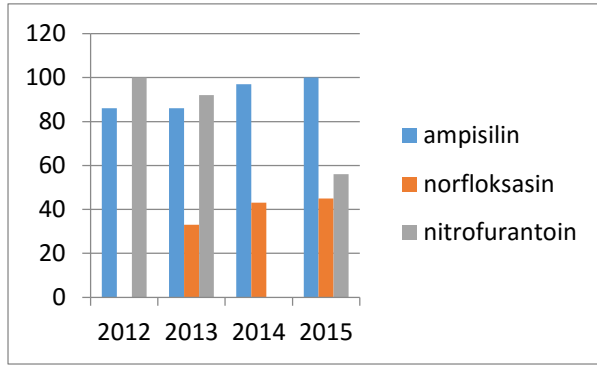
Bakteri	2012 N (%)	2013 N (%)	2014 N (%)	2015 N (%)	Toplam N
<i>E.coli</i>	921 (83,2)	1264 (79,4)	473 (73,2)	1037 (71,3)	3695 (78,0)
<i>Klebsiella</i> spp	89 (8,0)	142 (8,9)	91 (14,0)	139 (9,6)	461 (10,0)
<i>Enterococcus</i> spp	40 (3,6)	74 (4,6)	37 (5,6)	132 (9,0)	209 (4,4)
<i>Pseudomonas</i> spp	22 (2)	58 (3,6)	24 (3,5)	64 (4,4)	168 (3,5)
<i>Enterobacter</i> spp	14 (1,3)	17 (1,1)	19 (2,7)	33 (2,3)	83 (1,7)
<i>Proteus</i> spp	21 (1,9)	22 (1,4)	0 (0)	32 (2,2)	75 (1,6)
<i>S.aureus</i>	0 (0)	16 (1)	7 (1,0)	18 (1,2)	41 (0,8)
Toplam	1107 (100)	1593 (100)	644 (100)	1455 (100)	4732 (100)



Şekil 1 *E.coli* için sık seçilen antimikrobiyallerin dört yıllık duyarlılık dağılımı



Şekil 2 *Klebsiella* spp. için sık seçilen antimikrobiyallerin dört yıllık duyarlılık dağılımı



Şekil 3 *Enterococcus* spp. için sık seçilen antimikrobiyallerin dört yıllık duyarlılık dağılımı

Emeği geçenlere teşekkürler: Emel Bostan Basa, Özlem Höcük Oskan, Saim Baylav, Semra Tayfur, Cennet Rağbetli, Enes Altunay, Halime Özdemir, Kenan Murat, Mesut Bulut, Nesibe Ünal, Ömer Miroğlu, Yusuf Aşar, Semra Kavas, Şeyma Singer, Tolga Akcan, Duygu Öcal, Nalan Apaydın, Zeynep Dansuk, Zübeyde Lale, Gül Bahar Erdem.

GEBELERDE İDRAR KÜLTÜRLERİNDE *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* ÜREME ORANLARI; SAKARYA

Kerem Yılmaz¹ , Tayfur Demiray² , Huseyin Agah Terzi² , Mehmet Koroglu^{1,2} , Ahmet Özbek^{1,2} ,
Mustafa Altındış^{1,2}

¹| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya.

²| Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya.

Amaç: Grup B streptokoklar (GBS) gebelerde ve yenidoğanlarda en sık saptanan enfeksiyon etkenleri arasındadır. Gebelerde kolonize olan GBS, yenidoğanda pnömoni, menenjit ve sepsis etkeni olarak ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanlarda erken neonatal enfeksiyonların %30-40'ından GBS sorumludur. GBS gebelerde asemptomatik bakteriüriden pyelonefrite, hatta ürosepsise kadar farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. Gebeliği boyunca herhangi bir dönemde idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak GBS tespit edilen gebeler GBS ile kolonize kabul edilmeli ve doğum sırasında intrapartum antibiyotik tedavi alması gerekmektedir. Bu çalışmada gebelerde idrar kültürleri *S. agalactiae* üreme oranları yönünden irdelenmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada 2015 yılında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, son trimester gebelerden gönderilen toplam 2718 idrar kültürü retrospektif olarak incelendi. Orta akım idrar örnekleri Kanlı Agar ve Eozin Metilen Blue Agar besiyerine ekilerek 35.5°C de 16-18 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri Vitek 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamında incelenen 2718 idrar kültüründe 23'ünde *S. agalactiae* idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak rapor edildi. Ampisilin, amoksisilin, vankomisin, tigesiklin ve linozolid karşı direnç saptanmadı. İzolatların 21'inde tetrasiklin, 6'sında eritromisin, klindamisin ve siprofloksasin direnci görüldü.

Sonuç: İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak GBS izole edilen gebeler GBS taşıyıcısı olarak kabul edilmektedir. GBS taşıyıcısı olan kadınların da %10-30'unda direkt bulaş ya da dikey bulaş yoluyla bebeklere GBS bulaştırıldığı bilinmektedir. Bu nedenle uygun antibiyotik ile tedavi önemli bir yaklaşımdır. Bu çalışmada, gebelerde kullanımı diğer antibiyotiklere göre daha güvenli olan ve tedavide sıklıkla kullanılan ampisilin ile amoksisiline karşı direnç olmaması sevindirici bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Grup B streptokoklar, *S. agalactiae*, idrar kültürü, antibiyotik duyarlılık



DİĞER

GÜRCİSTAN'DA KLİNİKTE KULLANILAN BAKTERİYOFAJ KOKTEYLLERİNİN GSBL ÜRETEK E. COLI PATOJENLERİNE KARŞI İN VİTRO AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aycan Gündoğdu^{1,2}, Hüseyin Kılıç¹, Darajen Bolkvadze²

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri,

²| Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri,

²| Laboratory of Molecular Biology, G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi, Gürcistan

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* çoklu antibiyotik direnç profili sebebiyle tedavide zorluklara sebep olan önemli bir patojendir. GSBL-üreten *E. coli* gibi çoklu dirençli patojenlerin antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması alternatif terapileri gündeme getirmiştir. Oldukça spesifik konak özelliğine sahip olması ve antibiyotik hedeflerinden bağımsız aktivite göstermesi gibi üstünlükler sebebiyle bakteriyofaj terapisi, söz konusu alternatif terapilerin başında gelmektedir. Bu çalışmada, ERÜ Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatan hastaların kan ve idrar kültürlerinden izole edilmiş GSBL-üreten *E. coli* etkenine karşı Gürcistan'da klinikte kullanılan bakteriyofaj preparasyonlarının *in vitro* aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya yatan hastaların (çocuk ve yetişkin) kan ve idrar kültürlerinden izole edilen 142 GSBL-üreten *E. coli* suşu ve 4 farklı bakteriyofaj kokteyli dahil edilmiştir. İzolatların GSBL üretimi EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiş ve klonal yakınlıkları Php-tiplendirmesi ile yapılmıştır. Her bir izolatın Pyophage, Intestiphage, Enko ve Ses faj kokteyllerine karşı duyarlılıkları daha önce anlatılan spot test metodu ile test edilmiştir. Konfluent, yarı-konfluent, opak lizis ya da 1'den fazla tekli faj plakları hassasiyet olarak kabul edilmiştir. Her hangi bir lizisin oluşmaması duru direnç olarak raporlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen ve Php-tiplendirmesine göre klonal olarak ilişkisiz 142 *E. coli* suşunun 131'i (%92.3) en az bir faj kokteyliye karşı duyarlı bulunmuştur. Suşların %87.3'ünün Enko'ya karşı, %81.7'sinin Intestiphage'a karşı, %81.7'sinin Pyophage'a karşı ve %59.2'sinin ise Ses faj preparatına karşı duyarlı olduğu tesbit edilmiştir. Hazır faj preparasyonlarının dördüne karşı da dirençli bulunan 11 suşdan 3'ü, daha önce hastane atık suyundan izole edilmiş ve adapte edilmiş bir kütüphane fajına karşı duyarlı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmada faj kokteyllerinin patojenler üzerindeki *in vitro* aktiviteleri oldukça yüksek bulunmuştur. Her ne kadar kalite testi yapılmamış olsa da, çoklu antibiyotik direnci gösteren patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlar ile mücadelede fajların kullanımı gündeme geldiğinde bu yüksek duyarlılık oranı oldukça umut vericidir.

