



13. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul

6 - 8 Nisan 2018



Program ve Özet Kitabı

13. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

6-8 Nisan 2018
Acıbadem Üniversitesi, İstanbul

PROGRAM VE ÖZET KİTABI

EDİTÖRLER

M. Ufuk HASDEMİR
Onur KARATUNA
Işın AKYAR
Deniz GÜR
Şöhret AYDEMİR
Nilay ÇÖPLÜ
Zeynep GÜLAY
Z. Ceren KARAHAN
Çiğdem KAYACAN
İftihar KÖKSAL
Güner SÖYLETİR

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC), ADTS Çalışma Grubu,
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD)

Bilimsel Katkılarıyla



Kapak Resmi:
Şenol KİP

DÜZENLEME KURULU

Sempozyum Başkanları

Ufuk HASDEMİR
Onur KARATUNA

ADTS Başkanı

Deniz GÜR

Sempozyum Sekreteri

Işın AKYAR

Şöhret AYDEMİR
Nilay ÇÖPLÜ
Zeynep GÜLAY
Zeynep Ceren KARAHAN
Çiğdem KAYACAN
İftihar KÖKSAL
Güner SÖYLETİR

TMC Yönetim Kurulu Üyeleri

Çiğdem KAYACAN
A. Arzu SAYINER
Mustafa ÖZYURT
Selçuk KILIÇ
Sebahat AKSARAY
Barış OTLU
İ. Mehmet Ali ÖKTEM

KLİMUD Yönetim Kurulu Üyeleri

Berrin ESEN
Z. Ceren KARAHAN
Ahmet PINAR
Aydan ÖZKÜTÜK
Selda ERENŞOY
Ekrem YAŞAR
Ertan ÖZYURT

DESTEKLEYEN KURULUŐLAR

BD

bioMérieux

Labtek Tıbbi Tanı Ürünleri Ltd. Şti.

Düzenleme Kurulu olarak teşekkür ederiz.

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu'nun bir faaliyeti olan Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nin 13.'sünü, 6-8 Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nde gerçekleştireceğiz.

1992 yılından beri düzenlenmekte olan Antimikrobik Kemoterapi Günleri, bu yıl da konusunda tüm gelişmeleri detaylarıyla tartışmayı, alandaki yenilikleri teorik ayrıntılarıyla ele alırken, pratik uygulamalara yansımalarını da irdelemeyi, etkileşimli oturumlar ile katılımcıların merak ettikleri tüm konuların tartışılmasına olanak sağlayacak bir platform oluşturmayı hedeflemektedir.

Yeni direnç mekanizmaları ve laboratuvar tanıları, 'omiks' penceresinden antibiyotik direncine bakış, EUCAST'taki yenilikler, EUCAST'ın uygulanmasında karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri, yeni antibiyotikler ve eski antibiyotiklerin yeni kullanım yolları, hızlı tanı testlerinin antimikrobiyal yönetiminde ve direncin kontrolündeki yeri, fenotipik ve genotipik yöntemlerle antibiyotik direncinin sürveyansı gibi konular, bu yıl da sempozyumumuzun öncelikli konu başlıkları arasında olacaktır.

Katılımınızın sempozyumumuza büyük katkı sağlayacağına ve içeriğini zenginleştireceğine olan inancımızla, sizleri 13. Antimikrobik Kemoterapi Günleri'ne davet etmekten büyük mutluluk duyar, saygılarımızı sunarız.

Düzenleme Kurulu adına,

Ufuk HASDEMİR
Onur KARATUNA
Sempozyum Başkanları

Işın AKYAR
Sempozyum Sekreteri

Deniz GÜR
ADTS Başkanı

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL PROGRAM	xiv
KONUŞMA ÖZETLERİ	1
Avrupa Antibiyotik Yönetimi Çalışma Grubu (ESGAP)	3
<i>Önder ERGÖNÜL</i>	
Yeni Antibiyotikler	4
<i>Ayşe WILLKE TOPÇU</i>	
Yeniden Önem Kazanan Antibiyotikler	11
<i>İftihar KÖKSAL</i>	
Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 8. Yılına Girerken	14
<i>Hüsniye ŞİMŞEK</i>	
Uluslararası Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemleri	18
<i>Onur KARATUNA</i>	
İnsan ve Çevre Mikrobiyomlarında Rezistom-Mobilom Döngüleri	20
<i>Aycan GÜNDOĞDU</i>	
Bakteriyel Genomiks ile Çoklu İlaç Direncinin Analizi ve Takibi	21
<i>Ayşe Nur SARI KAYGISIZ</i>	
EUCAST'ta Yenilikler	22
<i>Deniz GÜR</i>	
Hızlı ve Yeni Fenotipik Antibiyotik Duyarlılık Testleri	23
<i>Onur KARATUNA ve Tanıl KOCAĞÖZ</i>	
Antibiyotik Duyarlılık Saptamada Nükleik Asit Bazlı Testler	25
<i>Burak AKSU</i>	
Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci	27
<i>Elif AKTAŞ</i>	
Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Direnci	32
<i>Banu BAYRAKTAR</i>	

Çoklu Direncin Biyofilm ve Yüksek Riskli Klonlar ile İlişkisi	36
<i>Özgen ESER</i>	
Anaerob Bakterilerde Direnç Sorunları	39
<i>Nurver ÜLGER TOPRAK</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>'te Direnç Sorunu	41
<i>Işın AKYAR</i>	
Antifungal Direnç	44
<i>Nilgün ÇERİKÇİOĞLU</i>	
Antiparaziter Direnç	50
<i>Hatice ERTABAKLAR</i>	
Hayvan Besiciliğinde Antibiyotik Kullanımı	53
<i>Murat ARSLAN</i>	
İnsan Sağlığı için Kritik Önemi Olan Antimikrobiyaller ve Tıp Dışı Kullanımı	54
<i>Serap SÜZÜK YILDIZ</i>	
Atıksuların Artımının Antibiyotik Direncinin Kontrolündeki Yeri	56
<i>İdil ARSLAN ALATON</i>	
Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Mikrobiyolojik Yaklaşım	67
<i>Özlem DOĞAN</i>	
Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Laboratuvar Sonuçları Işığında Klinik Yaklaşım	70
<i>Buket ERTÜRK ŞENGEL</i>	
Kümülatif Antibiyogram	71
<i>Nilay ÇÖPLÜ</i>	
Hızlı Testler ve Tarama Testleri	73
<i>Arzu İLKI</i>	
Farmakokinetik / Farmakodinamik Parametreler	75
<i>Zeynep Ceren KARAHAN</i>	
SÖZLÜ SUNUMLAR	79
O-25 Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Trichosporon asahii</i> Türü Mantarların Genotiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılığının Belirlenmesi <u>Sinem Karabulut, Nilgün Çerikçioğlu, Şeyma Görçin Karatekir</u>	81

O-26	Sentezlenmiş Schiff ve Mannich (Morpholine) Baz Bileşiklerinin Antileishmanial Aktiviteleri <u>Şahin Direkel, Yasemin Ünver, Cihangir Akdemir, Ersan Bektaş</u>	83
O-27	İstanbul'da Bir Devlet Hastanesi YBÜ Hastalarının Kan Kültürlerinden İzole Edilen <i>Candida parapsilosis</i> Kökenlerinde Azollere Karşı Yüksek MİK Değerleri <u>Ebru Eren Fidan, Sinem Karabulut, Nilgün Çerikçioğlu, Begüm Nalça Erdin, Pınar Elbir Kılıç</u>	85
O-33	Stomatitli Hastalardan İzole Edilen <i>Candida</i> Cinsi Mayalarda Ankaferd Blood Stopper®'in <i>In Vitro</i> Etkinliğinin Araştırılması <u>Gonca Erköse Genç, Özcan Erdoğan, Candan Demir, Özgül Kısa, Dilek Şatana</u>	87
O-40	Mobil Kolistin Direncinin Türkiye Rezistom Ekosistemindeki İlk Sinyalleri: Besin Kaynaklı <i>E. coli</i> Suşlarında <i>mcr-1</i> Geninin Tespiti <u>Cemil Kürekçi, Muhsin Aydın, Ufuk Nalbantoğlu, Aycan Gündoğdu</u>	88
O-46	Çeşitli Postmortem Örneklerden Enfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen <i>Staphylococcus aureus</i> Suşlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi <u>Nihan Ziyade, Neval Elgörmüş, Murat Nihat Arslan</u>	89
O-47	Kasporfungin ve Bazı Antimikrobiyal Ajan Kombinasyonlarının <i>Candida albicans</i> Mono ve Polimikrobiyal Biyofilmlerine Etkisi <u>Didem Kart, Meral Sağıroğlu</u>	91
O-49	Yoğun Bakım Ünitesi İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Yönetimi için Kümülatif Antibiyogram Kullanımı <u>Nilay Çöplü, Mustafa Çağatay, Duygu Öcal, Oğuz Gürbüz, Zübeyde Lale, Zeynep Dansuk</u>	92
O-54	HIV-1 ile Enfekte Naif Hastalarda Aktarılmış İlaç Direnci Mutasyonlarının Belirlenmesinde Sanger Dizileme ve Yeni Dizileme Yöntemlerinin Karşılaştırılması <u>Rabia Can Sarınoğlu, Burak Aksu, Münevver Ufuk Hasdemir, Aysun Tekin, Uluhan Sili, Volkan Korten, Güner Söyletir</u>	94
O-58	Karbapenemazların Saptanmasında Fenotipik Testler: Yeni Modifikasyonlar, Yeni Yorumlar <u>Gülşen Altınkanat Gelmez, Barış Can, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir</u>	96
O-61	20 Yıllık Hikayeyi Değiştiren Mikolojik Tanı: Bir Miçetoma Olgusu <u>Ayşe Barış, Ahsen Öncül, Kahraman Öztürk, Alican Barış, Serkan Aykut, Elif Aktaş</u>	98
O-63	Leishmaniasis Patogenezinde <i>Leishmania</i> RNA Virüsü'nün (LRV) Rolü: Ülkemizin İlk LRV (+) Leishmaniasis Olgusu Bağlamında Klinik Tablo ve Tedavinin İrdelenmesi <u>Özgür Kurt, Nesteren Mansur, İbrahim Çavuş, Orhan Özcan, Burak Batır, Cumhuriyet Gündüz, Uğur Sezerman, Ahmet Özbilgin</u>	101
POSTER SUNUMLARI		103

P-01	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleks Suşlarında Duyarlılık Oranları	105
	<u>Beyza Asker</u> , Ayşegül Karahasan, Ebru Eren Fidan, Güner Söyletir.....	
P-02	Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Yollarından <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Saptanmasında Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemlerin Karşılaştırılması ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi	107
	<u>Seda Sevilay Koldaş</u> , Şerife Satılmış, Ayşegül Karahasan.....	
P-03	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017 Yılı Dışkı Örneklerinden İzole Edilen <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> ve <i>Campylobacter</i> Türlerinin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	109
	<u>Duygu Bozkurt</u> , Melike Yaşar, Şöhret Aydemir, Feriha Çilli, Alper Tünger.....	
P-04	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Suşlarının Karbapenem Duyarlılığının Sıvı Mikrodilüsyon ve Otomatize Sistem ile Araştırılması	110
	<u>Elmas Pınar Kahraman</u> , Özlem Aydemir, Hande Toptan, Ümit Kılıç, Mehmet Köroğlu, Mustafa Altındış.....	
P-05	Laboratuvarımızda 2017 Yılında İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları	111
	<u>Eylül Beren Tanık</u> , İlke Toker Önder, Didem Yiğit, Elif Tuğçe Güner, Duygu Öcal, Nalan Apaydın, Mustafa Çağatay.....	
P-07	<i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatlarında Kurkuminin Farklı Antibiyotiklerle Sinerjistik Etkisinin Araştırılması	112
	<u>Özge Tombak</u> , Aynur E. Topkaya	
P-09	<i>Clostridium difficile</i> Enfeksiyonlarına Karşı Yenilebilir Aşılı Adayı Olarak <i>slpA</i> Geninin <i>Agrobacterium tumefaciens</i>'e Klonlanması	113
	<u>Neşe Çağlayan</u> , Tanıl Kocagöz, İbrahim İlker Özyiğit.....	
P-10	Doğu Karadeniz Sahilinde Yaşayan <i>Pelophylax</i> spp. Türlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerdeki Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi ve Moleküler Analizi	114
	<u>Erva Esmer</u> , Abdullah Altunışık, Kazım Şahin, Osman Birol Özgümüş.....	
P-11	Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen <i>Streptococcus pneumoniae</i> Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilinin Değerlendirilmesi	115
	<u>Özge Kaan</u> , <u>Şerife Çevik</u> , Gonca Demir Aydemir, Semra Kızıllan, Dilek Lale Görmüş, Hüseyin Kılıç.....	
P-12	Akut Gastroenteritli Hastaların Dışkı Örneklerinde Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Mevsimlere Göre Analizi	117
	<u>Özge Kaan</u> , <u>Şerife Çevik</u> , Nurcan Hızlı Duman, Sadettin Ayar, Gülşah Dumlu, Gülay Opak Akcan, Hüseyin Kılıç.....	
P-13	Stafilokoklarda Glikopeptid Direncinin Saptanmasında Otomatize Sistemlerin Kullanılması Doğru mu?	119
	<u>Ruveyda Alacahan</u> , Güner Söyletir.....	

P-14 Alt Solunum Yolu Örneklerinin Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları <u>İlke Toker Önder</u> , Eylül Beren Tanık, Didem Yiğit, Elif Tuğçe Güner, Duygu Öcal, Mustafa Çağatay, Gül Erdem.....	121
P-15 Yara Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları Duygu Öcal, <u>İlke Toker Önder</u> , Elif Tuğçe Güner, Eylül Beren Tanık, Didem Yiğit, Oğuz Alp Gürbüz, Mustafa Çağatay, Gül Erdem.....	123
P-16 Kliniklerde Yatan Hastaların Rektal Sürüntü Örneklerinde Karbapeneme Dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>, Karbapeneme Dirençli <i>Escherichia coli</i> ve Vankomisin Dirençli Enterokok Sıklığının Değerlendirilmesi <u>Serife Çevik</u> , Özge Kaan, Dinçer Koç, Canan Şanlı, Ayşegül Kılıç, Hüseyin Kılıç.....	125
P-17 İdrar ve Dışkı Kültürlerinden İzole Edilen <i>Salmonella</i> ve <i>Shigella</i> Türleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları <u>Serife Çevik</u> , Özge Kaan, Dilek Boz, Kasım Karacagil, Yasin Gülpınar, Hüseyin Kılıç.....	127
P-18 Hayvansal Gıdalardan İzole Edilen Stafilokokların Çoklu Antibiyotik Dirençlilikleri <u>Tuğba Cebeci</u> , Neslihan Gündoğan.....	129
P-19 Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Kompleks Suşlarının Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılıkları <u>Buket Yayla</u> , Hikmet Eda Alışkan, Ahmet Başustaoğlu.....	130
P-21 Yoğun Bakımlarda Nadir Görülen Fırsatçı Bir Enfeksiyon Etkeni: <i>Myroides</i> spp. Analizi <u>İskender Kara</u> , Fatma Kalem, Özlem Ünalı, Uğur Arslan.....	131
P-22 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017 Yılında İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokok Kökenlerinin Değerlendirilmesi <u>Duygu Bozkurt</u> , Feriha Çilli, Melike Yaşar, Şöhret Aydemir, Alper Tünger.....	133
P-23 Çocuk Sağlığı Kliniğinde 2016-2017 Yıllarında Kateter İlişkili Bakteremilerde Kan Örneklerinden Soyutlanan Stafilokok Türleri ve Antimikrobiyal Direnç Oranları Melike Yaşar, Feriha Çilli, <u>Duygu Bozkurt</u> , Şöhret Aydemir, Alper Tünger.....	134
P-24 Ege Üniversitesi Hastanesinde Karbapenem Dirençli <i>Enterobacteriaceae</i> Enfeksiyon ve Kolonizasyon Olgularının Değerlendirilmesi <u>Melike Yaşar</u> , Feriha Çilli, Duygu Bozkurt, Şöhret Aydemir, Alper Tünger.....	136
P-29 Melatoninin Hastane Enfeksiyonu Etkenleri Üzerine Antibakteriyel Etkisi <u>Emel Çalışkan</u> , Özge Kılınçel.....	137
P-30 Çeşitli Antibiyotiklerin Tek Başlarına Ve Klaritromisin ve/veya Esomeprazol ile Kombinasyon Halindeki Antibiyotik Kilit Çözeltilerinin <i>Enterobacteriaceae</i> Türleri Tarafından Oluşturulan Santral Venöz Kateter Biyofilm Modeline <i>in vitro</i> Etkilerinin Araştırılması <u>Emel Mataracı Kara</u>	138

P-31 Farklı Yöntemlerle Kolistin Duyarlılığının Tespiti <u>Birol Şafak</u> , Özge Tombak, Aynur Eren Topkaya.....	139
P-34 Nadir Beyin Apsesi Etkeni: <i>Nocardia otitidiscaviarum</i> ve Antimikrobiyal Duyarlılık İncelemesi <u>Elif Çalışkan</u> , İlke Toker Önder, Eylül Beren Tanık, Esra Akkan Kuzucu, Zeynep Şeyma Bayrak, Feray Aycan, Duygu Öcal, Oğuz Alp Gürbüz, Gül Erdem.....	141
P-35 Yaralardan Etken Olarak İzole Edilen Stafilokok İzolatlarının Mupirosin ve Diğer Antimikrobiyallere Direnç Oranları Duygu Öcal, Elif Çalışkan, Esra Akkan Kuzucu, <u>Zeynep Şeyma Bayrak</u> , İlke Toker Önder, Eylül Beren Tanık, Zeynep Dansuk, Gül Erdem.....	143
P-36 Ortopedik Enfeksiyonlardan İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Dirençleri: Ortopedist ve Mikrobiyolog Gözüyle Ortopedik Enfeksiyonlara Multidisipliner Yaklaşım <u>Aysel Karataş</u> , Alican BARIŞ, Mert Ahmet Kuşkuçcu.....	145
P-37 İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı ve Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranları <u>Aysel Karataş</u> , Mert Ahmet Kuşkuçcu.....	148
P-38 Bir Yıllık Süreçte Kan Kültürlerinden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Antibiyotiklere Direnç Oranları <u>Mehtap Biçer</u> , Bilge Çağlar, Bilgöl Mete, Neşe Saltoğlu, Gökhan Aygün.....	151
P-39 Atık ve Arıtılmış Sularda Karbapenem Dirençli Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten <i>E. coli</i> Üzerine Bir Çalışma Ezgi Aslan Gülpınar, <u>Aycan Gündoğdu</u>	153
P-41 Klinik Numunelerden İzole Edilen <i>K. pneumoniae</i> ve <i>A. baumannii</i> Kökenlerinde Kolistin E-test Duyarlılıklarının Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Karşılaştırılması <u>Hüseyin Kılıç</u> , Gonca Demir Aydemir, Mehmet Hora, Aycan Gündoğdu.....	154
P-42 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Haemophilus</i> Türlerinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması Esra Özkaya, Yaşar Faik İskefyeli, <u>Kurtuluş Buruk</u> , Faruk Aydın.....	155
P-43 <i>Corynebacterium striatum</i> Klinik İzolatlarının Duyarlı Bulunduğu Antibiyotiklerin Subinhibitör Konsantrasyonlarında Biyofilm Oluşturma Yeteneklerinin Araştırılması <u>Ayşe Pelin Tuna</u> , Mehmet Toker, Yahya Mert Akkaya, Ebru Evren, Z. Ceren Karahan.....	156
P-44 Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Suşlarının <i>in vitro</i> Antibiyotik Duyarlılık Profili <u>Çiğdem Arabacı</u> , Kenan Ak.....	158

P-45 Geniştirilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten <i>Escherichia coli</i>'ye Bağlı Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Oral Antibiyotikler Kullanılabilir mi? <u>Çiğdem Arabacı, Kenan Ak</u>	160
P-48 <i>Achromobacter xylosoxidans</i>'a Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Duyarlılıkları <u>Neval Ağuş, Nisel Yılmaz, Pınar Şamlıoğlu, Arzu Bayram, Güliz Doğan, Yeşer Derici, Sevgi Yılmaz Hancı, Şükran Çopur, Sebahat Taş</u>	162
P-50 2017 Yılında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen <i>Streptococcus pneumoniae</i> İzolatlarının Serotip Dağılımı ve Antibiyotiklere Direnç Profili <u>Belgin Altun, Banu Sancak, Deniz Gür</u>	164
P-51 Yaşlılarda Üriner <i>E. coli</i> İzolatlarında Duyarlılık Profili ve Ampirik Tedaviyi Yönlendirecek Kümülatif Antibiyogram Sonuçları <u>Zeycan Semerci, Arzu İlki, Esra Baran, Güner Söyletir</u>	166
P-53 <i>Streptococcus agalactiae</i> Klinik İzolatlarının Son Yıllarda Antibiyotiklere Direnç Oranlarında Değişim Oldu mu? <u>Çiğdem Arabacı, Kenan Ak</u>	168
P-56 Yoğun Bakım Ünitelerinde Karbapenem Dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> ile Kolonizasyon/Enfeksiyon Gelişimi ve Karbapenemaz Türlerinin Dağılımı <u>Gülşen Altınkanat Gelmez, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir</u>	169
P-57 Karbapenemaz Üreten <i>K. pneumoniae</i> Kökenlerinde NG-CARBA5 İmmünokromatografik Yöntemin Performansının Değerlendirilmesi <u>Gülşen Altınkanat Gelmez, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir</u>	171
P-59 <i>Staphylococcus aureus</i> izolatlarında Vankomisin ve Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP/SMX)'e karşı <i>in vitro</i> Duyarlılık ve Vankomisin Kazein Agar (VKA) ile hVISA Araştırılması <u>Gökçe Kırcı, Aslı Çakar, Banu Sancak, Deniz Gür</u>	172
P-60 İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkeni Olan <i>E. coli</i>' nin Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine Ayaktan Başvuran Hastalarda Antibiyotiklere Direnç Durumunun ve MİK Değerlerinin Saptanması <u>Şeyma Nigiz, Tuğçe Ünalın, Aslı Çakar, Gülşen Hazırolan, Banu Sancak, Deniz Gür</u>	173
P-64 <i>Corynebacterium kroppenstedtii</i>'ye Bağlı Granülomatöz Mastit Olgusu <u>Turgut Bozan, Şerife Satılmış, Mustafa Ümit Uğurlu, Esra Baran, Beyza Asker, Nurver Ülger, Güner Söyletir</u>	175
P-66 İmmüno-kompromize Hastada Gelişen Ölümcül <i>Clostridium sordellii</i> Bakteriyemisi <u>Esra Baran, Elvan Sayın, Şerife Satılmış, Elif Tigen, Nurver Ülger Toprak, Güner Söyletir</u>	176
P-67 Yoğun Bakım Hastalarından Elde Edilen MRSA İzolatlarında Toksin Genleri ve Antimikrobiyal Direnç Profili <u>Kübra Özgüler, Burak Aksu, Mehmet Mücahit Güncü, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir</u>	177
YAZAR DİZİNİ	178

BİLİMSEL PROGRAM

6 Nisan 2018 Cuma

12:30 – 13:00 **Açılış Töreni**

13:00 – 13:45 **Açılış Konferansı**

Oturum Başkanları: **Çiğdem KAYACAN, Berrin ESEN**

Uzun İnce Bir Yol...

Erdal AKALIN

13:45 – 15:00 **ESCMID Bakış Açısıyla Antibiyotik Direnci**

Oturum Başkanları: **Deniz GÜR, Onur KARATUNA**

EUCAST - Current Projects and Future Perspectives

Gunnar KAHLMETER

ESGAP'ın Faaliyetleri - Türkiye'ye Yansımaları

Önder ERGÖNÜL

15:00 – 15:20 **Kahve Arası**

15:20 – 16:30 **Enfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Yeni Seçenekler ve Yeni Yaklaşımlar**

Oturum Başkanları: **Güner SÖYLETİR, Tanıl KOCAGÖZ**

Yeni Antibiyotikler

Ayşe WILLKE TOPÇU

Yeniden Önem Kazanan Antibiyotikler

İftihar KÖKSAL

Enfeksiyon Tedavisinde Antibiyotik Dışı Yaklaşımlar

Sema ALP ÇAVUŞ

16:30 – 17:30 **Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı ve Önemi**

Oturum Başkanları: **Zeynep GÜLAY, Şöhret AYDEMİR**

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 8. Yılına Girerken

Hüsniye ŞİMŞEK

Uluslararası Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemleri

Onur KARATUNA

17:30 – 19:00 **Sözlü Sunumlar**

Oturum Başkanları: **Zeynep GÜLAY, Nilay ÇÖPLÜ**

7 Nisan 2018 Cumartesi

- 09:00 – 10:00** **'Omiks' Penceresinden Antibiyotik Direncine Bakış**
Oturum Başkanları: **Hüseyin KILIÇ, Ufuk HASDEMİR**
İnsan ve Çevre Mikrobiyomlarında Rezistom-Mobilom Döngüleri
Aycan GÜNDOĞDU
Bakteriyel Genomiks ile Çoklu İlaç Direncinin Analizi ve Takibi
Ayşenur SARI
- 10:00 – 10:30** **Kahve Arası**
- 10:30 – 12:30** **Antibiyotik Duyarlılık Testleri**
Oturum Başkanları: **Nezahat GÜRLER, Ufuk HASDEMİR**
Güncel Antibiyotik Duyarlılık Testleri: Uygulamalar, EUCAST'ta Yenilikler
Deniz GÜR
Yeni ve Hızlı Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemleri
Onur KARATUNA
Antibiyotik Duyarlılık Saptamada Nükleik Asit Bazlı Testler
Burak AKSU
Olgu Tartışması
Gülşen ALTINKANAT GELMEZ, Yeşim BEŞLİ, Pınar SAĞIROĞLU
- 12:30 – 13:30** **Öğle Yemeği**
- 13:30 – 15:00** **Antibiyotik Direnci: Klinikte Sorun Mekanizmalar (Olgularla)**
Oturum Başkanları: **Zeynep GÜLAY, Z. Ceren KARAHAN**
Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci
Elif AKTAŞ
Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Direnci
Banu BAYRAKTAR
Çoklu Direncin Biyofilm ve Yüksek Riskli Klonlar ile İlişkisi
Özgen ESER
- 15:00 – 15:30** **Kahve Arası**
- 15:30 – 16:30** **Özellikli Bakterilerde Güncel Antibiyotik Direnç Sorunları**
Oturum Başkanı: **Çiğdem KAYACAN**
Anaerop Bakterilerde Direnç Sorunları
Nurver ÜLGER TOPRAK
Mycobacterium tuberculosis'te Direnç Sorunları
Işın AKYAR
Helicobacter ve *Campylobacter*'de Direnç Sorunları
Yakut AKYÖN YILMAZ

7 Nisan 2018 Cumartesi (devam)

16:30 – 18:00 Virüs, Parazit ve Mantarlarda Güncel Direnç Sorunları
Oturum Başkanları: **Sibel ERGÜVEN, Nilgün ÇERİKÇİOĞLU**

Antifungal Direnç
Nilgün ÇERİKÇİOĞLU

Antiviral Direnç
Rüçhan SERTÖZ YAZAN

Antiparaziter Direnç
Hatice ERTABAKLAR

Olgu Tartışması
Kübra ERDEM, Rabia CAN SARİNOĞLU, Özgür KURT

8 Nisan 2018 Pazar

09:00 – 10:30 Tek Sağlık: İnsan, Hayvan ve Çevre İlişkisi Ekseninde Antibiyotik Direnci
Oturum Başkanları: **Mustafa ÖZYURT, Betigül ÖNGEN**

Hayvan Besiciliğinde Antibiyotik Kullanımı
Murat ARSLAN

İnsan Sağlığı için Kritik Önemi Olan Antimikrobiyaller ve Tıp Dışı Kullanımları
Serap SÜZÜK YILDIZ

Atık Suların Arıtımının Antibiyotik Direncinin Kontrolündeki Yeri
İdil ARSLAN ALATON

10:30 – 11:00 Kahve Arası

11:00 – 11:20 Gelişmiş Bir Uzman Sistem Örneği - BioMérieux Katkılarıyla
VITEK 2 'Advanced Expert System' Yenilikleri ve Klinik Karara Katkıları
Canan KIZILKAYA

11:20 – 12:30 Laboratuvardan Kliniğe Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Yaklaşım (Olgularla)
Moderatörler: **Deniz GÜR, Sema ALP ÇAVUŞ**

Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Mikrobiyolojik Yaklaşım
Şöhret AYDEMİR, Özlem DOĞAN

Laboratuvar Sonuçları Işığında Klinik Yaklaşım
Buket ERTÜRK ŞENGEL

12:30 – 13:30 Öğle Yemeği

8 Nisan 2018 Pazar (devam)

13:30 – 15:00 Olgularla Antibiyotik Yönetimi: Laboratuvar ve Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözüyle
Moderatörler: **Sesin KOCAGÖZ, Güner SÖYLETİR, Volkan KORTEN**

Kümülatif Antibiyogram

Nilay ÇÖPLÜ

Hızlı Testler ve Tarama Testleri

Arzu İLKi

Farmakokinetik / Farmakodinamik Parametreler

Z. Ceren KARAHAN

15:00 – 15:30 Kapanış Töreni

KONUŞMA ÖZETLERİ

Avrupa Antibiyotik Yönetimi Çalışma Grubu (ESGAP)

Önder ERGÖNÜL

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
ESCMID YK Üyesi
ESCMID/ESGAP Yürütme Kurulu Üyesi

Daha önce Avrupa Antibiyotik Politikaları Çalışma Grubu ismiyle çalışmakta olan ESCMID/ESGAP, 1 Mayıs 2017 tarihinden itibaren isim değiştirerek, **Avrupa Antibiyotik Yönetimi Çalışma Grubu** (ESGAP, ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship) ismini aldı. ESGAP, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (ESCMID) en eski ve üretken çalışma gruplarından. Toplam 11 yürütme kurulu üyesi ve 150 üyesi bulunmaktadır. ESGAP, bugüne kadar çok sayıda orijinal makale yayımlamış, ESCMID'in ilk grup çalışması kitabını çıkarmış (1) ve çok sayıda toplantı düzenlemiştir. Bu toplantılardan biri 2017 yılının Ekim ayında İstanbul'da düzenlenmiştir. ESGAP diğer çalışma grupları gibi, düzenli olarak yıllık faaliyetlerini yayımlar ve paylaşır (2).

Bilindiği gibi, antibiyotik direnci gelişiminin en önemli nedenlerinden biri gereksiz antibiyotik tüketimidir. Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, toplum ve hastane düzeyinde ciddi politikaların geliştirilmesini ve uygulanmasını gerektirmektedir. Ülkemiz, OECD ülkeleri arasında en yüksek antibiyotik tüketimi görülen ülkedir. Bu nedenle, doğru antibiyotik kullanımı büyük ölçüde önem kazanmaktadır. Antibiyotik yönetimi, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji dışında psikoloji, sosyoloji, istatistik, görsel sanatlar gibi alanların desteğine ihtiyaç duyan, çok renkli ve çok farklı görünen birimlerin ortak çalışmasını gerektiren bir alandır. Başarılı olmak için çağdaş liderlik becerilerinin öğrenilmesi ve sindirilmesi de gerekmektedir. Antibiyotik yönetimi, ilk bakışta basit gibi görünse de, bir çok alanı ilgilendirdiği için zor olan bir alandır. Bu zorluk ve ülkemizin yaşadığı can alıcı sorun, çalışma grubunu önemli kılmaktadır.

Ülkemizin yaşadığı büyük soruna karşı, ESCMID/ESGAP aracılığıyla dünyanın deneyimini gözden geçirerek, Sağlık Bakanlığı, Temel İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun çalışmaları, uzmanlık derneklerinin duyarlı ve işbirliği içinde çalışmaları büyük önem kazanmaktadır. Bu sayede, büyük kriz, büyük bir kazanıma ve dünya ülkelerine derse dönüşebilir.

Kaynaklar:

Pulcini C, Ergonul O, Can F, Beovic B (Eds). Antimicrobial Stewardship, Volume 2 (Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases), Elsevier, 2017.
ESGAP Yıllık Raporu.
(https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/SG_annual_reports/2016/ESGAP_Annual_Report_2016_final.pdf)

Yeni Antibiyotikler

Ayşe WILLKE TOPÇU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Antibakteriyel ilaçlar 20. yüzyılda tıp alanında en önemli ve en değerli keşiflerden biridir. Bu ilaçlar sayesinde ölümcül olan hastalıkların iyileşmesi mümkün olmuştur. Ancak klinik uygulamaya girdikten kısa süre sonra birçoğuna karşı bakterilerde direnç gelişmiş ve gelişmektedir. İnsanların bakterilerle mücadelesinde bakterilerin hep bir adım önde olduğunu görmekteyiz. Bu durum yeni antibakteriyel ilaçların elde edilmesini gerekli kılmaktadır. Diğer yandan yeni antibiyotik geliştirme çabaları yeterli olamamıştır, son kırk yılda oksazolidinonlar ve siklik lipopeptidler olmak üzere yeni ilaç grubu sadece ikidir (1).

Yeni antibiyotiklerin keşfi 10-12 yıl süre almaktadır ve maliyeti de 800 milyon-1.7 milyar Amerikan Dolarını bulmaktadır, direnç nedeniyle yeni antibiyotiklerin kullanım ömrünün kısaldığı düşünülürse üretici ilaç firmaları bu alana yatırım yapmak istememektedir. 2000-2010 yılları arasında yeni antibiyotik elde etme çalışmaları çok azalmıştır. Daha sonra Amerikan hükümetinin teşviki ve FDA in “fast track” kapsamına aldığı ilaçların onay süresinin kısaltması ile 2014’ten itibaren yeni antibiyotik çalışmaları hızlanmış ve 7-8 tane yeni antibiyotik klinik uygulamaya girmiş, 7-8 tane de Faz 3 çalışmasında olan olan antibiyotik bulunmaktadır (2). Buna rağmen bugün hala bazı dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde çaresiz kalınmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında bir liste yayınlarak yeni etkili antibiyotiklerin gerekli olduğu dirençli bakterileri; kritik, yüksek ve orta öncelikli olarak üç grupta toplamıştır (3).

Kritik önceliği olanlar; hastanelerde, bakımevlerinde, ventilatör veya kateter gereksinimi olan hastalarda tehdit oluşturan çok ilaca dirençli bakterilerdir. Bunların başlıcaları *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, yanında *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, *Proteus* gibi *Enterobacteriaceae* ailesinin bazı üyeleridir. Bu dirençli bakteriler kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni gibi ağır ve öldürücü olabilen enfeksiyonlara yol açabilmektedirler. Bu bakteriler karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinler dahil pek çok antibiyotiğe dirençli olabilmektedir.

Listedeki yüksek ve orta öncelikli grupta ise gonore ve besin zehirlenmesi gibi hastalık etkenleri vardır ki bunlarda da giderek antibiyotik direnci artmaktadır.

Yüksek öncelikli grupta; vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta dirençli *Staphylococcus aureus* (VISA), vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA), klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp, *Salmonellae*, sefalosporin ve kinolon dirençli *Neisseria gonorrhoeae* yer almaktadır.

Orta önceliği olan grupta ise; penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus pneumoniae*, ampisilin direnci *Haemophilus influenzae*, kinolon dirençli *Shigella* spp. bulunmaktadır.

Bu yazıda bazıları adı geçen dirençli bakterilere de etkili yeni antibiyotikler kapsamında 2013 yılından beri Amerikan “Food and drug administration” (FDA) onayı alan antibiyotiklerle (Tablo 1), faz 3 çalışmaları süren ve 2018 yılında onay alması beklenen antibiyotiklerden (Tablo 2) söz edilecektir.