Kaynakça:

- 1 CHAN BK, ABEDON ST, LOC-CARRILLO C. PHAGE COCKTAILS AND THE FUTURE OF PHAGE THERAPY. FUTURE MICROBIOLOGY 2013; 8: 769–83.
- 2 CLERMONT O, CHRISTENSON JK, DENAMUR E, GORDON D.M. THE CLERMONT *ESCHERICHIA COLI* PHYLO-TYPING METHOD REVISITED: IMPROVEMENT OF SPECIFICITY AND DETECTION OF NEW PHYLO-GROUPS. 2013. ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY REPORTS, 5, 58-65.
- 3 EUCAST. BREAKPOINT TABLES FOR INTERPRETATION OF MICs AND ZONEDIAMETERS, VERSION 3.1. [HTTP://WWW.EUCAST.ORG/FILEADMIN/SRC/MEDIA/PDFS/EUCAST_FILES/REAPPOINT_TABLES/BREAKPOINT_TABLE_V_3.1.PDF](http://www.eucast.org/FileAdmin/SRC/Media/PDFs/EUCAST_FILES/REAPPOINT_TABLES/BREAKPOINT_TABLE_V_3.1.PDF) (29 OCTOBER 2013, DATE LAST ACCESSED).
- 4 KUTTER E, DE VOS D, GVASALIA G ET AL. PHAGE THERAPY IN CLINICAL PRACTICE: TREATMENT OF HUMAN INFECTIONS. CURR PHARM BIOTECH 2010; 11: 69–86.
- 5 ADAMS MH. BACTERIOPHAGES. MOSCOW: PUBLISHERS OF FOREIGN LITERATURE, 1961.

Anahtar kelimeler: GSBL-*E. coli*, bakteriyofaj terapisi

KLEBSIELLA PNEUMONIAE’NİN AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ

Elmas Pınar Kahraman¹ , İhsan Hakkı Çiftçi^{1,2}

¹| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

²| Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Sakarya.

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozit ve kinolon grubu antibiyotiklerin kullanıldığı bilinmektedir. Çalışmamızda 2000-2015 yılları arasında yapılan benzer temalı çalışmaların sistematik olarak analiz edilmiş ve *K. pneumoniae*’nin aminoglikozid direnci irdelenmiştir.

Yöntem: PRISMA bildirisine uygun olarak planlanan analizimizde kullanılacak makaleler Google Scholar, PubMed, Sciencedirect, Türk Medline veritabanlarında arama yapılarak tespit edildi. Türkiye’de 2000-2015 yılları arasında en az 30 *K. pneumoniae* izolatının aminoglikozidlere direnç/duyarlılık durumunu NCCLS, CLSI ya da EUCAST kriterlerini esas alarak irdelenmiş olan ve sunulan verileri kendi içinde tutarlılık gösteren araştırmalar çalışmamıza dahil edildi. Makalelerin ilk araştırmacılarının isimleri, çalışmaların yılları, bölgeleri, örneklerin alındığı yerler, toplam izolat sayısı, kullanılan metot, hasta popülasyonunun özellikleri ve antibiyotik direnç verileri toplandı ve çeşitli çizelgeler meydana getirildi. Çizelgelerde antibiyotik direnç durumları sayı olarak ifade edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının direnç ya da duyarlılık verileri CLSI M100-S25 ve M100-S-20-U göz önüne alınarak analiz edildi.

Bulgular: Analiz edilen 25 bilimsel araştırma sonucunda antibiyotik direnç oranları sırasıyla 2000- 2004, 2005-2009, 2010-2015 yılları için gentamisine % 30,57, % 28,93, % 33,93, amikasin % 19,53, % 10,97, % 8,68, tobramisine % 58,15, % 54,70 olarak hesaplandı. Amikasin direnç oranında belirgin bir azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Bölgelere göre yapılan analizlerde aminoglikozid grubu antibiyotik direnç oranları Doğu, Orta ve Batı Anadolu için sırasıyla gentamisin % 36,8, % 30,0, % 23,2, amikasin % 5,9, %14,1, % 17,0 ve tobramisin için % 55,71, % 57,81 şeklinde bulundu. Tobramisin için 2010-2015 yılları ve Batı Anadolu bölgesi verisi yoktur.

Sonuç: *K. pneumoniae* için tedavide kullanılan aminoglikozitler gözden geçirilmeli ve terapötik endikasyonları bilinen antibiyotiklerin klinik kullanımı için kısıtlayıcı önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: aminoglikozid, antibiyotik direnci, *Klebsiella pneumoniae*.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNLERİ

Elmas Pinar Kahraman¹ , Engin Karakeçe² , Fergül Erdoğan² , Habib Uluyurt² , Mehmet Köroğlu^{1,2} , İhsan Hakkı Çiftçi^{1,2}

¹| Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya.

²| Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Sakarya.

Amaç: Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 316 *Klebsiella pneumoniae* izolatının antibiyotik duyarlılıkları oranlarının ve GSBL (Genişlemiş Spekturumlu Beta-Laktamaz) üretme sıklıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 2015 Ocak - Ekim ayları arasında hastanemiz laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 316 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Örnekler EMB ve kanlı agara ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan kökenlerin identifikasyonu ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Bakteri tanımlaması Vitek 2 GN kolorimetrik kartı, antibiyotik duyarlılık ve GSBL tespiti ise AST-N91 (bioMerieux, Fransa) kartı kullanılarak yapılmıştır. Duyarlılık sonuçları CLSI M100-S25 ve M100- S-20-U ve EUCAST kriterleri esas alınarak yorumlanmıştır. Antibiyogram Yorumlama Kriterleri ve Kısıtlı Bildirim Kuralları (AYK-KBK) talimatlarına göre direnç bildirimleri sınıflandırılmıştır.

Bulgular: *K. pneumoniae* izolatları sıklıkla 87'si (%28) gaita, 82'si idrar (%26), 69'u (%22) kan, 28'i (%9) yara, 19'u (%6) trakeal aspirat, 15'i (%5) kateter ve 16'sı (%5) diğer klinik örneklerden izole edilmiştir. GSBL üretme sıklığı bütün izolatlarda %70 (220) oranında saptanmıştır. GSBL üreten izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen tek beta laktam antibiyotik olan karbapenem grubuna %63 oranında direnç saptanmıştır. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları AYK-KBK sınıflandırmasına göre sırasıyla; %80 ampisilin (Grup A), %67 gentamisin (Grup A), %79 amoksisilin-klavulanat (Grup B), % 72 amikasin (Grup B), %60 sefepim (Grup B), %74 seftriakson (Grup B), %93 seftazidim (Grup C) ve klavuzda yer almayan diğer antibiyotiklere karşı ise %81 siprofloksasin, %62 imipenem, %63 meropenem, %16 netilmisin, %9 trimetoprim-sülfametaksazol şeklinde bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının yüksek oranda bulunması nedeniyle bu izolatların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranları da oldukça fazla bulunmuştur. Yüksek direnç bildirimi nedeniyle bu gelişimi mümkün olduğunca engelleyecek kriterlerin belirtilmesi, direnç bildirimi çalışmalarında AYK-KBK talimatları göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*, Turkey.

ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BİYOFİLMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN VİTRO KATETER MODELDE ARAŞTIRILMASI

Emel Mataracı Kara¹ , Berna Özbek Çelik¹

¹| İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Amaç: Kateter yüzeyinde gelişen biyofilmlerin geleneksel antibiyotik duyarlılık testlerine dayalı tedavileri son derece zordur ve başarı oranları düşüktür. Kateter yüzeyinde biyofilm geliştiğinde en etkili yöntemin enfekte kateteri çıkarmak ya da değiştirmek olduğu bilinmektedir. Ancak, bu hastanın sahip olduğu trombositopeni, nötropeni gibi özel durumlarda mümkün olmamakta, aynı zamanda maliyeti de arttırmaktadır. Enfekte kateterin çıkarılması yerine Infectious Diseases Society of America (IDSA) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kateter ilişkili enfeksiyonlar için etkili bir terapötik seçenek olarak sistemik antibiyotik tedavisinin yanında Antimikrobiyal kilit tedavisini (AKT) önermektedirler. AKT, kateter lümeni içerisine yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiyal ajanın doldurularak saatlerce ya da günlerce tutulması esasına dayanır (1, 2).

Yöntem: Bu amaçla çalışmamızda oluşturulan in vitro kateter biyofilm modeli üzerinde santral venöz kateterlerden izole edilip biyofilm oluşturduğu tespit edilen 4 adet *K. pneumoniae* suşları ile biyofilm oluşturduğu bilinen *K. pneumoniae* ATCC 700603 suşuna karşı antibiyotik kilit çözeltisi olarak kolistin, tigesiklin, doripenem, siprofloksasin ve tobramisin 24 saat sonundaki etkinliği incelenmiştir.

Bulgular: Tobramisin ve doripenemin çalışılan tüm suşlar üzerinde (5/5), tigesiklin ve siprofloksasinin çalışılan 5 suştan 4'ünde (4/5), kolistin ise çalışılan 5 suştan 3'ünde (3/5), 24 saatin sonunda in vitro kateter modelde oluşturulmuş biyofilimdeki canlı bakteri sayısını $> 3 \log_{10}$ azaltarak bakterisidal etki gösterdikleri görülmüştür. Ayrıca tobramisin 5 suştan 4'ünde (4/5) 24 saatin sonunda biyofilmi tamamen eradikasyonunu sağladığı ve bu örneklerde canlı bakteri sayısının tespit edilemediği görülmüştür.

Sonuç: Bulgularımızın gram negatif bakterilerin etken olduğu kateter biyofilm enfeksiyonlarına karşı etkili AKT için seçilecek antibiyotikler ile kullanım konsantrasyonları ve uygulama süreleri konusunda klinisyenlere yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Kaynakça:

1. LEE MY, KO KS, SONG JH. IN VITRO EFFECTIVENESS OF THE ANTIBIOTIC LOCK TECHNIQUE (ALT) FOR THE TREATMENT OF CATHETER-RELATED INFECTIONS BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*. J ANTİMICROB CHEMOTHER 2007 60: 782-787.
2. JAMAL MA, ROSENBLATT JS, HACHEM RY, YİNG J, PRAVİNKUMAR E, NATES JL, CHAFTARİ AMP, RAAD II. PREVENTİON OF BİOFİLM COLONİZATİON BY GRAM NEGATİVE BACTERİA ON MİNOCYCLİNE-RİFAMPİN-IMPREGNATED CATHETERS SEQUENTİALLY COATED WİTH CHLORHEXİDİNE. ANTİMICROB AGENTS CHEMOTHER 2014; 58:(2) 1179-1182.

Anahtar kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*, biyofilm, Santral venöz kateter, enfeksiyon, antibiyotik kilit tedavisi.

GRAM NEGATİF ETKEN BULUNAN KAN KÜLTÜRLERİNDE; AYNI GÜN İÇERİSİNDE ETKEN PATOJENİN SAPTANMASI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİNİN YAPILMASI: ÖN ÇALIŞMA

Mehmet Soylu¹ , Şöhret Aydemir¹ , Alper Tünger¹ , Mehmet Ali Özinel¹ , Feriha Çilli¹

¹| Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi , Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir.

Amaç: Sepsis, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden en ciddi seyirli hastalıklardan biri olup sepsis olgularında ilk 24 saat uygun antimikrobiyal tedaviye başlanması prognoz açısından çok önemlidir, ölüm oranları kaybedilen her saat başına %7 oranında artış göstermektedir. Bu çalışmamızda amaç kan kültürü şişesinde üretilen tek tür gram negatif bakterinin aynı gün içerisinde identifikasyonunu yapmak ve antibiyogram sonucunu vermektir.

Yöntem: Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında 27 Kasım 2015 – 18 Ocak 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. İnkübasyon süresince pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden alınan subkültürden elde edilen koloniler tek tür ise şişe çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu ön çalışmaya 18 adet gram negatif etken üremiş ve otomatize antibiyogram yapılmış kan kültürü şişesi dâhil edilmiştir. Çalışmamıza alınan kan kültürü şişelerine lizis solüsyonu ve yıkama solüsyonu ile LFM(lizis filtrasyon metodu) uygulandı ve ardından Vitek MS MALDITOF ile bakteri tanımlama işlemi yapıldı. Her pozitif şişe için kullanılan membran filtre 0.5±0.1 McFarland olacak şekilde steril distile su ile süspanse edildi. Elde edilen süspanسیون Vitek 2 otomatize antibiyogram cihazına yüklendi.

Bulgular: Yapılan çalışmaya toplam 18 olgunun kan kültürü dâhil edilmiş olup LFM ile tanımlaması yapılan bakterilerin 15'i subkültürden elde edilen MALDITOF MS sonuçlarıyla %83,3 (15/18) uyumlu bulundu. Minör hata (R veya S yerine I), majör hata(S yerine R), çok majör hata (R yerine S) kabul edildi. 18 hastanın 16'sında (%88.8) majör ve çok majör hata görülmemekle birlikte *P.aureginosa* üremesi olan bir vakada netilmisin LFM metoduyla R yerine S şeklinde saptanmış ve çok majör hata olarak kaydedilmiştir, *K.pneumoniae* üremesi bulunan bir diğer olgunun LFM ile yapılan antibiyogramında 9 antibiyotikte majör hata saptanmıştır. Subkültürden yapılan identifikasyon ve antibiyogram süresi en az 48 saat sürmekteyken LFM kullanılarak yapılan ise 7 ile 10 saat arasında sürmektedir.

Sonuç: Bu ön çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında LFM ile yapılan otomatize antibiyogram sonuçlarının hızlı tanı ve antibiyogram elde etmede umut vadettiği düşünülmüştür. Yapılacak olan ileri çalışmalarla bu yöntemin optimizasyonunun sağlanması hedeflenmektedir.