Tablo 1. Yeni antibiyotikler (2013-2017 yılları arasında FDA onayı almış olanlar)

GLİKOPEPTİDLER Televancin (2013) Oritavancin (2014) Dalbavancin (2014)
OKSAZOLİDİNONLAR Tedizolid (2014)
KİNOLONLAR Delafloksasin (2017)
KOMBİNE PREPARATLAR Seftazidim/Avibaktam (2015) Seftolozan/Tazobaktam (2014) Meropenem/Vaborbaktam (2017)

Tablo 2. FDA onayı bekleyen veya faz 3 aşamasındaki yeni antibiyotikler

Lefamulin	Pleuromutilin türevi
Sefiderokal	Siderofor yapıllı ilk sefalosporin
Plazomycin	Aminoglikozid
Omadocycline	Amidometil siklin grubundan, tetrasiklin türevi
Iclaprim	Trimetoprim benzeri
Relebactam	Yeni bir monobaktam, değişik beta laktam antibiyotiklerle çalışılıyor
Eravacycline	Sentetik bir tetrasiklin türevi

2013 yılından beri FDA onayı alan yeni antibiyotikler

GLİKOPEPTİDLER:

Televansin, oritavansin vankomisin türevi, dalbavansin teikoplanin türevi yeni (2. kuşak) glikopeptidlerdir. İlki 2013, diğer ikisi 2014 yılında FDA onayı almıştır. (4-6)

Televansin (Vibativ®); Bakteriyel hücre duvar sentezi çift etki mekanizması ile inhibe eder, peptidoglikan zincir öncül moleküllerine bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder, bu inhibisyon vankomisine göre 10 kat güçlüdür, aynı zamanda hücre membranına bağlanır ve membran bariyer fonksiyonunu bozar.

Diğer glikopeptidlerden farklı olarak konsantrasyona bağımlı bakterisidal etki gösterir.

Televansin MRSA, VISA, VRSA yanında pnömokoklar dahil gram pozitif bakterilere karşı bakterisidal etkilidir. Televansin ek olarak *Actinomyces*, *Lactobacillus* dahil anaerob gram pozitif bakterilere karşı etkilidir.

Televansinin yarılanma ömrü 8 saattir, günde bir kez 10mg/kg, IV, 1 saat infüzyonla kullanılır, idrar yoluyla değişmeden atılır. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda doz ayarlaması gerekir, CrCl 30-50 ml/dk ise 7,5 mg/kg /gün, CrCl 10-30 ml/dk ise 48 saatte 10 mg/kg/gün uygulanması önerilir, gebelik kategori C dir.FDA tarafından komplike deri ve yumuşak

doku enfeksiyonlarında, *S aureus*'un etken olduğu nozokomiyal pnömoni, ventilatör ilişkili pnömonilerin tedavisi için onaylanmıştır. Bu endikasyonlarda en az vankomisin kadar etkili bulunmuştur. Televansin uygulanan hastalarda vankomisine (%2.2) göre televansin kullananlarda serum kreatinin artışı (%6.3) daha fazla saptanmıştır bu yüzden dikkatli olunmalıdır (7-9).

Oritavansin (Orbactive®); Uzun etkili bir glikopeptiddir, 2014 yılında FDA ve EMA onayı almıştır. Diğer glikopeptidler gibi bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkiler. Yarılanma ömrü çok uzun, 195 saat kadardır, bunda proteine yüksek oranda, %90 oranında bağlanmasının da rolü vardır. Beta laktamlar gibi konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite gösterir. Gram pozitif bakterilere etkilidir, penisilin dirençli suşlar dahil pnömokoklara, VISA, VRSA, streptokoklar, *Listeria*, *Clostridium*, *Corynebacterium türlerine*, vankomisine duyarlı *Enterococcus faecalis*'e etkilidir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde tek bir doz 1200mg oritavansin ile 7-10 gün süreyle mutad dozlarda kullanılan vankomisin ile karşılaştırıldığında benzer tedavi başarısı elde edilmiştir. Tek dozla tedavi başarısı önemli bir kolaylık getirmektedir, yan etkileri de vankomisine göre daha az sıklıkla görülmektedir. Gentamisinle kombine edilerek kullanıldığında sinerjik etkili olduğu bulunmuştur (4-6,10,11).

Hayvan çalışmalarında; tavşanda MRSA'ya bağlı endokardit ve pnömokoksik menenjitte faydalı olduğu gösterilmiştir.

Dalbavansin (Dalvance®); uzun etkili, lipoglikopeptid yapılı, hücre duvarı sentezini bozarak bakterisidal etkili bir antibiyotiktir.

Gram pozitif bakterilere; MRSA, MSSA ve *Streptococcus pyogenes*' e vankomisin, teikoplanin ve oritavansinden daha etkili bulunmuştur.

Ek olarak pnömokoklara, vankomisin duyarlı enterokoklara etkili, glikopeptit dirençli enterokoklara yeterince etkin değildir.

Dalbavansinin 150-250 saat gibi oldukça uzun yarı ömrü vardır, protein bağlama oranı yüksek, >%99'dur.

İntra venöz uygulanır, bir hafta arayla sadece iki doz uygulandığında deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında karşılaştırıldığı ilaçlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ampisilinle kombine edildiğinde sinerjik olduğu belirlenmiştir.

Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanımı için FDA onayı almıştır.

Kateter ilişkili bakteriyemilerde, faz 2 çalışmasında vankomisinden daha iyi etkili olduğu saptanmıştır.

Bir hafta ara ile iki doz kullanım kolaylığı ayaktan parenteral tedavi için uygun bir özelliktir (12-17).

OKSAZOLIDİNONLAR

Tedizolid (Sivextro®)

Yeni bir oksazolidinon türevidir olup dirençli ve duyarlı gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına etkinliği ile deri yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde 2014 yılında FDA onayı almıştır (2).

Staphylococcus aureus (MSSA ve MRSA dahil), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus group* (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* ve *Streptococcus constellatus* dahil), *Enterococcus faecalis*'e etkilidir.

Protein sentezini bozarak bakteriyostatik etkilidir.

Serum yarı ömrü uzun ortalama 12 saattir, vücuttan atılımı %82 dışkı ile, %18 idrarla olmaktadır.

Hem intravenöz hem de oral formu mevcuttur.

Günde tek doz 200 mg, altı gün süreyle önerilir, gerektiğinde gram negatif bakterilere ve anaeroplara etkili antibiyotiklerle kombine edilir.

Hepatik ve renal doz ayarlamasına gerek olmamakla birlikte kreatin klerensi 30'un altında olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Yan etkileri ve dikkat edilecek durumlar linezolid gibidir (18,19).

KİNOLONLAR

Delafloksasin (Baxdela®): Erişkinlerdeki deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde 2017 yılında FDA onayı almış, yeni bir florokinolon türevidir.

Etkisi diğer florokinolonlar gibi DNA giraz ve topoizomera IV ü inhibe ederek bakterisidaldir.

S. aureus, *S. pneumoniae*, beta hemolitik streptokoklar, bazı *Enterococcus* spp. gibi gram pozitif bakterilere, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. gibi gram

negatiflere, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* gibi anaeroplara, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Chlamydia* spp. gibi hücre içi patojenlere ve *M. tuberculosis*'e etkilidir.

Delafloksasinin intravenöz ve oral formu vardır, biyoyararlanımı her iki formda birbirine benzerdir.

Yan etkileri diğer florokinolonlara benzerdir.

Günlük doz i.v olarak, 60 dakikalık infüzyonla verilmek kaydıyla 12 saatte birdir, oral olarak ise 450 mg 12 saatte birdir, tedavi süresi 5-14 gündür.

Faz III çalışmalarında vankomisinle karşılaştırılmış ve deri yumuşak doku enfeksiyonlarında en az vankomisin+aztranom kadar etkili bulunmuştur.

Biyofilm içine penetrasyonu iyidir.

Diğer kinolonlar gibi konsantrasyona bağımlı bakterisidal etkilidir (20,21).

BETA LAKTAM / BETA LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLÜ KOMBİNE PREPARATLAR

Seftazidim/Avibaktam (2015)

Seftolozan/Tazobaktam (2014)

Meropenem/Vaborbaktam (2017)

Seftazidim/Avibaktam (Avycaz®, Zavicefta®); üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim ile yeni bir beta laktamaz inhibitörü olan avibaktamın 4/1 oranında kombine edilmesiyle elde edilen yeni bir kombine preparattır. Seftazidim 1985 yılından beri diğer gram negatif basiller ile antipsödomonal etkinliği ile kullanılmaktadır, halen duyarlı bakteri enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Seftazidime avibaktam ilavesi ile, seftazidimin *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı in vitro etkinliği artırılmıştır.

Avibaktam beta laktam yapısında olmayan yeni bir beta laktamaz inhibitörüdür. KPC ve ESBL de dahil klas A beta laktamazlara, klas C ve klas D beta laktamazları inhibe eder. Ülkemizde yaygın olan OXA 48'e de etkili olmakla birlikte *Acinetobacter OXA 48* ine etkili değildir. Klas D nin bazı betalaktamazlarına etkili olmayabilir. Klas B metallo beta laktamazlara (NDM, VIM, IMP, VEB ve PER) etkili değildir.

Seftazidim/Avibaktamın gram negatif anaerop bakterilere etkinliği yoktur.

FDA tarafından 2015 yılında komplike intra abdominal enfeksiyonlarda metronidazolle birlikte ve komplike üriner enfeksiyonlarda kullanımı onay almıştır. Dirençli gram negatif enfeksiyonların tedavisinde beklenen bir seçenek gibi durmaktadır. Bu ilaca duyarlı ve diğer ilaçlara dirençli bakterilere bağlı hastane kökenli veya ventilatör ilişkili pnömonide ve diğer seçeneklerin kısıtlı olduğu enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Günlük dozu i.v yoldan 8 saat arayla 2.5gr dır, iki saatlik infüzyonla uygulanmalıdır. Seftazidim/Avibaktam önemli ölçüde böbrekten ekskrete edilir, böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekir. Barsaktaki anaerop etkinliği olmadığı için intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde metronidazolle birlikte kullanılmalıdır (22-25).

Seftolozan/Tazobaktam (Zerbaxa®); antipsödomonal etkisi de olan 5. kuşak sefalosporin olan seftolozan (1 gr) ile beta laktamaz inhibitörü tazobaktamın (0.5 gr) kombine edilmesiyle elde edilmiş bir ilaçtır. Komplike intra abdominal enfeksiyonların ve komplike üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanım onayı almıştır (26-30).

Enterobacter cloacae, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* ve *Streptococcus salivarius*'a etkilidir, komplike intra abdominal enfeksiyonlarda metronidazol ile kombine edilerek kullanılmalıdır.

Günlük doz; 8 saatte bir, i.v olarak 1.5 gr'dır, 4-14 gün süreyle uygulanması önerilir.

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı komplike üriner enfeksiyonlarda aynı dozda 7 gün süreyle kullanılması önerilmektedir.

Acinetobacter spp.'ye karşı minimal etkilidir.

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek yetmezliğinde ise kreatinin klerensine göre ayarlama yapmak gerekir, dializ hastalarında dializden hemen sonra uygulanmalıdır.

Gebelik katagorisi B'dir (26-30).

Vaborbaktam / Meropenem (Vabomere®); Meropenem, 1996'dan beri enfeksiyon hastalıkları alanında son silah olarak kullanılan, hem duyarlı gram pozitiflere, hem *P. aeruginosa* dahil gram negatif aerop basillere hem de anaeroplara etkili

bir karbapenemdir. Duyarlı bakterilerin etken olduğu pnömoni, bakteriyemi, osteomyelit, uriner sistem enfeksiyonu ve menenjitte başarıyla kullanılmıştır.

Vaborbactam ise yeni bir beta laktamaz inhibitörü olup intihar inhibitörü değildir yani enzim inhibisyonu yaptığı halde parçalanmaz. Meropenem molekülünü belli başlı *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) serin betalaktamazlardan korumaktadır. Vaborbactamın kendi başına antibakteriyel etkisi yoktur.

Meropenem/Vaborbactam, 2017 yılında komplike üriner sistemi enfeksiyonlarında kullanılmak üzere FDA onayı almış ilk karbapenem/beta laktamaz inhibitörü kombine preparattır.

İçinde 2 gram meropenem ve 2 gr vaborbactam vardır, 20 ml serum fizyolojikle sulandırılarak, i.v olarak, her 8 saatte bir, 4 gr, 3 saatlik infüzyonla 14 gün süreyle önerilir.

Her iki ilaç komponenti de önemli ölçüde böbrekle atılır.

Renal yetmezlikte doz ayarlaması yapmak gerekir.

Meropenem/Vaborbactam yerine kullanılacak başka bir antibiyotik varsa kullanılmamalıdır, dirençli bakteri enfeksiyonlarına saklanmalıdır (31).

FDA ONAYI BEKLEYEN VEYA FAZ 3 AŞAMASINDAKİ YENİ ANTİBİYOTİKLER

Lefamulin; Pleuromutilinler, *Pleurotus mutilus* isimli mantarın doğal ürünü olan protein sentezini bozarak bakteriyostatik etkili antibiyotiktir.

İlk kez 1980 lerde azamulin denenmiş, ancak P450 sitokroma güçlü inhibisyon yaptığı için kullanıma girememiştir. Bu grubun diğer üyesi retapamulin impetigonun lokal tedavisinde kullanılmak üzere 2006 yılında FDA onayı almıştır. Pleuromutilinlerin bir diğer üyesi tiamulin veterinerlikte kullanım onayı almıştır.

Lefamulin (BC-3781) (8), tarafından semisentetik bir türev olarak elde edilmiştir. Faz II akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisinle karşılaştırılmaktadır. Oral ve i.v formları denenmektedir, bu çalışmalar başarılı olursa lefamulin insanda sistemik kullanılan ilk pleuromutilin antibiyotik olacaktır (32).

Cefiderocol; siderofor yapıları yeni bir sefalosporindir, karbapenemaz ve beta laktamaz salgılayan gram negatif basillere etkili ve bu çoklu dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonlarda Faz III çalışmaları devam etmektedir (32).

Plazomycin; Faz III aşamasında olan yeni bir aminoglikoziddir, karbapenem dirençli olanlar da dahil çoklu dirençli Enterobacteriaceae üyeleriyle gelişen ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılması planlanmaktadır (32).

Omadacycline; tetrasiklinlerin alt türevi olan aminomethylcycline grubundan dirençli bakterilere etkili hem oral hem intravenöz formu olan güçlü bir türevdir. Gram pozitif, gram negatif, aerop, anaerop ve atipik bakterilere etkili geniş etki spektrumu vardır. Akut bakteriyel deri yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömoni tedavisinde denenmektedir. Faz III çalışmaları sürmektedir (32).

İclaprim; yeni bir folat biyosentez inhibitörüdür, trimetoprime benzer şekilde dihidro redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolattan tetrahidro folat oluşumunu inhibe ederek etkiler. MSSA ve MRSA ya güçlü bakterisidal etkisi vardır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömoni tedavisinde denenmektedir. Faz III çalışmaları sürmektedir (32).

Eravacycline; sentetik tetrasiklin türevidir, çoklu dirençli gram negatif etkenli intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarda kullanılmak üzere geliştirilmektedir. Oral formülasyonunun başarısızlığa uğraması ticari potansiyelini azaltmıştır (32,33).

Relebactam; Karbapenem dirençli enterik basillerin tedavisinde yeni seçenek arayışları içinde yeni bir monobaktam olan relebactam iminepem/silastatin ile kombine edilmiştir. Karbapenem dirençli enterik bakterilerin etken olduğu komplike üriner enfeksiyonlar, piyelonefrit, intera abdominal enfeksiyonlar, hastane kaynaklı veya ventiletör ilişkili pnömonilerde kullanmak amacıyla araştırılmaktadır (32).

Güncel olarak sıklıkla karşılaştığımız çoklu dirençli hatta panrezistan bakteri enfeksiyonlarının tedavisine olanak sağlayacak antibiyotiklerin en kısa sürede klinik uygulamaya girmesi bu etkenlerle gelişen enfeksiyonlardan ölümleri azaltacağı muhakkaktır. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ek olarak bu antibiyotiklerin dikkatli kullanılmaları, hasta

bakımı veren tüm kurumlarda enfeksiyon kontrol yöntemlerinin sıkı bir şekilde uygulanması belki de daha fazla gereksinim duyduğumuz konulardır (34).

KAYNAKLAR

- Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, Cohen J et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbe and New Infect* 2015; 6: 22–29
- WHO Lists Antibiotic-Resistant 'Priority Pathogens' for R&D - Medscape - Feb 27, 2017.
- Advancing Health Through Innovation, 2017 new drug therapy approvals. January 2018 www.fda.gov
- Olsufyeva EN, Tevyashova AN. Synthesis, Properties, and Mechanism of Action of New Generation of Polycyclic Glycopeptide Antibiotics. *Curr Top Med Chem*. 2017 Jan 30.
- Van Bambeke F, van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens P: Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives, *Drugs* 2004;64(9):913-36.
- Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, Stefani S. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 Dec;7:178-86.
- Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O'Riordan W, Young D, Lentnek A, et al ; Assessment of Telavancin in Complicated Skin and Skin-Structure Infections Study Group. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 1;46(11):1683-93. doi: 10.1086/587896
- Chaftari AM, Hachem R, Jordan M, Garoge K, Al Hamal Z, El Zakhem A, Viola GM, Granwehr B, Mulanovich V, Gagel A, Reitzel R, Yousif A, Jiang Y, Raad I. Case-Control Study of Telavancin as an Alternative Treatment for Gram-Positive Bloodstream Infections in Patients with Cancer. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct 19;60(1):239-44.
- Jafari Saraf L, Wilson SE. Telavancin, a new lipoglycopeptide antimicrobial, in complicated skin and soft tissue infections. *Infect Drug Resist*. 2011;4: 87-95.
- Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, Manos P, Keech R, Singh R, Heller B, Bubnova N, O'Riordan W; SOLO II Investigators Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 15;60(2):254-62. doi: 10.1093/cid/ciu778. Epub 2014 Oct 6
- Sweeney D, Stoneburner A, Shinabarger DL, Arhin FF, Belley A, Moeck G, Pillar CM. Comparative in vitro activity of oritavancin and other agents against vancomycin-susceptible and -resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):622-4.
- Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf*. 2016 Feb;39(2):147-57. doi: 10.1007/s40264-015-0374-9. Review.
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2169-79. doi: 10.1056/NEJMoa1310480
- Buckwalter M, Dowell JA: Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide, *J Clin Pharmacol* 2005;45(11): 1279-87.
- Cercenado E. Antimicrobial spectrum of dalbavancin. Mechanism of action and in vitro activity against Gram-positive microorganisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan;35 Suppl 1:9-14.
- Seltzer E, Dorr M B, Goldstein B Petal: Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft tissue infections, *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1298-303.
- Barberán J. Potential indications of dalbavancin in clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan;35 Suppl 1:38-40.
- Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013 Feb 13;309(6):559-69. doi: 10.1001/jama.2013.241
<https://reference.medscape.com/drug/sivextro-tedizolid-999922#6>

Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, Ling R, Cammarata S; PROCEED Study Group. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Dec 1;72(12):3471-3480. doi: 10.1093/jac/dkx329

Candel FJ and Delafloxacin: design, development and potential place in therapy; *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 881–891

Falcone M and Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2713–2722

Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs*. 2013;73: 159-77.

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4. Epub 2016 Apr 20

Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, Song J, Taylor D, Laud PJ, Stone GG, Chow JW. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):285-295. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8. Epub 2017 Dec 16.

Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, et al. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2390-4.

Moya B, Zamorano L, Juan C, et al. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3933-7.
<https://reference.medscape.com/drug/zerbaxa-ceftolozane-tazobactam-999969#10>

Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097. Epub 2015 Feb 10.

Wagenlehner FM, Alidjanov JF. Efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ceftolozane + tazobactam in the treatment of complicated urinary tract infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Aug;12(8):959-66. doi: 10.1080/17425255.2016.1201065. Epub 2016 Jul 7
<https://reference.medscape.com/drug/vabomere-meropenem-vaborbactam-1000130#10>

Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology* 133 (2017) 152–163

Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, Sutcliffe JA, Horn P. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2017 Mar 1;152(3):224-232. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4237.

Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yeniden Önem Kazanan Antibiyotikler

İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç arttıkça, daha önceden var olan ve MDR veya XDR bakterilerin bazılarında karşı hala etkili olabilen eski antibiyotikler yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Bu antibiyotikler 1950'li-70'li yıllarda geliştirilmiş, ancak daha kolay uygulanan ve daha iyi tolere edilen yeni antibiyotiklerin keşfedilmesi ile rafa kaldırılmışlardır. (Tablo 1). 50-70 yıl önce sınırlı bilgilerle geliştirilen ve üretilen bu eski antibiyotikler, teknolojiye gelişmelerden de yararlanılarak yenilenmişler ve yeniden kullanılmaya başlanmıştır.

Tablo 1. Yeniden önem kazanan antibiyotikler ve ilk keşif tarihleri

Antibiyotik	Keşif yılı
Aminoglikozidler	1943
Kolistin	1947
Kloramfenikol	1947
Vankomisin	1953
Nitrofurantoin	1954
Trimetoprim/sulphamethoxazole(TMP/SMX)	1962/1968
Minosiklin	1966
Fosfomisin trometamol	1969
Mesillinam	1975
Teikoplanin	1978
Temosilin	1981

Hangi eski antibiyotiklerin yeniden geliştirilmeye ihtiyacı var?

Günümüzde ve yakın gelecekte, aşağıda listelenen enfeksiyonlara neden olan MDR veya XDR bakteriler için çok az seçenek vardır veya hiç tedavi alternatifi bulunmamaktadır. MRSA ve VRE tedavisi sorun olan gram pozitif bakterilerdir.

(1) ESBL üreten Enterobacteriaceae'nin neden olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlar

ESBL üreten *Enterobacteriaceae*, aminopenisilinler ve sefalosporinlere dirençlidir. İlaveten bu bakteriler florokinolonlar, aminoglikozidler ve diğer antibiyotiklere karşı da dirençlidir. ESBL'leri koordine eden iki ana enterobakter türü, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. ÜSE tedavisi için yeniden gündeme gelen oral tedavi seçenekleri olarak kullanılan eski antibiyotikler fosfomisin trometamol, nitrofurantoin ve mesillinamdır.

(2) ESBL üreten Enterobacteriaceae'nin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar

ESBL üreten ve diğer antibiyotiklere de dirençli olan Enterobacteriaceae'nin prevalansındaki artış, bu enfeksiyonlarda karbapenemlerin ampirik kullanımını tetiklemiş ve karbapenem direncine yol açmıştır. Hastanelerde karbapenemlerin sık kullanımı doğru değildir ve karbapenemleri koruyucu ajanlar gereklidir; ESBL üreten bakterileri tedavi etmek için fosfomisin (intravenöz) ve temosilin gibi eski ilaçlar giderek daha fazla kullanılmaktadır.

(3) Karbapenem dirençli Gram-negatif basillerinin neden olduğu ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonlar

Bu bakteriler genellikle XDR'dir ve sadece polimiksinlere (kolistin, polimiksin B) veya bazen tigesiklin, fosfomisin ve / veya bazı aminoglikozidlere duyarlıdır. Polimiksinler son on yılda son seçenek olarak yeniden önem kazanmıştır. 2013

yılında polimiksinlerin güvenli ve etkili kullanımını etkileyen faktörleri araştırmak, bilgi boşluklarını belirlemek ve gelecekteki araştırmalar için öncelikleri belirlemek amacıyla bir dizi temel hedef geliştirilmiştir.

Direnç problemi küresel bir sorun olmasına rağmen, çözümler dünyanın farklı bölgelerinde farklılık gösterebilir. Eski antibiyotiklerin, yeni antibiyotik geliştirilmesindeki yetersizlikler nedeni ile hızlı bir çözüm olarak yeniden canlandırılması, kaçınılmaz bir gereksinimdir. Eski antibiyotikler, gelecek için gereken yeni ve pahalı antibiyotiklerin potansiyel kullanımını önlemek için yararlıdır.

(4) Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) hastanelerde sorun olmanın yanı sıra toplum kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonları başta olmak üzere birçok enfeksiyona neden olabilir. Tedavide eski antibiyotiklerden trimetoprim/sulfamethoxazole (SXT) yeni bir seçenek olabilir. Minosiklin, fusidik asit diğer seçenekler olabilir. Fosfomisin İV uygulandığında hem gram negatiflere hem gram pozitiflere geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir.

Yeniden Önem Kazanan Antibiyotikler Nasıl Yeniden Geliştirilir?

Son yirmi yıl içinde yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde kilit alanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler eski antibiyotiklerin önceden bilinmeyen bazı özelliklerinin ortaya çıkmasına yardımcı olmuştur. Vücut sıvılarında antibiyotiklerin dağılımını ve doğru miktarının belirlenmesi için geliştirilen biyoanalitik yöntemler, antimikrobiyal farmakokinetik/ farmakodinamiklerin (PK/PD) daha iyi anlaşılması, ilaç dozu, süresi/direnç ilişkilerinin öneminin anlaşılması, randomize kontrollü klinik çalışmalara dayanan bireyselleştirmiş tedaviler, duyarlılık breakpointlerinin düzenlenmesi, güvenlik değerlendirmesi ve kanıta dayalı tedavi de dahil olmak üzere dozlama yaklaşımları ve dozlama rejimlerinin optimize edilmesi bu gelişmelere örnek verilebilir.

Yakın geçmişte onaylanmış antibiyotikler, etkinlik ve yan etki için yapılan prelinik ve klinik çalışmaların başarılı olmasından sonra onay almışlar ve piyasaya sürülmüşlerdir. Bu çalışmalar ağırlıklı olarak geleceğe yönelik yatırım aracı olarak görülmüş ve çalışmaların gideri büyük çoğunlukla bir ilaç şirketi tarafından üstlenilmiştir. Eski antibiyotiklerin yeniden geliştirilmesi, bu ilaçların genellikle patent korumalarının sonlanmış olması nedeni ile farklıdır. Çoğu jenerik ilaç üreten şirketlerin elinde olan bu ilaçlara genellikle mali teşvik yoktur. Bu nedenle eski antibiyotiklerin yeniden kazanılması için gereken finansal kaynaktaki tek seçenek, Avrupa Komisyonu ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri gibi kurumlar aracılığıyla kamu finansmanı sağlanmasıdır.

Yeniden kullanıma giren eski antibiyotiklerin başında kolistin gelmekte olup, işbirlikçi ve yapılandırılmış bir süreçle dayanmasa da, kamu finansmanı tarafından desteklenen akademik ve klinik çalışmalarla yeniden geliştirilmektedir. Yeni yöntemler özellikle PK / PD, alanında analitik analizler, doz optimizasyonu (özel hasta popülasyonları dahil olmak üzere), toksisite ve ilaca maruz kalma ile ilgili direncin ortaya çıkması gibi orijinal bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Kolistin versus kolistin / karbapenem kombinasyon tedavisinin etkinliği AB tarafından finanse edilen AIDA projesinde iyi tasarlanmış randomize bir klinik çalışmada araştırılmıştır. NIH tarafından finanse edilen benzer çok merkezli, çok ülkeli bir klinik çalışma daha buna örnek verilebilir. AIDA projesinde, nitrofurantoin, fosfomisin trometamol, oral minosiklin ve rifampisin gibi diğer eski antibiyotikler değerlendirilmekte, bilgi boşlukları tanımlanmakta ve yeni bilgiler elde edilmesi hedeflenmektedir.

Yeniden Önem Kazanan Antibiyotiklerin Kullanımı ve Sorumluluklar

Yaygın antibiyotik direnci, antibiyotik kullanımının yanlış yönetilmesinin sonucudur. Yeniden önem kazanan antibiyotiklerin kullanımı doğru yönetilmezse veya uygun olmayan doz rejimleri içeriyorsa, direnç artmaya devam edecektir. XDR ve pan-dirençli Gram-negatif bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda kolistin hatalı kullanımının sonucunda hızla indüklenmiş polimiksin direncine sahip olan endişe verici bir örnektir. Bu kaynağın kaybını önlemek için sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri ile desteklenmesi zorunludur. Kolistin gibi son çare antibiyotikler için, reçete yazanlara reçeteyi kısıtlayan basit bir strateji ile uygun kullanım kolaylaştırılabilir. Kolistin alan hastaların izole edilmesi veya kohortlanması gibi enfeksiyon kontrol önlemleri, XDR bakterilerinin yayılmasını sınırlayabilir.

Eski İlaçlar Hakkında Yeni Bilgi Paylaşımı

Yeniden gündeme gelen antibiyotiklerle ilgili tüm klinik çalışmalar yayınlanmamıştır. Eski ve yeni çalışmalardan gelen ham ve yayınlanmamış verilere açık erişim, yeniden geliştirme sürecinde katkıda bulunabilir.

Antibiyotik direnci hızla ilerledikçe, sağlık profesyonelleri, akademisyenler, hükümetler, yetkililer, ilaç endüstrisi ve kamuoyuna hızlı bilgi dağıtımı için yeni modeller gereklidir. Tüm bu paydaşların, antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için yeniden gündeme gelen antibiyotiklerin faydalarını araştırmak ve bilgiyi yaymak ve tüm ilgili taraflarla iletişim kurmak için eşgüdümlü bir çaba göstermek ve destek vermek ve fikir birliği sağlamaları gerekmektedir.

Sonuçlar

Yeniden önem kazanan eski antibiyotikler, diğer MDR bakterilerine karşı yararlı aktiviteye sahiptir. Bu antibiyotikler, modern ajanlara uygulanan araç ve bilgi ile geliştirilmemiştir. Bu ilaçları yeni bilgiler eşliğinde, modern standartlar kullanarak yeniden geliştirmek, araştırmak ve hastaya iletmek için yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Sağlık sektörü uzmanları, hastalar, geri ödeme kurumu ve üreticilerden düzenleyici kurumlara ve politika yapıcılara kadar tüm paydaşlar, eski antibiyotikleri ileriye götürmek ve tekrar güvenli ve etkili bir şekilde kullanmak için bir yol haritası oluşturmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Theuretzbacher U. *et al.* Reviving old antibiotics. JAC. 2015;70: 2177-81.
2. Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. Int J Antimicrob Agents. 2017;49:542-548.
3. Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. Int J Antimicrob Agents. 2017;49:536-541.
4. Marcone GL, Binda E, Berini F, Marinelli F. Old and new glycopeptide antibiotics: From product to gene and back in the post-genomic era. Biotechnol Adv. 2018;36:534-554.

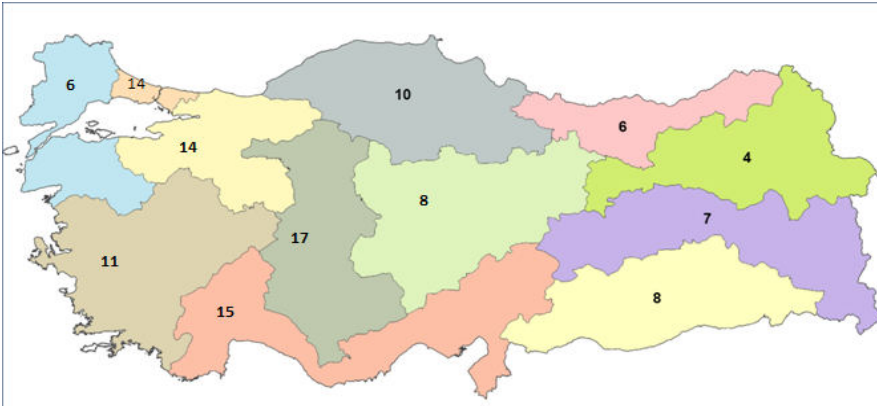
Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 8. Yılına Girerken

Hüsniye ŞİMŞEK

S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler D.B. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Ankara

Antimikrobiyal direnç (AMD), tüm dünyada hasta bakım maliyetlerini artıran, hastanede kalış süresini uzatan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Küresel halk sağlığı açısından bakıldığında, antimikrobiyal dirence bağlı olarak her yıl yaklaşık 700 bin kişinin hayatını kaybettiği görülmektedir. Direnç oranının bu hızla artmaya devam etmesi halinde, 2050 yılında antimikrobiyal dirence bağlı olarak her yıl 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir¹. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılında “Küresel AMD Eylem Planı”nı yayınlayarak bu konuda dünya çapında alınması gereken önlemleri vurgulamıştır². Ayrıca, antimikrobiyal direnç, 2016 yılında G20 Liderler Bildirgesi’ne giren sağlık ile ilgili tek konu olmuştur. 2017 yılında ve bu sene de G20 toplantılarında ve liderler bildirgesinde yer almıştır³.

Türkiye, hem antibiyotik tüketiminin hem de antimikrobiyal direnç seviyesinin en yüksek olduğu ülkelerden birisidir. Bu nedenle ülkemiz, direnç sorununa yönelik küresel yaklaşımları dikkate alarak ulusal veriler doğrultusunda antibiyotik kullanım politikaları ve AMD kontrol mekanizmaları oluşturmalıdır. Ulusal düzeyde antimikrobiyal direnç sürveyansı çalışmaları bu kapsamda büyük önem taşımaktadır. Ülkemizin, kıyaslanabilir ve güvenilir antimikrobiyal direnç verilerinin toplanması amacıyla 2011 yılında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü koordinasyonunda “Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS)” kurulmuştur ve çalışmalarına devam etmektedir. Sentinel bir sürveyanstır. Katılımcı laboratuvarlar, antimikrobiyal duyarlılık testleri konusunda kapasite değerlendirmesi yapılarak; Türkiye İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması’na göre saptanmış olan 12 NUTS Bölgesine eşit dağılım sağlanacak şekilde belirlenmiştir. 2011-2014 yılları arasında toplam 77 katılımcı merkez sürveyansa dahil edilmiş, 2015 yılından itibaren bu sayı artırılmıştır. Şu anda toplam 57 ilden, 65’i kamu hastanesi, 54’ü üniversite hastanesi ve biri özel hastane olmak üzere toplam 120 merkez sürveyansa dahildir⁴.



Şekil 1. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemine dahil olan hastanelerin 12 NUTS Bölgesine göre dağılımı (2018)

Sürveyans kapsamında kan ve beyin omurilik sıvısı klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium/faecalis*, *Acinetobacter baumannii* izolatları ve bu izolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. Veriler, UAMDSS Birimi tarafından elektronik ortamda toplanarak, veri kontrolü sonrasında DSÖ'nün WHONET programına aktarılmakta ve analiz edilmektedir. Veriler analiz edilirken her hastanın ilk izolatu dahil edilmekte, hasta başına mükerrer kayıtlar hariç tutulmaktadır. Analiz sonuçları yıllık raporlar halinde sunulmaktadır⁴. UAMDS Ağı, 2013 yılından itibaren DSÖ Avrupa Ofisi tarafından yürütülmekte olan Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) Ağına dahil olmuştur. CAESAR ağı ile Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARSS-Net)'na dahil edilmeyen (AB üyesi olmayan) diğer Avrupa ve Orta Asya ülkelerinin direnç verileri toplanmaktadır. UAMDSS'nin metodolojisi EARSS-Net ve CAESAR Ağı metodolojisi ile uyumludur, böylece ulusal direnç verilerimizin oluşturulması yanı sıra uluslararası düzeyde de direnç verilerimizin kıyaslanabilmesi mümkün olmaktadır. Türkiye verileri CAESAR raporlarında, hedef nüfusun temsiliyeti, ülkedeki direnç eğilimlerinin yeterli değerlendirilmesi ve güvenilirlik açısından uygun anlamına gelen "Level A" kategorisinde kabul edilerek yayınlanmaktadır⁵.

Sürveyans sisteminin kalite güvencesini sağlamak amacıyla, 2011 yılından beri tüm katılımcı laboratuvarlara Ulusal AMD Dış Kalite Değerlendirme Programı uygulanmaktadır. Ayrıca katılımcı merkezler 2013 yılından itibaren DSÖ-CAESAR Ağı kapsamında UK_NEQAS ile birlikte yürütülen Dış Kalite Değerlendirme Programına ücretsiz olarak katılmaktadırlar.

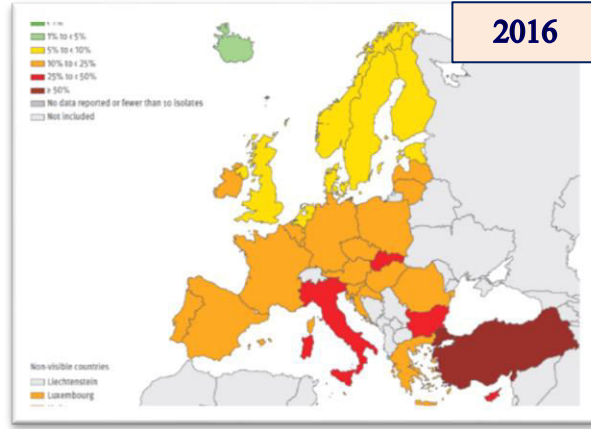
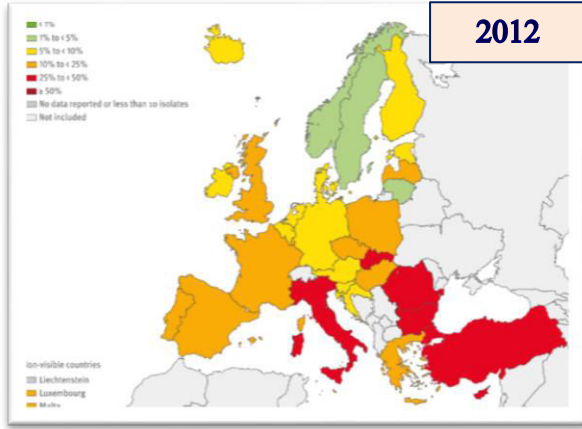
Yıllara göre UAMDSS Sonuçları (2011-2016)

Tablo 1. UAMDSS kapsamında yıllara göre analize alınan toplam izolat sayıları

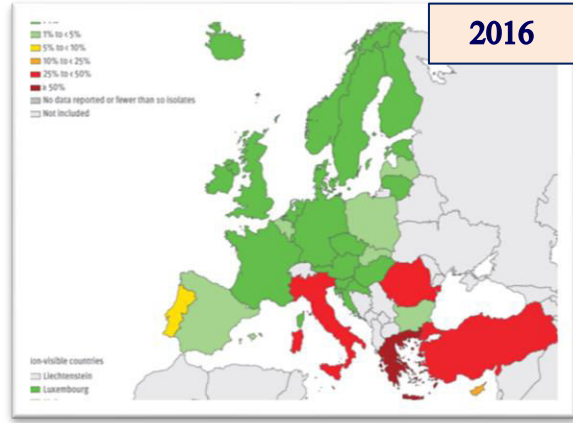
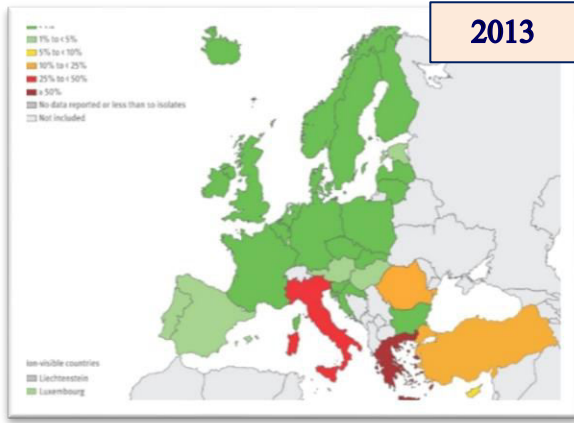
Yıl	İzolat Sayısı
2011	7493
2012	10195
2013	11309
2014	10173
2015	16423
2016	18261

Tablo 2. UAMDSS kapsamında analize alınan etkenlerin dağılımı

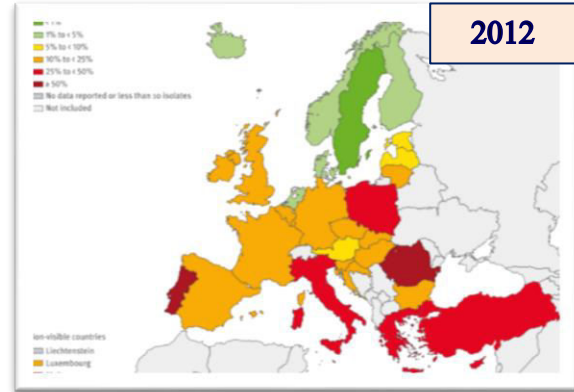
Etken	%
<i>E. coli</i>	24-32
<i>K. pneumoniae</i>	15-18
<i>Acinetobacter</i> spp.	14-15
<i>P. aeruginosa</i>	8-18
<i>S. aureus</i>	10-22
<i>E. faecalis</i>	8-11
<i>E. faecium</i>	8-12
<i>S. pneumoniae</i>	1-2



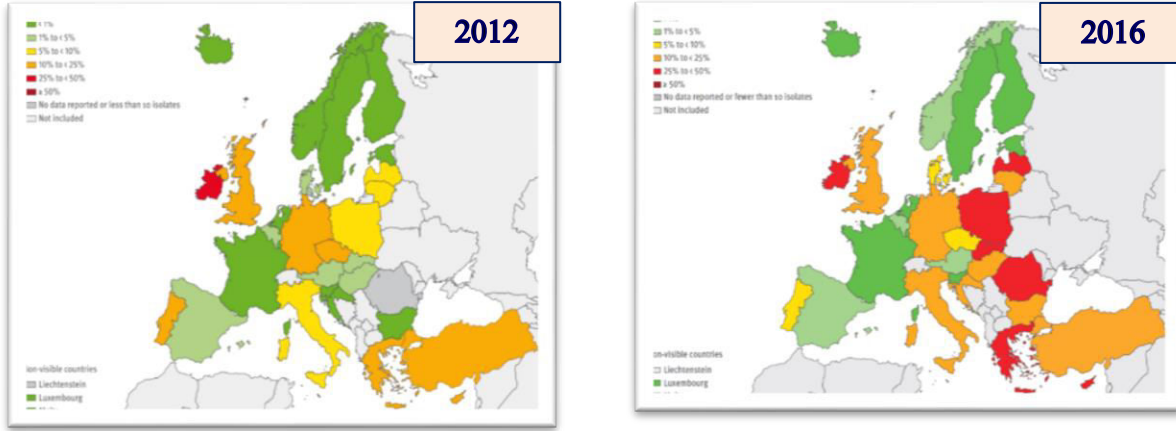
Şekil 2. İnvaziv *E. coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnç yüzdeleri AB Ülkeleri ve Türkiye*



Şekil 3. İnvaziv *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye*



Şekil 4. İnvaziv *S. aureus* izolatlarında MRSA yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye*



Şekil 5. İnvaziv *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye*
 *Bu haritalar EARSS-Net Raporlarındaki haritalar üzerine Türkiye yüzdeleri eklenerek hazırlanmıştır.

Kaynaklar:

1. "The Review on Antimicrobial Resistance May 2016" <http://amr-review.org/file/437>
2. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en
3. G20 Declaration on Combatting Antimicrobial Resistance (AMR) 7-8th July 2017
4. Website. <http://uamdss.thsk.gov.tr/> (accessed 19.03.2018).
5. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016-
<http://www.euro.who.int>

Uluslararası Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemleri

Onur KARATUNA

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

EUCAST Development Laboratory, Central Hospital, Clinical Microbiology, Växjö, İsveç

Antibiyotik direncinin kontrolü için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan Küresel Eylem Planı, sürveyans ve araştırma faaliyetleri ile antibiyotik direnci hakkındaki kanıt temelinin zenginleştirilmesi için çağrıda bulunmaktadır. İnsan sağlığı açısından öncelikli patojenlerin antibiyotiklere direncinin takibi, antibiyotik direncinin kontrolü için geliştirilen ulusal eylem planlarının önemli bir bileşenidir. Karşılaştırılabilir ve geçerli antibiyotik direnç verisinin toplanması, analiz edilmesi ve ülkeler arasında paylaşılması gerekmektedir. Böylelikle karar vericilere bilgi temin edilebilir, yerel, ulusal ve bölgesel eylemlere temel olacak ve mücadele için öne sürülen iddiaları savunmaya destek olacak bilgiye ulaşılabilir.

Ülkeler arasındaki sağlık alt yapıları büyük farklılıklar gösterdiğinden, çoğu zaman tam ölçekli bir sürveyans sistemi kurulamamakta, kaynaklar ve kapasitenin yeterli olmadığı özellikle başlangıç evrelerinde bunun yerine nokta prevalans çalışmaları veya anket çalışmaları gibi küçük ölçekli çalışmalarla mevcut durumun değerlendirilmesi için hızlı ve kolay yöntemlerle direnç verisi elde edilmektedir.

Bölgesel ölçekte antibiyotik direncini takip eden çeşitli sürveyans programları mevcut olsa da, dünya genelinde antibiyotik direnci prevalansını ve eğilimlerini kapsamlı bir şekilde takip ve analiz edecek, uygun müdahalelere zemin sağlayacak kapsamlı bir programın yürütülebilmesini engelleyen bir çok engel bulunmaktadır. Engellerin başında tedaviye yön verecek mikrobiyoloji hizmetlerinin sağlanamaması ve yapılan laboratuvar testlerinin mevcut standartlar uyarınca yapılmaması gelmektedir. Ayrıca, veri paylaşımındaki kısıtlılıklar ve koordinasyon eksikliği yerel ölçekte olduğu gibi, ulusal, bölgesel ve küresel ölçekte de eksiklikler göstermektedir.

DSÖ tarafından 2014 yılında yayınlanan Antibiyotik Direnci Küresel Sürveyans Raporu, antibiyotik direnci sürveyansı için küresel ölçekte üzerinde uzlaşıya varılmış bir yöntem ve veri toplama şekli olmadığına dikkat çekmektedir. Çoğu ülkede yürütülmekte olan sürveyans sistemi, daha çok sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara ait, genellikle tedavi başarısızlığı gözlenen hastalarda üreyen bakterilere ait duyarlılık verilerinin toplanmasına odaklanmakta, toplumdan kazanılan enfeksiyonlara ait direnç verisi gerektiği kadar sürveyansa dahil edilmemekte, bu da önemli hasta grupları arasında kapsama açısından önemli farklılıklara neden olmaktadır.

Küresel sürveyans raporu dünya üzerindeki bazı bölgelerde antibiyotik direnci sürveyansı hakkında neredeyse hiç güvenilir verinin alınmadığı bölgeler olduğunu göstermiştir. Latin Amerika Antibiyotik Direnç Sürveyans Ağı olan "ReLAVRA", Avrupa Antibiyotik Direnç Sürveyans Ağı olan "EARS-Net" ve Orta Asya ve Doğu Avrupa Antibiyotik Direnç Sürveyans ağı olan "CAESAR" küresel ölçekte öne çıkan bölgesel sürveyans ağlarıdır.

Yukarıda bahsedilen rapor için DSÖ 129 ülkeden dokuz bakteri-antibiyotik kombinasyonu için veri istemişse de ülkelerin sadece 22'si bu dokuz kombinasyon için veri sağlayabilmiştir. Bu kısıtlılık dahi ülkelerin önemli insan patojenlerinin klinik önemi olan antibiyotikler için test edilmesinde yaşanan sıkıntıları göz önüne sermeye yetmektedir.

Bu raporun sonuçları ışığında DSÖ küresel antibiyotik direnci için işbirliğini güçlendirmeyi acil bir ihtiyaç olarak tanımlamış insanlardaki antibiyotik direncini uyumlu bir şekilde takip etmek üzere araçlar ve standartlar geliştirmeyi, bu sürveyans yapısını besi hayvanları ve gıda zincirindeki antibiyotik direnci sürveyansı ile entegre etmeyi bir hedef olarak belirlemiştir.

Antibiyotik direncini küresel sağlık güvenliği tehdidi olarak tanımlayan DSÖ, küresel antibiyotik direnci sürveyansı ağı olan GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) ağını kurmuş ve ilk çağrı döneminin bitimi olan 8 Temmuz 2017 tarihi itibarıyla 42 ülke GLASS ağına üye olmuşlardır. Üye ülkelerden önemli insan patojenleri olan ve antibiyotik direncinin önemli bir sorun olarak kabul edildiği seçilmiş bakteriler (*Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*) için duyarlılık verisi göndermeleri istenmiştir. 2018 yılı başında yayınlanan ilk rapor, 2016 yılına ait ulusal antibiyotik direnç verisi gönderebilen 22 ülkeye ait verileri içermektedir.

Daha fazla sayıda ülkenin GLASS'a üye olmasıyla ve üye ülkelerde sürveyans kapasitesinin geliştirilmesiyle küresel ölçekte kapsamlı ve güvenilir antibiyotik direnç verisine erişimin mümkün hale getirilmesi hedeflenmektedir.

Kaynaklar

World Health Organization - WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.

European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

WHO Regional Office for Europe. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR).

World Health Organization - WHO. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR).

World Health Organization - WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.

World Health Organization - WHO, editor. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.

İnsan ve Çevre Mikrobiyomlarında Rezistom-Mobilom Döngüleri

Aycan GÜNDOĞDU

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Metagenomik Birimi, Kayseri

Ortalama insan ömrünü ve kalitesini artıran en önemli buluşlardan olan antibiyotikler ve beraberinde getirdiği antibiyotik çağı, çoklu antimikrobiyal direncinin yaygınlaşması ile kapanma aşamasına gelmiştir. Bilimsel literatüre bakıldığında, nerdeyse her gün dünyanın çeşitli bölgelerinden çoklu-ilaç dirençli patojenleri içeren raporlar göze çarpmaktadır. Bu raporlarda çoklu antibiyotik direncinin sıklığı ve klinikten izole edilen patojenlerde direnç artışına işaret edilmenin yanında, bütün antibiyotik sınıflarına dirençli “panrezistan” suşların yaygınlaşması tehlikesi vurgulanmaktadır. Söz konusu tehlikenin potansiyeli “antibiyotik çağı krizi” olarak adlandırılmaktadır. Her ne kadar antibiyotik çağı krizinin aşılması için mevcut antibiyotik kullanım ve üretim politikalarını sürdürülebilir hale getirmek bir yol gibi görünse de, son yıllarda yapılan geniş çaplı metagenomik çalışmalar ışığında patojenlerin yeni politikalara yanıt vermekte zorlanmayacağı öngörülmektedir. Bu çalışmalara göre, mikroorganizmalar biyosferin hemen her köşesinde rastlanabilecek direnç faktörlerini birbirlerine etkin bir şekilde aktarabildikleri büyük bir ekosistem içerisinde yaşamaktadırlar. Bu direnç faktörlerinin sistemik toplamı rezistom, hareketli genetik elementlerin sistemik toplamı ise mobilom olarak adlandırılmaktadır.

Biyosferin her bölgesinde doğal olarak bulunan rezistom elamanları (antimikrobiyal direnç genleri) mobilom elamanları aracılığıyla dinamizm kazanarak patojen suşlara dolayısıyla kliniğe akışa aracılık etmektedir. Son yüzyılda artan antibiyotik baskısı ile çoklu ilaca dirençli, genişletilmiş ilaca dirençli, tüm antibiyotiklere dirençli olarak tanımlanan suşların ortaya çıkmasındaki temel sebep, her biri bir direnç geni havuzu olan toprak mikrobiyomu, gıda mikrobiyomu, akuatik mikrobiyom, insan mikrobiyomu ve klinik arasındaki rezistom-mobilom döngüsüdür. Mevcut konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerdeki yetersizlikler -mikroorganizmaların çok büyük bir kısmının örneklenememesi, direnç genleri havuzunun tamamının taranamaması gibi- metagenomik yöntemlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kültürleme olmaksızın, çevresel örneklerdeki tüm genetik materyalin analizine olanak sağlayan metagenomik yöntemler son yıllarda yürütülen rezistom-mobilom çalışmalarının da temelini oluşturmaktadır. Doğadaki rezistom ve mobilom yapılarını daha iyi kavramamız antibiyotiklerin klinik ve endüstriyel düzeyde bilinçli kullanımına, patojen ve direnç yayılımının kontrolü için etkili biyogüvenlik yaklaşımların geliştirilmesine, akıllı antibiyotik tasarımı (örneğin; CRISPR-Cas9 sistemi üzerinden) veya bakteriyofaj terapi, probiyotik terapi gibi alternatif tamamlayıcı yöntemlerin geliştirilmesine öncü olacaktır.

Bakteriyel Genomiks ile Çoklu İlaç Direncinin Analizi ve Takibi

Ayşe Nur SARI KAYGISIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mikrobiyoloji Doktora Öğrencisi, İzmir

Yüksek çıktılı tüm genom sekanslama yapabilen yeni teknolojiler, son yıllarda bakteriyel genomiks çalışmaları için de yeni imkanlar ve araştırma alanları sağlamıştır. Tek bir tüm genom sekans verisi ile, kromozomal mutasyonların belirlenmesi, genotip temelli fenotip ön görülerinin sağlanması, yatay gen transferlerinin tespiti, bakteriyel evrim süreci, *in silico* geriye dönük analiz ve kolay veri karşılaştırması ya da paylaşımını da içerecek şekilde bakteriyel tiplendirme, moleküler epidemiyolojik araştırma ve patogenomik çalışmalar gerçekleştirilebilmektedir. Bu teknolojilerin potansiyeli ve klinik mikrobiyoloji alanında tüm dünyada artan kullanımına rağmen, ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan toplumlarda halen pahalı teknolojiler olması ve buna paralel olarak biyoinformatik deneyimin azlığı sorun teşkil etmektedir.

Bakteriyel tüm genom sekansının eldesi ve tüm genom sekansı üzerinden direnç ve epidemiyolojik analizin etkin gerçekleştirilebilmesi için sekanslama cihazlarının sunduğu kısa okumalar bilgisayar temelli yazılım programları ile tüm taslak genoma ("draft genome") çevrilmektedir. Bu programların bazıları sekanslama cihazı alınan firma tarafından sağlanmakta ya da ayrıca satın alınabilmektedir (Velvet ya da SPAdes programları örnek verilebilir). Taslak genom elde edildikten sonra uygulanan kalite kontrol aşaması ise analiz sonuçlarının güvenilirliği açısından özellikle önemlidir ve biyoinformatik bilgisi gerektirmektedir. Birleştirilmiş ve/veya kısa okumalardan oluşan ham sekans verisi üzerinden genom karşılaştırması yapmak ve tiplendirme için hangi yöntemlerin ve araçların kullanılacağı amaca yönelik olarak ya da kod temelli veya hazır platform seçimine göre oldukça çeşitlilik göstermektedir.

Bakterilerde direnç takibi ve epidemiyolojik analiz için ileri nesil tüm genom sekanslama iş akışı şu temel basamakları içermektedir; a) homojen mikrobiyal örneklerden (tek bakteri kolonisi gibi) DNA ekstraksiyonu b) ileri nesil sekanslama cihazları ile tüm genom sekansının eldesi. Bu aşamada çoğu cihaz kısa okumalar üretmekle beraber *de novo* birleştirmenin kolaylaştığı daha uzun okumalar oluşturan teknolojiler de bulunmaktadır c) bir referans genom üzerinden tek nükleotid polimorfizimleri belirlenerek (SNPs analizi) filogenetik karşılaştırmaların ve salgın analizlerinin yapılması. Bu aşamada referans genomun seçiminde kullanılacak kriterlerin doğru belirlenmesi önem taşımaktadır. Referans genomun ya da karşılaştırma yapılacak diğer genomların indirilebileceği çevrim içi erişime açık platformlar ve doğru kullanımları bilinmelidir. d) *de novo* birleştirilmiş okumalardan çevrim içi ya da kod temelli araçlar ile direnç determinantlarının araştırılması. Bu aşamada ResFinder aracı, açık erişimli ve kolay kullanıcı ara yüzü ile oldukça yaygın kullanılmaktadır ve türe göre yeni tanımlanan direnç gen bölgeleri sürekli veri tabanına eklendiği için güncel bir analiz platformu sağlamaktadır.

Bakteriyel tüm genom sekansının kullanımının artmasıyla klinik mikrobiyolojide epidemiyolojik analizin daha detaylı ve doğru yapılmasına olanak kılan yöntemler de geliştirilmeye başlanmıştır. Bunlardan en önemlilerinden biri bakteri "core genome" üzerinden binlerce genin karşılaştırılmasına bağlı olarak geliştirilen cgMLST yöntemidir. Örneğin *Acinetobacter baumannii* için 2404 gen bölgesi karşılaştırmalı olarak analiz edilip cgMLST tipi (CTs) atanmaktadır. Şuan için paralı bir yazılım olan SeqSphere ile uygulanabilen yöntem, tüm genom verisi üzerinden daha ayrıntılı karşılaştırmaların nasıl daha hızlı ve kolay bir şekilde yapıldığını göstermektedir ve ileride sıklıkla kullanılacağı düşünülen bir analiz yöntemidir.

EUCAST'ta Yenilikler

Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ülkemizde artık yaygın olarak kullanılan EUCAST dokümanları her yıl güncellenmekte ve standart tabloların en son şekli EUCAST web sayfasında yayınlanmaktadır. TMC-ADTS grubu olarak üyelerimize en kısa süre içinde bu tabloların Türkçe çevirilerini sunmaya çalışmaktayız. Dilimize çevrilmiş olan EUCAST dokümanları, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin web sayfasında "EUCAST Dokümanları" başlığı altında yer almaktadır.

Bu yıl içinde EUCAST dokümanlarında çeşitli eklemeler veya çıkartmalar olmuştur. Bazılarını örnek vermek gerekirse:

- Tüm tablolara MİK saptamada kullanılan testler için öneriler eklenmiştir.
- Disk difüzyon yöntemi için okuma önerileri ve kalite kontrol için ek bilgiler verilmiştir.
- Mupirosin topikal ilaçlar tablosu dışında tüm tablolardan çıkartılmıştır.
- Artık tüm dokümanlarda Enterobacteriaceae aile ismi yerine "Enterobacterales" takım adı kullanılmaktadır.
- Enterobacterales için tikarsillin, tikarsilin klavulanik asit ve sefepim zon çapı değerleri değiştirilmiştir. Çeşitli antibiyotikler için yeni yorumlar eklenmiştir.
- *Pseudomonas* için seftolozan-tazobaktam için sınır değerler getirilmiş, sefepim sınır değeri değiştirilmiştir.
- EUCAST sınır değer tablolarındaki değişikliklerin yanında antibiyotik direncini saptamada kullanılan yöntemlerde de bazı güncellemeler yapılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testlerinin en güncel dokümanlara göre yorumlanması, klinisyene en doğru sonucun verilmesi için önemli bir koşuldur. EUCAST standartları, sürekli güncellenen, ücretsiz ve kolay ulaşılabilir dokümanlar sunması nedeniyle ülkemizde standart uygulamaların yaygınlaşmasına büyük bir katkı sağlamaktadır.

Hızlı ve Yeni Fenotipik Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Onur KARATUNA ve Tanıl KOCAGÖZ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul

Son yıllarda, antibiyotik direncine yol açan mutasyonları saptayan genotipik yöntemlerdeki gelişmeler antibiyotik direncinin hızlı saptanmasında önemli gelişme yaşanmasını sağlamıştır. Buna karşın antibiyotik direncine yol açan birden fazla mekanizmanın bulunduğu durumlarda genotipik yöntemler ile antibiyotik direncinin saptanması zorlaşmakta, bir test ile antibiyotiğe dirençli organizmaların tamamı saptanamamaktadır. Fenotipik antibiyotik duyarlılık testleri ise direncin mekanizması ne olursa olsun bunu saptayabilen evrensel yöntemlerdir. Bununla birlikte standardize edilmiş klasik fenotipik yöntemlerin geç sonuç vermesi antimikrobiyal tedavinin doğru ve hızlı yönlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Genotipik yöntemlerin de hızlı sonuç vermesine karşın tüm dirençli organizmaları saptayamamaları, hızlı fenotipik testlerin geliştirilmesi konusundaki çabaların da yoğunlaşmasına neden olmuştur. Bu çabalar sonucunda yeni ve hızlı fenotipik antibiyotik duyarlılık testleri geliştirilmektedir. Ne kadar zengin besiyeri kullanılırsa kullanılsın bakterileri belli bir hızdan daha hızlı üretmek olanaklı değildir. Buna karşın bakterilerin üremesi aşağıda sıraladığımız yöntemler ile erken saptanabilmekte böylece hızlı antibiyotik duyarlılık testi gerçekleştirilebilmektedir.

Akım sitometrisi: Antibiyotiğe duyarlı bakteriler antibiyotik etkisi ile ölmeye başladıklarında morfolojik değişiklikler gösterirler. Akım sitometrisi ile bir bakteri topluluğunda ortaya çıkan bu değişiklikler saptanarak bakterilerin o antibiyotiğe duyarlı olup olmadığı belirlenir.

Görüntüleme teknikleri: Otomatize dijital mikroskopi yönteminde, antibiyotiklerle karşılaştırılan bakterilerin otomatik bir mikroskop ile çoğalmaları izlenmekte, çoğalmalarının antibiyotik etkisi ile durup durmadığına bakılarak antibiyotiklere duyarlılıkları saptanabilmektedir. Geliştirilmekte olan bazı sistemler bakterilerin bir yandan sayısını değerlendirirken bir yandan da morfolojilerini değerlendirmektedir. Bir başka sistem, mikrokanallar içerisinde çoğaltılan bakterilerin kanalda kapladığı uzunluğu ölçerek üremeyi kısa zamanda saptayabilmektedir.

Mikrobiyal tartım yöntemi: Bu yöntemde ayırım gücü çok yüksek nem saptayıcı ile hücrelerin bir yandan ağırlıkları belirlenirken diğer yandan hücre sayımı yapılmakta, böylece bakterilerin kütle dağılımları saptanarak canlılıkları belirlenebilmektedir. Bakterilerin ağırlıklarındaki değişiklikleri belirleyebilen bir başka sistem ise sıvı içerisinde titreşen bir silikon iplikçiğin frekansının ölçülmesine dayanmaktadır. Sıvı içerisindeki bakteri sayısı ve büyüklüğündeki farklar, titreşim frekansında değişiklik yarattığından, bakterilerin antibiyotik varlığında çoğalıp çoğalmadığı titreşim frekansı değişikliklerine bakılarak anlaşılabilir.

Metabolik aktiviteyi saptayan yöntemler: Uzunca bir zaman önce geliştirmiş olduğumuz "Quicolor" adı verilen besiyeri bakterilerin metabolik aktivitelerine bağlı olarak renk değiştirmektedir. Disk difüzyon yönteminde Mueller Hinton agar yerine bu besiyerinin kullanılması ile inhibisyon zonları 4 ile 6 saat içerisinde görünür hale gelmektedir. Bu yöntemin klinik suşlarla yapılan çok sayıda çalışma ile standart yöntemlerle %95'in üzerinde uyumlu sonuç verdiği gösterilmiştir. Bir antibiyotik varlığında metabolik aktivitenin devam etmediğini saptamaya yönelik bir başka yöntem yeni geliştirmekte olduğumuz biyoışma deneyidir. Bu yöntemde bakteriler antibiyotiksiz ve antibiyotikli ortamda ATP içeren bir besiyeri içerisinde bir saat kadar inkübe edilmektedir. Çoğalmaları devam eden bakteriler ortamdaki ATP'yi içlerine alarak tüketmektedir. Bir saatin sonunda ortama lusiferaz

enzimi ve bunun substratı olan lusiferin eklenmektedir. Lusiferaz ortamda ATP varsa bunu kullanarak lusiferini okside etmekte ve bu sırada ışık açığa çıkmaktadır. Işık oluşması bakterilerin antibiyotik tarafından öldürüldüğü, ATP'nin tüketilemeyerek ortamda kaldığını göstermektedir.

Sınırlı Sayıda Antibiyotik Direncini Saptayabilen Hızlı Fenotipik Yöntemler:

MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry)

MALDI-TOF, son yıllarda bakteri türlerinin saptanmasında klasik biyokimyasal testlere dayalı yöntemlerin yerini aldı. Bununla birlikte MALDI-TOF ile tüm antibiyotiklerin duyarlılıklarına bakmayı sağlayabilen evrensel bir yöntem, henüz geliştirilemedi. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi önemli organizmaların ise metisiline duyarlı türlerinden farklı hücre içerikleri sayesinde MALDI-TOF ile ayırt edilmeleri sağlandı. Beta-laktamaz içeren bakteri türleri de ortama konan beta-laktamın parçalanma ürünlerinin belirlenmesi ile MALDI-TOF ile saptanabilmektedir. Karbapenemaz dahil beta-laktamaz varlığı ortama konan beta-laktamdan ortaya çıkan parçalanma ürünleri biyokimyasal yöntemlerle de hızlı saptanabilmektedir. Yeni geliştirdiğimiz bir ince tabaka kromatografisi yöntemi beta-laktam antibiyotiklerinin beta-laktam halkalarının parçalanıp parçalanmadığını ayırt edebilmekte, böylece beta-laktamaz enzimi varlığını kısa sürede gösterebilmektedir.

Antibiyotik Duyarlılık Saptamada Nükleik Asit Bazlı Testler

Burak AKSU

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

Antibiyotik direnci giderek derinleşen küresel bir krize dönüşmüş durumdadır. Bir zamanların kolay tedavi edilebilir enfeksiyonları, bugün, neredeyse hiç tedavisi olmayan suşlarla ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden, antibiyotik direnci günümüzde global halk sağlığının en önemli sorunlarından birisi haline gelmiştir ve bu sorun gün geçtikçe de büyümektedir. Antibiyotik dirençli patojenlerle gelişen enfeksiyonların 2014 yılında dünya çapında 700.000 cana mal olduğu hesaplanmış ve buradan yola çıkarak 2050 yılında 10 milyon ölüm/yıl oranına ulaşacağı öngörülmektedir. Ekonomik açıdan bu durumun, sağlık sistemine 60-100 milyar USD ek maliyet getireceği tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, DSÖ, 10 yıl içinde antibiyotiklerin enfeksiyonlardaki tedavi edici etkinliklerinin yetersiz kalacağı uyarısını yapmakta ve dünyanın "postantibiyotik dönem" e girmesine az kaldığının altını çizmektedir (1,2).

Antibiyotik direncini yenmeye yönelik yapılacak girişimler, direncin erken ve doğru saptanması, gelişmiş surveyans ve enfeksiyon kontrolü, antimikrobiyal kullanım kısıtlamaları ile yeni antibiyotik geliştirme ve yeni tedavi seçenekleri oluşturma gibi çok yönlü bir yaklaşım içermelidir (3).

Günümüzde klinik mikrobiyoloji laboratuvarları antibiyotik duyarlılık testlerinde iki yaklaşımı yaygın olarak kullanmaktadır: Klasik kültüre dayalı yöntemler ve nükleik asit bazlı (genotipik) yöntemler. Kültüre dayalı yöntemler mikroorganizmanın fenotipik duyarlılığını saptadıklarından dolayı altın standart kabul edilmektedir; buna karşın sonuç verme açısından canlı mikroorganizmaya ve 16-24 saat gibi uzun bir antibiyotik maruziyet süresine gereksinim gösterirler (4).

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaya başlanan nükleik asit bazlı testler patojen saptama, tanımlama ve kantitasyonunda sağladıkları uygulanabilirlik, düşük sayıdaki hedefi saptayabilme ve hızlı sonuç verme gibi özellikleri sayesinde geniş bir kabul görmüşlerdir (5).

Antibiyotik duyarlılık saptamada kullanılan nükleik asit bazlı yöntemler kullandıkları metodolojik yaklaşıma göre aşağıda sınıflandırılmıştır (3,6-10).

- PCR temelli testler
- Mikroarray ve Nano-/Mikro-Partikül temelli testler
- Elektrokimyasal saptamaya dayalı testler
- Kütle spektrometresi analizine dayalı testler
- Dizileme temelli testler

Günümüzde bu alanda gelişen teknolojinin itici güç desteğini de kullanarak üretilen nükleik asit bazlı testler sonuç verme süresini birkaç saate indirgemiş olmasına rağmen, hala bir dizi kısıtlılığa sahiptirler. Bu temel kısıtlılıklar altta sıralanmıştır.

Bir antibiyotiğe karşı direncin birden fazla mekanizma ile ortaya çıkabilmesi, bu nedenle birden fazla genin araştırılmasını gerektirmektedir. Mikroorganizmada hedef direnç geninin varlığının gösterilmesi, genin ifade edildiği ve fenotipik dirence yol açtığı anlamına gelmemektedir. Mevcut testlerin neredeyse

tamamı, bilinen genetik mekanizmaları saptamaya yöneliktir; bu nedenle yeni bir mekanizmaya bağlı gelişen direncin saptanmasında bu testler yetersiz kalmaktadır. Bu grup testlerin maliyeti, özellikle de doğrudan örnekten hem patojen tanımlama ve hem de antibiyotik direnç saptama işlevlerine sahip ise oldukça yüksektir (3,8).

Bu sayılan olumsuzlukları ortadan kaldırmak üzere, klasik fenotipik testlerle nükleik asit temelli testleri birleştiren, yeni hibrid yöntemler geliştirilmeye başlamıştır. Bu yöntemler genel olarak; çok küçük hacim içinde, az sayıda mikroorganizmanın antibiyotikle karşılaştırılması ve etkinliğin çeşitli moleküler belirteçler veya saptama yöntemleri kullanılarak belirlenmesi ilkesine dayanmaktadır (4,7, 11-13).

Sonuç olarak, henüz hayata geçirilmemiş olmasına rağmen, teknolojik gelişmelerin çok hızla gerçekleştiği günümüzde, antibiyotik direncini saptamaya yönelik, rutin uygulamada kullanılabilecek (<4 saat içinde sonuç veren), hasta başı uygulanabilecek ("point-of-care") ve yüksek verimli testlerin üretilmesine dair beklentiler hayal değildir. Bu testlerin geliştirilmesi, hasta için etkili bir tedavi sağlanmasının yanı sıra ampirik antibiyotik kullanım oranlarının azalması ve sonuçta tedavi süresi ile maliyetlerinin düşmesine de olanak verecektir.

Kaynaklar

WHO. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance.

www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/

CDC – About Antimicrobial Resistance. www.cdc.gov/drugresistance/about.html

Tuite N, Reddington K, Barry T, Zumla A, Enne V. Rapid nucleic acid diagnostics for the detection of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria: is it time for a paradigm shift? *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1729-33. doi: 10.1093/jac/dku083.

Schoepp NG, Khorosheva EM, Schlappi TS, Curtis MS, Humphries RM, Hindler JA, Ismagilov RF. Digital Quantification of DNA Replication and Chromosome Segregation Enables Determination of Antimicrobial Susceptibility after only 15 Minutes of Antibiotic Exposure. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016;8;55(33):9557-61. doi: 10.1002/anie.201602763.

Charnot-Katsikas A, Beavis KG. In Vitro Testing of Antimicrobial Agents. In: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Eds: McPherson RA, Pincus MR, Chapter 59, 1153-1170.e3

Li Y, Yang X, Zhao W. Emerging Microtechnologies and Automated Systems for rapid Bacterial Identification and Antibiotic Susceptibility Testing. *SLAS Technol.* 2017;22(6):585-608. doi: 10.1177/2472630317727519.