Anahtar kelimeler: Sepsis, lizis filtrasyon, MALDI-TOF kütle spektrometrisi.

İMİPENEM-CURCUMİN KOMBİNASYONUNUN *ESCHERICHIA COLI* PİYELONEFRİTİNDEKİ ETKİSİ

Ömer Kurt¹ , Hayati Güneş² , Cevat Aktaş³ , Murat Aydın⁴ , Mustafa Doğan⁵ , Adnan Yüksek⁶ , Mustafa Erboğa³ , Abdülkadir Küçükbayrak⁴ , Aynur Eren Topkaya²

¹| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

²| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

³| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ

⁴| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tekirdağ

⁵| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

⁶| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ

⁴| Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

Amaç: Bu çalışmada İmipeneme dirençli *Escherichia coli* (*E.coli*) izolatları ile oluşturulan piyelonefrit modelinde imipenem – curcumin kombinasyonunun sinerjistik etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmada 4 grup vistar-albino cinsi rat enfeksiyon modeli oluşturmak için kullanılmıştır. Tüm ratlara gerekli anestezi işlemler uygulandıktan sonra batin orta hat insizyonu yapılarak böbreklere bakteri süspansiyonu veya serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu uygulanmış, batin kapatıldıktan bir gün sonra da pozitif kontrol grupları dışında kalan deney hayvanlarına 0,1 ml. intraperitoneal olarak 5 gün boyunca antimikrobiyal-SF enjeksiyon uygulanmıştır. Pozitif kontrol gruplarına bakteriler verildikten sonra sakrifikasyon aşamasına kadar herhangi bir işlem uygulanmamıştır. İmipeneme dirençli *E. coli* klinik izolatlarından 0,5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu ayarlandıktan sonra, böbreklere 0,1 ml. enjeksiyon uygulanmıştır. Gruplar 6-8 adet rattan oluşturulmuş olup dağılımları şu şekildedir: Gruplardan biri negatif kontrol olarak belirlenmiş ve böbreklere yapılan 0,1 ml. SF enjeksiyonundan sonra günlük 0,1 ml SF enjeksiyonları uygulanmıştır. 3 gruba imipeneme dirençli *E. coli* enjeksiyonu uygulanmıştır. Bunlardan biri pozitif kontrol olarak düşünülmüş ve bu gruba başka bir işlem uygulanmamıştır. İkinci gruba tedavi olarak yalnızca imipenem uygulanmış, 3. gruba da imipenem- curcumin kombinasyonu uygulanmıştır. 5 günlük tedavi süresi bittikten 24 saat sonra gerekli anestezi işlemler uygulanarak hayvanlar sakrifiye edilmiş intrakardiyak olarak alınan kanları satrifiyenerek serumları elde edilmiş ve bu serumlardan IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve YKL 40 markırları ELISA yöntemiyle çalışılarak gruplar arasındaki farklılıklar incelenmiştir.

Bulgular: Çalışılan parametrelerin ortalama±standart sapma ve median (min-max) değerleri Tablo.1’de sunulmuştur. Gruplar arasında; IL-1, IL-8 ve YKL 40 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken, IL-6 ve TNF-alfa değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo.2). İleri incelemede; 1. grupta median IL-6 değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo.3). Üçüncü grupta TNF-alfa düzeyleri 1. ve 2. gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak gözlenmiştir. TNF-alfa düzeyleri açısından diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır. (Tablo.4).

Sonuç: Curcuminin, pek çok özellikleriyle beraber immün modülatör etkileri de bulunmaktadır. Çalışmamızdaki inflamasyon markırlarının bir kısmını etkilediği de gözlenmiştir. Her ne kadar çalıştığımız tüm parametrelerde istatistiksel anlamda bir değişiklik saptanmadıysa da bunları etkileyen başka mekanizmaların da bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Curcuminin bu tür etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri seviyedeki çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *E. coli*, curcumin, imipenem, kombinasyon, sinerjistik etki.

Tablo.1 Gruplar arasında Çalışılan Parametrelerin Değerleri

Gruplar	IL-1	IL-6	IL-8	TNF- α	YKL-40
Pozitif kontrol (1)	36,04 (25,64-187,78)	1,74 (0,15-3,84)	26,19+9,09	212,83+47,20	1,28 (0,98-4,93)
Negatif kontrol(2)	31,76 (17,78-342,23)	5,56 (3,50-18,40)	29,96+17,48	219,62+53,11	0,48 (0,03-1,57)
İmipenem (3)	29,00 (8,50-604,78)	3,84 (2,48-8,73)	37,17+20,11	395,33+1,15	0,92 (0,09-5,44)
Kombinasyon (4)	33,40 (8,23-338,10)	3,50 (2,48-7,66)	31,27+11,16	335,33+1,45	1,28 (0,03-11,15)

Tablo.2 Gruplar Arasındaki Fark

Parametreler	P
IL-1	0,81
IL-6	0,001*
IL-8	0,55
TNF	0,003**
YKL	0,66

*p<0,05 (Kruskal Wallis), **p<0,05 (Welch Anova)

Tablo.3 IL-6 İçin Grup İçi Fark

Grup İçi Kıyaslama	P
1.2	0,001*
1.3	0,002*
1.4	0,003*
2.3	0,072
2.4	0,040
3.4	0,574

* Bonferroni düzeltmesi p<0,008 anlamlık düzeyi

Tablo.4 TNF- α İçin Grup İçi Fark

Grup İçi Kıyaslama	p
1.2	1
1.3	0,014*
1.4	0,273
2.3	0,018*
2.4	0,335
3.4	0,942

* Tamhan's T₂ 'ye göre anlamlık düzeyi p<0,05

YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ÜROPATOJENİK *E. COLI* İZOLATLARININ VİRÜLENS GEN VARLIĞI VE BİYOFİLM FORMASYONU BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aycan Gündoğdu^{1,2}, Mohammad Katouli³, Gökçen Dinç^{1,2}, Fatemeh Parnian³, Hüseyin Kılıç¹

¹| Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²| Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi, Kayseri

³| Genecology Research Center, School of Health and Sport Sciences, FoSHEE University of the Sunshine Coast, Avustralya