Dinarelli S, Girasole M, Kasas S, Longo G. Nanotools and molecular techniques to rapidly identify and fight bacterial infections. *J Microbiol Methods.* 2017;138:72-81. doi: 10.1016/j.mimet.2016.01.005.

Syal K, Mo M, Yu H, Iriya R, Jing W, Guodong S, Wang S, Grys TE, Haydel SE, Tao N. Current and emerging techniques for antibiotic susceptibility tests. *Theranostics.* 2017;10;7(7):1795-1805. doi: 10.7150/thno.19217.

Williams MR, Stedtfeld RD, Waseem H, Stedtfeld T, Upham B, Khalife W, et al. Implications of direct amplification for measuring antimicrobial resistance using point-of-care devices. *Anal. Methods,* 2017,9, 1229-1241. doi:10.1039/C6AY03405E.

Cohen A, Bont L, Engelhard D, Moore E, Fernández D, Kreisberg-Greenblatt R, Oved K, Eden E, Hays JP. A multifaceted 'omics' approach for addressing the challenge of antimicrobial resistance. *Future Microbiol.* 2015;10(3):365-76. doi: 10.2217/fmb.14.127.

Smarticles Technology. <https://www.rochemicrobiologytests.com/healthcare-associated-infections/innovative-solutions.html>

Accelerate Pheno System. <http://acceleratediagnostics.com/products/accelerate-pheno-system/>

Ocelloscope Technology. <http://biosensesolutions.dk/technology/>

Gram Negatif Bakterilerde Antibiyotik Direnci

Elif AKTAŞ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 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. 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. Antimikrobiyal direnç problemi için küresel stratejiler geliştirmek ve halk sağlığı açısından gerekli adımları atmak için güvenilir veri üreten sürveyans çalışmaları çok önemlidir. Bununla birlikte klinikte sorun yaratan direnç mekanizmalarının zamanında ve yerinde tespiti hasta ve hastane enfeksiyonlarının yönetimi açısından oldukça önemlidir.

EUCAST, önemli direnç mekanizmalarının rutin klinik laboratuvarlarda tespiti için yol göstermektedir. Ancak bazı direnç mekanizmalarının her zaman klinik direnç olarak ortaya çıkmadığı (özellikle GSBL ve karbapenemazlar söz konusu olduğunda) unutulmamalıdır. Bazı durumlarda direnç mekanizmasının tespiti klinik direnç kategorizasyonu açısından gerekli olmasa da enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından oldukça önemlidir. **Enterobacteriaceae ailesinde karbapenemaz, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve kazanılmış AmpC beta-laktamaz üretimi, gram negatif basillerde polimiksin direnci ve *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* cinslerinde karbapenem direnci** klinik ve/veya epidemiyolojik önemi nedeni ile tespit edilmesi gerekli direnç mekanizmalarıdır.

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae

Bu direnç mekanizmasının tespiti klinik antimikrobiyal duyarlılık sınıflaması için gerekli değildir ancak enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı nedenleriyle gereklidir.

Karbapenemazlar penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve çeşitli seviyelerde karbapenem ve monobaktamları (metallo-beta-laktamazlar hariç) hidrolize eden beta-laktamazlardır. Karbapenemazlar neredeyse bütün beta-laktamlara dirence neden olabildikleri ve plazmidlerle transfer edilebilir olmaları nedeniyle büyük öneme sahiptir. Ayrıca, karbapenemaz üreten kökenler sıklıkla diğer antimikrobiyallere dirence neden olan mekanizmalara da sahip olduklarından bu bakterilerle enfeksiyonların mortalitesi yüksektir. Karbapenemazların ekspresyonları çeşitli seviyelerde olabilir, biyokimyasal özellikleri ve beta-laktamlara karşı aktiviteleri ve diğer direnç mekanizmaları ile birlikteliği değişkendir; buna bağlı olarak çeşitli direnç fenotipleri ortaya çıkar. Bununla birlikte GSBL ve AmpC beta-laktamazların porin değişikliklerine bağlı azalmış geçirgenlikle birlikte olması da karbapenemlere azalmış duyarlılığa neden olabilir.

Karbapenemazlar karbapenemlere ve çoğu zaman geniş spektrumlu (oksiimino) sefalosporinlere azalmış duyarlılığa neden olurlar ancak OXA-48 benzeri enzimleri olan bazı organizmalar sefalosporinlere duyarlı olabilir. Günümüzde karbapenemaz üreticisi Enterobacteriaceae izolatlarının çoğu aynı zamanda sefalosporinleri hidrolize eden CTX-M gibi bir GSBL de ürettiğinden çoğu izolat sefalosporinlere de dirençlidir.

Karbapenemaz tarama testleri sırasında karbapenemaz üreticisi Enterobacteriaceae için karbapenem MİK değerlerinin klinik sınır değerlerden daha düşük olabileceği unutulmamalıdır. EUCAST'ta belirtilen ECOFF değerleri tarama için kullanılabilir (imipenem ve ertapenemde ECOFF değerlerinden bir dilüsyon daha yüksek). Duyarlılık ve özgüllük dengesi açısından değerlendirildiğinde **meropenem** ile tarama en uygun sonuçları verir. Ertapenemin duyarlılığı daha yüksek olsa da özgüllüğü düşüktür.

Tarama ile şüpheli bulunan izolatlar için fenotipik **karbapenemaz tespit** yöntemleri uygulanır. **Kombinasyon disk metodu**; sınıf A karbapenemazların (ör. KPC) boronik asit, Sınıf B karbapenemazların (metallo-beta-laktamazlar) dipikolinik asit ve EDTA ve AmpC beta-laktamazların kloksasilin ile inhibisyonuna dayanır. Karbapenem hidrolizi esasına dayalı **kolorimetrik yöntemler** (Carba NP, Blue-Carba, Beta Carba testleri gibi), meropenem diskinin karbapenemaz üreticisi bakteri ile inkübasyon sonrası inaktivasyonuna dayalı **karbapenem inaktivasyon metodu** (CIM), karbapenem hidrolizinin **MALDI-TOF MS** ile tespiti, "lateral flow" temelli **immunkromatografik testler** kullanılabilecek yöntemler arasındadır.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae

Bu direnç mekanizmasının tespiti klinik antimikrobiyal duyarlılık sınıflaması için gerekli değildir ancak enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı nedenleriyle gereklidir.

GSBL'ler çoğu penisilin ve sefalosporini (oksiimino beta-laktamlar dahil) hidrolize eden ancak sefamisin ve karbapenemleri hidrolize etmeyen enzimlerdir. Çoğu GSBL Sınıf A beta-laktamazlar içindedir ve beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olur.

GSBL'lerin çoğu plazmidler üzerindeki genlerle kodlanan kazanılmış enzimlerdir. Bu enzimlerin ekspresyonları çeşitli seviyelerde olabilir, biyokimyasal özellikleri ve beta-laktamlara karşı aktiviteleri ve diğer direnç mekanizmaları ile birlikteliği değişkendir; buna bağlı olarak çeşitli direnç fenotipleri ortaya çıkar.

GSBL tespitinde önerilen strateji indikatör oksiiimino sefalosporinler ile **tarama** sonrası fenotipik (bazı durumlarda genotipik) doğrulama testlerinin uygulanmasıdır. Sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve sefpodoksim MIK değerlerinin 1 mg/L üzerinde olması tarama sınır değeri olarak belirlenmiştir (EUCAST klinik duyarlılık sınırı da ≤ 1 mg/L'dir). Sefpodoksim en duyarlı indikatör sefalosporindir ancak özgüllüğü sefotaksim/seftriakson ve seftazidim kombinasyonundan daha düşüktür.

Tarama ile şüpheli bulunan izolatlar için **doğrulama testleri** uygulanır. Fenotipik GSBL doğrulama testleri; enzimin klavulonik asit ile in vitro inhibisyonuna dayanır. **Kombinasyon disk test, çift disk sinerji testi, GSBL gradiyent test ve sıvı mikrodilüsyon testi** fenotipik doğrulama testleridir. Enterobacteriaceae doğrulama testleri açısından iki grupta değerlendirilir. **Grup 1** (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Raoutella spp*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp* ve *Shigella spp*) için doğrulama testlerinde **seftazidim ve sefotaksim** kullanılırken, GSBL'yi maskeleyen (doğrulama testlerinde sinerjinin tespitini zorlaştıran) kromozomal AmpC beta-laktamazı olan **Grup 2** (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Serratia spp.* ve *Hafnia alvei*) için AmpC ile hidrolize olmayan **sefepim** kullanılır. AmpC'nin GSBL'yi maskeleyen, doğrulama testlerinin yapılacağı besiyeri içine AmpC inhibitörü olan kloksasilin eklenerek de önlenir. GSBL varlığı, MBL ya da KPC karbapenemaz varlığında da (OXA-48 benzeri enzimlerde değil) maskelenebilir. Böyle durumlarda GSBL tespiti için gerekirse moleküler metotlar kullanılabilir.

Kazanılmış AmpC beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae

Bu direnç mekanizmasının tespiti klinik antimikrobiyal duyarlılık sınıflaması için gerekli değildir ancak enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı nedenleriyle gereklidir.

AmpC sefalosporinazlar Ambler sınıf C beta-laktamazlardır. Penisilinleri, sefalosporinleri (dördüncü kuşak hariç) ve monobaktamları hidrolize ederler. GSBL inhibitörleri (özellikle klavulonik asit) ile inhibisyonları zayıftır. Kazanılmış AmpC üreten en önemli türler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella enterica* ve *P. mirabilis*'tir.

Grup 1 bakterilerde (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*) **sefoksitin direnci ile birlikte seftazidim ve/veya sefotaksim direnci olması AmpC araştırılması için fenotipik kriter** olarak kullanılabilir (ACC-1 hariç; bu AmpC beta-laktamaz sefoksitini hidrolize etmez). Seftazidim ve/veya sefotaksim direnci varlığında sefepim duyarlılığı da AmpC için fenotipik bir indikatör olarak kullanılabilir (özgüllük daha düşüktür).

Fenotipik AmpC doğrulama için kloksasilin sinerji testlerinin yapılması gerekir. Fenotipik doğrulama testleri kromozomal ve kazanılmış AmpC ayırımı yapamaz. *E. coli* ve *Shigella spp* çok düşük seviyede de olsa kromozomal AmpC bulundurabildiğinden fenotipik doğrulama testi pozitif sonuç verdiğinde ancak moleküler testlerle plazmid ile kazanılmış

AmpC ayrımı yapılabilir. *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp* için fenotipik doğrulama testi pozitifliği kazanılmış AmpC varlığını gösterir (Bu türlerde kromozomal AmpC yoktur).

GSBL, AmpC ve karbapenemaz üreticisi izolatlar için tipik antibiyotik duyarlılık profili örnekleri **Tablo'da** gösterilmiştir.

Tablo. GSBL, AmpC ve karbapenemaz üreten izolatlar için tipik antibiyotik duyarlılık profilleri

Antibiyotik	GSBL	AmpC	Karbapenemaz		
			KPC	NDM	OXA-48
Ampisilin	R	R	R	R	R
Ampisilin-sulbaktam	R	R	R	R	R
Amoksisilin-klavulonat	V ^a	R	R ^a	R	R
Piperasilin-tazobaktam	V ^a	R	R ^a	R	R
Sefoksitin	S	R	V/R	R	V/R
Sefozolin	R	R	R	R	R
Seftriakson veya seftazidim	R	R	R	R	V ^b
Sefepim	R	S	R	R	V ^b
Aztreonam	R	R	R	V/R ^c	V
Ertapenem	S ^d	S ^d	R	R	R ^b
Meropenem veya imipenem	S ^d	S ^d	R	R	R ^b
Siprofloksasin veya levofloksasin	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Amikasin	V	V	V	V	V
Gentamisin	V	V	V/S	V	V
Tobramisin	V	V	V/R	V/R	V
Trimetoprim-sulfometaksazol	V/R	V/R	V/R	V/R	V/R
Tigesiklin	V/S	V/S	V/S	V	V/S
Kolistin	V/S	V/S	V/S	V/S	V/S
Seftazidim-avibaktam	S	S	S	R	V/S
Aztreonam-avibaktam	S	S	S	S	V/S

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC: *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz,

NDM: New Delhi metallo-beta-laktamaz, R: Dirençli, S: Duyarlı, V: Değişken, V/S:

Değişken/sıklıkla duyarlı, V/R: Değişken/sıklıkla dirençli

Koyu renk ile işaretliler: Altta yatan direnç mekanizmasının gösterilmesinde yardımcı olabilecek duyarlılık paterni içerirler.

^a Sınıf A enzimleri(GSBL ve KPC) beta- laktam ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına duyarlı sonuç verebilir.

^b Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı duyarlı olabildikleri ve karbapenemlerin MİK değerlerini hafifçe yükseltebildikleri için OXA-48 üreticilerinin tespit edilmesi zordur.

^c Sınıf B beta-laktamazlar (metallo-beta-laktamazlar) aztreonama duyarlıdır ancak sıklıkla GSBL de ürettikleri için duyarlılık testinde dirençli sonuç verebilirler.

^d GSBL ve AmpC üreten izolatlar porin kaybı veya efluks pompası varlığında karbapenemlere dirençli olarak saptanabilirler.

3. no'lu kaynaktan değiştirilerek kullanılmıştır.

Gram negatif basillerde polimiksin direnci

Bu direncin tespiti **hem klinik antimikrobiyal duyarlılık sınıflaması için hem de enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı nedenleriyle** gereklidir.

Önceleri sadece kromozomal olarak bilinen polimiksin direncinin artık plazmid aracılı da olabileceği (MCR-1, MCR-1.2, MCR-2) bilinmektedir. Avrupa'daki invazif *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direncinin ortalama %8,6 olduğu ve karbapenem dirençli izolatlarda bu oranın %29'a kadar çıktığı bildirilmiştir.

EUCAST ve CLSI ortak raporunda (2016) kolistin duyarlılık testi için **tek geçerli metodun sıvı mikrodilüsyon olduğu**, disk difüzyon metodunun kolistin molekülünün büyük olması nedeniyle difüzyonu zayıf olduğu için uygun olmadığı belirtilmiştir. Bu raporda gradient testler irdelenmemiş ancak literatürde geçerliliği sorgulatan bildirimler olduğu belirtilmiştir. Şubat 2018'de EUCAST tarafından kolistin duyarlılığı ile ilgili aşağıdaki uyarılar listelenmiştir:

- Sıvı mikrodilüsyon doğru sonuç vermektedir.
- Disk difüzyon kullanılamaz. Duyarlı ve dirençli izolatları ayırt edememektedir.
- Mevcut gradient testler MIK değerlerini olduğundan az gösterme ve direnci daha az ortaya koyma potansiyeli olduğundan kalite kontrol sonuçları uygun aralıkta olsa bile kullanılmamalıdır.
- Yarı otomatik sistemler EUCAST tarafından sistematik olarak incelenmemiş ancak çeşitli laboratuvarlara azalmış duyarlılığı olan izolatlar gönderilmiş ve çok sayıda "çok büyük hata" olduğu gözlenmiştir. Yarı otomatize cihaz kullanan laboratuvarlar firmanın sonucuna güvenip güvenmediğini kontrol etmelidir.
- Kalite kontrol yapılmalıdır (*E. coli* ATCC 25922 veya *P. aeruginosa* ATCC 27853 duyarlı, *E. coli* NCTC 13846 *mcr-1* pozitif dirençli izolat/MIK 4 mg/L).
- Bu dökümanda ayrıca bazı ticari mikrodilüsyon metodlarının referans metod ile yüksek esansiyel uyum gösterdiği belirtilmiştir.

Karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter*

Bu direnç mekanizmasının tespiti klinik antimikrobiyal duyarlılık sınıflaması için gerekli değildir ancak enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı nedenleriyle gereklidir.

Karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* Avrupa'nın bazı bölgelerinde yaygındır. *P. aeruginosa*'da VIM ve KPC enzimleri öne çıkarken, *Acinetobacter* izolatlarında OXA karbapenemazlar (OXA-23, OXA 24/40, OXA-58, OXA-143, OXA-235-benzeri enzimler) siktir. OXA karbapenemazların özgül inhibitörleri olmadığından *Acinetobacter* izolatlarında fenotipik yöntemler tatmin edici sonuçlar vermemektedir. Karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* izolatlarının tespiti için genotipik yöntemler daha uygundur. Karbapenemaz varlığının gösterilmesi klinik açıdan *P. aeruginosa* için daha önemlidir çünkü bu izolatlar karbapenem direncini aktif pompa, porin değişiklikleri gibi başka yollarla da kazanabilmektedir. *Acinetobacter* izolatlarında ise karbapenem direnci neredeyse her zaman OXA karbapenemazlara bağlıdır.

KAYNAKLAR

WHO Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. 2014.

(<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>)

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Son erişim tarihi: 19.03.2018

Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. Mayo Clin Proc. 2015 Mar;90(3):395-403. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.12.002.

European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf. Son erişim tarihi: 19.03.2018

http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/warnings/#c13111. Son erişim tarihi: 19.03.2018

Gram Pozitif Bakterilerde Antibiyotik Direnci

Banu BAYRAKTAR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Antibiyotik dirençli Gram pozitif bakterilerle oluşan toplumsal ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar giderek halk sağlığını tehdit edici bir duruma gelmiştir. Antibiyotik direnci antibiyotiklerin kullanımıyla doğrudan ilişkilidir. Penisilin ilk defa klinikte 1942 kullanılmış, aradan kısa bir süre geçtikten sonra 1949 da penisilinaz üreten ilk *Staphylococcus aureus* suşu bir osteomyelit vakasında izole edilmiştir. Benzer şekilde, 1959 da metisilin kullanıma girmesinden sonra 1961 de tüm beta-laktamlara dirençli ilk metisillin dirençli *S. aureus* (MRSA) klinik izolatu üretilmiştir. 1967 senesinde ilk penisiline duyarlı olmayan pnömokok suşu tanımlanmıştır. Gram pozitif mikroorganizmalardaki direnç yıllar içinde giderek artış göstermiş, makrolid, kloramfenikol ve tetrasiklin direnci tüm Gram pozitif koklarda görülen yaygın bir durum haline gelmiştir.

Gram pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci başlıca üç mekanizmayla meydana gelir: 1) antibiyotiğin hedefindeki değişimler 2) ilaç atım pompaları 3) ilacın inaktivasyonu. Gram negatif bakterilerden farklı olarak antibiyotik direncinden sıklıkla ilk iki mekanizma sorumludur.

Gram pozitif bakterilerde, stafilokoklarda metisilin direnci (MR), enterokoklarda vankomisin direnci (VRE) ve pnömokoklarda azalmış penisilin direnci, *S. aureus* da vankomisin direnci (VRSA, VISA, hVISA) klinik önemi olan ve laboratuvarında fenotipik/genotipik metodlarla tanı koymaya çalıştığımız belli başlıca dirençlerdir.

Stafilokoklarda Metisilin Direnci (MR):

Stafilokoklardaki MR edinilmiş bir dirençtir. Stafilokokal kaset kromozom (SCC) olarak bilinen mobil genetik element üzerinde taşınan *mecA* ve *mecC* genlerini edinen stafilokok suşları, bu genlerin kodladığı penisilin bağlayıcı protein (PBP) 2a ve PBP2c'yi sentezler. Beta-laktam antibiyotiklerin PBP2a ve PBP2c'ye bağlanma affinitesi düşük olduğundan bu suşlar tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Beta-laktam olup, PBP2a ve PBP2c'ye de yüksek afinite ile bağanabilen anti-MRSA sefalosporinler (ceftaroline and ceftobiprole) bunun dışındadır. Günlük pratikte MR belirlenebilmesi için antibiyotik duyarlılık testlerindeki oksasilin ve sefoksitin duyarlılık sonuçlarından yararlanılır. 2018 EUCAST klinik sınır değer tablolarına göre; *S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus*'da oksasilin MİK değeri >2mg/L ve *S. lugdunensis* and *S. saprophyticus* dışındaki koagülaz negatif stafilokokların (KNS) oksasilin MİK değeri >0.25 mg/L olduğunda *mecA* ve *mecC* genlerine bağlı metisilin direnci mevcuttur. Oksasilin disk diffüzyon testlerinin MR belirlenmesinde kullanılması önerilmemektedir. Sefoksitin, *mecA/mecC*'ye bağlı MR belirlemede hem duyarlı hem de özgül bir belirteçtir. Sefoksitin MİK değeri *S. aureus* ve *S. lugdunensis* için >4 mg/L, *S. saprophyticus* için >8 mg/L olduğunda suş MR'dir. *S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus* dışındaki stafilokoklarda sefoksitin MİK'i MR taranması amacıyla kullanılmaz. Sefoksitin disk diffüzyon testi MR saptanmasında *S. aureus* ve KNS suşlarında güvenle kullanılabilir. Bu duruma tek istisna *S. pseudintermedius* suşlarıdır ve MR'nin oksasilin disk diffüzyon testi ile taranması gerekir.

MRSA suşlarını antibiyotik duyarlılık testleri dışında PBP2a saptayan latex aglütinasyon kitleri veya ticari/laboratuvarında geliştirilmiş polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile de tespit etmek mümkündür. Ancak, PZR testlerinin birçoğunda *mecC*'ye yönelik primerler olmadığı için *mecC* eksprese eden suşların saptanamayacağı unutulmamalıdır.

Enterokoklarda Vankomisin Direnci (VRE):

Avrupa'da ilk VRE klinik izolatları 1988 yılında Fransa ve İngiltere'de üretilmiştir. Ülkemizdeki ilk VRE bundan bir dekat sonra Akdeniz Üniversitesinde izole edilmiştir. Vankomisin Gram pozitif bakterilerin duvarında peptidoglikan oluşumundaki geç öncül pentapeptidin karboksi ucundaki D-Ala-D-Ala ile yüksek afinite ile bağlanarak, oluşmakta olan peptidoglikan zincirine geç öncülün eklenmesini transglikolizasyonu önleyerek engel olur ve sonrasında transpeptidasyon ile çapraz bağların oluşumu da gerçekleşemez. Böylelikle bakteri duvarı sentezi bozulur. Vankomisin sitoplazmaya geçemediğinden bakteri duvarında pentapeptid transloke olduktan sonra etkisini gösterir. Vankomisin direnci, C-ucunda D-Ala yerine daha düşük afiniteli D-laktat (D-Lac) veya D-serin (D-Ser) içeren öncüllerin sentezi ile vankomisin bağlanma hedefinin değişmesi veya konağın normalde ürettiği yüksek affiniteli öncülün yok edilmesi ile vankomisin bağlanma hedefinin ortadan kaldırılması yoluyla gerçekleşir. Her iki mekanizma için gerekli enzimleri kodlayan operonların varlığı gereklidir.

Fenotipik ve genotipik kriterlere göre yedi farklı glikopeptid-dirençli enterokok tipi belirlenmiştir. 2010 senesinde bunlara VanM tipi de eklenmiştir. VanA, VanB, VanD, Van E, VanG, VanL ve VanM edinilmiş direnç tipleridir. VanC ise *Enterococcus gallinarum* ve *E. caselifalvus* türlerinin interensik direnç genidir. Bu direnç tiplerinden ilk tanımlanmış ve en yaygın görüleni VanA tipi olup vankomisine ve teikoplanine yüksek düzeyde indüklenebilir direnç ile karakterlidir ve Tn1546 transpozonu üzerinde taşınır. VanB tipi dirençte vankomisine direnç görülürken, teicoplanin duyarlıdır. VanC tipi vankomisine düşük düzeyde direnç ve teikoplanine duyarlı olması ile karakterlidir.

Laboratuvarında vankomisin ve teicoplanin direncini disk diffüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile saptamak mümkündür. Duyarlılık testlerinin 24 saat inkübasyon sonrası, arkadan ışık gelecek şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. EUCAST klavuzuna göre vankomisin (5µg disk) inhibisyon zon çapı 12 mm'den küçük ise ya da zon kenarı puslu veya zon içinde koloniler varsa suş dirençlidir. Mikrodilüsyon tetslerinde vankomisin MİK değeri >4 mg/L, teikoplanin MİK değeri >2mg/L ise suş dirençli kabul edilir. Gradient testler referans metodlarla uyumlu sonuçlar verir. Glikopeptid direnç taraması için vankomisin agar tarama plağı (6µg/ml içeren brain heart infüzyon agar) kullanılabilir. 0,5 Mc-Farland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonundan 1-10µl ekim yapılır. 24 saat sonra >1 koloni varlığı direnç göstergesidir. Glikopeptid direncinin genotipik olarak belirlenebilmesi de mümkündür.

***S. aureus*'da Vankomisin Direnci (VRSA, VISA, hVISA):**

Vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatları enterokoklardan VanA genin eksojen olarak alınması ile ortaya çıkmıştır. Şimdiye kadar Avrupa'dan bildirilmiş VRSA suşu yoktur. ABD'de en son 2014 yılında bildirilenle birlikte VRSA izolat sayısı 13'e yükselmiştir. Bu suşlarda vankomisin MİK değeri 8 mg/L'den büyüktür. Vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ve heterojen vankomisin orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) suşlarının ortaya çıkması karmaşık endojen mekanizmalarla gerçekleşir ve tek bir gen sorumlu değildir. VISA/hVISA fenotipinde bakteri hücre duvarı kalınlaşmakta, glikopeptidlerin bağlanacağı hedefler çok miktarda üretilmektedir. hVISA suşlarının klinikteki önemi in vivo VISA suşları haline dönerek tedavi başarısızlığına yol açabilmesinden kaynaklanır. VISA izolatları vankomisine düşük seviyede direnç gösterir (MİK 4-8 mg/L). hVISA izolatları ise vankomisine duyarlıdır (MİK ≤2mg/L), fakat popülasyon içinde 10⁶ hücreden birinin vankomisin MİK'i >2 mg/L'dir. Bu suşların tanımlanması ve saptanma metodları ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Vankomisin için MİK belirlenmesi EUCAST tarafından altın standart olarak kabul edilmiştir, ancak hVISA izolatlarını MİK metodları ile belirlemek mümkün değildir.

Pnömokoklarda Azalmış Penisilin Direnci:

Son dört dekatta *S. pneumoniae*'deki penisilin direnci tüm dünyada hızla bir artış göstermiştir. İlk penisiline hassas olmayan pnömonokok suşu 1967 de Avustralya'da izole edilmiştir, bunu Yeni Gine, Güney Afrika ve İspanya takip etmiştir.

Bu suşların çoğu çok sayıda antibiyotiğe dirençlidir. 1980-1990'larda antibiyotik dirençli pnömokoklar güney, doğu Avrupa ve Kuzey Amerika, Güney Amerik, Afrika ve Asya'da hızla yayılmışlardır.

Pnömokoklardaki penisilin direnci PBPs IA, 2X, ve 2B'deki yapısal değişiklikler ile oluşur. Bu değişiklikler penisilin ve diğer beta-laktamlara karşı affinitenin düşmesine yol açar. Laboratuvarda penisilin direncini belirlemek için disk diffüzyon yönteminde 1µg'lık oksasilin diski kullanılır. Zon çapı ≥ 20 mm olduğunda suş duyarlı olarak kabul edilir. EUCAST'a göre zon çapı < 20 mm olduğunda benzilpenisilin MİK değerinin belirlenmesi gerekir. Diğer beta-laktamlar için oksasilin zon çapı duyarlılığın tahmin edilmesinde kullanılabilir. CLSI'da ise zon çapı ≤ 19 mm olduğunda MİK bakılmadan dirençli olarak yorum yapılamayacağı belirtilmiştir. Bu suşlarda penisilin ve cefotaksim/seftriakson veya meropenem MİK'i belirlenmesi gerekmektedir.

Penisilin klinik sınır değerleri başlangıçta pnömokok menenjitinde tedavi başarısını güvence altına alacak şekilde belirlenmiştir. Daha sonra penisilin MİK değerleri yükselmiş suşlarla oluşan pnömokok pnömonilerinde parenteral penisilin ile tedavinin klinik sonuç açısından diğer antibiotiklerle yapılan tedavilere göre farklılık göstermediği görülmüştür. Bu nedenle menenjit dışı pnömokok enfeksiyonları için MİK klinik sınır değerleri ayrıca belirlenmiştir. EUCAST ve CLSI'da menenjit için benzilpenisilin direnç klinik sınır MİK değeri 0.06 µg/ml iken, menenjit-dışı enfeksiyonlarda sırasıyla ≥ 8 µg/ml, > 2 µg/ml olmak üzere farklılık gösterir.

Gram pozitif bakterilerde görülen dirençler yukarıda bahsedilenlerle sınırlı değildir. Bakteriler karşılaştıkları antibiyotiklere karşı direnç geliştirmek için çok çeşitli olanaklara sahiptir ve tedavide kullanılan hemen her antibiyotiğe karşı direnç saptamak mümkündür. Antibiyotiklerin gerek hastanelerde gerek toplumda yaygın kullanımı antibiyotik direnci gelişimi için sürekli seleksiyon baskısı oluşturmaktadır. Direncin düşük seviyelerdeyken takip edilmesi klinik olarak önemli hale gelmeden önlem alınması açısından önemlidir.

Kaynaklar:

Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to beta-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. Mayo Clin Proc. 2012;87(2):198-208.

Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Microb Pathog. 2016;101:56-67.

Moellering RC, Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1998;26(5):1177-8.

Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006;42 Suppl 1:S25-34.

Xu X, Lin D, Yan G, Ye X, Wu S, Guo Y, et al. vanM, a new glycopeptide resistance gene cluster found in Enterococcus faecium. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(11):4643-7.

Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, Eggers P, McDougal LK, Albrecht VS. Report of the 13th vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from the United States. Journal of clinical microbiology. 2014;52(3):998-1002.

CLSI M100-ED28:2018 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th Edition. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED28:2018&scope=user>

EUCAST. 2018. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Basel Switzerland. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

EUCAST. 2017. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, version 2.0. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Basel Switzerland.

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf

Leclercq R. 2010. Glycopeptides and Staphylococci, s. 275-284. In: P.Courvalin, R. Leclercq, L.B. Rice (eds.) Antibigram. ESKA Publishing, ASM Press, Canada.

Courvalin P. 2010. Glycopeptides and Enterococci. s. 285-294. In: P.Courvalin, R. Leclercq, L.B. Rice (eds.) Antibigram. ESKA Publishing, ASM Press, Canada.

Çoklu Direncin Biyofilm ve Yüksek Riskli Klonlar ile İlişkisi

Özgen ESER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Mikrobiyolojinin babası olarak bilinen Leeuwenhoek, biyofilm varlığından ilk kez 17. yüzyılda bahsetmiş olmasına karşılık, 1978 yılına kadar önemi gerçek anlamda anlaşılammıştır. 1978 yılında Costerton ve arkadaşları biyofilmi mikroorganizmaların canlı ve cansız maddeler üzerine tutunarak bu durumdan ekolojik yarar sağladıkları bir yapı olarak açıklamışlardır (Costerton, 1978: 86–95). Biyofilmin çok ince ekstraselüler polimer fibril yapıda ve bakterinin yüzeye tutunmasında etkili olduğunun bildirilmesiyle biyofilm üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır (Marshal, 1971: 337-48). Bu gelişmeler, araştırmalardaki ilginin hücre duvarı yapılarından uzaklaşarak, planktonik bakterinin çevresi ile biyofilm ve mikrokolonilerin arayüzünü oluşturan ekstraselüler glikokaliks yapıları arasındaki ilişkiye odaklanmasına neden olmuştur. Biyofilm, içindeki bakteri besleyici bir katman içerisinde olup planktonik formundan farklı bir fenotip sergiler (Costerton, 1978, 86-95). Uzun yıllar boyunca endüstriyel bir sorun gözüyle bakılan biyofilm oluşumu, günümüzde yabancı cisim enfeksiyonları başta olmak üzere birçok sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda önemli yer tutmaktadır. Birçok bakteri türünde yaygın olan biyofilm üretimi, patojenlerin antimikrobiyal ilaçlardan ve konağın immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamak suretiyle enfeksiyonların patogeneze katkıda bulunmaktadır (Gaddy, 2009:273-8). Biyofilm ile birlikte bakterilerin birbirleriyle iletişim kurmalarını sağlayan çoğunluğu algılama sistemi “Quorum sensing (QS)” de önem kazanmıştır. Biyofilmler, dokular ve implante cihazlar üzerinde oluşarak kistik fibrozis, otitis media, pnömoni, osteomyelit ve yara enfeksiyonu gibi çeşitli hastalıklara aracılık etmektedir.

Biyofilmler, doğal ve endüstriyel sucul ortamlarda, dokularda ve tıbbi aletlerde ve araçlarda gelişebilmektedir (Costerton, 1994:2137-42). Bakteri hücreleri, biyofilm yapısı içinde ekstraselüler polimer fibril (EPS) içine gömülü olarak bulunur. EPS başlıca bakteri hücresi tarafından salgılanıp, hücreyi antimikrobiyal ilaçlarla tedavi, ultraviyole (UV) ve protozoonlar gibi düşmanca davranış gösteren çevre şartlarından korur (Costerton, 1994: 2137-42; Yang, 2011:74-81). EPS'nin kimyasal içeriği oldukça karmaşık olup bakterinin büyüme fazına ve bulunduğu çevresel koşullara göre farklılık gösterir. Genel olarak, EPS yapısında polisakkaritler, proteinler, lipitler, ekstraselüler DNA (eDNA) ve metal iyonları içerir. EPS matriks yapısının bozulması, biyofilmin uzaklaştırılması ve önlenmesinde etkilidir. Örneğin, eDNA birçok bakteri türünün biyofilm yapısında oldukça yaygındır (Steinberger, 2005:5404-10) ve DNaz tedavisi biyofilm ilişkili enfeksiyonların kontrol altına alınması için önerilmektedir (Izano, 2009: 207-13). Önceleri *Acinetobacter baumannii* biyofilmleri önemsenmezken, *A. baumannii* kaynaklı enfeksiyonların artması üzerine bu konu üzerinde durulmaya başlanmış ve bakterinin biyofilm oluşturma yeteneği ve mekanizmaları açıklık kazanmıştır (Lee 2008:49-54).

A. baumannii epitel hücreleri ve fungal filamentler gibi biyotik yüzeylerde olduğu gibi polistren ve cam gibi abiyotik yüzeylerde de biyofilm oluşturur. Abiyotik yüzeye yapışmayı takiben biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasında, pilus ve Bap yüzey adezyon proteininin üretimi rol oynamaktadır (Gaddy, 2009:273-8).

Çok ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarının biyofilm oluşturma yeteneği ile epitel hücreye yapışabilmesinin doğru orantılı olduğu, *bla*_{PER-1} beta-laktamaz geni taşıyan *A. baumannii* izolatlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelerine yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen izolatlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, önceden aminoglikozid kullanımının kuvvetli biyofilm üreten *A. baumannii* ile enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (Rodríguez-Baño, 2008:276-8).

Atım pompaları antibiyotik direncinde klinik olarak önem taşıyan birçok antibiyotiği hücre içinden dışına atmaları nedeniyle önemli rol oynamaktadır. Ancak, birçok çalışma atım pompalarının aynı zamanda biyofilm yapımında da rol

oynadıklarına işaret etmektedir. Bu çalışmalar, özellikle *A. baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* gibi çok ilaca direnç gösteren türlere ait atım pompalarında gen mutagenesi ile atım pompa inhibitörlerinin biyofilm yapımındaki rolünü ve biyofilmlerdeki atım pompa gen düzeyini ölçmeyi amaçlamaktadır. Çalışmalar, *E. coli*'de AcrAB-TolC, *P. aeruginosa*'da MexAB-OprM, *A. baumannii*'de AdeFGH ve *Salmonella enterica*'da AcrD atım pompalarının biyofilm yapımında önemli rol oynadığını göstermektedir. Biyofilm yapımında atım pompalarının rolünün ortaya çıkarılması ile atım pompalarının fonksiyonlarını inhibe etmek ve biyofilmi parçalamak yoluyla çok ilaca dirençli biyofilm üreten türlerde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır (Alav, 2018: doi: 10.1093/jac/dky042).