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) - kolaylıkla tedavi edilebilmesine rağmen- tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. ÜSE olgularında en sık karşılaşılan etken olarak *Escherichia coli* raporlanmaktadır. Bu çalışma ile yatan hastalarda ÜSE'ye sebep olan antimikrobiyal dirençli *E. coli* izolatlarının virülens genlerinin tanımlanması ve biyofilm oluşturma kapasitelerinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde yatan ve ÜSE tanısı alan çocuk (0-16) ve yetişkin (17-91) hastalardan alınan idrar örnekleri (bir hastadan bir örnek) analiz edilmiştir. *E. coli* izolasyonu, konfirmasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık çalışması konvesiyonel metotlar ile yapılmıştır. *E. coli* suşlarının klonal yakınlık değerlendirilmesinde PhPlate metodu kullanılmıştır. Her bir klonal gruptan seçilen bir temsilci suş ÜSE oluşumunda rol oynayan 5 farklı virülens gen (KpsMT K1, papG allele III, iutA, sfa, fyuA) varlığı bakımından PZR ile test edilmiştir. Biyofilm formasyon deneyi kristal viyolet metodu ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 136 *E. coli* çocuk (n=34, medyan yaş=4) ve yetişkin (n=102, medyan yaş=74) hastalardan izole edilmiştir. Virülens gen taşıma ortalaması yetişkinlerde istatistiksel olarak anlamlı (Welch's t test, p<0.001) oranda fazla bulunmuştur. Siderofor salınımı ile ilişkili genler (iutA ve fyuA) ile daha sık karşılaşılmıştır. Çocuklardan izole edilen *E. coli*'lerin biyofilm formasyon yetenekleri yetişkinlere göre daha düşük (p=0.035) bulunmuştur. Antimikrobiyal direnç durumları ile virülens genler ya da biyofilm oluşturma yetenekleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Sonuç: Çocuklardan izole edilen suşların daha az oranda virülens gen taşıması ve biyofilm oluşturma kapasitelerinin daha düşük olması, çocuk hastaların virülensliği düşük patojenlerle bile enfekte olabildiğini göstermektedir. Alternatif olarak, çocuk ÜS elamanlarının patojenlerin üremesi ya da tutunması için daha iyi bir ortam olduğu hipotezi ortaya atılabilir. Fakat bu hipotezin test edilmesi için çocuk ve yetişkin ÜS elamanlarının demir içeriğinin araştırılması gibi çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça: FOXMAN B. (2003). EPIDEMIOLOGY OF URINARY TRACT INFECTIONS: INCIDENCE, MORBIDITY, AND ECONOMIC COSTS. DİS MON 49, 53–70. JOHNSON J. R., STELL A. L. (2000). EXTENDED VIRULENCE GENOTYPES OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS FROM PATIENTS WITH UROSEPSİS İN RELATİON TO PHYLOGENY AND HOST COMPROMİSE. J INFECT DİS 181, 261–272. RAMOS N.L., DZUNG D.T.N., STOPSACK K., JANKÓ V., POURSHAFİE M.R, KATOULİ M., BRAUNER A. (2011). CHARACTERİSATİON OF UROPATHOGENİC *ESCHERICHIA COLI* FROM CHİLDREN WITH URİNARY TRACT İNFECTİON İN DİFFERENT COUNTRİES. EUR J CLİN MİCROBİOL INFECT DİSEAS 30,1587-1593.

Anahtar kelimeler: üropatojenik *E. coli*, virülens gen, biyofilm

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ KAN MERKEZİNE BAŞVURAN YETİŞKİNLERİN KANLARINDA TOXOPLASMA GONDII SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Gülkaynar¹ , Nuray Büyükberber¹

¹| Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Amaç: Toxoplasma enfeksiyonu, zorunlu bir hücre içi paraziti olan *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu, dünyanın hemen hemen her yerinde yaygın olan zoonotik bir hastalıktır. Toksoplazmozis bağışıklık sistemi normal kişilerde %80-90 oranında asemptomatik olarak geçirilirken %10-20'sinde ise hafif, ağrısız servikal lenfadenopati, soğuk algınlığı benzeri tablo ile kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Dünyadaki prevalansı coğrafik yerleşime, sosyokültürel duruma, iklime, bulaş yoluna, toplumun yaş ortalamasına, toplumdaki immüniteye, beslenme alışkanlığına, evde kedi besleme gibi faktörlere bağlı olarak bölgelere göre % 10-87 arasında değişmektedir. Prevalans Türkiye genelinde %30-70 arasında değişmektedir. Sıcak ve nemli yerlerde kuru yerlere oranla daha sık görülmektedir. *T. gondii* enfeksiyonundan korunulması için gerekli önlemlerin alınmaması durumunda, kan transfüzyonuyla akut toksoplazmozis enfeksiyonu gelişme riski oldukça yüksektir. Bu risk, özellikle toksoplazmozis açısından seropozitif donörlerden, seronegatif alıcılara organ nakli veya transplantasyon uygulanması durumunda söz konusu olmaktadır. Bağışıklık sistemi zayıf olan bu tip hastalarda *T. gondii* ile enfekte olduklarında ensefalopati, meningoensefalit, çeşitli beyin lezyonları ve pnömoni gibi ciddi tablolar gelişebilir.

Yöntem: Bu çalışmada elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile donör kanlarında spesifik Toxoplasma IgG ve IgM antikorlarının varlığı ve düzeyi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 879 donör dahil edilmiş, donörlerin 225'inde (%25,6) Toxoplasma IgG seropozitifliği görülürken 20 donörde (%2,3) IgM seropozitifliği, 12 donörde ise (%1,4) hem IgG hem IgM seropozitifliği saptanmıştır. Donörlerin yaş, eğitim durumu, çığ et tüketimi, içme suyu kaynağı gibi demografik özellikleriyle seropozitiflik arasında anlamlılık bulunmuştur.

Sonuç: Donörlerde görülen Toxoplasma seropozitiflikleri dikkate alınarak donörlerden alınan kanlardaki incelenen testlere *T. gondii* için tarama testi eklenmesi gerektiği, seropozitif çıkan donör adaylarından kan alınmaması gerektiği düşünülmektedir. Bu proje ile donörlerde akut ya da kronik toksoplazmozis varlığı hakkında bilgi verecektir. Bunun yanında bu çalışmanın sağlıklı insanlarda Toxoplasma seroprevalans çalışmalarına güncel katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Kaynakça:

1. SAYGI, G. (2002). *TOXOPLASMA GONDII* VE TOXOPLAZMOZ. TEMEL TIBBİ PARAZİTOLOJİ. ESNAF OFSET MATBAACILIK. SİVAS.
2. ALTINTAŞ, K. (1997). TIBBİ GENEL PARAZİTOLOJİ VE PROTOZOOLOJİ. MEDİCAL NETWORK-NOBEL, 171-192.
3. UNAT, E.K. VE ARKADAŞLARI. (1985). İNSANIN ÖKARYONLU PARAZİTLERİ VE BUNLARLA OLUŞAN HASTALIKLARI. UNAT'IN TIP PARAZİTOLOJİSİ. (DÖRDÜNCÜ BASKI) İSTANBUL. 601- 628.
4. MONTOYA, J.G., REMINGTON, J.S., MANDELL, G.L., BENETT, J.E., DOLİN, R. (2000). "TOXOPLASMA GONDII" PRİNCİPLES AND PRACTİCE OF INFECTİOUS DİSEASES, (FİFTH EDİTİON). CHURCHİLL LİVİNGSTONE, VOLUME 2: 2294- 2310

Anahtar kelimeler: Toksoplazmozis, Prevalans, Tanı Metodları, ECLIA, Donör

ACINETOBACTER BAUMANNII KÖKENLERİNİN VİRÜLANSININ ARAŞTIRILMASINDA KONAKÇI MODELİ OLARAK GALLERIA MELLONELLA LARVASI

Meral Karaman¹ , Ali Alvandian¹ , Zeynep Gülay¹

¹| Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir

Amaç: *A.baumannii*, çoklu antibiyotik dirençli kökenlerin artması nedeniyle yatan hastalarda önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının patogenezinin ve sağaltıma yönelik çözümlerin araştırılmasında *Galleria mellonella* larvalar (The Greater Wax Moth) memelilere benzeyen doğal bağışık yanıt sistemi, büyük boyutları, ucuz olması ve 15-37°C’da yaşayabilme yeteneği ile güvenilir ve alternatif model olarak önerilmektedir (1-3). Çalışmamızda karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının virülansının araştırılması için larva enfeksiyon modeli oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada trakeal sekret örneklerinden hastalık etkeni olarak soyutlanmış, OXA-23 ve OXA-24 tipi karbapenem dirençli iki *A. baumannii* kökeni kullanıldı. Luria Bertani (LB) agarda üretilen bakteriler LB sıvı besiyerinde 37°C’da 18 saat bekletildi. Steril fosfat tamponu (PBS) içinde 107 ve 108 CFU/ml yoğunlukta hazırlandı. Laboratuvarımızda yetiştirilen 250-300 mg ağırlıkta *G. mellonella* larvalar sağlıklı kontrol, PBS, 107 ve 108 CFU/ml yoğunlukta *A. baumannii* (OXA-23, OXA-24) enjekte edilen gruplar olmak üzere 6 gruba ayrıldı (n=10). Sol arka bacaklarına Hamilton enjektörü ile 10 µL inokulasyon yapıldı. 37°C’da steril petri kutularında 96 saat boyunca izlendi (3,4). Gruplar arasında aktivite, koza oluşturma, melanizasyon ve hayatta kalma kriterleri açısından sağlık derecelendirmesi yapıldı (5). Kaplan-Meier sağkalım eğrisi ile eş zamanlı olarak enfeksiyon kontrolü için hemolenf sıvısından etken izolasyonu yapıldı.

Bulgular: Kontrol ve PBS gruplarında 96 saat sonunda ölüm ve melanizasyon gözlenmedi. OXA-23 108 CFU/ml grubunda, OXA-24 grubuna göre sağkalım oranları düşük bulunmakla birlikte bu fark anlamlı değildi (p=0,481). Tüm gruplarda inoküle edilen bakteri yoğunluğu, sağkalım oranı ve hemolenften yapılan bakteri yükü analizi uyumlu bulundu. Bakteri yoğunluğu arttıkça ölüm oranlarının ve melanizasyonun arttığı gözlemlendi (OXA-23 107 ve 108 CFU/ ml grupları için p=0,011, OXA-24 107 ve 108 CFU/ ml için p=0,003)

Sonuç: Bu çalışmada karbapenem dirençli bakterilerin konak hücreye etkilerinin araştırılmasında *G. mellonella* larva kullanılmış, deneylerin tekrarlanabilirliği, bakteri yoğunluğu ile enfeksiyon belirteci olarak melanizasyon ve sağkalımın birbirleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Kaynakça: KAVANAGH K, REEVES EP. EXPLOİTING THE POTENTIAL OF INSECTS FOR IN VİVO 1.PATHOGENİCİTY TESTİNG OF MICROBİAL PATHOGENS. FEMS MICROBİOLOGY REVİEWS 2004; 28(1): 101–112. 2.COOK SM, MCARTHUR JD. DEVELOPİNG GALLERIA MELLONELLA AS A MODEL HOST FOR HUMAN PATHOGENS. VİRULENCE 2013;4(5):350-353. 3.PELEG AY, JARA S, MONGA D, ELİOPOULOS GM, MOELLERİNG RC JR, MYLONAKİS E. GALLERIA MELLONELLA AS A MODEL SYSTEM TO STUDY ACINETOBACTER BAUMANNII PATHOGENESİS AND THERAPEUTİCS. ANTİMİCROB AGENTS CHEMOTHER. 2009;53(6):2605-2609. 4.YANG H, PAN A, HU L, LİU Y, YE Y, Lİ J. VANCOMYCİN PROTECTS AGAINST ACINETOBACTER BAUMANNII İNFECTION İN A GALLERIA MELLONELLA MODEL. INFECT DİS (LOND). 2015;47(6):433-435. 5.LOH JM, ADENWALLA N, WİLES S, PROFT T. GALLERIA MELLONELLA LARVAE AS AN İNFECTION MODEL FOR GROUP A STREPTOCOCCUS. VİRULENCE 2013; 4(5): 419-428.

Anahtar kelimeler: Enfeksiyon modeli, *Galleria mellonella* larva

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ'NE SAVAŞ YARALANMASINA BAĞLI BAŞVURAN LİBYALI HASTALARDA SAPTANAN YUMUŞAK DOKU VE KEMİK İNFEKSİYONLARINDA ETKEN OLARAK İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Derya Bayırlı Turan^{1,2}, Kıvanç Şerefhanoglu², Defne Gümüş³, Fatma Kalaycı³, Ayşe Mine Küçüker³

¹| İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

²| Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³| İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Amaç: Ülkemizde sağlık turizminden faydalanan kişi sayısı 2016 yılında 480.000'e ulaşmıştır. 2017 yılında ise 700.000 kişiye ulaşması tahmin edilmektedir. Bu hastalardan önemli miktarda ekonomik gelir elde edilmekle birlikte, hastanelerimizin özellikle enfeksiyon kontrolünde ne gibi sorunlarla karşı karşıya bulunduğu bilinmemektedir. Çalışmamızda İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji servisinde yatan, savaş yaralanması ve yara enfeksiyonu bulunan Libya'lı hastalardan başvuru anında saptanan enfeksiyon etkeni bakterilerin tür dağılımları ve antibiyotiklere duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 1 Eylül 2014-1 Eylül 2015 tarihlerinde Libya'da iç savaşa bağlı ateşli silah yaralanması olan ve medikal ve/veya cerrahi ilk tedavileri kendi ülkelerinde yapılmış olarak hastanemize başvuran 97 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Başvuru anında yumuşak doku ve kemik enfeksiyonu bulguları (yara yerinde akıntı, kızarıklık, ateş) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yatışını takiben 24 saat içinde alınan yara sürüntüsü, doku, aspirasyon ve/veya drenaj materyali kültürleri değerlendirmeye alınmıştır. Yara sürüntüsü kültürü yaranın serum fizyolojik ile yıkanıp bistürü veya pens ile yüzeysel debridmanını sonrasında yara kenarından eküvyon ile (Stuart taşıma besiyeri ile taşınarak) alınmıştır. Sürüntü dışındaki tüm örnekler hem aerop hem anaerop kültür yapılarak incelenmiştir. Yatıştan 24 saat sonra alınan ve tedavi takibi için alınan örneklerden elde edilen kültür sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir. İzole edilen suşların identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılık sonuçları VITEC 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile değerlendirilmiş, kolistin direnci ise E-test ile doğrulanmıştır.

Bulgular: Örneklerin 17'sinde (%17,5) üreme olmamış, 35 örnekte ise (%36) birden fazla etken üremiştir. İzole edilen suşların dağılımı ve duyarlılık sonuçları tabloda sunulmuştur. İzole edilen bakterilerin çoğunluğunu (% 69,1) Gram-negatif bakteriler oluşturmuş ve bunlar arasında en önde gelen etkenlerin *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *E. cloacae* olduğu görülmüştür. Özellikle Gram negatif bakterilerin %32'sini oluşturan *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* suşlarında kolistin dışındaki meropenem de dahil diğer antibiyotiklere yüksek oranda direnç (%70 ve üzerinde) olduğu görülmüştür. İzole edilen Gram pozitif bakteriler genel olarak duyarlı bulunmuş; stafilokoklarda vankomisine ve enterokoklarda ampisiline direnç saptanmamıştır. Stafilokoklarda metisiline dirençli suşların oranı %50 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız, etken olarak izole edilen Gram negatif bakterilerde meropenem dahil geniş spektrumlu antibiyotiklere yüksek oranda direncin yanısıra düşük oranda da olsa kolistin direncinin varlığını göstermiştir. Bu bulgular, sağlık turizmi kapsamında kabul edilen hastaların hastanelerimizde karbapenemlere ve çoğul ilaca dirençli bakteriler ile oluşması muhtemel enfeksiyonlara kaynak oluşturabileceğini ve enfeksiyon kontrolünü olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, ülkemizdeki hastanelere kabul edilmeden önce bu hastalardan kendi ülkelerinde yapılmış tarama kültürlerinin (burun, rektal, idrar) ve varsa enfeksiyon bölgelerinden alınan kültürlerin sonuçlarının talep edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ön sonuçları olmayan veya kültür sonuçları doğrultusunda dirençli bakteriler ile kolonize ve/veya infekte hastalar için izolasyon önlemlerinin alınmasının önemli olduğu görüşündeyiz.