Enterobacteriaceae ailesinde çok ilaca direnç, üçten fazla ilaç grubuna dirençli olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Ortak atadan ayrılarak tek bir bakteri hücrelerinden üreme gösteren birbiri ile çok yakın ilişkili olan ve aynı klonal soya ait bakterilere bakteriyel klon denilmektedir (Dijkshoorn, 2000:397-401). Ancak, ortaya çıkan mutasyonlar ve gen düzenlemeleri (ör; delesyon, insersiyon dizileri) nedeniyle aynı klona ait bakteriyel izolatlar tıpatıp aynı olmayabilmekte ve genotipik olarak farklılık gösterebilmektedir (Spratt, 2004:397-40). Bazı belirgin enfeksiyon tiplerinde tanımlanan bakteri izolatları, patojenik bir türün küçük bir klonuna, kümesine veya kökenine ait olarak aşırı şekilde temsil edilebilmektedir (Riley, 2014:380-390). Bir çeşit dizi analizi olarak ortaya çıkan 'multi-locus sequence typing (MLST) Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri içinde birçok klonun ortaya çıkarılmasına katkı vermiştir. Başarılı bir bakteri klonu; gen, integron, transpozon ve plazmit gibi birçok genetik antimikrobiyal direnç komponentinin yayılımında güçlü bir kaynak rolü üstlenmektedir (Woodford, 2011:736-755). Bu yüksek riskli klonlar, vertikal yolla yeni nesle direnci aktarmakta ve etkin çoğalma ve hayatta kalma başarıları ile antibiyotik direncinin artışına yol açmaktadır. Uzun süre hayatta kalabilme başarıları nedeniyle de bu klonlar, antibiyotik direnç determinantlarını horizontal yol ile de aktarabilme yeteneği gösterebilmektedirler.

Uluslararası çok ilaca dirençli yüksek riskli klonlar, küresel bir yayılım göstermekte ve farklı coğrafik bölgelerde uzun süre canlılıklarını sürdürebilmektedir. Bu klonlar, aynı zamanda direnç determinantları ile birlikte virülan genlerinin de aktarımını üstlenmektedir. Enterobacteriaceae ailesi içinde yer alan bu klonlar arasında *E. coli* ST38, ST69, ST131, ST155, ST393, ST405, ST648 ve *Klebsiella pneumoniae* ST14, ST37, ST147 ve ST258 yer almaktadır (Baquero, 2013:15).

Uluslararası çok ilaca dirençli yüksek riskli klonun bazı özellikleri bir arada bulundurması gerekmektedir (Baquero, 2013:15). Bunlar; *i*) küresel yayılım *ii*) antimikrobiyal direnç determinantları ile ilişkili olma *iii*) uzun zaman aralıkları boyunca konakta kolonize olma yeteneğine sahip olma (>6 ay) *iv*) konaklar arasında etkin şekilde bulaş *v*) yüksek patojenite ve uyum *vi*) ciddi ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlara yol açma yeteneğinin olmasıdır.

Yüksek Riskli Klonlar ve Direnç

***E. coli* ST131**

E. coli ST131, 1990'lı yıllarda ve 2000'li yılların başında *E. coli* izolatları arasında oldukça nadir görülürken 2000'li yılların ilk dekadının sonlarına doğru *bla*_{CTX-M-15} yapımı ile birlikte florokinolon dirençli *E. coli* ST131 izolatlarında artış gözlenmeye başlamıştır (Nicolas-Chanoine, 2014:543-574). Bu artışın nedeni tam anlaşılamamıştır. Tüm genom dizilemeleri gibi artan ileri teknolojiler, ST131 içinde *fimH30* kökenini ve H30-R ile H30-Rx alt kökenleri ortaya çıkarmaya katkı vermiştir. Florokinolonların ve sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucu *E. coli*'nin popülasyon yapısında ortaya çıkan bu değişiklik, antimikrobiyal ilaçların kullanımı sonucu yapay olarak ortaya çıkan seçici baskının yol açtığı mikroevolüsyona en mükemmel örneklerdir.

***K. pneumoniae* ST258**

K. pneumoniae'da karbapenem direncinin küresel olarak yayılımı sonrasında *bla*_{KPC} 100'den fazla ST'de gösterilmiştir. Bu pandemi, klonal kompleks 258 (CC258) olarak bilinen KPC üreten *K. pneumoniae* izolatlarının artışı ile ortaya çıkmıştır. CC258 içinde kurucu üye ST292 olmasına rağmen, baskın olan ST258'dir. Bunu ST11, ST340 ve ST512

izlemektedir. *K. pneumoniae* ST258, yüksek riskli klonun prototipi olup, bu klonun epidemiyolojisi, genetik olarak yeniden düzenlenmesi ve evrimi ile ilgili bilgiler arttıkça antimikrobiyal direcin küresel yayılımı daha iyi anlaşılabilmiştir. *bla*_{KPC} ilk önce ST258 dışı bir izolatta tanımlanmıştır. 2005 yılında *bla*_{KPC} üreten *K. pneumoniae* izolatlarında uygulanan MLST yöntemi ile 2005 yılında New York'ta ST258 tanımlanmıştır. 2000'li yılların ilk dekadının sonlarında Amerika Birleşik Devletlerinin ardından İsrail, Yunanistan, Norveç, İsveç, İtalya, Polonya, Kanada, Brezilya ve Güney Kore'den ST258 yüksek riskli klon olarak bildirilmeye başlanmıştır.

K. pneumoniae ST258, çoklu antimikrobiyal direnç determinantlarına sahiptir. Bunlar aminoglikozid direnci (*aac(6')-Ib*, *aadA2*, *aph(3')-Ia*), beta-laktam direnci (*bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-9}, *bla*_{SHV-11}, *bla*_{TEM-1}), florokinolon direnci (*aqxA*, *aqxB*), makrolid-linkozamid-streptogramin B direnci (*mphA*), kloramfenikol direnci (*catA1*), trimetoprim direnci (*dfrA12*) ve sulfonamid direnci (*sul1*) şeklindedir (Villa, 2013: 2482–248 ve Lee, 2014:352862).

K. pneumoniae ST258 klonu içinde en korkulan bulgu, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarında son çare olarak kullanılmakta olan kolistine karşı direncin ortaya çıkışıdır. ST258 klonunda kolistin direnci birçok farklı coğrafik bölgeden halen bildirilmektedir (Jayol, 2014:4762–4766).

***P. aeruginosa* ST235**

P. aeruginosa'da çok ilaca dirençli veya yaygın ilaç dirençli izolatlarla ortaya çıkan kronik seyirli hastane enfeksiyonlarında artış, beraberinde morbidite ve mortalitede de artışa neden olmaktadır. Büyüyen tehdidin sonucu olarak, bu patojende özellikle karbapenemazlar veya genişlemiş spektrumlu beta-laktamazları (GSBL) kodlayan enzimler başta olmak üzere kromozomal mutasyonlar ile aktarılan direnç determinantlarının sıklığında artış ortaya çıkmaktadır. *P. aeruginosa* sınırlı sayıda yayılmış klonları içeren non-klonal epidemik bir popülasyon yapısı göstermektedir. Bu klonlar yüksek hızla rekombine olan birbiri ile ilişkisiz ve nadir görülen genotiplerden seçilmektedir. Bu çok ilaca dirençli/yaygın ilaç dirençli küresel yayılım gösteren klonlar yüksek riskli klonları ortaya çıkararak dünyada tüm hastanelerde yaygın hale gelmektedir. ST235, ST111 ve ST175 bunlar arasında yer alan yaygın bir dağılım gösteren klonlardır. *P. aeruginosa*'da dünyada ortaya çıkan birçok çok ilaca dirençli veya yaygın ilaç dirençli enfeksiyonların etiolojisini bu yüksek riskli birkaç klon oluşturmaktadır. Özellikle ST235 gibi yüksek riskli klonların aktarılabilen direnç ile birlikte hakimiyeti sonucu, bu klonda yer alan izolatlarda 100 farklı horizontal yolla kazanılmış direnç elemanı ve 39 farklı beta-laktamaz varlığı bildirilmiştir. Bu klonun yanı sıra, çok ilaca dirençli uluslararası epidemik suşlar içinde yer alan Liverpool Epidemik Suşu (LES, ST146) da, kistik fibrozis hastalarında bildirilmektedir (Oliver, 2015: 41-59)

Sonuç olarak, antimikrobiyal ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan seçici baskı yüksek riskli klonların intestinal kolonizasyonuna ve ardından bunlara bağlı enfeksiyonlara yol açmaya devam etmektedir. Klinik olarak risk altında bulunan hasta gruplarında, yüksek riskli klonları hızlı/erken tanımaya yönelik tanı testlerinin geliştirilmesi ile başlanacak olan uygun antimikrobiyal tedavi, bu klonların yayılımını durduracaktır.

Anaerop Bakterilerde Direnç Sorunları

Nurver ÜLGER TOPRAK

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

Anaeroplara önemli patojenler olduğu ve insanlarda ciddi enfeksiyonlar yaptığı kabul edilmekle beraber, anaeroplara antibiyotiklere duyarlılıkları klinik laboratuvarlarda nadiren çalışılmaktadır. Bunun birçok nedeni bulunmaktadır; birincisi, pekçok laboratuvar bu yavaş üreyen, oksijene duyarlı anaeroplara üretecek özel atmosfer koşullarını sağlayan düzeneklere sahip değildir. İkincisi, antibiyotik duyarlılık testleri için anaerop bakterileri miks enfeksiyonlardan soyutlayıp saf kültürlerini elde etmek gerekir. Tüm bu çalışmalar zahmetlidir ve zaman alır. Bir diğer neden ise anaerop bakteriler için önerilen agarda dilüsyon duyarlılık testi pek pratik bir yöntem değildir, E-test ise pahalıdır.

Anaerop bakterilerde 1970'lerin başından beri antibiyotiklere artan oranda direnç bildirilmektedir. Direncin *Bacteroides* türleri arasında daha yaygın olduğu tespit edilmiştir. Normalde kolon florasında yer alan bu bakterilerin en sık izole edilen patojenlerden olması konunun önemini daha da arttırmaktadır. Son yıllarda duyarlı oldukları bilinen diğer Gram negatif anaerop bakteriler ve *Clostridium* türlerinde de antibiyotiklere direnç geliştiği gösterilmiştir. Anaerop enfeksiyonlarının etkin tedavisi için anaeroplara antibiyotiklere duyarlılık değerlerinin bilinmesi gereklidir. Bunun için yerel veya ulusal sörveyans duyarlılık çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

Anaeroplara duyarlılık testi steril vücut bölgelerinden izole edilen anaeroplara, beyin apsesi, endokardit, osteomyelit etkenlerine uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* türleri, *Bilophila wadsworthia* ve *Stutterella wodworthensis* gibi virülansı yüksek bakteriler izole edildiğinde veya rutinde kullanılan ampirik tedaviye karşın tedavinin başarısız olduğu durumlarda ya da klasik tedavi dışında farklı bir antimikrobik madde kullanıldığında duyarlılık testlerinin yapılması uygun görülmektedir.

Duyarlılık testlerinde, anaerop bakterilere etkili olabilecek antimikrobiklerin seçilmesi gerekmektedir. Önerilen antimikrobikler içinde penisilin (veya ampisilin), sefoksitin (veya sefotetan), karbepenemler, β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlar, klindamisin, kloramfenikol ve nitroimidazol türevleri yer almaktadır.

Duyarlılık test sonuçlarına göre anaeroplara üzerine en fazla etkili olan antibiyotikler karbepenemler, β -laktamaz inhibitörlü β -laktamlar, kloramfenikol ve nitroimidazol türevleridir. En fazla direnç tetrasiklin ve penisilinlere karşı görülmektedir. *Bacteroides fragilis* grubu bakterilerin hemen hemen tamamı, diğer Gram negatif basillerin ise yaklaşık yarısı penisilinlere direnç geliştirmiştir. Klindamisine direnç tüm anaerop bakterilerde görülmektedir, direnç oranı cinslere göre değişmekle beraber %10 ile %70 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak:

Anaerob enfeksiyonların yaygın olarak görülmesi, mortalite ve morbitide oranlarının yüksek seyretmesi, tedavinin etken bakterinin türüne göre değişiyor olması, son yıllarda artan oranda direnç varlığının bildirilmesi etken mikroorganizmanın tanımlanmasını ve antibiyotik direncinin bilinmesini gerekli kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Finegold SM. Anaerobic bacteria: General concepts, principles and practice of infectious diseases, 4th ed: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Churchill Livinstone, New York, ((1995), p:2156.
2. Nagy E, Boyanova L, Justesen US; on behalf of ESCMID Study Group of Anaerobic Infections How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories? Clin Microbiol Infect. 2018;1-10i
3. Nagy E, Urbán E, Nord CE; ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe: 20 years of experience. Clin Microbiol Infect. 2011;17(3):371-379.
4. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons Learned from the Anaerobe Survey: Historical Perspective and Review of the Most Recent Data (2005–2007) Clin Infect Dis 2010;50 (Suppl 1): S26-33.

***Mycobacterium tuberculosis*'te Direnç Sorunu**

Işın AKYAR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.
Acıbadem Labmed Tıbbi Laboratuvarları, İstanbul

Tüberküloz tüm dünyada ölümlerin 9. nedenidir. HIV/AIDS'in üzerinde seyretmektedir. 2016 yılında, 1,3 milyon HIV negatif kişi TB'dan ölmüştür. (2000 yılında 1.7 iken düşmüştür). 374 000 HIV pozitif kişinin de ölüm nedeni tüberkülozdur. 2016 yılında 10,4 milyon kişi (%90 erişkin, %65 erkek, %10'u HIV pozitif kişiler) tüberkülozla enfekte olmuşlardır. TB – Her yıl 2 milyon (her gün 10,000; her 10 saniyede 1) kişinin ölümüne yol açar. Her sn de ise yeni bir kişi TB ile enfekte olmaktadır. Tedavi olmayan bir hasta her yıl yaklaşık 10-15 kişiyi enfekte eder. Tüberküloz hastalığının yeterli tedavisi kombine ilaç kullanımı gerektirmektedir. Monoterapi erken dönemde (3-6 ayda) klinik yetersizliğe ve hızlı direnç gelişimine yol açar. Relaps oluşturan kökenler ilaca dirençlidir. Mycobacteria, Gram pozitif bakteri olarak sınıflandırılmasına karşın, hücre duvar yapısı Gram negatif bakterilere benzer şekilde oldukça kalın ve çok katmanlı hidrofobisitik karakterdedir. Bu özelliği sebebiyle, Gram negatif bakterilerde olduğu gibi geçirgen olmayan duvar yapısı antibiyotiklerin etkili şekilde geçişini engellemektedir. Direnç gelişimini engellemek için kombinasyon tedavisi uygulanır.

Tüm dünyada, TB hastalığına yakalanan ve ölen kişilerin oranı (olgu ölüm oranı-CFR) 2016 yılında %16 olarak saptanmıştır. 2020'de hedef bu oranın %10'a düşmesidir. Bu oran ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bazı nadir ülkelerde bu oran %5'in altında iken DSÖ Afrika bölgesindeki pek çok ülkede %20'nin üzerindedir. Bu durum nedeniyle kişilerin TB tanısı ve gereken tedaviyi almaları arasında büyük eşitsizlikler oluşmaktadır. 2000 ve 2016 yılları arasında, TB tedavisi ile yaklaşık 44 milyon kişinin TB'den ölümünün önüne geçilmiştir. HIV pozitif kişiler arasında, TB tedavisi antiretroviral tedavi ile birlikte ek olarak 9 milyon kişinin ölümünü önlemiştir.

İlaça dirençli TB sürekli bir tehdit oluşturmaktadır: 490 000 milyon ÇİD TB olgusu 2016 yılında saptanmıştır ve ayrıca 110 000 olgu da izoniyazide duyarlı olmakla birlikte en güçlü 1.kuşak anti-TB ilacı olan rifampisine (RR-TB) dirençlidir. En yüksek ÇİD/RR-TB olguları (toplamın %47'si) Çin, Hindistan ve Rusya Federasyonudur.

Tüm ülkelerde ulusal bildirim ve vital kayıt sistemlerinin TB insidans ve mortalitesinin doğrudan ölçümünü sağlayacak sistemlere gereksinimi bulunmaktadır. 2007 ve 2016 yılları arasında, DSÖ'nün önerdiği tarama ve tanı yöntemlerini kullanan 25 anket sistemi uygulanmıştır.

ÇİD TB'ye sahip olan kişiler etkin olarak 2. kuşak ilaçlarla (amikasin, kanamisin veya kapreomisin) tedavi edilebilmekle birlikte bu ilaçların çok fazla yan etkileri vardır, daha pahalı ve 1. kuşak ilaçlara göre daha az etkilidirler ve 18-24 ay gibi tedavi rejimlerine gereksinim duyarlar. Ek olarak, ÇİD TB'de tedavi oranı %50-60 iken ilaca duyarlı TB olgularında bu oran %95-97'dir.

YİD TB artışı fiilen tedavi edilemez TB epidemisi olasılıklarını düşündürmektedir. Böyle bir epidemide çok fazla ölüm olasılığı, önemli mali ve altyapı gerekliliği ile TB kontrol programlarına gereksinim olacağını düşündürmektedir. YİD TB tedavisi tüberküloz tedavileri içerisinde en pahalı olanıdır. Her olguda yaklaşık 483 000 dolar civarındadır. 2016 yılında ÇİD/RR TB oranlarına baktığımızda tüm dünyada, %4,1 yeni olgu ve %19 daha önce tedavi edilmiş olgu bulunduğu görülmüştür. Tüm TB olguları arasında, izoniyazid direncinin ortalaması %8,5 (yeni olgularda 7,3, daha önce tedavi edilenlerde %14) olarak saptanmıştır. 2016 sonunda, YİD TB olguları DSÖ'nün 123 üye ülkesi tarafından bildirilmiştir.

YİD TB olgularının da yıllar geçtikçe azalma gösterdiği izlenmektedir. Sırasıyla; 2014 yılında %9,7, 2015 yılında %9,5 ve 2016 yılında %6,2 olarak saptanmıştır. Bu azalma, ülke bazında ÇİD/RR TB olgularının 2. kuşak ilaçlara direncinin prevalansının daha iyi izlenmesi, daha fazla miktarda anketlerle takibin sağlanmasına bağlanmaktadır. Yüksek TB ya da ÇİD TB olan 40 ülkenin 22'sinde 2. kuşak anti-TB ilaçlarına karşı sürveyans verileri bulunmaktadır. Herhangi bir florokinolona (ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin) direnç %20 olarak saptanmıştır. 2016 yılında tüm dünyada 6,6 milyon TB hastası ulusal TB programına ve DSÖ'ne bildirilmiştir. Bildirimler her yıl daha çok artmaktadır. Tüm dünyada, çocuklar (15 yaş altında olanlar) 2016 yılında bildirilen yeni ve relaps olgularının %6,9'unu oluşturmaktadır. DSÖ TB ve rifampisin direncinin saptanması için önerdiği hızlı tan ve rifampisin direnç testi "Xpert MTB/RIF® assay"dir. ÇİD/YİD TB'nin sonuçlarının düzeltilmesi için, 89 ülkede bedakilin, 54 ülkede ise Temmuz 2017'den itibaren delamanid kullanımına başlanmıştır.

Tüm dünyada sürveyans ve tedavi için 3 kategori kullanılmaktadır: RR-TB, ÇİD-TB ve YİD-TB. ÇİD- TB hem rifampisine hem de izoniyazide dirençli olguları kapsar. İkinci kuşak ilaçlarla tedavi edilmelidir. RR-TB olguları da ikinci kuşak ilaçlarla tedavi edilmelidir. Xpert MTB/RIF'in kullanımının artması ile aynı zamanda hem TB tanısı hem de rifampisin direnci saptanabilmekte, böylelikle RR-TB olguları kolayca saptanabilmekte ve bildirilebilmektedir. YİD TB direnci ise ÇİD-TB'ye ek olarak en az bir florokinolon ve ikinci kuşak enjektabl bir ajana (amikasin, kapreomisin veya kanamisin) direnç olarak tanımlanır. Tüberküloza son (End TB) stratejisi tüm dünyada ilaç duyarlılık testlerinin yapılmasını, en azından tüm olgularda rifampisin direnci, daha da ötesi 2. kuşak ilaç direnci çalışılmasını öngörmektedir. Sürveyans ve anket verileri RR-TB olgularının %83'ünü ÇİD-TB oluşturmaktadır.

Duyarlılık yöntemlerinin içerisinde hem fenotipik (konvansiyonel) hem de genotipik (moleküler) test yöntemleri bulunmaktadır. İlaç direncinin şu anda en yaygın şekilde kullanılan teknolojik testi Xpert MTB/RIF'dir.

2016 yılında bildiri yapılan 3,4 milyon yeni bakteriyolojik olarak tanısı doğrulanmış ve daha önce tedavi edilmiş TB olgusunun 1,4 milyonu (%41) rifampisin direnci açısından test edilmiştir. %33 oranında yeni TB hastaları ve %60 oranında da daha önce tedavi edilmiş olgularda saptanmıştır.

2016 yılında tüm dünyada 153/119 ÇİD/RR-TB olgusu saptanmış ve bildirilmiştir. ÇİD/RR-TB olgular arasında ikinci kuşak ilaçlara direnç ve YİD-TB saptanarak bildiri yapılmıştır, buna göre 2015 yılında %36 olan florokinolon ve ikinci kuşak ilaç direnci hafif bir artma göstererek %39'a yükselmiştir. 72 ülkeden toplamda 8014 YİD-TB olgusu bildirilmiştir, %75'i DSÖ Avrupa ve Güney-Doğu Asya bölgelerindedir. En fazla olgu bildiri yapan ülkeler Çin (525), Beyaz Rusya (572), Güney Afrika (967), Ukrayna (1195) ve Hindistan (2464)'dir.

ÇİD TB tedavisi için ortalama maliyet 10 000 dolar, ilaca duyarlı kökenlerde yeni kısaltılmış rejimlerde ise bu maliyet 1000 dolar civarındadır. Kültür bazlı fenotipik duyarlılık testleri *M. tuberculosis* için referans yöntemdir, ilaçların kritik düzeyde (yani bir anti-TB ilacın *M. tuberculosis* kökenlerinin %95'inin üremesini engellediği en düşük düzeyinin kullanımlarına dayanır.

2017 yılında DSÖ ikinci kuşak anti-TB ilaçlar için kültür bazlı duyarlılık testlerinin kullanımını sistematik olarak gözden geçirmiştir. Bunun sonucunda elde edilen en önemli çıktılar florokinolonlar için kritik konsantrasyonlarda değişiklikler ve bedakilin ve delamanid için geçici kritik konsantrasyonların belirlenmesi olmuştur. TB tanı testleri, ürünler ve yöntemler 2018 yılında DSÖ tarafından değerlendirilecektir. Yüksek hacimli test çalışma zeminleri, duyarlılık testlerinde moleküler dizi analizinin referans bir standart olarak kullanımı, ve YİD-TB için kullanılacak testlerin performansının incelenmesi için yeterli veri 2018'de sağlanabilecektir.

M. tuberculosis'te direnç daha çok bakteriyel genomu etkileyen mutasyonlara bağlıdır. 2018 yılında, DSÖ genotipik duyarlılık testlerinin halihazırda kullanılan fenotipik referans standartlarla karşılaştırması ve doğruluğunun incelenmesini sağlayıp, öncelikli mutasyonların ilişkili bir listesini oluşturarak test geliştirilmesine yardımcı olmayı planlamaktadır. DSÖ

aynı zamanda genotipik duyarlık testleri ile mutasyon yorum kombinasyonlarının fenotipik duyarlık testlerinin yerini alıp alamayacağını araştıracaktır, en azından rifampisin ve pirazinamid gibi dört esas ilaç için bu yapılacaktır.

DSÖ tarafından YİD-TB için önerilen hızlı moleküler testler yalnızca ikinci kuşak anti TB ilaçlar için geliştirilmiş moleküler line probe assay (LPA) dir.Hastaların doğrulanmış ÇİD veya rifampisin dirençli TB – YİD-TB ayırımını yapabilirler. Bununla birlikte LPA'lar çok gelişmiş laboratuvar alt yapısı gerektirir.

Hain Lifescience ikinci kuşak enjektabl ajanlara ve florokinolonlara yeni florotip yöntemi ile yeni bir real time PCR testi geliştirmektedir. Cepheid LPAlara alternative olarak izoniyazid, enjektabl ajanlar ve florokinolonları saptayabilen bir YİD-TB kartuşu geliştirmeyi planlamaktadır. DSÖ bu testleri yüksek hacimde Merkez laboratuvarlarda çalışmayı planlamaktadır.

Hastalığın hiçbir belirti ve bulgusunu göstermeyen latent TB hastalarında LTBI tanımlanması için bazı testlerin çalışılması ile etkin olarak tedavisi ya da aşılması TB'a son stratejisinin 2030 ve 2035 hedefleri hedeflerini elde etmek için gerekli olacaktır.

Kaynak:

World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (October 2016 revision). (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: WHO; 2016 (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant/tb/treatment/resources/en/>, accessed 15 August 2017).

Antifungal Direnç

Nilgün ÇERİKÇİOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yıllar içinde hastalıkların tanı ve tedavisindeki hızlı ilerleme, bağışıklık sistemi zayıflamış ve kritik düzeyde hasta popülasyonda da artışa yol açmıştır.

Bu da diğer mikrobiyal hastalıklarla birlikte, invazif mantar enfeksiyonlarında artışı getirmiştir. *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* gibi en sık rastlanan patojenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlardan ölüm oranı, tahminen tüm dünyada 1,4 milyon/yıl'dır. *Candida* türleri, kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkeni olarak 4. sırada iken, özellikle hematopoietik kök hücre alıcılarında *Aspergillus* enfeksiyonlarından ölüm oranı %30-50 dir. Ek olarak, immüno-suprese hastalarda son yıllarda *albicans* dışı *Candida* türleri, *Mucorales* (*Zygomycetes*), *Scedosporium*, *Fusarium* türleri ve esmer küf mantarlarına bağlı dissemine veya kronik lokal enfeksiyonların sıklığında artış da dikkat çekicidir (1, 2).

Bu olumsuz duruma karşı tedavide kullanılabilen yalnızca dört majör antifungal ilaç sınıfı vardır, bunlar; poliyenler, pirimidin analogları, ekinokandinler ve triazolollerdir.

Günümüzde, mantarlarda, mevcut antifungallere karşı direnç gelişimi ile yüzyüze gelmiştir. Üstelik bu sorun mantarın türü, ilacın tipi, uygulama yapılan merkezlerin buldukları coğrafik bölgeler gibi farklı koşullara göre şekillenmektedir. Dahası, *Candida glabrata* kökenleri başta olmak üzere çoklu ilaç direnci (MDR) gibi yeni direnç profilleri sergileyen mantarlar, klinik uygulamada sorunların giderek artacağını göstermektedir (1).

ANTİFUNGAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Direncin başlıca iki sınıflaması vardır. Mikrobiyolojik direnç test edilen ilaca karşı kazanılmış ya da mutasyonel mekanizmayla gelişir ve doğrudan etken mikroorganizma ile ilintilidir; i) primer ya da doğal direnç etkenin ilaçla karşılaşmadan önce geliştirmiş olduğu dirençtir, ii) sekonder ya da kazanılmış direnç ilaçla karşılaşma durumundaki yanıt sürecinde ortaya çıkar. Klinik direnç ise tedavi başarısızlığı olarak da tanımlanır (1).

ANTİFUNGAL DİRENCİN MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

A) Azol Direncinin Mekanizmaları

Dışa Atım (Eflüks) Pompalarının Aktivasyonu

Membrandaki taşıyıcıların aşırı ekspresyonunun, çoklu dirence yol açan dışa atım pompaları olarak etkinlik göstermesidir. Bunların iki ana grubu ATP bağlayan kaset (ABC) süperailisi ve flukonazole(FKZ) özgül olan majör kolaylaştırıcı süperailisi (MFS) taşıyıcılarıdır.

Hücre dışına atılması sonucu, ilacın hücre içi konsantrasyonu azaldığından etkisini yitirir (3).

İlacın Hedefinde Değişiklikler, ERG 11 Aşırı Ekspresyonu

Bu durumda FKZ nin hedefi olan ergosterolün sentezinde rol alan 14-alfa demetilaz enzimini kodlayan ERG 11 geni aşırı eksprese edilir ve sonuçta, antifungalin etkisiz kalacağı kadar yüksek düzeyde enzim sentezlenir (3).

Aspergillus türlerinde ise, ERG11 in karşılığı olan CYP51A geninde mutasyonlar sonucu, azollerin hedefi olan 14-alfa demetilaz enziminde aminoasit yer değişimlerine bağlı değişiklikler, ilacın bağlanmasını engeller ve azollere karşı direnç gelişebilir (3).

Ergosterol Biyosentezinde Değişiklikler, ERG 3 Mutasyonları

Azollerle karşılaşma sonucu, ergosterol biyosentezinde 14 α -demetilazdan daha erken bir basamakta rol alan, delta (D)^{5,6} desatürazı kodlayan ERG3 geninde oluşan delesyonlar veya mutasyonlar, hedef enziminin inaktivasyonu ile sonuçlanır. Mantar hücresinde 14 α -metil fekosterol birikerek azol direnci ortaya çıkar (3).

B) Flusitazine Karşı Direnç

Mantar hücresinde sitozin deaminaz, sitozin permeaz gibi enzimlerin inaktivasyonuna yol açan mutasyonlar yoluyla, ilacın alınımı ve metabolize edilerek etken forma çevrilmesi önlenir (3).

C) Ekinokandinlere Karşı Direnç

Mantar hücre duvarındaki beta 1-3 glukani sentezleyen glukani sentaz enzimini kodlayan FKS 1 geninde oluşan mutasyonlar enzimde değişikliklere yol açarak, ilacın bağlanma afinitesinde azalmaya ve sonuçta dirence yol açarlar (3).

D) Poliyenlere Karşı Direnç

Ergosterol biyosentezinde rol alan ERG2 ve ERG3 genlerindeki defektler sonucu, amfoterisin B nin düşük afiniteyle bağlanabildiği episterol ve D^{5,6} desatüraz sentezlenir. Bu da mantar hücresi membranındaki ergosterolde kantitatif ve kalitatif değişikliklere yol açarak, ilacın etkinliğini azaltır (3).

ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTLERİNİN ÖNEMİ

Antimikrobiyal etkinlik düzeyinde "duyarlı" olarak saptanan etken, büyük olasılıkla tedavinin başarılı olması ile bağlantılıdır. Orta duyarlı (intermediate) terimi, etkene bağlı enfeksiyonun tedavi edilebileceğini ancak, ilgili ilacın terapötik etkisinin belirsiz olduğunu, doz ayarlanmasının gerekebileceğini ifade eder. Dirençli (rezistan) terimi ise, uygun antifungal tedavisi verilse bile, etkenin üremeyi sürdüreceğine ya da üremenin inhibe edilemediğine ve enfeksiyonun süreceğine işaret eder. Doza bağlı duyarlı (SDD) kategorisi ise mayalar için kullanılır; duyarlılık testinde elde edilen azol MİK değerine göre ilacın dozunun artırılarak uygulanmasıyla ulaşılan kan düzeyinin tedavide başarı sağlayacağını belirler (2).

Antifungal duyarlılık testleri, sıklıkla *Candida* türleri ve *Cryptococcus neoformans* için uygulanmaktadır. Bu testler sıvı ve katı besiyerlerinde (örneğin agar gradient testi) ve CLSI ve EUCAST antifungal altkomitelerinin önerdiği yöntemler doğrultusunda yapılmaktadır.

Uygulama protokollerindeki küçük farklılıklara karşın, her iki yöntem arasında sonuçların uyumu oldukça yüksektir (Tablo 1).

Tablo 1. CLSI ve EUCAST'a Göre ECOFF ve CPB Değerlerinin *Candida* türlerine Göre Dağılımı (1).

Species	Method	ECOFF ($\mu\text{g/ml}$)			CBP ($\mu\text{g/ml}$)					
		Fluconazole	Anidulafungin	Micafungin	Fluconazole		Anidulafungin		Micafungin	
					S ^b	R ^b	S	R	S	R
<i>C. albicans</i>	CLSI	0.5	≤ 0.12	≤ 0.03	2	4	0.25	0.5	0.25	0.5
	EUCAST	1	0.03	0.015	2	4	0.03	0.03	0.016	0.016
<i>C. glabrata</i>	CLSI	32	≤ 0.25	≤ 0.03	0.002	32	0.12	0.25	0.06	0.12
	EUCAST	32	0.06	0.03	0.002	32	0.06	0.06	0.03	0.03
<i>C. parapsilosis</i>	CLSI	2	≤ 4	≤ 4	2	4	2	4	2	4
	EUCAST	2	4	2	2	4	0.002	4	0.002	2
<i>C. tropicalis</i>	CLSI	2	≤ 0.12	≤ 0.12	2	4	0.25	0.5	0.25	0.5
	EUCAST	2	0.06	0.06	2	4	0.06	0.06	NA ^c	NA
<i>C. krusei</i>	CLSI	64	≤ 0.12	≤ 0.12	- ^d	-	0.25	0.5	0.25	0.5
	EUCAST	128	0.06	0.25	-	-	0.06	0.06	NA	NA

Bu tablo 2013-2015 arası beş çalışmanın sonuçlarına göre düzenlenmiştir.

NA: (Mevcut değil); EUCAST'a göre bu türün, ilgili ilaçla tedavi için iyi bir hedef olduğuna dair kanıt yok.

X: Bu tür, ilgili ilaç için iyi bir hedef olmadığından, duyarlılık testi gerekmemektedir.

S / R: Duyarlılık ve dirençlilik için kategorik ayırım.

ECOFF: Epidemiyolojik eşik (cut-off)

CBP: Klinik sınır değer (Clinical Breakpoint).

Son yıllarda, değişen MİK klinik sınır değerleri (CBP), başlıca beş *Candida* türü için belirlenmiştir (Tablo1). Ek olarak, bir tür ile ilgili olarak flukonazol (FKZ) gibi tek ilaca karşı toplanan duyarlılık sonuçlarının, Gaussian çan -eğrisine göre dağılımı yapıldığında, epidemiyolojik cut-off (eşik) değerlerin belirlendiği yabanıl / yabanıl olmayan (wild-type-WT / non-wildtype-NWT) izolatlar tanımlanabilmiştir.

WT izolatlar ilgili ilaca karşı henüz kazanılmış ya da mutasyonel direnç göstermeyenler, NWT izolatlar ise o ilaca karşı duyarlılığı azalmış veya dirençli olanlardır. ECOFF, bir ilaç için WT popülasyonun %95-99 unun yer aldığı en üst sınırı gösterir. ECOFF, mevcut klinik verilerin CBP belirlenmesini önleyecek kadar yetersiz olduğu durumlarda; yeni gelişen direncin, diğer deyişle kazanılan direnç mekanizmalarına bağlı olarak tedaviye yanıtın zayıf olabileceği ya da olmayacağı NWT izolatların saptanmasına yardımcı bir değerdir (1).

Küfler için duyarlılık testleri de, mayalarınki kadar olmasa da, CLSI tarafından standardize edilmiştir ancak, klinikle korelasyon tam olarak belirlenmemiştir. *Aspergillus fumigatus* için EUCAST yöntemiyle azoller açısından tanımlanan WT popülasyonlar ve ECOFF değerleri, CLSI tarafından da doğrulanmıştır. Ancak, *A. fumigatus* kompleks ile ilgili mikrobiyolojik sınırdeğerler, bu çalışmanın sürdürülmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Amfoterisin B için iki metodoloji ile de ECOFF mevcutsa da, direnç mekanizmaları, yüksek MİK değerleri ve tedaviye klinik yanıt ilişkileri henüz istenilen düzeyde açık değildir. Filamentöz mantarlar için ekinokandinler keskin sonuçlar vermiyorsa da altı adet *Aspergillus* türü için MEK (minimal efektif konsantrasyon) temelinde ECOFF değerleri mevcuttur. Ancak, metodolojideki zorluklar ve testlerin düşük verimliliği rutin uygulamada kısıtlamaya yol açmaktadır (2).

ANTİFUNGALLERE DİRENCİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Antifungallere karşı intrinsek direncin (*C. krusei*- flukonazol, *C. lusitaniae*-amfoterisin B) yanısıra, bu ilaçlarla karşılaşıldıktan sonra kazanılan mekanizmalara bağlı olarak da direnç (*C. albicans* dışı kandidalar-artış eğilimi gösteren azol direnci, *C. glabrata*-ekinokandinler, *Aspergillus fumigatus*-azol) gelişebilmektedir. Ek olarak, *C. auris* gibi, birden fazla antifungal sınıfına dirençli olabilen yeni türler de ortaya çıkmaktadır. Antifungallere direnç henüz bakterilerdeki çok ilaca dirençlilik kadar sık değilse de, invazif mantar enfeksiyonu olan hastaların çoğunda ek olarak immünsupresyon başta olmak üzere birden fazla hastalık ya da bozukluk varlığı, direnç olmasa bile, tedavi etkinliğini sınırlayan bir durumdur. Dahası, ilaç toksisitesi / yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşim de tedavi etkinliğini sınırlayabilir (4).

Günümüzde, yakın akraba olup, kesin filogenetik sınıflaması kolay yapılamayan mantar türleri için "kriptik ya da kompleks türler" tanımı sıklıkla kullanılmaktadır. Bu türlerin ve yeni güncellenen patojenlerin klinik boyuttaki gerçek sıklığı ve önemi de tam bilinmemekle birlikte, bu kategorideki enfeksiyonların tedavisindeki zorluklar nedeniyle, küfler dahil, etkenlerin antibiyogram profillerine başvuru gereksinimi giderek artmaktadır (2).

Candida türlerinde Azollere Karşı Direnç

Candida albicans enfeksiyonlarında değişen düzeylerdeki FKZ direnci, enfeksiyonun tipiyle yakından ilintilidir. Kandidemik hasta izolatlarında azol direnci en düşük düzeyde olup, %0-5 arasındadır. Orofarengeal kandidiyaz etkeni olan izolatlarda ise direnç oranı daha yüksek olup, bu durum önceden FKZ kullanımına dayanmaktadır. *Albicans* dışı türlerde FKZ direnci daha fazladır. Görece olarak ucuzluğu nedeniyle ve iyi tolere edilebildiği için FKZ en fazla reçete edilen antifungaldir. Dahası, FKZ ye karşı duyarlılıkta azalmaya yol açan ERG11 mutasyonları gibi mekanizmalar, hedef enzimin veya dışı atım pompalarının sentezinde artışa ve dolayısıyla, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukonazole karşı da direnci tetikleyebilir. Toplamda *Candida* izolatlarının %90 ı FKZ ye duyarlıdır fakat doğal dirençli *C. krusei*'nin yanısıra *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. sake*, *C. pelliculosa*, kökenlerinde zaman içinde FKZ direncinde artış görülmüştür. 2014'de İspanya'da yapılan bir çalışmada 773 *Candida* kandida enfeksiyonu epizodundan izole edilen *Candida* izolatlarının %21'i FKZ'e duyarlı değildir; bu çalışmada hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen *C. tropicalis*'de *in vitro* FKZ direnç oranı %22 olarak bulunmuştur (2,5).

Candida glabrata için FKZ direnç oranı bazı kurumlarda %12-18 kadar yüksek olarak bildirilmiştir. Bu tür, primer direncin yanı sıra, özellikle tedavi sürecinde gelişen yüksek düzeyde sekonder FKZ direnci ve diğer azollere direnç nedeniyle, klinikte özellikle profilaksiye dirençli kökenlere bağlı enfeksiyonlar açısından tehlikeli bir mantardır (4). *Candida parapsilosis* için A.B.D.'de FKZ direnç oranı %0-7.5 tir. Dirençli izolatların hastane sağlık personeli aracılığı ile yayılması, bu oranı daha da yükseltebilmekte ve dahası vorikonazole (VOR) çapraz direnç de giderek artmaktadır (6,7).

Ekinokandinlere Karşı Direnç

Candida izolatları arasında, bu grup antifungallerle karşılaşmaya bağlı olarak mutasyonel direnç gelişebilmektedir. Bu grup ilaçlara karşı direnç özellikle *C. glabrata* kökenlerinde bildirilmekte olup, bazı bildirilerde önceden ekinokandin ile karşılaşmaya bağlı olarak klinik başarısızlık %90 oranında iken, *in vitro* duyarlı kökenlere bağlı enfeksiyonlarda bile klinik başarının yalnızca %50 oranında kaldığı da bildirilmiştir (4).

Candida türlerinde Çoklu Direnç

Farklı sınıflardaki antifungallere karşı direnç özellikle *albicans* dışı türlerde görülmektedir. SENTRY çalışmasının bir yayınında, FCZ dirençli kandida enfeksiyonlarının %11 inde aynı zamanda bir ekinokandine karşı da direnç bildirilmiştir. A.B.D.den bir 2015 yılı çok merkezli çalışma bildirisinde, 1300 *C. glabrata* izolatının 1/3 inin bir ekinokandine karşı "duyarlı değil" olduğu ve bunların aynı zamanda FKZ' e dirençli oldukları gösterilmiştir. *Candida auris* türü de, ilk kez 2009 da tanımlanmış olup, çok ilaca dirençli olarak ülkeler arasında hızla yayılmıştır. Çoklu risk faktörlerine sahip 54 hastayı kapsayan çalışmada, hastaların %61 inde invazif kandidiyaz veya kandidemi gelişmiş ve bunların %59 u ölmüştür. Etken *C. auris* izolatlarının %90 ı FKZ dirençli olup, VOR için yüksek MİK değerleri saptandığı bildirilmiştir. Son zamanlarda bu tür için, ekinokandinlere karşı da yüksek MİK değerleri alınmaktadır (2).

Candida albicans'ta ve *C. dubliniensis*'de, ERG3 de "fonksiyon kaybı" mutasyonları, azollere ve amfoterisin B'ye karşı simultane dirence yol açabilmektedir (1).

CANDİDA türlerinde BİYOFİLME BAĞLI ANTİFUNGAL DİRENCİ

Biyofilmler, sıra dışı organizasyonlar olup, kendiliğinden salgılanan ekstrasellüler matriks (ECM) içine gömülü olarak bulunan

Candida hücrelerinin yapılandığı, koordine, fonksiyonel topluluklardır. Her yıl kandidiyazdan ölen erişkinlerin %50 sinde ve çocukların %30'unda, ölüm nedeni çoğunlukla biyofilm ile ilişkilidir. Kandidalar özellikle CVC, yapay kalp kapakçıkları, protezler gibi biyomedikal materyallere kolonize olurlar. *Candida albicans* biyofilminde altta maya ve üstte hiflerden oluşan dimorfik bir yapılanma vardır. *Candida parapsilosis* biyofilmi ise, daha incedir. *Candida glabrata* biyofilminde de blastosporlardan oluşan kalın bir katman vardır. Biyofilmlerin dip kısımlarında bulunan perzister hücreler, direncin ve enfeksiyonun sürmesinde çok önemlidir.

Bu yapılanma içinde özellikle matriksde antifungal hedeflerin ve dışa atım pompa genlerinin aşırı ekspresyonu ve de biyofilm hücrelerinde sterol miktarındaki artış tüm biyofilmlerde gösterilmiş direnç mekanizmalarıdır (8).

KÜFLERDE ANTİFUNGALLERE DİRENÇ

Aspergillus türlerinde Direnç

Özellikle uzun süreli azol tedavisiyle birlikte, *A. fumigatus*'da itrakonazol (ITR), VOR, posakonazol (POS), isavukonazol (ISA)'ya karşı direnç gelişebilmektedir. Bu türdeki 14 alfa demetilazı kodlayan CYP51 A genindeki nokta mutasyonların bazıları POS ve ITR'ye, bazıları VOR ve ISA'ya ve bazıları da pan-azol direncine yol açabilmektedir. Fungisitlerle karşılaşan çevre izolatlarında, nokta mutasyonlara ek olarak CYP51 A geninin promotör bölgesinde "tandem repeat"ler (taban çifti tekrarları) (TR) bulunmuştur. Bunlardan TR34L98H pan-azol direncine yol açarken; TR46Y121F/T28A ise VOR ve POS için yüksek düzeyde dirence yol açmaktadır.

Aspergillus fumigatus'un, *Aspergillus* seksiyon *Fumigati* de yeralan "kriptik akrabaları" (*A. lentulus*, *A. felis*, *A. parafelis*, *A. pseudoviridulans*, *A. udagawe*) azollere ve diğer antifungallere karşı azalmış duyarlılık gösterebilmektedir. Amfoterisin B deoksikolat ve hatta bu ilacın lipid formları bile uzun süreli kullanımda toksik etki çıkarabilmektedir. Ekinokandinler de direnç tehlikesi nedeniyle monoterapi olarak önerilememektedir (4).

Aspergillus terreus, özellikle mortalitesi yüksek diseminasyon enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bu tür, amfoterisin B'ye intrensek dirençli olmanın yanı sıra, azollere de azalmış ya da değişen düzeylerde duyarlılık gösterebilmektedir (4).

DİĞER KÜFLERDE AZALMIŞ DUYARLILIK YA DA İNTRENSEK DİRENÇ

Özellikle immünokompromize hasta grubunda diseminasyon enfeksiyonlarına yol açabilen *Scedosporium* türlerinde değişken antifungal duyarlılık söz konusu iken, *Lomentospora prolificans* (önceden *Scedosporium*) mevcut tüm antifungallere karşı dirençlidir. Çeşitli *Fusarium* türlerinde çeşitli antifungallere karşı duyarlılıkta azalma saptanabilirken, *Fusarium solani* türünde ise pan-fungal direnç görülebilmektedir (4).

SONUÇ

Henüz bakterilerdeki kadar yüksek oranda olmamakla birlikte, maya ve küflerde son yıllarda şekillenmekte olan antifungal direnç, ancak mevcut az sayıda ilacın dikkatli ve antifungal duyarlılık profillerine paralel olarak uygulanmaları ile kontrol altına alınabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sanglard D. Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens. *Front Med*. doi.10.3380./med.2016.00011.
2. Fuoli-Alcazar L, Mellado E. Current status of antifungal resistance and its impact on clinical practice. *BJH*. 2014, 166, 471-484.
3. Scorzoni L, Paula e Silva AC, Marcos CM, et al. Antifungal therapy: New advances in the understanding and treatment of mycosis. *Front Microbiol*. doi. 10.3389/fmicb.2017.00036.
4. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infection and Drug Resistance*. 2017, 10: 249-259.
5. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida species*. *Front Microbiol*. doi. 10.3389/fmicb.2016.02173.
6. Grossman NT, Pham CD, Cleveland AA, Lockhart SR. Molecular mechanisms of fluconazole resistance in *Candida parapsilosis* isolates from a U.S. surveillance system. *AAC*. 2015, 59: 1030-1037.
7. Govender NP, Patel J, Magobo RE, et al. Emergence of azole resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory- based sentinal surveillance in South Africa. *J Antimicrobic Chemother*. 2016, 71: 1994-2004.
8. Silva S, Rodrigues CF, Araujo D, Rodrigues ME, Henriques M. *Candida species* biofilms' antifungal resistance. *J Fungi*. 2017, 3: 8-17.

Antiparaziter Direnç

Hatice ERTABAKLAR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın

Parazit hastalıkları öncelikle tropikal ülkeler olmak üzere tüm dünyada geniş kitleler üzerinde sağlık, sosyal ve ekonomik etkileri ile oldukça önemli bir yere sahiptir. Protozoa ve helmintlerin sebep olduğu hastalıklar (sıtma, schistosomiasis) yılda yaklaşık 1,1 milyon insanın ölümüne yol açmaktadır. Bu hastalıkların yaygın etkisi lisanslı aşısının olmaması, önleme ve tedavide etkin ilaçlarının yetersizliğinden dolayı artmaktadır. İlaça ulaşılabilen bölgelerde de ilaç direnci nedeniyle ilaçların kullanımı tehdit altındadır. Paraziter hastalıklar ve özellikle ülkemiz için önemli olanlardaki direnç durumu son yıllarda yapılan çalışmalar eşliğinde incelenerek aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Sıtma beş farklı *Plasmodium* türü (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) tarafından oluşturulan ve insanı enfekte eden en önemli protozoon enfeksiyonudur. Dünya üzerinde 1,2 milyar insan enfeksiyon riski altında bulunmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2013 yılındaki raporuna göre 198 milyon kişi enfekte olmuş ve 584.000 ölüm bildirilmiştir. Etki şekline göre antimalaryal ilaçlar temel olarak üç gruba ayrılmaktadır: kinolon, antifolat ve artemisin türevleri. 1940'lı yıllar klorokin tedavisi, 1980'li yıllar klorokin direncinin Afrika'da yaygınlaşması sonrası sıtmayla ilişkili ölümler 2-3 kat artış göstermiştir. 1980'li yıllarda klorokin tedavisinin yerini sülfadoksin/primetamin (SP) ilk tedavi seçeneği olarak almıştır. 2000'li yıllara yaklaşırken parazit SP direnci geliştirmiştir. İlaç etkinliğini artırmak ve ilaç direncinin gelişimini yavaşlatmak amacıyla kombine tedavi rejimleri uygulanmaya başlanmıştır. Artemisin temelli kombinasyon tedavileri (ACT) günümüze kadar en yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Son zamanlarda Güneydoğu Asya'da bildirilen artemisine direnç sıtma tedavisi ve kontrolü için küresel bir risk durumu oluşturmaktadır. Antimalarial ilaç direnci *P. falciparum*, *P. vivax* ve *P. malariae*'de global olarak bildirilmektedir.

Toxoplasma gondii intrasellüler bir parazit olup insanları ve çok çeşitli vertebralı canlıları enfekte ederek toksoplazmosise yol açmaktadır. Enfeksiyon genellikle asemptomatik iyi huylu iken immunsuprese kişilerde ve hamilelikte konjenital olarak enfekte olan bebeklerde hayatı tehdit eden ölümcül tablolara yol açabilmektedir. *Toxoplasma gondii*'de üç ana klon (Tip I (RH vs) virulansı yüksek), Tip II (ME-49 ve PRU vb avirulan), ve Tip III (NEDvb avirulan) bulunmaktadır. Toksoplazmozun tedavisinde genellikle parazit dihidropteroat sentazın (DHPS) ve dihidrofolat redüktazı (DHFR) ardışık inhibisyonu ile *T. gondii*'nin replikasyonunu engellemede sinerjistik etkiye sahip sulfonamid ve pirimetamin kullanılmaktadır. Bununla birlikte toksoplazmik ensefalit, korioretinit ve konjenital enfeksiyonda tedavide çok sayıda başarısızlık bildirilmiştir. Bu başarısızlıkların bir kısmı ilaç intoleransı, malabsorbsiyon gibi konağa ait faktörlere ve/veya ilaç direncine bağlı olabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada 17 adet farklı suş üzerinde yaygın kullanılan anti-toksoplazmik ajanlar olan sulfadiazin, pirimetamin ve atovakuon in vitro olarak denenmiş ve bazı farklılıklar saptanmasına karşın direnç bulgularına primetamin ve atovakuonda rastlanmazken üç izolatta sulfadiazine karşı direnç saptandığı bildirilmiştir. Yine 2017 yılında yapılan bir çalışmada *T. gondii*'de daha önce tanımlanmamış mitokondrial bir protein (TgPRELID) saptanmış ve bu proteinin çoklu ilaç direnci ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Fakat nasıl bu direnci sağladıkları araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Antartika dışında tüm dünyada yayılım gösteren leishmaniasis, vektör aracılığıyla bulaştırılan zoonotik/antroponotik karakterli bir enfeksiyon hastalığıdır. Göreceli olarak daha az öneme sahip öldürücü olmayan ve kendiliğinden iyileşebilen deri enfeksiyonlarından (kutanöz (KL)/mukokutanöz leishmaniasis (MKL), iç organları tutan ve epidemilerle binlerce kişinin ölümüne neden olabilen sistemik enfeksiyonlar (visseral leishmaniasis = Kala-azar, VL) gibi

farklı hastalıklara neden olmaktadır. Toplam 98 ülke ve bölgede yaklaşık 12 milyon insan leishmaniasise yakalanmış durumda, 350 milyon kişi ise risk altındadır. Ülkemizde ortalama yılda 2000 civarında olgu bildirilmektedir. Leishmaniasis tedavisinde ilk seçenek olarak 50 yıldan fazla bir süredir beş değerlikli antimon (Sb^v) bileşikleri olan Sodium Stiboglukonat (Pentostam[®]) ve Meglumin Antimonat (Glucantime[®]) kullanılmaktadır. Son yıllarda Güney Amerika, Avrupa, Orta Doğu ve özellikle Hindistan'da direnç görülmeye başlanmıştır. Alternatif olarak kullanılabilir az sayıda ilaç bulunmaktadır; bunlar arasında Amfoterisin B, Pentamidin ve oral kullanılan Miltefosin yer almaktadır. Miltefosin'in parazitlerin üzerindeki etkinliğinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ortadoğu'da KL tedavisinde kullanılan meglumin antimonat karşı dirençli olgular bildirilmeye başlamıştır. Ülkemizde de antimon bileşiklerine yanıt alınamayan KL olgularının varlığı bilinmektedir. Urfa, Hatay, Diyarbakır ve Aydın'da dirençli olgular saptandığı bildirilmiştir. *Leishmania*'da antimon direnç mekanizmaları genellikle deneysel olarak çalışılmaktadır. İntrasellüler bir parazit olması nedeniyle antimoniallerin etkisi; konak hücre içine ilacın alınması, ilacın hücre kompartmanlarında yer alan parazite ulaşması gibi pek çok faktöre bağlı olduğundan anlaşılmasını zorlaştırmaktadır.

Giardia intestinalis (*G. intestinalis*, *G. lamblia*) fekal-oral yolla bulaşan gastrointestinal sistemde parazitlenen mikroaerofilik protozoon olup, 200-300 milyon insidansı ve bir milyar prevalansı ile önemli bir steatore nedenidir. *Giardia* enfeksiyonlarının %15'i 0-24 aylık bebeklerde görülmekte ve gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı ölümlerin ikinci nedeni olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde de en sık saptanan barsak parazitlerinden biridir. Parazitin genotipine ve tedaviye direncine bağlı olarak akut veya kronik hastalık gelişebilmekte ve mide bulantısı, diyare, kusma, şişkinlik, dehidrasyon, malabsorpsiyon, gelişme geriliği vb semptomlara yol açabilmektedir. Tedavide metronidazol; (etkinlik %73–100), nitazoksanid ve furazolidon) ve benzimidazol (Albendazole%79–100 ve mebendazol) kullanılmaktadır. *Giardia*'nın ferredoxin oksidoreduktaz gen mutasyonları metronidazole dirençte rol oynar. *Entamoeba histolytica*'nın etken olduğu amebiasis yılda 500 milyon insanı etkilemektedir. Parazit fekal oral yolla bulaşarak barsak ve barsak dışı olarak karaciğer başta olmak üzere dokulara da yayılmaktadır. Barsak amebiosis ve amebik karaciğer absesinin tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında metronidazol (MTZ) en yaygın ve çoğu zaman ilk tercih edilen ajandır. Patojenlerin MTZ'e karşı direnç gelişiminde organizmalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte değiştirilmiş redüksiyon verimliliği, ilaç inaktivasyonu, azalmış ilaç alımı ve artan DNA hasar onarımına bağlı olduğunu desteklemektedir. Klinik olarak MTZ dirençli olgular saptanmasına karşın in vitro olarak dirençli *E. histolytica* izolatu elde edilememiştir.

Trichomonas vaginalis'in nedeni olduğu trichomoniasis dünyada en sık görülen non viral cinsel yolla bulaşan enfeksiyon olup yılda 276 milyon yeni olgu görüldüğü ifade edilmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda ise farklı olgu gruplarında *T. vaginalis* sıklığı %0,3 ile %9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Trichomoniasis tedavisinde ilk seçenek 5-nitroimidazol bileşikleri olup metronidazol ve tinidazolun bunlardan en sık önerilen ve kullanılan ilaçlar olduğu bilinmektedir. Metronidazole dirençli olgularda tinidazol, ornidazol, furozalidon ve topikal paramomisin de kullanılmaktadır. Yeni yapılan (2017) *in vitro* çalışmada metronidazole dirençli *T. vaginalis*'de nitazoksanidin etkili olduğu saptanmıştır. Klinik metronidazol direnci 1962 yılından beri değişik ülkelere gidildikçe artan oranlarda bildirilmeye devam etmektedir. Aydın'da yaptığımız çalışmada *T. vaginalis* izolatlarında %7,5 oranında in vitro metronidazol direnci saptanmıştır. Beş-nitroimidazol direncinin azalmış PFOR aktivitesi, hidrojenozomun değişen yapısı, ferrodoksinde beklenmedik redoks potansiyeli veya intraselüler ferrodoksin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. En son yapılan çalışmalarda metronidazol direncinin genetik belirteçleri araştırılmaktadır. Araştırmacılar klinik olarak dirençli ve laboratuvar dirençli *T. vaginalis* izolatlarında yaptıkları single nucleotide polymorphisms (SNPs) genom incelemesinde direnç ile ilgili 72SNPs'in metronidazol direnci ile ilgili olduğunu bildirmişler. Bu saptanan SNPs'lerin bir kısmı direnç ile ilgili (ör: pfor) ve ilaç aktivasyonu ile ilgili olabilecek genlerde olduğu saptanmıştır (2017).

Nematod Enfeksiyonları: Toprak yolu ile bulaşan helmint enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde oldukça sık ve sadece *Ascaris lumbricoides* (*A. lumbricoides*) 800 milyon insanı enfekte etmektedir. Bu enfeksiyonların yaygın görüldüğü ülkelerde özellikle okul çocukları yılda iki kez önleyici olarak albendazol veya mebendazol almaktadır. Parazit hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan benzimidazol(BZ) türevleri (albendazol, fenbendazol, oxfendazol, mebendazol, triklabendazol) tubulinin mikrotübüllere polimerizasyonuna engel olarak etkinlik gösterir. Bunlardan en

yaygın olarak kullanılan albendazol yaklaşık 20 yıldır kullanılmakta ve ilaca karşı direnç geliştiği bildirilmiştir. Strongyloid türlerde direnç saptamak için son yıllarda moleküler testler uygulanmaktadır. Strongyloid ve ascarid genomundaki çok sayıda farklı β -tubulin paralogları karmaşaya sebep olmaktadır. İso tip 1 de çoğunlukla BZ direnci saptanırken İso tip 2 de nadiren direnç saptandığı bildirilmektedir (2016).

Ektoparazitler: *Pediculus humanus var. capitis* (baş biti), *P. humanus var. corporis* (vücut biti) ve *Phthirus pubis* (pubis biti) insanlarda parazitlenen bit türleri olup sürekli ve mecburi ektoparazit olarak kan emmekte, pedikülozise sebep olmaktadır. Pedikülozis tedavisinde en etkili yöntem, insektisitlerin topikal olarak uygulanmasıdır. Günümüzde bitlerin tedavisi için doğal piretrin esterleri (pyrethrum), sentetik "piretroid" (permetrin, fenotrin), organoklorin (lindane), organofosfor (malathion) ve karbamat (karbaryl) gibi pedikülozite kullanılmaktadır. Piretrinler/piretroidler ve DDT, voltaja duyarlı sodyum kanalı (VSSC) sinir sisteminde ortak bir hedef alanı paylaşırlar ve sodyum akımını arttırarak agonistik nöro-eksitanlar olarak hareket eder ve sinir depolarizasyonu ve hipereksitasyon ile nöromüsküler felç ve ölümlere yol açmaktadır. İsektisitlerin yaygın kullanılması ve uygun alternatiflerin olmayışı (yakın zamana kadar) direnç mekanizmasının gelişmesine neden olmaktadır. Bitlerin piretrinler veya piretroidlere karşı direnç mekanizmalarından biri, kalıtsal bir özellik olan knockdown direncinin (kdr) hedef bölge duyarsızlığıdır. Yapılan çalışmalarda VSSC α -altbirim geni içindeki nokta mutasyonlarının, sinir duyarsızlığından işlevsel olarak sorumlu olduğu ve kdr, kdr-like (kdr tipi) ve super-kd (süper kdr) özelliklerine neden olan üç nokta mutasyonun (M815I, transmembran segmentte bulunan T917I ve L920F) meydana geldiğini saptanmıştır. Bu üç mutasyon, permetrine dirençli baş biti popülasyonlarında haplotip olarak bulunmaktadır. Amerikada yapılan bir çalışmada ülkenin değişik bölgelerinden yakalanan *P.h. capitis*'lerde direnç ile ilgili üç kdr tipi mutasyon içeren bölge olan 908 bp VSSC α -subünit gen bölgesi incelenmiş ve eski yıllar ile karşılaştırdıklarında dirençli ektoparazitlerin arttığını bildirmişlerdir (2016).

Scabies veya diğer adıyla uyuz, insanlarda *Sarcoptes scabiei var. hominis*'in neden olduğu deri enfestasyonudur. Uyuz özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen en yaygın cilt hastalıklarından biri olup, dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Örneğin Permethrin (%5 krem), birçok ülkedeki klasik uyuz tedavisinde ilk basamak olarak kullanılmaktadır ve Fransa'da permethrin yerine esdepalletrin bulunmaktadır. Diğer akarisitler, benzil benzoat %10-25, krotamiton veya oral ivermektindir. Piretroid bileşiklerinin son 30 yıldaki yoğun kullanımı, birçok eklem bacaklıda direnç mekanizmasının gelişmesine yol açmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP'ler) kaynaklanan hedef alan duyarsızlığı, bazı eklem bacaklılarda pyrethroidlere dirençte önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan in vitro çalışmalar, *S. scabiei*'nin permethrin'e duyarlılığının tekrarlanan uygulama ile kademeli olarak azaldığını göstermiştir. İn vivo ve in vitro permethrin direncine bağlantılı olarak Vssc geninde 733. kodonda bir SNP tespit edilmiştir.

Hayvan Besiciliğinde Antibiyotik Kullanımı

Murat ARSLAN

İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Antibiyotikler hasta hayvanların tedavisinde kullanılarak, enfeksiyöz hastalıklarla mücadele ve bulaşıcı hastalıklarda bakteriyel etkenin yayılmasını önlenmiş olur. Bu sayede zoonotik hastalıkların insanlara bulaşma tehlikesinin en aza indirilmesinde antibiyotikler önemli rol oynamaktadırlar. Antibiyotikler ülkemizde 2006 yılına kadar ilgili birimler tarafından izinli olarak gelişmeyi arttırıcı olarak kullanılmaktaydı. Bu tarihten sonra hayvan sağlığı, refahı ve gıda güvenliğini sağlamak amacıyla, sadece veteriner hekim reçetesi ile ve sadece tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Çiflik hayvanlarında kullanılan antibiyotiklerin denetlenmesi Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı sorumluluğundadır. Bu alanı düzenleyen başlıca mevzuat Avrupa Birliği ile uyum çerçevesinde çıkarılan 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda Ve Yem Kanunu ve bu kanuna bağlı çıkarılan ikincil mevzuatlardır. Ülkemizde son yıllarda artan antibiyotik kullanımının kontrol altına alınması için Ulusal Kalıntı İzleme Planı uygulanmaktadır. Ancak bildilendirme konusundaki yetersizlikler nedeniyle bu konuda ki ilerleme hala tartışmalıdır. Günümüzde artık dünyada gizli bir salgın olarak yayılan antimikrobiyal direncin küresel bir halk sağlığı sorunu olduğu Tıp ve Veteriner otoriteleri tarafından kabul edilmektedir. Uluslararası insan, hayvan sağlığı ve gıda-tarım kuruluşları, üniversiteler ve toplum yararına çalışan organizasyonlar, sorunun büyümesini önlemenlenmesi için ciddi çalışmalar yapmaktadırlar.

Antibiyotikler insan ve hayvans sağlığını korumak için önemli bir araçtır. Ancak antimikrobiyal direnç sorunu neeniyle kullanımı her geçen gün yeni sorunlar gündeme getirmektedir. Tek bir hayvandan elde edilen ürünler çok sayıda insan tarafından tüketilmesi etkisini yaygınlaştırmaktadır. Bu nedenle hayvan sağlığında kullanılan antibiyotiklerin daima veteriner hekim kontrolünde kullanılması, ilgili birimler tarafından denetimlerin yapılması, konunun halk sağlığı boyutuyla tek sağlık prensibiyle ele alınması gerekmektedir.

İnsan Sağlığı için Kritik Önemi Olan Antimikrobiyaller ve Tıp Dışı Kullanımı

Serap SÜZÜK YILDIZ

S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler D.B. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Ankara

Bilindiği gibi artık antimikrobiyal direnç (AMD) tüm dünyanın gündemindeki en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün hazırladığı rapor ile dirence yönelik geliştirilecek çözümün tek sağlık ekseninde gerçekleştirilmesine karar verilmiştir. Tek sağlık yaklaşımında dirence yönelik mücadelenin dirence neden olan faktörlerin tümünün birlikte ele alınması ile gerçekleşmesi hedeflenmektedir. İnsan sağlığını tehdit eden direnç sorunu sadece klinik amaçlı kullanılan antibiyotiklerden kaynaklanmaktadır. Gıda, tarım, hayvancılık ve endüstri sektörlerinde kullanılan antibiyotikler ile neden oldukları atıklar direncin gelişmesinde ve yayılmasındaki önemli faktörlerdendir.

İnsan sağlığı için kritik önemi olan antibiyotikler, DSÖ tarafından 2005 yılından beri gruplandırılmakta ve direnç veya diğer kullanım alanlarına göre listeler güncellenmektedir. Liste en son 2017 Nisan ayında güncellenmiştir. DSÖ sınıflandırmasına göre antibiyotikler; kritik önemi olan, çok önemli ve önemli sınıfında yer almaktadır. Bu antibiyotikler içinde üçüncü, dördüncü ve beşinci sınıf sefalosporinler, glikopeptidler, makrolidler, ketolidler, polimiksiner ve kinolonlar kritik önemi olan antibiyotikler içinde en yüksek önceliği olan antibiyotikler sınıfına girmektedir. Bu antibiyotikler, insan sağlığını ciddi tehdit eden toplum ya da sağlık hizmetleri ile ilişkili bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler ayrıca insan dışı kaynaklardan insanlara bulaşabilen ya da direnç geni kazanabilen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun dışında kritik önemi olan ve yüksek önceliği olan antibiyotikler aminoglikozitler, karbapenemler, glisilsiklinler, lipoproteinler, monobaktamlar, oksazolidonlar, antipseudomonal penisilinler, fosfonik asit türevleri ile tüberküloz ve tüberküloz dışı mikobakterilerin tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir. Kritik önemi olan antibiyotikler hem insan sağlığında hem de hayvan sağlığında kullanılabilir. Bu nedenle DSÖ özellikle bu antibiyotiklerin insan dışı kullanımını önermemektedir.

Kritik önemi olan antibiyotiklerin, antimikrobiyal duyarlılık sürveyans programları geliştirilmeli ve direnç paterni her bir antibiyotiğe göre izlenmelidir. Bu antibiyotikler, belirtildiği gibi hayvancılık sektöründe de sıklıkla kullanılmaktadır ve bu nedenle listenin ilk hazırlandığı yıllardan itibaren hayvancılık sektöründe kullanımları ile ilgili düzenlemeler yapılmaktadır. Tek sağlık yaklaşımı da aslında daha çok bu durumdan dolayı ön plana çıkmaktadır.

Tarımda antibiyotik tüketimine yönelik iyi bir sürveyans sistemi olmamasına rağmen küresel yıllık antibiyotik tüketiminin 63.000-240.000 ton kadar olduğu tahmin edilmektedir. Tarımda küresel antibiyotik tüketiminin 2010 yılından 2030 yılına %67 oranında artacağı, hatta büyük tarım ülkelerinden Brezilya, Rusya, Hindistan, Çin ve Güney Afrika'da bu oranın %99'a ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Tıbbi önemi olan antibiyotiklerin tıp dışı kullanımları sıklıkla hayvancılık sektöründedir. Hayvancılıkta antibiyotik hasta hayvanlardan ziyade sağlıklı hayvanlarda kullanılmaktadır. Hayvancılıkta kullanılan antibiyotikler genellikle büyüme faktörü olarak ve profilaktik olarak kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin tıp dışında kullandığı bir diğer alan tarım olmakla birlikte tarımda kullanım daha çok antifungallerin ve antiparaziterlerin kullanımı şeklinde olmaktadır.

Antibiyotik direnci ile kullanımı arasında ilişkiden dolayı antibiyotiğin tıp dışı kullanımı da direnç gelişmesi açısından risk taşımaktadır. Tarımda antibiyotik tüketimi ile oluşan dirençli kökenler insanlara üç yolla bulaşabilirler; birincisi doğrudan temas yolu ile ikincisi besin zinciri aracılığı ile üçüncüsü ise hayvanların dışkıları aracılığıyla. Bunlar içinde en riskli geçiş üçüncü yöntemdir. Dışkı yolu ile bulaşmanın iki önemli sonucu vardır: dışkı ile hem dirençli bakteriler hem de tam olarak metabolize olmayan antibiyotikler atılmaktadır. Bu sonuncu yolda antibiyotikler hem çevreyi kirletmekte hem de bakterilerin antibiyotiklere daha fazla maruz kalmasına neden olmaktadır.

Antibiyotiklerin tıp dışı kullanımının etkisi sıklıkla karşımıza çıkmakla birlikte son yıllarda ortaya çıkan plazmit kökenli kolistin direnci bu şekilde gelişen dirence en iyi örneklerden biridir. Plazmit kökenli kolistin direncinin dünya genelindeki yayılımına baktığımızda kolistinin tıp dışı kullanımının yaygın olduğu ülkelerde görülmesi bunun en çarpıcı örneğidir. Kolistin bugün için karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakterilerdeki direnç oranlarındaki artış oldukça hızlıdır.

İnsan sağlığı için kritik önemi olan antibiyotiklere yönelik direncin azaltılması amacıyla kritik önemi olan antibiyotiklerin gıda güvenliğinde kullanımında kısıtlamaya gidilmeli, hayvancılık sektörü yanı sıra tarım ve gıda güvenliği için kullanılan antibiyotiklere yönelik tüketim surveyansı geliştirilmeli ve antibiyotik atık üretimini azaltmak için standartlar geliştirilmelidir.