Tablo. İzole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları.

Gram negatif bakteriler	ANTİBİYOTİKLER					
	Kolis tin n (%)	Meropen em n (%)	Piperasili n - tazobakt am n (%)	Seftazid im n (%)	Seftriaks on n (%)	Siprofloksa sin n (%)
<i>P. aeruginosa</i> (n=25)	1 (4)	7 (28)	7 (28)	6 (24)	-	6 (24)
<i>A. baumannii</i> (n=16)	1 (6,25)	14 (87,5)	14 (87,5)	14 (87,5)	16 (100)	14 (87,5)
<i>K. pneumoniae</i> (n=10)	1 (10)	7 (70)	8 (80)	10 (100)	10 (100)	9 (90)
<i>E. cloacae</i> (n=17)	0	0	6 (35,3)	13 (76,4)	13 (76,4)	4 (23,5)
<i>E. coli</i> (n=6)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	4 (66,6)	4 (66,6)	4 (66,6)
*Diğer (n=10)	6 (60)	2 (20)	2 (20)	3 (30)	4 (40)	4 (40)
Gram pozitif bakteriler	ANTİBİYOTİKLER					
	Ampisi lin n (%)	Metisi lin n (%)	Vankomi sin n (%)	Linez olid n (%)	Trimetoprim - Sülfametoksa zol n (%)	Siprofloksa sin n (%)
<i>S.aureus</i> (n=18)	18 (100)	11 (61,1)	0	0	0	3 (27,2)
Koagülaz negatif stafilokok (n=8)	8 (100)	2 (25)	0	0	1 (12,5)	2 (25)
<i>Enterococcus</i> spp. (n=11)	0	-	1 (9)	0	0	4 (36,3)

*Diğer: *P.mirabilis* (3), *M.morganii* (1), *P.stuartii* (1), *A. denitrificans* (1), *S.marcencens* (2), *H.alvei* (1)

- Bu antibiyotik için duyarlılık deneyi yapılmamıştır.

Anahtar kelimeler: savaş yaralanması, antibiyotik direnci, yumuşak doku infeksiyonu, kemik infeksiyonu

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİKLERİ

Erkan Rayaman¹ , Gülbahar Gürel Balabanlı¹ , Pervin Rayaman¹ , Rıza Adaleti² , Ümran Soyoğul Güler¹

¹| Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²| Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Antineoplastik ilaçlar kanserin tedavisinde kullanılmaktadır ve bir kısmı antitümör antibiyotiklerdir. Çalışmamızda antineoplastik ilaçlardan bendamustin, doksorubisin, dosetaksel, eksemestan, epirubisin, gemsitabin, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sispaltin, sitarabin ve topotekanın in vitro antimikrobiyal etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Antimikrobiyal etkinlik *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S.aureus* ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 90028 ve 3'er adet klinik metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), *E. coli*, *P.aeruginosa* ve *C. albicans* izolatına karşı Clinical and Laboratory Standart Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmıştır. Dosetaksel, eksemestan ve letrozolün 32-0,03 µg/mL, diğer antineoplastik ilaçlar, imipenem ve flukonazolün 128-0,12 µg/mL konsantrasyonları denenmiştir. Kontrol olarak imipenem ve flukonazol kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma sonucunda doksorubisin, epirubisin ve gemsitabinin tüm standart ve klinik MSSA'lara (MİK aralığı sırası ile 4-8 µg/mL, 2-4 µg/mL, 0,12-64 µg/mL), MRSA'lara (MİK aralığı sırası ile 2-8 µg/mL, 1-4 µg/mL, 2- 16 µg/mL) ve *E.coli*'lere (MİK değerleri sırası ile 32-64 µg/mL aralığında, tümü için 32 µg/mL, tümü için 128 µg/mL) karşı antibakteriyal etki gösterdiği saptanmıştır. Diğer antineoplastik ilaçlarda antimikrobiyal etki gözlenmemiştir.

Sonuç: Doksorubisin, epirubisin ve gemsitabin test edilen standart ve klinik mikroorganizmalardan MRSA, MSSA ve *E.coli*'lerin tümüne karşı antibakteriyal etki göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Antineoplastik ilaç, antimikrobiyal etkinlik, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTERİK BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇİ

Nurullah Çiftçi¹ , Fatih Ateş¹ , Hatice Türk Dağı¹ , Emine İnci Tuncer¹

¹| Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KONYA

Amaç: Son yıllarda sepsiste etken olan enterik bakterilerde sık kullanılan antibiyotiklere karşı oluşanyüksek direnç oranları tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır. Çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerin dağılımı ve antimikrobiyal dirençlerinin belirlenmesidir.

Yöntem: 1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasında kan kültürlerinden soyutlanan enterik bakteriler retrospektif olarak incelendi. 2010-2013 yıllarında BACTEC 9240 (Becton Dickinson); 2014 yılında ise BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültür cihazında takip edildi. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak yapıldı. Antibiyotiklere duyarlılıkları ise yine VITEK 2 otomatize sistemi ile saptandı.

Bulgular: Kan kültürlerinden soyutlanan toplam 259 suş çalışmaya dahil edilmiştir. Bu suşların 155'i (%59.8) *E.coli*, 76'sı (%29.3) *Klebsiella spp.* 16'sı (%6.2) *Enterobacter spp.*, 6'sı (%2.3) *Serratia spp.*, 4'ü (%1.5) *Salmonella spp.*, 1'i (%0.4) *Proteus spp.* ve 1'i (0.4) *Citrobacter spp.* olarak tanımlanmıştır. *E.coli* suşlarının 56'sında (%36,1) ve *Klebsiella spp.* suşlarının 45'inde (%59,2) GSBL pozitifliği saptanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında kolistine direnç saptanmamıştır. Karbapenemlere direnç ise *E.coli*'de 1, *Klebsiella*'da 8 suşta tespit edilmiştir.

Sonuç: Yapılan çalışmalarda kan kültüründe üreyen enterik bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere direnç oranları farklılık göstermektedir. Bölgesel verilerin değişkenliği ve zamanla bakterilerde özellikle sık kullanılan antibiyotiklere karşı görülen direnç oranlarının artması nedeniyle her merkezin kendi verilerini belirli aralıklarla gözden geçirmesi uygun olacaktır.

KAN KÜLTÜRLERİNDEN SOYUTLANAN NON FERMENTATİF BAKTERİLERİN DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK ORANLARI

Fatih Ateş¹ , Nurullah Çiftçi¹ , İnci Tuncer¹ , Hatice Türk Dağı¹

¹| Selçuk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Non fermentatif bakteriler ciddi nozokomiyal infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen non fermentatif bakterilerin dağılımını incelemek ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir.

Yöntem: 1 Ocak 2010-31 Aralık 2014 tarihleri arasında laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürleri 2010-2013 yıllarında BACTEC 9240 (Becton Dickinson); 2014 yılında ise BacT/ALERT 3D (bioMerieux, Fransa) otomatize kan kültür cihazında takip edildi. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapıldı ve %5 koyun kanlı ve Eozin Metilen Mavi Agar besiyerlerine pasajlandı. Besiyerinde üreyen kolonilerin tür tayini ve antibiyotik duyarlılık testi VITEK 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: İzole edilen suşların 52'si *Acinetobacter baumannii*, 43'ü *P.aeruginosa*, 4'ü *Stenotrophomonas maltophilia* ve 1'i *Burkholderia cepacia* olarak saptanmıştır. Bakterilerin büyük çoğunluğu yoğun bakım hastalarından izole edilmiştir. *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* suşlarında kolistin, tigesiklin, trimethoprim sulfometoksazol, gentamisin, meropenem, siprofloksasin ve piperasiline sırasıyla %94,2-100, %63,5-4,7, %46.2-2,3, %30,8-93, %19,2-79,1, %17,3-83,7 ve %7,7-67,4 oranlarında duyarlılık saptanmıştır. *S.maltophilia* suşlarının tamamı levofloksasin ve trimethoprim-sulfametoksazole duyarlı bulunmuştur.

Sonuç: *Acinetobacter*'lerde kolistine direnç giderek artmaktadır. *Pseudomonas* suşlarında ise çoklu ilaç direnci dikkat çekmektedir. Non fermentatiflerin neden olduğu infeksiyonların yüksek morbidite ve mortalitesinden dolayı bu tip çalışmaların her merkezde belirli aralıklarla yapılmalı ve kan kültürü sonuçları hızlı bir şekilde ilgili kliniklere bildirilmelidir.

DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ HASTASINDA DTA ÖRNEĞİNDEN ETKEN OLARAK İZOLE EDİLEN *CORYNEBACTERIUM STRIATUM* OLGUSU

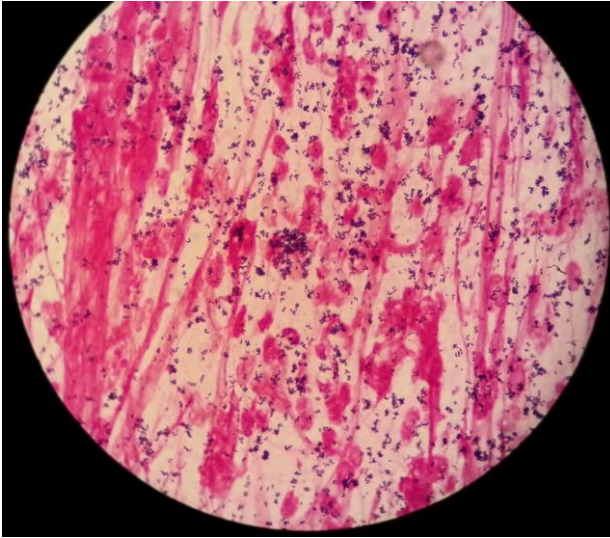
Turgut Bozan¹ , Şerife Yılmaz¹ , Güner Söyletir¹

¹| Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Olgu: Bilinen KOAH tanılı 70 yaşında kadın hasta, Ocak 2016 da öksürük ve sarı renkli balgam çıkartma şikayetleri nedeniyle 2 hafta amoksisilin klavulanik asit kullanmış, ancak şikayetlerinde gerileme olmamıştır. 2 Şubat'ta gönderilen balgam örneğinde anlamlı bir üreme saptanmamıştır. Çekilen toraks BT'sinde sol anterior üst lobda şüpheli bir alana rastlanmıştır, PET-BT çekilmiştir. Sol akciğer üst lobda malign karakterde nodül ve metastatik lenfadenopatilere rastlanmıştır. Yapılan BAL (bronkoalveolar lavaj) sitolojisi sonrası küçük hücreli akciğer tanısı konulmuştur. 12 Şubat'ta öksürük ve balgam şikayetleri nedeniyle moksifloksasin başlanmış olup 14 Şubat'ta nötropeniye giren hastanın antibiyotikleri piperasilin tazobaktam ve siprofloksasin olarak değiştirilmiştir. 16 Şubat'ta gönderilen BAL örneğinde anlamlı bir üreme saptanmamıştır. Bilinç durumunun bozulması üzerine sepsis olarak değerlendirilen hasta 18 Şubat'ta Dahiliye YBÜ' ne yatırılmıştır. Antibiyoterapisi meropenem ve siprofloksasin olarak değiştirilmiştir. 18 Şubat'ta gönderilen aerop ve anaerop perifer kan kültürlerinde farklı günlerde difteroid üremiş ve kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. 20 Şubat'ta gelen DTA örneklerinde 107 difteroid üremesi olmuş, direk bakısında nadir lökosit ve difteroidler görülmüştür. 22 Şubat'ta vankomisin başlanan hastanın aynı gün gönderilen DTA Örneğinde 107 difteroid üremiş ve direkt bakısında yine yoğun lökositlerle birlikte difteroid basiller görülmüştür (Resim 1). MALDI-TOF MS (VITEK, bioMérieux) ile *Corynebacterium striatum* olarak tanımlanmış ve antibiyogram çalışılmıştır. Antibiyogramı EUCAST kriterlerine göre 0.5 McFarland ayarlanarak at kanlı Mueller-Hinton agarda disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır. Vankomisin ve linezolid duyarlı bulunurken rifampisin, moksifloksasin, gentamisin, klindamisin, siprofloksasin, penisilin ve tetrasiklin dirençli bulunmuştur. 25 Şubat'ta gönderilen katater ve perifer kan kültürleri alınan hastanın 26 Şubat'ta antibiyotikleri vankomisine in vitro duyarlı olmasına rağmen cevap alınamamasından ötürü kolistin ve sefepim olarak değiştirilmiştir. 26 Şubat'ta gönderilen idrar kültüründe de 105 *Candida albicans* ürerken aynı gün gönderilen DTA kültüründe 107 difteroid üremesi devam etmiştir. 26 Şubat'ta flukanozol başlanmış olan hastanın 27 Şubat tarihinde kan kültürü sinyal vermiş, yapılan direkt incelemesinde mayalar görülmüş ve *Candida albicans* olarak tiplendirilmiştir. Hipotansiyonu gelişen hasta üçlü inotrop tedavisi altındayken 27 Şubat saat 10.05'te ölmüştür.

Corynebacterium striatum klinik örneklerden izole edildiğinde daha çok kontaminasyon ve kolonizasyon lehine değerlendirilmektedir. Literatürde KOAH, bakteremi, endokardit ve fatal pulmoner hastalıklarda etken olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır. Bu yüzden özellikle direkt incelemesinde lökosit varlığında, kliniği de göz önünde bulundurularak etken olabileceği akılda tutulmalı ve bu hasta grubuna antibiyogram çalışılarak antibiyoterapi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium striatum*, YBÜ, DTA



Resim 1. Gram boyalı DTA örneğinin mikroskopik görüntüsü (100'lük büyütme)