Atıksuların Arıtımının Antibiyotik Direncinin Kontrolündeki Yeri

İdil ARSLAN ALATON

İstanbul Teknik Üniversitesi, İnşaat Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü,
İstanbul

Özet

Yıllardır süregelen rasyonel ve bilinçli olmayan antibiyotik tüketimi, hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde çoklu direnç vakası olan, gerek hava ile, gerekse fekal yollarla bulaşabilen ve bu nedenden dolayı “süper bakteriler” olarak adlandırılan mikororganizmaların oluşmasına neden olmuştur. Antibiyotik direnci, tüm dünyada ve ülkemizde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit haline gelmiştir. Dirençli bakteriler, antimikrobiyal tedavide önemli boyutlarda mali yüke, başarısızlıklara ve hatta bazı vakalarda ölüme neden olmaktadır. Direncin en önemli kaynağı ise kentsel atıksu arıtma tesisleridir. Antibiyotik direncinin etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için bir çevre kirliliği parametresi olarak ele alınması ve atıksu arıtma tesislerinin etkin bir şekilde işletilmesi gerekmektedir. Ozonlama, klorlama, ultra viyole ışınma gibi konvansiyonel dezenfeksiyon yöntemleri, antibiyotik direncinin yok edilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu denele daha etkili, sürdürülebilir ve yenilikçi ileri arıtma sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada ileri oksidasyon proseslerinden demir bazlı kimyasal oksidasyon sistemleri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler

Çoklu antibiyotik direnci, dirençli bakteri ve gen inaktivasyonu, dezenfeksiyon, demir bazlı ileri oksidasyon prosesleri, kentsel nitelikli atıksu arıtma tesisleri

Antibiyotik Direnci, Süper Bakteriler ve Antibiyotik Direncinin Çevrede Yayılması

Antibiyotikler, bakterilerin çoğalmasını engelleyen, onların faaliyetlerini inhibe eden ajanlardır (Dodds, 2017). Başlıca etki mekanizmaları ve bu mekanizma ile çalışan antibiyotik türleri aşağıda listelenmiştir (Dodds, 2012);

- i. hücre duvarı sentezini bloke edilmesi (penisilinler)
- ii. DNA replikasyonu için gerekli proteini inhibisyonu (fluorokinolonlar)
- iii. protein sentezini ribozoma bağlanarak engellenmesidir (streptomisinler)

Bakteri enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi 75 yılı aşan bir süredir başarılı bir şekilde devam etmektedir (Lesch, 2007). 1930-1970 yılları arasında on farklı türde antibiyotik geliştirilmiş ve milyonlarca insanın hayatı kurtarılmıştır. Tüberküloz, sıtma, zatürre, ishal, difteri, menenjit gibi, bir zamanlar ölümcül sayılan hastalıklar antibiyotikler sayesinde başarıyla tedavi edilmiştir (Dodds, 2017). Fakat antibiyotik direnci vakalarının giderek artması nedeniyle 1970-2000 yılları arasında yeni bir antibiyotik grubu üretilmemiştir. 2000 yılında Linezolid; 2005 yılında Daptomisin üretilmiştir. Aslında ilk antibiyotik direnci, 1940’lı yıllarda rapor edilmiş ve 1985-1990 yılları arasında günümüzde bile hala yaygın olarak kullanılan Eritromicin ve Vankomisin antibiyotiklerine karşı ciddi bir çoklu-direncin varlığı (ABD’de acil servis vakalarının %30-40’ında) saptanmıştır (Fauci ve diğ., 2005). Çoklu direnç gösteren, özellikle hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde ortaya çıkan bakteriler için “süper bakteri” terimi kullanılmaktadır (Pruden ve diğ., 2006). Bu vakalardan sonra antibiyotik direnci ciddi bir sağlık sorunu olarak daha fazla gündeme gelmeye başlamıştır.

Antibiyotikler, kullanıldıkları hastalık gruplarına karşı etkiliyken, gereksiz yere kullanım sonucunda etkinliklerini hızla kaybederler. Antibiyotiklere karşı direnç oluşması halinde hasta ilacı kullanmasına rağmen faydasını göremez ve söz konusu antibiyotik hastalığa neden olan mikroplara karşı etki edemez. Dirençli bakteriler, idrar, böbrek ve alt solunum

yolu enfeksiyonları gibi ilaçla tedavisi mümkün, daha basit hastalıklarda bile çeşitli komplikasyonlara, hatta ölüme neden olabilirler (Dodds, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2014; URL-1; URL-2) verilerine göre gerekli önlemler alındığı veya alınmadığı takdirde dünya nüfusunda sırasıyla 11 veya 444 milyon ölüm vakası beklenmektedir. Etkisini yitirmiş antibiyotikler kullanılmaya devam edilmezse veya edilirse bu durum da sırasıyla 2,1 veya 124,5 trilyon dolarlık bir bütçe kaybına neden olacaktır. Yanlış antibiyotik kullanımında diğer ilaçlarda olduğu gibi sadece kullanılan hastanın sağlığı ile ilgili bir sorun oluşturmaz, hem yatay (aynı anda hastanede yatan diğer hastalar) hem de dikey (bundan sonra hastanede yatacak hastalar) olarak insan sağlığını sürekli olarak tehdit edecektir (WHO, 2014; URL-3).

Bilinen her türlü antibiyotiğe direnç kazanmış mikroorganizmalar karşısında doktorların verecek antibiyotik bulamadığı ve cerrahların hastane enfeksiyonu korkusuyla ameliyat veya invaziv girişimler yapmaktan kaçındıkları durum ise “Antibiyotik Çağının Kıyamet Tablosu” olarak tarif edilmektedir. Bu tablo, yukarıdaki gelişmeler dikkate alındığında çok ütöpik değildir ve gerekli tedbirler alınmadığı takdirde gerçekleşmesi de olasıdır (Dodds, 2017).

Bazı bakterilerin ortamdaki değişiklikleri bir stres faktörü olarak algılayıp sıradışı moleküller sentezleyerek direnç davranışı kazandıkları ve gösterdikleri saptanmıştır. Bu yollarla bazı bakteriler direnç mekanizmaları oluşturabilirler. Başlıca direnç mekanizmaları aşağıda listelenmiştir (Guo ve diğ., 2015 a,b);

- i. Kromozomal direnç: Bakterinin metabolik ara ürünleri ve bazı çevresel faktörler nedeniyle bakteri hücresinde kromozomda spontan mutasyon sonucunda yapısal değişimler oluşabilir
- ii. Plazmidlere bağlı direnç: Bunlar, kromozom dışı genetik elemanlar (klinikte görülen direnç)
- iii. Transpozonlara bağlı direnç: DNA dizileri (Kromozom veya plazmid içinde bulunmakta bunlar arasında yer değiştirebilmekte)

Gen transferi ve mutasyonu sonucunda meydana gelen dirençli bakteriler hızla çoğalır. Gen transferi insan ve hayvan bakterileri arasında da olabilir (Dodds, 2012). Böylece, “normal”, sıradan bakteriler ilaçla yok edilirken, dirençli bakterilerin sayıları artar ve sonunda ortamda baskın hale gelirler. Dirençli bakteriler antibiyotik direncine neden olan genlerini dirençsiz bakterilere fekal, kan ve hava yoluyla kolayca aktarabilirler. Dirençli bakteriler, tedavi sırasında iyi huylu, faydalı veya zararsız bakteriler de yok olduğu için çoğalıp insan ve hayvanların bağışıklık sistemine zarar verirler (Guo ve diğ., 2015 a,b).

Başlıca antibiyotik direnç türleri-mekanizmaları ise aşağıda verilmiştir (Ory ve diğ., 2016);

- i. Enzimlerle inaktivasyon
- ii. Hedefte değişiklikler (hücre duvarı modifikasyonu ile permeabilitesinin azalması)
- iii. Alternatif enzim üretimi
- iv. Hücre emiliminin azalması
- v. «Efflux» pompalarının meydana gelmesi (antibiyotiğin hücre dışına sevk edilmesi)

Bakteriler arasında çoklu antibiyotik direnci en fazla rapor edilmiş ve ESKAPE patojenleri olarak nitelendirilen süper bakteriler aşağıda verilmiştir (Santajit ve Indrawattana, 2016);

- ✓ *Enterococcus faecium*
- ✓ *Staphylococcus aureus*
- ✓ *Klebsiella pneumoniae*
- ✓ *Acinetobacter baumannii*
- ✓ *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ *Enterobacter* türleri

Yukarıda sayılan patojenler, uluslararası antibiyotik direnç ağları ve sürveyans birimleri (ECDC-EARS-Net*, ECDC-ESAC-Net**, CAESAR-Net***) tarafından *referans patojen grubu* olarak önerilmektedir.

Ayrıca uluslararası standart antimikrobal direnç saptayan test protokollerinde kullanılan referans antibiyotik türleri de aşağıda yer almaktadır (URL-4);

- i. Aminopenisilin
- ii. Makrolidler
- iii. 3. kuşak sefalosporin
- iv. Karbapenem
- v. Florokinolon
- vi. Gentamisin
- vii. Vancomisin
- viii. Linezolid

Ülkemizde ulusal antimikrobiyal direnç sürveyans sistemi (UAMDSS) 2011’de, T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde bir birim olarak kurulmuş ve faaliyetlerini CEASAR ağı altında sürdürmektedir (URL-5). CEASAR ağı, AB ülkeleri dışındaki bölgelerde (Orta Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinde) antimikrobiyal direnç veritabanlarının oluşturulması ve AB ülkeleri ile karşılaştırılması amacıyla oluşturulmuştur. UAMDSS biriminin amacı, ülkemizde diğer ülkelerle kıyaslanabilir ve güvenilir bir antimikrobiyal direnç veritabanının oluşturulmasıdır. Uluslararası sürveyans ağları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koordine edilmektedir (URL-5).

UAMDSS Birimi’nin yakın gelecekte planladıkları çalışmalar aşağıdadır (URL-5);

- i. DSÖ tarafından başlatılmakta olan Global AMD Sürveyans Sistemi (GLASS)’ne dahil olunması
- ii. Türkiye’nin genel direnç el kitabının ve direnç raporunun oluşturulması (antimikrobiyal direnç, Salmonella Shigella direnci, tüberküloz ilaç direnci, antiviral direnç verileri (HIV, HCV, HBV ilaç direnci), cinsel yolla bulaşan hastalıklar ilaç direnci (gonokok içerecek şekilde)

İnsanlar ve hayvanlar antibiyotik kullanımı sonucunda sindirim sistemlerinde (bağırsaklarında) antibiyotik direnci geliştirirler (Munir ve diğ., 2011; Fatta-Kassinou ve diğ., 2011). Dirençli bakteriler içeren et ürünleri eğer gerekli hijyen önlemleri alınmazsa insanlara geçebilir. Antibiyotik direnci hastane ve polikliniklerde gerekli hijyen tedbirleri alınmadığı takdirde diğer hastalara ve sağlık personeline kolaylıkla bulaşabilir. Daha sonra hastalar taburcu olur ve evlerinde, işyerlerinde antibiyotik dirençlerini bulaştırmaya devam ederler. Böylece antibiyotik direnci hızlı bir şekilde tüm yaşam alanlarına yayılır (Schwartz ve diğ., 2003; Rizzo ve diğ., 2013). Dirençli bakteriler içeren hayvan dışkılarının gübre olarak kullanıldığı topraklarda antibiyotik direnci yetiştirilen bitkilere de bulaşır. Antibiyotik direnci, bu bitkiler, insanlar ve hayvanlar tarafından yendiğinde kanalizasyona, bitkilerin yetiştikleri ortamda ise yeraltı ve yüzeysel su kaynaklarına ulaşırlar (Schwartz ve diğ., 2003; Rizzo ve diğ., 2013). Besi hayvanlarından kaynaklanan antibiyotik direnci ise başlıca noktasal kaynaklardan biridir. Besi hayvanlarında tedavi amaçlı veya bulaşıcı hastalıkları önlemek, et/süt verimliliğini arttırmak için antibiyotik kullanılmaktadır. Bu şekilde bilinçsiz/gereksiz antibiyotik tüketimi besi hayvanlarında antibiyotik direncine neden olabilmektedir. Doğru besin seçimi, besi hayvanların direncinin daha farklı yöntemlerle arttırılması, hayvanların kalabalık/toplu halde tutulmamaları bulaşma riskini önemli oranda azaltabilmektedir (Schwartz ve diğ., 2003). Antibiyotik direncinin söz konusu antibiyotiğe hiç maruz kalmamış, antibiyotiği kullanmamış insan ve hayvanlara bulaşma riski mevcuttur (Munir ve diğ., 2011).

Antibiyotik direnci için kritik noktasal kaynaklar aşağıda sunulmuştur (Schwartz ve diğ., 2003; Rodriguez-Mozaz, 2015);

- i. Balık/hayvan/akvakültür çiftlikleri
- ii. Gübre olarak hayvan dışkısının kullanıldığı tarımsal araziler
- iii. Hastane ve poliklinikler (sağlık merkezleri) ve bunların atıksuları
- iv. Kentsel atıksu arıtma tesisleri

Çevrede dakikada 10^{10} - 10^{14} tetrasiklin veya beta laktam direncine neden olan genin kopyalandığı tahmin edilmektedir (Dodds, 2017). Direncin yayılmasına, direnç vakalarının artmasına neden olan en önemli noktasal kaynak ise kentsel atıksu arıtma tesisleridir (Xu ve diğ., 2015). Hastane atıksuları, kentsel atıksuların yaklaşık olarak sadece %2'sini teşkil etmektedir (bir hastaneden yaklaşık olarak 1000 - 1500 m³/gün atıksu desarjı varsayımı ile). Direnç, atıksu arıtma tesislerimizden su kaynaklarımıza, buradan toprağa, tarımsal alanlara ve sonunda içme sularımıza hızla yayılmaktadır (Zanotto ve diğ., 2016). Bu nedenle kentsel atıksu arıtımı antibiyotik direncinin kontrolünde çok kritik bir yere sahiptir (Ben ve diğ., 2017). Dolayısıyla atıksu arıtma tesislerinin antibiyotik direnci ile mücadele edebilecek şekilde tasarlanması ve işletilmesi gerekmektedir (Zhang ve diğ., 2009).

Antibiyotik Direncinin Konvansiyonel İleri Arıtma ve Dezenfeksiyon Prosesleri ile Arıtımı

Kimyasal kirleticiler atıksu arıtma çıkış suyu kalitesinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılırken, su kalitesi kullanım amacına bağlı olarak (içme suyu, sulama suyu, akifer şarşı, vb.) mikrobiyolojik indikatörler de değerlendirmede dikkate alınmaktadır. İndikatörler arasında en yaygın olarak insan ve hayvan dışkılarında bulunan *Escherichia coli* and *Enterococcus spp* kullanılmaktadır. Bu tür mikroorganizmaların gösterdiği direnç tıpkı kimyasal parametreler arasında yer alan ve konvansiyonel arıtmaya inertlik gösteren mikrokirleticiler veya zenobiyotikler (daha ziyade endüstriyel kaynaklı kirleticiler) gibi dikkate alınmalıdır. Bunların arasında ileri arıtma yöntemleri kullanılarak bile etkin bir şekilde giderilemeyen bazı bakteri ve gen türleri yer almaktadır. Söz konusu türlerin uzun vadede antibiyotik direnci edindikleri de bilinmektedir.

Kentsel atıksu arıtma tesislerinde antibiyotik direncinin varlığı, etkileri ve akibeti, sınırlı sayıda bilimsel makalelerde rapor edilmiştir. İleri arıtma ve dezenfeksiyon sistemlerinin antibiyotik direnci üzerindeki etkileri ile ilgili veriler de oldukça kısıtlıdır. Bazı deneysel ölçekli çalışmalarda dezenfeksiyon sonrası bekletme sürelerinin antibiyotik direncinin kırılması gibi olumlu etkilerinden söz edilirken, bazı durumlarda uzun bekletme sürelerine maruz kalmış, arıtılmış numunelerde böyle bir etkiye hiç rastlanmamıştır. Arıtılmış atıksuyun yapısal özellikleri değiştiğinden bekletme süresine bağlı olarak tekrar çoğalma/üremenin gözlenmesi de mümkündür. Öte yandan, bazı deneysel çalışmalarda ozonlama, UV-C ışımaya ve klorlamaya göre antibiyotik direnci üzerinde daha etkili bulunurken, diğerlerinde ozonlama ile daha iyi inaktivasyon verimleri elde edilmiştir. Dezenfeksiyon verimi pek çok etkene bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

İleri Oksidasyon Prosesleri, Demir Bazlı İleri Oksidasyon Prosesleri

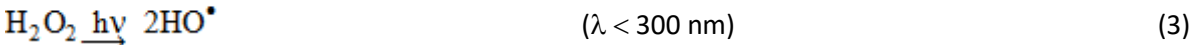
1990'lı yıllardan beri su ve atıksularda bulunan kalıcı, zor ayrışan, toksik ve/veya tehlikeli (mikro)kirleticilerin etkin bir şekilde arıtılabilmesi için İleri Oksidasyon Prosesleri (İOP) kullanılmaktadır (Ahmed ve diğ., 2017). İOP, aktif oksidan olarak yüksek oksidasyon gücüne sahip serbest radikallerin, örneğin hidroksil (HO^{\bullet} ; redoks potansiyeli 2.9 - 3.0 eV) radikallerinin üretimine dayanmaktadır (Comninellis ve diğ., 2008). İOP'nin en fazla bilinenleri $H_2O_2/UV-C$, $O_3/UV-C$, O_3/H_2O_2 , $H_2O_2/UV-C/O_3$, Fe^{2+}/H_2O_2 , $Fe^{2+}/H_2O_2/UV-C$ (homojen kimyasal ve fotokimyasal) ve $TiO_2/UV-A$ (yarı iletken varlığında heterojen fotokataliz) uygulamalarıdır. İOP'nin başlıca avantajları, hızlı, verimli bir oksidasyon prosesi, genellikle pH ayarına ve arıtma çamuru (ikincil katı atık sroununa) oluşumuna neden olmamalarıdır. Başlıca dezavantajları ise bazı durumlarda pH ayarının gerekli olması ve ikincil katı atık sorununun meydana gelmesi, ayrıca İOP'nin kinetik ve ekotoksikolojik olarak zor kontrol edilebilmeleri, ayrıca yüksek işletim (elektrik enerjisi) ve ilk yatırım (ozonlama sistemleri) masraflarıdır (Mezyk ve diğ., 2008).

İOP arasında kinetik üstünlüğü, etkinliği ve kullanım basitliği nedeniyle Fe^{2+}/H_2O_2 (Fenton) prosesi ön plana çıkmış olup, H_2O_2 'in asidik ortamda (pH 2-5 aralığında), Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonları tarafından (Fenton-benzeri proses) katalitik olarak bozunmasına dayanmaktadır (Carey ve diğ., 1992);

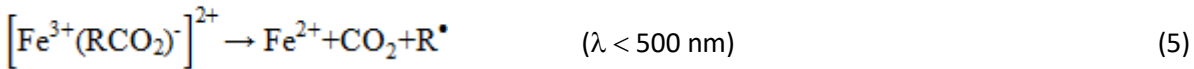
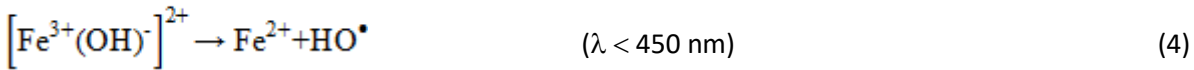


Fenton prosesinin en önemli avantajı, yukarıda da söz edildiği üzere, kinetik olarak çok hızlı ve basit bir proses olması, nispeten ekonomik kimyasalların kullanımına dayanması ve kolaylıkla uygulanabilmesidir. Başlıca dezavantajları ise, yüksek miktarlarda Fe^{2+} ve H_2O_2 reaktanlarına ihtiyaç duyulması, pH ayarlama (asidik ortamda çalışma) işlemine ihtiyaç duyulmasıdır. Öte yandan, demir(II) iyonları (genellikle bu iyonların kaynağı olarak $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ tuzu kullanılır) ortamın tuzluluğunu arttırmakta ve ancak Fenton prosesini izleyen ardışık bir koagülasyon-flokülasyon prosesi ile reaksiyon ortamından giderilebilmektedir. Oluşan demir(III) hidroksit çamuru bir ikincil katı atık sorunudur ve bir katı atık uzaklaştırma maliyetini de beraberinde getirmektedir. Arıtmadan sonra reaksiyona girmeden kalan (bakiye) H_2O_2 'in de toksik olması nedeniyle ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Fenton prosesi UV (UV-C), yakın UV (UV-A), hatta görünür ışık ile aktive edilebilmektedir (Sun ve Pignatello, 1993). Foto-Fenton prosesinde, $Fe(III)$ iyonlarının $Fe(II)$ iyonlarına fotolitik olarak indirgenmesi ile H_2O_2 'in UV-C fotolizine (denklem No. 3) ilave olarak daha fazla HO^\bullet üretilmekte, katalizör görevindeki demir iyonlarının birbirlerine dönüşümleri (Fe^{2+}/Fe^{3+}) hızlanmakta ve daha az demir katalizöre ihtiyaç duyulmaktadır (Faust ve Zepp, 1993). UV ışımının olumlu etkisi ile ayrıca H_2O_2 'in daha fazla HO^\bullet radikale fotolizi sağlanmakta (reaksiyon denklem Nu. 3), Fenton prosesinin oksidasyon verimi ve hızı önemli derecede artmaktadır (Pignatello ve diğ., 2006; von Sonntag, 2008). Foto-indirgenme prosesi sırasında, ışık absorplayan demir(III) iyonları-demir(III) hidroksil kompleksleri- örneğin $[Fe^{3+}(OH)]^{2+}$; ve $[Fe^{3+}(RCO_2)]^{2+}$, metal iyonu-ligand yük transferi (MLCT) yolu ile daha fazla HO^\bullet radikali üretimine neden olmaktadır (denklem No. 4 ve 5);

H_2O_2 'in UV-C ışımaya ile fotolizi;



Demir(III) iyonu komplekslerinin fotokimyasal olarak indirgenmesi;



(4) ve (5) No.lu denklemlerle gösterilen foto-indirgenme reaksiyonları ile oluşan hidroksil (4) organik (5) radikaller de zincir tepkimelerine katılır ve bu nedenle Foto-Fenton prosesinde, Fenton prosesine göre daha fazla organik madde oksidasyonu sağlanır. Foto-Fenton prosesinde bu nedenle H_2O_2 tüketim verimi de artmaktadır. Foto-Fenton oksidasyon sistemlerinin kuantum verimi, ortam pH'sında, ışık dalga boyuna ve reaksiyon ortamında baskın olan $Fe(III)$ -hidrokso ve organo komplekslerinin miktarına ve türüne bağlıdır (Faust ve Zepp, 1993). Yukarıdaki tepkimelerde gösterilen Fe^{3+} iyonu kaynağı bir nitrat, oksalat veya sitrat tuzu olabilmekte; demir(III)-organik kompleksleri kullanıldığı zaman demir (III) iyonlarının çözünürlüğü arttığı için Fenton ve Fenton-benzeri prosesler daha yüksek asidik pH değerlerinde

uygulanabilmekte, demir(III) konsantrasyonu ve oksidasyon verimi artış gösterebilmektedir (Sun ve Pignatello, 1993; Safarzadeh-Amiri ve diğ., 1996 a,b).

Öte yandan, Sıfır Değerlikli Demir (SDD), ekonomik, kullanımı kolay ve kuvvetli bir indirgen olarak çeşitli endüstriyel kirleticilerin (azo boyar maddeler, nitroaromatikler, klorofenoller), yeraltı sularının, ayrıca tekstil ve sızıntı sularının arıtımında kullanılmıştır. Bergendahl ve Thies (2004), SDD ile arıtma proseslerinin mekanizmasını ve etkinliğini metil tert butil eter (MTBE) ile kirlenmiş yeraltı suları için göstermiştir. Bremner ve diğ. (2006) ise fenol arıtımında SDD/H₂O₂ oksidasyon sistemini uygulamış, SDD/H₂O₂ prosesi ile HO• radikali üretimine dayanan fenol oksidasyonu gerçekleştirmiştir. Su ve atıksu arıtımında SDD kullanımı ile reaksiyon ortamında kalan demir iyonlarının yaratacağı sorunların azaltılması dışında, demir tuzlarından çok daha ekonomik bir katı madde olmasından dolayı SDD bu tür uygulamalarda avantaj sağlamaktadır. SDD ile arıtma sisteminin başka bir üstünlüğü ise, demir(III) iyonlarının SDD yüzeyinde katalitik olarak demir(II) iyonlarına daha hızlı bir şekilde indirgenmesine bağlanmaktadır (Bremner ve diğ., 2006);



Asidik-zayıf asidik ortamda (pH=3-5 aralığında), çözülmüş oksijen varlığında SDD yüzeyinden oksijene iki elektron transferi gerçekleşmekte (Bremner ve diğ., 2006; Seguraj ve diğ., 2013), Fe(II) ve H₂O₂ oluşmaktadır (denklem No. 7). H₂O₂ suya indirgenmekte (denklem No. 8) veya Fe(II) varlığında Fenton reaktanı olarak HO• radikallerine dönüşmektedir (bkz. denklem No.1);



SDD'in kirleticilerle girdiği tepkimeler oldukça karmaşık olup yükseltgenme, indirgenme, adsorpsiyon, yüzeyde kompleks oluşturma, çökeltme gibi mekanizmaları kapsamaktadır. Yukarıda gösterilen tepkimeler dışında elektron transfer yoluyla oluşan kısa ömürlü ferril-Fe(+IV)- radikallerinin de meydana geldiği ve Fenton-benzeri redoks tepkimelerinde önemli rol olduğu da öne sürülmüştür (Seguraj ve diğ., 2013).

Yukarıda da söz edildiği üzere, hidrojen peroksitin bozunması ve aktivasyonu heterojen demir bazlı İOP ile de sağlanabilmekte, bozunma ve elektron değişimi tepkimeleri sonucunda Fenton ve Fenton-benzeri İOP elde edilmektedir. Öte yandan, α-FeOOH (goetit) ile hidrojen peroksit aktivasyonu su ve atıksudan mikrokirletici giderimi için başarıyla uygulanmıştır (Lin ve diğ., 2012; Li ve diğ., 2015). (9-11) Nu.lı reaksiyon denklemleri, α-FeOOH ile etkin H₂O₂ bozunmasını ve Fenton-benzeri bir redoks prosesi ile HO• radikali oluşumunu göstermektedir (Kwan ve diğ., 2003). Goetit'in katalitik etkisi yüksek yüzey alanına ve mezo-gözenekli yapısı ile ilgilidir. Bu durum, hidrojen peroksitin goetit aglomerlerinin iç yüzeylerine kadar ulaşmasına imkan tanımakta ve katalitik olarak bozunmasını iyileştirmektedir (Kwan ve diğ., 2003);



Yukarıda kısaca tanıtilen Foto-Fenton ve Fenton benzeri homojen ve heterojen ileri arıtma prosesleri kinetik üstünlükleri ve yüksek giderim verimleri nedeniyle uzun yıllardır başarılı bir şekilde çeşitli inert/toksik kirleticilerin arıtımında

kullanılmıştır. Bu nedenle, demir bazlı ileri oksidasyon prosesleri hakkında bilimsel literatürde çok fazla örnek çalışma raporlanmış, reaksiyon mekanizmaları açıklanmıştır.

Kentsel Atıksularda Dirençli Bakteri ve Genlerin İnaktivasyonu için Yapılmış Konvansiyonel Dezenfeksiyon, İleri Arıtma ve İleri Oksidasyon Çalışmaları

Patojenlerin seçici gideriminde (dezenfeksiyon) geleneksel olarak aktif klor bileşenleri (HOCl, NaOCl), klor dioksit, ozonlama ve UV sterilizasyonu (UV-C ışımaya) uygulanmaktadır (Dodds, 2012). Geleneksel (konvansiyonel) dezenfeksiyon yöntemlerinin (klorlama, ozonlama, UV-C ışımaya, vb.) hücre duvarı, protein sentezi ve DNA replikasyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Oh ve diğ., 2014). İleri arıtma proseslerinin etkinliği, pH, dezenfektan/oksidan dozu, atıksuyun karakteristik (yapısal, çevresel) özellikleri, örneğin UV absorbanansı ve içeriğindeki organik karbon miktarına bağlı olarak değişmektedir. Dirençli bakteri ve genlerle yapılan sınırlı sayıda inaktivasyon çalışmalarında, özellikle ozonlama ve UV-C ışımaya düşük (dezenfeksiyon için tipik olan) dozlarda uygulandığında yeterli giderim verimi (>99%) sağlanamamış, sağlansa dahi uygulanan dozaja bağlı olarak farklı bekletme süreleri sonunda antibiyotik direncinin orijinal (arıtma öncesi) duruma geri döndüğü görülmüştür (Michael-Kordatou ve diğ., 2017). Örneğin, biyolojik olarak artırılmış kentsel atıksu ile yapılan bir çalışmada ozonlamadan (ozonlama süresi: 15-60 dk.; uygulanan ozon dozu: 50 mg/L) hemen sonra dirençli suşlar üzerinde yüksek inaktivasyon sağlanabilmiş, fakat 15-30 dk boyunca ozonlanan numunelerde üç günlük bekleme süresi sonunda toplam ve dirençli bakteri sayılarında önemli artışlar saptanmıştır. Ancak daha yüksek ozon dozunda (60 dk.'ya karşı gelen ozon debisinde) inaktivasyon gerek toplam gerekse dirençli bakterilerde kalıcı olarak sağlanabilmiştir (Sousa ve diğ., 2017). Sonuç olarak, oksidatif stres ortadan kalkınca tekrar aktivasyon mümkün mü sorusunda cevap olarak, özellikle düşük dozlarda arıtılan numunelerde verimsiz ve yetersiz inaktivasyon nedeniyle re-aktivasyon gözlenmiştir. Benzer şekilde, UV-C ışımaya (5-10 J/cm² yerine 200-400 J/cm²) ve klorlama (1-5 mg/L yerine 150-160 mg/L) yöntemleri için de ancak yüksek dozlarda antibiyotik direnci olan bakterilerde inaktivasyon ve genlerde ciddi bir sayısal azalma elde edilmiştir. Alternatif olarak H₂O₂ + gün ışımının dirençli bakteri ve genlerin üzerindeki etkileri de bu çalışmada araştırılmıştır. Söz konusu dezenfeksiyon yöntemi için de kalıcı etkiye ancak yüksek dozlar (50-100 mg/L yerine 300-500 mg/L H₂O₂) kullanılarak ulaşılmıştır (Fiorentino ve diğ., 2015).

Öte yandan, konvansiyonel dezenfeksiyon yöntemleri ile bakteri inaktivasyonun (örneğin: hücre zarı ve DNA hasarının) bazı durumlarda sağlanamamasının nedeni olarak, arıtılmış atıksuların yüksek organik madde içeriği gösterilmiştir. Bazı sularda ve arıtılmış atıksularda, toplam organik karbon (TOK) içeriği 8-10 mg/L gibi yüksek konsantrasyonları bulabilmektedir (Zhuang ve diğ., 2015). Bu durum, dezenfektan ihtiyacında (kimyasalın dozajı ve temas süresi olarak) önemli bir artışa neden olmaktadır. Özellikle daha kuvvetli ve bu nedenle az seçici olan ozon gibi oksidantlarda oksidan ihtiyacı önemli derecede artmaktadır. TOK değerlerin yüksek olduğu atıksularda ozonlama yerine klorlama ve UV-C ışımaya ile daha düşük dozlarda inaktivasyon sağlanabilir (Zhuang ve diğ., 2015).

Kentsel ileri atıksu arıtma tesislerinde, adsorban ve katalizör özelliği gösteren granüler aktif karbon kullanılmakta, buna alternatif olarak grafen oksit ve demir oksitler-demir oksihidroksitler önerilmektedir. Filtrasyon amaçlı kum filtreleri ve membran filtrelerinin kullanımı da su ve ileri atıksu arıtımında oldukça yaygındır. Aktif karbon ve filtrelerle bakteri inaktivasyonu da kısmen sağlanabilmektedir. Grafen oksit nanopartikülleri, adsorban ve aynı zamanda fotokatalitik özellikleri olan bir malzeme olarak antibiyotik direnci gideriminde kullanılmıştır. Fakat deneysel sonuçlar, grafen oksitin antibiyotik direnci üzerinde fazla etkili olmadığını, ancak yüksek konsantrasyonlarda (50-100 mg/L) kısmen bakteri inaktivasyonuna neden olduğunu göstermiştir (Guo ve Zhang, 2017).

İOP'nin kentsel atıksularda bulunan dirençli bakteri ve genlere uygulama çalışmaları oldukça kısıtlıdır. Yürütülen deneysel çalışmalarda, İOP arasında yer alan H₂O₂/UV-C prosesi, 340 mg/L H₂O₂ ve 200 mJ/cm² UV-C ışımaya için kentsel atıksuda dirençli bakteri ve genler bazında giderim performansı açısından daha etkin bulunmuştur (Ferro ve diğ., 2016). TiO₂ varlığında heterojen fotokatalitik arıtma prosesi (TiO₂/UV-A) ile de benzer sonuçlar elde edilmiş, konvansiyonel (geleneksel) dezenfeksiyon ve ileri arıtma yöntemlerine göre daha kısa sürelerde dirençli bakteri ve gen inaktivasyonu

sağlanabilmiştir (Dunlop ve diğ., 2015). H₂O₂/UV-C ve TiO₂/UV-A İOP, ampisilin, siprofloksasin ve tetrasikline dirençli *E-koli* ve *Enterococci* süper bakterilerin ve genlerin inaktivasyonunda denenen diğer dezenfeksiyon yöntemlerine göre daha etkin bulunmuştur (Tsai ve diğ., 2010; Rizzo ve diğ., 2014 a,b). Fenton reaktanı dirençli bakteri ve genler üzerinde denendiğinde sırasıyla optimum pH değeri 3-4, Fe²⁺:H₂O₂ molar oran 0.1-0.5 aralığında, H₂O₂ konsantrasyonu ise 30-680 mg/L olarak bulunmuştur (Zhang ve diğ., 2016).

Demir bazlı, homojen ve heterojen fotokimyasal İOP ile kentsel atıksuda henüz antibiyotik direncine neden olan bakteri ve genler üzerinde herhangi bir çalışmaya bilimsel literatürde rastlanmamıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda, normal (dirençli olmayan) bakteri (Ruales-Lonfat ve diğ., 2014; Ndounla ve diğ., 2014), maya (Giannakis ve diğ., 2016) ve virüslerin (Giannakis ve diğ., 2017) inaktivasyonda demir bazlı heterojen ve homojen fotokimyasal arıtma sistemlerinin çok etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bakteri için 90 dk, maya için 180 dk ve virüsler için 2 dakikada %99.95-100 mertebelerinde inaktivasyon sağlanmıştır. Demir bazlı İOP'nin performans üstünlüklerinin nedeni olarak hücre yapısındaki demirin varlığı (hücre içi Fenton ve Fenton-benzeri reaksiyonlar) ve reaksiyona ilave edilen demir kaynağının (ki ve üç değerlikli demir sülfat, nitrat ve sitrat tuzları ile katı formda goetit) türü gösterilmiş, hücre içi-dışı Fenton-benzeri ve Foto-Fento-benzeri reaksiyonların mekanizmaları aydınlatılmıştır (Ruales-Lonfat ve diğ., 2015). Demir(III)-organik (sitrat, oksalat) kompleksleri ile çalışıldığında daha yüksek asidik pH (3,4 yerine 5,6), daha düşük Fe konsantrasyonları (< 1 mM) ve güneş ışığında da bulunan yakın UV (UV-A) ışımaya ile daha sürdürülebilir, etkin ve ekonomik bir arıtma imkanı sunulmuştur (Giannakis ve diğ., 2016). Önerilen deneysel çalışma kapsamında da sentetik kentsel nitelikli atıksuya ilave edilen dirençli bakteri ve genlerin inaktivasyonu için demir bazlı ileri oksidasyon prosesleri denenecek, heterojen demir bazlı ileri oksidasyon proseslerine alternatif olarak SDD ile aktive edilmiş hidrojen peroksit arıtma sisteminin etkisi de ilk kez araştırılacaktır.

Teşekkür

Yazar, İstanbul Teknik Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje Başlığı: Kentsel Nitelikli Atıksularda Antibiyotik Direncinin Demir Bazlı Homojen ve Heterojen İleri Oksidasyon Prosesleri ile Kontrolü; Proje No: MGA-2018-41117) maddi desteği için teşekkür eder.

Kaynaklar

- Ahmed, M. B., Zhoua, J.L., Ngo, H.H., Guo, W., Thomaidis, N.S., Xu, J. 2017. "Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: A critical review", *Journal of Hazardous Materials*, 323, 274-298.
- Ben, W., Wang, J., Cao, R., Yang, M., Zhang, Y., Qiang, Z. 2017. "Distribution of antibiotic resistance in the effluents of ten municipal wastewater treatment plants in China and the effect of treatment processes", *Chemosphere* 172, 392-398.
- Bergendahl, J.A., Thies, T.P. 2004. "Fenton's Oxidation of MTBE with Zero-valent iron", *Water Research*, 38, 327-334.
- Bremner, D.H., Burgess, A.E., Houlemare, D., Namkung, K.C. 2006. "Phenol degradation using hydroxyl radicals generated from zero-valent iron and hydrogen peroxide", *Applied Catalysis B: Environmental*, 63, 15-19.
- Carey, J. H. 1992. "An introduction to AOP for destruction of organics in wastewater", *Water Pollution Research Journal of Canada*, 27, 1-21.
- Comninellis, C., Kapalka, A., Malato, S., Parsons, S.A., Poullos, I., Mantzavinos, D. 2008. "Advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D", *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 83, 769-776.
- Dodds, M.C. 2012. "Potential impacts of disinfection processes on elimination and deactivation of antibiotic resistance genes during water and wastewater treatment", *Journal of Environmental Monitoring*, 14, 1754-1771.
- Dodds, D.R. 2017. "Antibiotic resistance: a current epilogue", *Biochemical Pharmacology* 134, 139-146.

- Dunlop, P.S.M., Ciavola, M., Rizzo, L., McDowell, D.A., Byrne, J.A. 2015. "Effect of photocatalysis on the transfer of antibiotic resistance genes in urban wastewater", *Catalysis Today*, 240, 55-60.
- Fatta-Kassinos, D., Kalavrouziotis, I.K., Koukoulakis, P.H., Vasquez, M.I. 2011. "The risks associated with wastewater reuse and xenobiotics in the agroecological environment", *Science of the Total Environment*, 409, 3555-3563.
- Fauci, A.S., Touchette, N.A., Folkers, G.K. 2005. "Emerging infectious diseases: a 10-year perspective from the national institute of allergy and infectious diseases", *Emerging Infections and Diseases*, 11, 520-525.
- Faust, B.C., Zepp, R.G. 1993. "Photochemistry of aqueous iron(III)-polycarboxylate complexes: roles in the chemistry of atmospheric and surface waters", *Environmental Science and Technology*, 27, 2517-22.
- Ferro, G., Guarino, F., Castiglione, S., Rizzo, L. 2016. "Antibiotic resistance spread potential in urban wastewater effluents disinfected by UV/H₂O₂ process", *Science of the Total Environment*, 560-561, 29-35.
- Fiorentino, A., Ferro, G., Alferrez, C., Polo-Lopez, M.I., Fernandez-Ibanez, P., Rizzo, L. 2015. "Inactivation and regrowth of multidrug resistant bacteria in urban wastewater after disinfection by solar-driven and chlorination processes", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 148, 43-50.
- Giannakis, S., Ruales-Lonfat, C., Rtimi, S., Thabet, S., Cotton, P., Pulgarín, C. 2016. "Castles fall from inside: evidence for dominant internal photo-catalytic mechanisms during treatment of *Saccharomyces cerevisiae* by photo-Fenton at near-neutral pH", *Applied Catalysis B: Environmental*, 185 150-162.
- Giannakis, S., Liu, S., Carratalà, A., Rtimi, S., Talebi Amiri, M., Bensimon, M., Pulgarin, C. 2017. "Iron oxide-mediated semiconductor photocatalysis vs. heterogeneous photo-Fenton treatment of viruses in wastewater. Impact of the oxide particle size", *Journal of Hazardous Chemicals*, 339, 223-231.
- Guo, M., Yuan, Q., Yang, J. 2015a. "Distinguishing effects of ultraviolet exposure and chlorination on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes in municipal wastewater", *Environmental Science and Technology*. 49, 5771-5778.
- Guo, M., Yuan, Q., Yang, J. 2015b. "Insights into the amplification of bacterial resistance to erythromycin in activated sludge", *Chemosphere*, 136, 79-85.
- Guo, M.-T., Zhang, G.-S. 2017. "Graphene oxide in the water environment could affect tetracycline antibiotic resistance", *Chemosphere* 183, 197-203.
- Kwan, W.P., Voelker, B.M. 2003. "Rates of hydroxyl radical generation and organic compound oxidation in mineral-catalyzed Fenton-like systems", *Environmental Science and Technology*, 37, 1150-1158.
- Lesch, J.E. 2007. "The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine", Oxford University Press, 2007, pp. 29-84, Oxford.
- Li, X., Huang, Y., Li, C., Shen, J., Deng, Y. 2015. "Degradation of pCNB by Fenton-like process using a-FeOOH", *Chemical Engineering Journal*, 260, 28-36.
- Lin, K., Ding, J., Wang, H., Huang, X., Gan, J. 2012. "Goethite-mediated transformation of bisphenol A", *Chemosphere*, 89, 789-795.
- Mezyk, S.P., Peller, J. R., Cole, S.K., Song, W., Mincher, B.J., Peake, B.M., Cooper, W.J. 2008. "Studies in radiation chemistry: application to ozonation and other advanced oxidation processes", *Ozone Science and Engineering*, 30, 58-64.
- Michael-Kordatou, I., Andreou, R., Iacovou, M., Frontistis, Z., Hapeshi, E., Michael, C., Fatta-Kassinos, D. 2017. "On the capacity of ozonation to remove antimicrobial compounds, resistant bacteria and toxicity from urban wastewater effluents", *Journal of Hazardous Materials* 323, 414-425.
- Munir, M., Wong, K., Xagorarakis, I. 2011. "Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan", *Water Research*, 45, 681-693.
- Ndounla, J., Kenfack, S., Wéthé, J., Pulgarín, C. 2014. "Relevant impact of irradiance (vs. dose) and evolution of pH and mineral nitrogen compounds during natural water disinfection by photo-Fenton in a solar CPC reactor", *Applied Catalysis B: Environmental*, 148-149, 144-153.
- Oh, J., Salcedo, D.E., Medriano, C.A., Kim, S. 2014. "Comparison of different disinfection processes in the effective removal of antibiotic-resistant bacteria and genes", *Journal of Environmental Science*, 26, 1238-1242.
- Ory, J., Bricheux, G., Togola, A., Bonne, J.L., Donnadieu-Bernard, F., Nakusi, L., Forestier, C., Traore, O. 2016. "Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent", *Environmental Pollution*, 214, 635-645.

Pignatello, J.J., Oliveros, E., MacKay, A., 2006. "Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 36, 1-84.

Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., Carlson, K.H. 2006. "Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado", *Environmental Science and Technology*, 40,7445-7450.

Rizzo, L., Manaia, C.M., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Ploy, M.C., Michael, I., Fatta-Kassinos, D. 2013. "Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review", *Science of the Total Environment*, 447, 345-360.

Rizzo, L., Ferro, G., Manaia, C.M. 2014a. "Wastewater disinfection by solar heterogeneous photocatalysis: effect on tetracycline resistant/sensitive *Enterococcus* strains", *Global NEST Journal*, 16, 455-462.

Rizzo, L., Della Sala, A., Fiorentino, A., Li, Puma G. 2014b. "Disinfection of urban wastewater by solar driven and UV lamp – TiO₂ photocatalysis: effect on a multi drug resistant *Escherichia coli* strain", *Water Research*, 53, 145-152.

Rodriguez-Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sánchez-Melsiò, A., Borrego, C.M., Barcelò, D., Balcàzar, J.L. 2015. "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river", *Water Research*, 69, 234-242.

Ruales-Lonfat, C., Benítez, N., Sienkiewicz, A., Pulgarín, C. 2014. "Deleterious effect of homogeneous and heterogeneous near-neutral photo-Fenton system on *Escherichia coli*. Comparison with photo-catalytic action of TiO₂ during cell envelope disruption", *Applied Catalysis B: Environmental* 160, 286-297.

Ruales-Lonfat, C., Barona, J. F., Sienkiewicz, A., Bensimon, M., Vélez-Colmenares, J., Benítez, N., Pulgarín, C. 2015. "Iron oxides semiconductors are efficient for solar water disinfection: a comparison with photo-Fenton processes at neutral pH", *Applied Catalysis B: Environmental*, 166, 497-508.

Safarzadeh-Amiri, A., Bolton J.R., Cater, S.R. 1996a. "Ferrioxalate-mediated solar degradation of organic contaminants in water", *Solar Energy*, 56,439-443.

Safarzadeh-Amiri, A., Bolton, J.R., Cater, S.R. 1996b. "The use of iron in advanced oxidation processes", *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, 1, 18-26.

Santajit, S., Indrawattana, N. 2016. "Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens", *Biomedical Research International*, 247, 50-67.

Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., Obst, U. 2003. "Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms", *FEMS Microbiology and Ecology*, 43, 325-335.

Seguraj, Y., Martínez, F., Melero, J.A. 2013. "Effective pharmaceutical wastewater degradation by Fenton oxidation with zero-valent iron", *Applied Catalysis B: Environmental*, 136-137, 64-69.

Sun, Y., Pignatello, J.J. 1993. "Photochemical reactions involved in the total mineralization of 2,4-D by Fe³⁺/H₂O₂/UV", *Environmental Science and Technology*, 27, 304-310.

Tsai, T.M., Chang, H.H., Chang, K.C., Liu, Y.L., Tseng, C.C. 2010. "A comparative study of the bactericidal effect of photocatalytic oxidation by TiO₂ on antibiotic-resistant and antibiotic-sensitive bacteria", *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 85, 1642-1653.

Von Sonntag, C. 2008. "Advanced oxidation processes: mechanistic aspects", *Water Science and Technology*, 58, 1015-1021.

World Health Organization (WHO) 2014. "Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance: 2014 Summary, WHO, Geneva, Switzerland.

Xu, J., Xu, Y., Wang, H.M., Guo, C.S., Qiu, H.Y., He, Y., Zhang, Y., Li, X.C., Meng, W. 2015. "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river", *Chemosphere*, 119, 1379-1385.

Zanotto, C., Bissa, M., Illiano, E., Mezzanotte, V., Marazzi, F., Turolla, A., Antonelli, M., Morghen, C.D.G., Radaelli, A. 2016. "Identification of antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from a municipal wastewater treatment plant", *Chemosphere*, 164, 627-653.

Zhang, Y., Marrs, C.F., Simon, C., Xi, C. 2009. "Wastewater treatment contributes to selective increase of antibiotic resistance among *Acinetobacter* spp.", *Science of the Total Environment*, 407, 3702-3706.

Zhang, Y., Zhuang, Y., Geng, J., Ren, H., Xu, K., Ding, L. 2016. "Reduction of antibiotic resistance genes in municipal wastewater effluent by advanced oxidation processes", *Science of the Total Environment*, 550, 184-191.

Zhuang, Y., Ren, H., Geng, J., Zhang, Y., Zhang, Y., Ding, L., Xu, K. 2015 "Inactivation of antibiotic resistance genes in municipal wastewater by chlorination, ultraviolet, and ozonation disinfection", Environmental Science and Pollution Research, 22, 7037-7044.

URL-1: World Health Organization (WHO), "Third WHO Report On Neglected Tropical Diseases, 2015", http://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/, (erişim: 27 Kasım 2017).

URL-2: World Health Organization (WHO), "World Health Statistics 2015", http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/, (erişim: 22 Ekim 2017).

URL-3: Centers for Disease Control and Prevention (CDCP), "2016 Nationally Notifiable Infectious Diseases", <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2016/infectious-diseases/>, (erişim: 18 Kasım 2017).

URL-4: "WHO: Urgent need for new drugs to fight super-bacteria", Agence France-Presse the Straits Times, <http://www.straitstimes.com/world/who-urgent-need-for-new-drugs-to-fight-super-bacteria>, (erişim: 20 Kasım 2017)

URL-5: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS), <http://uamdss.thsk.gov.tr/>, (erişim: 19 Ekim 2017).

Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Mikrobiyolojik Yaklaşım

Özlem DOĞAN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Enterobacteriaceae üyelerinde izlenen antibiyotik direnci küreselleşmiş bir sorun olup, özellikle hastane enfeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, mortalite ve tedavi maliyetini artıran önemli bir unsurdur. Son yıllarda kullanımdaki antibiyotiklerin hemen hepsine dirençli enterik basillerin ortaya çıkması son derece kaygı vericidir. Karbapenemler antibakteriyel spektrumlarının genişliği, bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, AmpC ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimlerine dayanıklı olmaları nedeniyle dirençli Gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda tedavide öncelikli olarak tercih edilmektedir. Ancak karbapenemlerin yaygın kullanımı direnç gelişimini hızlandırmıştır. Tüm dünyada değişen oranlarda olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci gözlenmektedir. Türkiye ise karbapenem direncinin kaygı verici düzeyde saptandığı ülkelerdendir.

Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenemlere karşı direnç başlıca karbapenemleri hidrolize eden karbapenemaz enzimleriyle oluşmaktadır. Karbapenem direnci karbapenemazların dışında porin değişimleri ve hücre zarında geçirgenlik azalması gibi mekanizmalara bağlı olarak görülebilmeye karşın, bu mekanizmalar tek başına yüksek düzey dirence neden olmamakta AmpC veya GSBL gibi bir diğer direnç mekanizmasıyla bir arada bulunmaktadır. Karbapenemazlar; Ambler moleküler sınıf A, B ve D grubunda bulunan enzimleri içermektedir. Kromozomal kodlanan NMC, SME ve IMI enzimleri, plazmidle kodlanan KPC ve GES enzimleri sınıf A'nın büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu enzimlerin hidrolitik mekanizmaları aktif bölgesinde bir serin aminoasidine gereksinim gösterir. Sınıf B (Metallo-beta-laktamazlar-MBL) diğer beta-laktamazlardan farklı olarak aktif bölgelerinde serin yerine çinko iyonu bulunan enzimlerdir. Beta-laktamaz inhibitörlerinden (klavulonat, tazobaktam ve sulbaktam gibi) etkilenmezler ama etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile inaktive olurlar. Aktarılabılır MBL'lara örnek olarak IMP, VIM, NDM-1 verilebilir. Sınıf D karbapenemazlar, oksasilin ve kloksasilini inhibe etmeleri nedeniyle OXA-tip enzimler olarak adlandırılmaktadır. Bu gruptaki enzimler klavulonat, sulbaktam ve tazobaktam gibi betalaktamaz inhibitörlerinden değişken oranda etkilenmektedir. Bu enzimlerin karbapenem hidrolizi aktiviteleri kısmen düşüktür.

Laboratuvarlarda karbapenem direncinin saptanması için EUCAST önerileri kullanıldığı durumda *Enterobacteriaceae* için belirlenen karbapenem sınır değerleri (karbapenemazların çoğu dahil olmak üzere) klinik önemi olan tüm direnç mekanizmalarını saptayacaktır. Karbapenemaz üreten bazı suşlar bu sınır değerlerle duyarlıdır ve saptandıkları gibi bildirilmelidirler, yani karbapenemazın varlığı veya yokluğu duyarlılık kategorisini tek başına etkilememektedir. Karbapenemaz özelliklerinin belirlenmesi antibiyotik duyarlılık raporu için gerekli görülmesi de halk sağlığı ve enfeksiyon kontrolü açısından önerilmektedir. Karbapenemaz enzimlerinin saptanması için fenotipik (çeşitli inhibitörlerin kullanıldığı yöntemler, karbapenem hidrolizinin gösterilmesi) ve genotipik yöntemler kullanılmaktadır. Kombinasyon disk yöntemi, karbapenemaz enzimlerinin çeşitli inhibitörler kullanılarak tiplendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla karbapenem diskleri ile birlikte fenilboronik asit (PBA), EDTA, dipikolinik asit (DPA) ve kloksasilin kullanılmaktadır. İnhibitör varlığında karbapenem çapında artış saptanması pozitif sonuç olarak yorumlanır. Karbapenemaz varlığının araştırılmasında kullanılan bir diğer yöntem ise kolorimetrik testlerdir. Bu testler, karbapenem hidrolizine bağlı olarak

besiyeri pH'sında değişiklik olması ve besiyerindeki renk değişikliğinin gözlemlenmesi temeline dayanmaktadır. Karbapenem aktivasyon metodu karbapenemaz varlığını göstermek amacıyla önerilen bir başka yöntemdir. Kolorimetrik yöntemlerle benzer olarak bu yöntem GES ve OXA gibi karbapenem hidrolizi kısıtlı olan enzimleri saptamakta sınırlı kalmaktadır. Özellikle ülkemiz gibi OXA-48 benzeri enzimlerin sık saptandığı bölgelerde immunokromatografik testler de tarama amacıyla kullanılabilir.

Son yıllarda kliniklerde karbapeneme dirençli bakterilerin izolasyon sıklığının artmasıyla kolistin kullanımı da yaygınlaşmıştır. Kolistin katyonik yapıda bir polimiksidir. Polimiksinler hücre zarındaki lipopolisakkarit tabakada bulunan anyonik yapılarla etkileşerek etki gösterir. Kolistine doğal dirençli bakteriler (*Serratia spp*, *Providencia spp*, *Morganella spp*, *Proteus spp* gibi) dışında enterik basillerde kromozomal kolistin direnci görülmektedir. Kromozomal direnç hücre zarının anyonik yapısının değişmesi ile meydana gelir. Son yıllarda ise kolistine karşı plazmid aracılı aktarabilir direnç saptanması son derece kaygı vericidir. Laboratuvarda kolistin direncinin saptanması için hem EUCAST hem de CLSI sadece sıvı mikrodilüsyon testini referans yöntem olarak önermektedir. Yapılan çalışmalarda gradiyent şeritlerin ve yarı-otomatize antibiyotik duyarlılık sistemlerinin çok büyük hataya neden olduğu saptanmıştır. Kolistin duyarlılığının saptanmasında otomatize sistem kullanıcılarının son derece sıkı kalite kontrol önlemleri alması gerekmektedir. Rutin mikrobiyolojide sıvı mikrodilüsyon testlerinin uygulama zorluğu göz önüne alındığında bu testlerin ticari formlarının kullanımı uygun görünmektedir.

Kaynaklar:

1. Giske CG, Martínez-Martínez L, Cant on 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. 2013. http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/.
2. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1503e7.
3. Tijet N, Patel SN, Melano RG. Detection of carbapenemase activity in *Enterobacteriaceae*: comparison of the carbapenem inactivation method versus the Carba NP test. *J Antimicrob Chemother* 2016:274e6.
4. Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling J, Schouls LM. The carbapenemase 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.
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. 2016. 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* 16:161–168.
6. Aguirre-Quinonero A, Martinez-Martinez L. Non-molecular detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017;23(1):1-11
7. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 20(9):821-30.
8. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 18(5):413-31
9. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2015;3(1):15-21.
10. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):5873-84.

11. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(Supplement 4):4-9.
12. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1597-606.
13. Van Dijk K, Voets GM, Scharringa J, Voskuil S, Fluit AC, Rottier WC, et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenylboronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clinical Microbiology and Infection*. 20(4):345-9.
14. Patrice N, Laurent P, Laurent D. Rapid Detection of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Disease Journal*. 2012;18(9):1503
15. Hrabak J, Walkova R, Studentova V, Chudackova E, Bergerova T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9):3222-7
16. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(7):1834-40
17. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(2):557-96.
18. Albur M, Noel A, Bowker K, MacGowan A. Colistin susceptibility testing: time for a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1432-4.

Çoklu İlaç Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarına Laboratuvar Sonuçları Işığında Klinik Yaklaşım

Buket ERTÜRK ŞENGEL

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çoklu ilaç dirençli bakteriler tedavi seçeneklerindeki kısıtlılıklar nedeniyle yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün öncelikli patojen listesinde ilk sırada karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) gelmektedir. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ise ikinci sırada yer almaktadır.

MRSA enfeksiyonları için risk faktörleri arasında; yaş, altta yatan hastalık varlığı, burun taşıyıcılığı, kateter gibi yabancı cisim varlığı, uzun yatış süresi ve antibiyotik kullanımı sayılabilir. MRSA'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları, MSSA ile karşılaştırıldığında tedavide gecikme/yetersiz alternatif tedavi yaklaşımları nedeniyle mortalite 2 kat daha fazla görülmektedir. Tedavi seçenekleri arasında vankomisin, teikoplanin, daptomisin, linezolid, tigesiklin başta gelmektedir. Ancak vankomisin MIC'leri ≥ 1 mg/dL olduğunda dikkatli olunmalıdır. HeteroVISA (hVISA) olma ihtimali gözönünde bulundurulmalıdır. Genel yaklaşım MIC ≥ 2 mg/dL olduğunda daptomisin kullanılması yönündedir.

VRE enfeksiyonları ise genellikle infektif endokardit, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ya da nedeni bilinmeyen bakteremi olarak karşımıza çıkar. Vankomisin MİK >4 mg/L olan *E. faecium* ve *E. faecalis* suşlarıdır. Ve mortalite oranları Vankomisin duyarlı suşlara göre 2,5 kat daha yüksektir. Tedavi seçenekleri arasında linezolid, daptomisin, tigesiklin bulunmaktadır. Daptomisin bakterisidal olması ve biyofilme iyi penetre olması nedeniyle diğerlerine üstündür. Ancak uzun süreli kullanımda muskuler toksisite ve nefrotoksisteye dikkat edilmelidir. Daptomisin MİK'leri 3-4 ug/mL ise duyarlılığı azalmış izolat olarak düşünmek gerekir ve hem yüksek doz hem de ampisilin ya da seftriakson gibi beta laktam antibiyotiklerle kombine tedavi uygunlanmalıdır.

Karbapenem dirençli bakteri enfeksiyonları ise daha kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle çok daha mortal seyretmektedir. Mortalite oranları %60'lara varmaktadır. Karbapenem direnci karbapenemaz sentezi ya da beta laktamaz sentezi ve porin mutasyonu gibi sebeplerle karbapenemaz üretimi olmadan görülebilmektedir. Çalışmalarda genellikle kombinasyon tedavileri monoterapilere hem tedavi başarısı ve mortalite hem de direnç gelişimi açısından üstün bulunmuştur. Sınır değerinin üzerinde MİK'lerde kombinasyon tedavileri ile sinerji hedeflenmektedir. Betalaktam antibiyotiklerin zaman bağımlı etkileri nedeniyle meropenem kombinasyonunda MİK 8 mg/L'ye kadar ise uzamış infüzyon ile verilmesi başarıyı arttırmaktadır. Ancak kombinasyon tedavileri seçilirken toksisite ve yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır. KPC tipi karbapenemaz üreten suşlar için kurtarma tedavisinde double karbapenem kombinasyonu verilmesinin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca yeni tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu seçenekler arasında seftazidim-avibaktam, meropenem-varobaktam, imipenem-relebaktam bulunmaktadır.

Ancak tüm bu çabalardan ziyade direnç gelişimini önlemek için uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçmek hedeflenmeli ve hijyen kurallarına uyulmalıdır.

Kümülatif Antibiyogram

Nilay ÇÖPLÜ

Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu

Kümülatif antibiyogram, antibiyotik duyarlılık test (ADT) sonuçlarını belli kriterlere dayanarak analiz ve rapor etmektir. Bu raporun hazırlanmasındaki amaç ilgili hastanede antibiyotiklere karşı gelişen direnç için mevcut durumun saptanması ve bu saptamanın antibiyotik kullanım politikalarına yol göstermesinin sağlanmasıdır. Bu kriterler CLSI M39 A4 (Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data, 4th Edition, 2014) dökümanında özetlenmiştir.

Kümülatif antibiyogram için laboratuvar bilgi sistemlerinden (LIS) yararlanmak mümkündür. Bunun için bilgi işlem birimiyle iş birliği yapılarak veri tabanı sabit bit formata getirilmeli, ancak hatalı verilerin silinmesi de mümkün olmalıdır. Sütunlar tanımlı olmalı, her bir izolat için bir satır olacak şekilde veri girilmelidir. Sütunlarda hasta numarası mutlaka bulunmalıdır, mümkünse doğum tarihi, cinsiyeti, yerleşimi (poliklinik, evde bakım, yatan hasta, yoğun bakım ünitesi), servisi (dahiliye, genel cerrahi gibi), başvuru tarihi gibi demografik veriler de eklenebilir. Arkasından örneğe ait bilgiler olan örneğin numarası, örnek tipi (kan, BOS vb), örneğin alındığı tarihe ait sütunlar tanımlanmalıdır, ek olarak eğer mümkünse örneğin alındığı vücut bölgesi gibi ayrıntılı bilgiler de bulunabilir. Bakteriye ait bilgilerden zorunlu olan tanımlamadır (tür, cins ya da en azından aile bilgisi), buna ilaveten izolat numarası (eğer birden çok izolat varsa), kolonizasyon/enfeksiyon etkeni, toplum ya da hastane kökenli gibi ek bilgilerde varsa eklenebilir. ADT sonuçları girilirken zorunlu olan sütunlar kalitatif (S, I, R) ve kantitatif (MİK ya da disk zon çapı, zaman içinde sınırdeğerler değişirse bu veriler gerekli olabilir) ve eğer uzman kural kullanıldıysa buna ait bilgilerdir. Antibiyotikler için rutin test edilen yöntemler ve varsa o türe özgü yöntemler de belirtilmelidir, örneğin *mecA* PCR gibi. Yine temsiliyet arz eden antibiyotikler varsa, ör MRSA saptamak için sefoksitin çalışılmışsa belirtilmelidir.

Veri analizi yıllık yapılmalıdır, ancak ilk kez yapılıyorsa belli antibiyotiklere dirençte artış gösteren türler açısından olabildiğince geriye gitmekte yarar vardır. Direnç artışı gözlenen durumlarda o antibiyotiklerin kullanımının azaltılması uygun bir politika olacaktır. Analiz yapılırken excel programının kullanımından PAWS (eski adı SPSS) ya da WHONET gibi bir istatistik programının kullanılması hata payını azaltacaktır. Analiz esnasında aynı hastadan bir yıllık analiz döneminde aynı tür bakterinin birden fazla üremesi halinde ilk izolat değerlendirmeye alınmalı, vücut bölgesi ya da ADT sonucunda değişiklik olsa dahi tekrarlayan suşlar değerlendirme dışı bırakılmalıdır, ancak *Pseudomonas* türlerinde ADT sonucundaki değişimlerin özellikle takip edilmesi gibi özel durumlar ayrıca değerlendirilmelidir. En son ve doğrulanmış veriler analize alınmalıdır. Kısıtlanmış olsa da tüm antibiyotiklerin sonuçları analize alınmalıdır. Buna karşılık dirençli izolatlarda özel olarak çalışılmış antibiyotikler analiz dışı tutulmalıdır. Surveyans amaçlı kültürlerde üreyen suşlar ve çevre örnekleri de analiz dışı tutulmalıdır. Sayıca yılda 30'un altında bulunan izolatlar analize alınmamalı, ancak yıllar içinde benzer sonuçlar vermesi nedeniyle birleştirmek mümkünse o durumda analize alınan dönem verilerle sonuçlar sunulmalıdır. Doz bağımlı duyarlı için değerlendirme kriteri varsa ör. *E. cloacae* ve sefepim gibi, dip not olarak yüzdesi verilmelidir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları duyarlı yüzdesi olarak hesaplanmalı, orta duyarlılar dirençlilere eklenmelidir.

Bakteri tanımlamasına göre analizler yapılırken türlere özel durumlar ayrıca irdelenmelidir. Örneğin *S. pneumoniae* için sefotaksim, seftriakson ve penisilin sonuçları menenjit ve menenjit dışı için ayrı ayrı verilmeli, hatta penisilin için oral sınırdeğerler de hesaba katılmalıdır. Viridans streptokoklarda penisilin için duyarlı yüzdesi verilirken orta duyarlı da verilmelidir. Enterokoklar için tümünün duyarlılığı ayrı, türlerin duyarlılığı ayrı verilmeli, yüksek düzey aminoglikozidler için ise direnç yüzdesi verilirken her biri için ayrı ayrı belirtilmelidir. Odaklanan bir antibiyotik

fenotipine sahip izolatların diğer antimikrobiyallere duyarlılık yüzdeleri ayrı verilmelidir. Örneğin *S. aureus* için hem tüm izolatların duyarlılık yüzdesi, hem de MRSA suşlarının diğer antibiyotiklere olan duyarlılık yüzdesi verilmelidir. Benzer şekilde *K. pneumoniae* için tüm izolatların tüm antibiyotikler için duyarlılık yüzdeleri, GSBL pozitif izolatlar için diğer antibiyotiklerin duyarlılık yüzdeleri, karbapenem dirençli izolatların diğer antibiyotikler duyarlılık yüzdeleri ve GSBL ve karbapenem direnci bulunmayan *K. pneumoniae* duyarlılık yüzdeleri aynı tablo içinde ayrı ayrı verilebilir.

Veriler sunulurken antibiyotikler harf sırasına göre dizilebileceği gibi sınıflandırarak da verilebilir. Rapor da tablo kullanışlı olacaktır, ancak zamana karşı değişim veriliyorsa grafik çizmek de iyi bir seçenek olabilir. Tablo ya da grafik yapılırken gram pozitif, gram negatif ve özellik taşıyanlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Veriler sunulurken güven aralığı, duyarlılıkta değişim varsa istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı bilgileri de verilmelidir.

Veriler sunulurken sadece antibiyotiklere göre değil, belli kesimlere göre de analiz edilip sunulmalıdır. Bunlardan biri vücut bölgesi ya da klinik numuneye göre olup (Kan, BOS, idrar gibi) ampirik tedaviye yol göstermesi bakımından çok önemlidir. Eğer hızlı tanı yöntemleri ile bakteri tanımlaması erken yapılabiliriyorsa, türe özgü duyarlılık yüzdeleri yine ampirik tedaviye yol gösterebilir. Örneğin idrar kültüründe MALDI-TOF ile *E. coli* tanımlandığında idrar yolu enfeksiyonu kümülatif antibiyogramından *E. coli* verileri ile ampirik tedavi başlanabilir. Yoğun bakım ünitesi, yanık ünitesi, evde bakım gibi servisine göre analizler de yapılabilir. İkili ve hatta üçlü ilaç kullanımı durumundaki izolatlar için ilaçların tek başına ve kombine edildiği durumdaki duyarlılıkları tablo halinde verilmelidir. Çok ilaca dirençli bakteriler rapor edilirken tanımlamaları da eklenmelidir. Örneğin 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. Tüm bu veriler ulusal surveyans sistemleri (UAMDSS, HEK) ve uluslararası surveyans sistemleri (EARSS, CAESAR gibi) ile karşılaştırılmalıdır.

Bu arada kümülatif antibiyogramı etkileyebilecek hizmet verilen hasta popülasyonu, kültür uygulamaları, laboratuvarın ADT yapma ve raporlama politikaları, geçici salgınlar gibi faktörler de olabilir, bunlar da raporda belirtilmelidir. Ayrıca hastanenin normal yatak ve YBÜ yatak sayısı, günlük ortalama poliklinik ve ameliyat sayısı gibi bilgiler eklenirken ve katkıda bulunan kişilere teşekkür unutulmamalıdır. Rapor klinisyen için kolay ulaşılabilir olmalıdır. Örneğin hastanenin web sitesinden sunulabilir, ya da kitapçık şeklinde basılıp dağıtılabilir. Klinisyenlere kümülatif antibiyogramı anlatmak için bir eğitim saati seçilerek hem konunun önemi vurgulanıp hem de veriler tartışılabilir.

Surveyans verileri ve öncelikli ilaçları gözeterek antibiyotik kontrol ekibi ile beraber ilaç kullanım politikaları geliştirmek gereklidir. Hastanede hem ampirik tedavide önerilen ilaçlar hem de ADT çıktıktan sonra kısıtlı bildirim ilkelerine göre de-escalasyon yapılırken seçilecek ilaçlar hakkında dökümanlar hazırlanabilir. Bu dökümanlar yine web sitesinden duyurulabileceği gibi basılı materyal olarak da dağıtılabilir. Hastaneye alınacak olan antibiyotikler seçilirken de geliştirilen bu politikalar doğrultusunda alım yapılabilir.

Hızlı Testler ve Tarama Testleri

Arzu İLKİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde patojenlerin hızlı tanımlanması ve bunlara karşı antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi büyük öneme sahiptir. Geleneksel yaklaşımlara göre bakterileri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık süreci minimum 48 saati bulmaktadır. Tanımlama süresi ampirik tedavinin uzamasına yol açmaktadır. Ancak son yıllarda gelişen teknoloji ve yeni teknikler gerek tanımlama gerekse antibiyotik duyarlılık saptamak için yeni yaklaşımlara yol açmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık testleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarının en önemli görevlerinden biridir. Fenotipik antibiyotik duyarlılık testleri duyarlılığı saptamak için altın standarttır (1).

Ancak fenotipik antibiyotik duyarlılık testlerindeki gecikmeler uzun süreli hospitalizasyon, artan maliyet ve mortaliteye yol açtığı için bu süreyi azaltmak için çaba sürmektedir.

Bu amaca yönelik iki strateji vardır:

1. Klasik antibiyotik duyarlılık tekniklerinde hızlanma
2. Yeni hızlı fenotipik yöntemler

Hızlı fenotipik antibiyotik duyarlılık testlerine yönelik yeni yaklaşımlar ya geleneksel antibiyogramın erken rapor edilmesi için tasarlanır ya da özellikle kritik antibiyotiklere karşı direncin erken saptanması üzerine odaklanır. Örneğin, *S. aureus*'ta azalmış vankomisine duyarlılığın 8 saatten az bir sürede saptanması verilebilir (2). Benzer şekilde Enterobacteriaceae ve nonfermenterlerde fenotipik karbapenemaz tespiti için kullanılan yeni teknikler bildirilmiştir (3-7).

Son yıllarda klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında tanımlamada yerini alan MALDI TOF tür tanımlamasının ötesinde, hızlı duyarlılık testi için de gündeme gelmektedir. Bu yöntemle bakteriyel kültürlerde beta-laktam hidrolizi ürünlerini yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit etmek için kullanılabilirliği, ESBL ve karbapenemaz üretiminin saptanabileceği belirtilmektedir (8,9).

Diğer yaklaşımlar, antimikrobiyal ajanlara maruz kalan bakterilerin proteomik profilindeki değişikliklerin tespitine dayanmaktadır (10).

Sonuç olarak, hızlı fenotipik duyarlılık testinin yanlış ampirik tedavi seçenekleri oranını düşürdüğü, hastanede kalış süresini kısalttığı ve hasta mortalitesini azalttığı açıkça ortaya konmuştur. Hızlı fenotipik antibiyotik testler için birçok yeni seçenek yakın gelecekte mevcut olacaktır. Bu sistemlerden bir veya daha fazlasını benimsemeden önce, klinik mikrobiyologların faydalarını yerel gereksinimler bağlamında değerlendirmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Barenfanger J, Drake C, Kacich G. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 1999;37:1415-8.
2. Entenza JM, Betrisey B, Manuel O, et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin by isothermal microcalorimetry. *J Clin Microbiol* 2014;52:180-6.
3. Novais A, Brilhante M, Pires J, et al. Evaluation of the recently launched rapid carb blue kit for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 2015;53:3105-7.
4. Poirel L, Nordmann P. Rapidec carba NP test for rapid detection of carbapenemase producers. *J Clin Microbiol* 2015;53:3003-8.
5. Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Evaluation of carbapenemase screening and confirmation tests in Enterobacteriaceae and development of a practical diagnostic algorithm. *J Clin Microbiol* 2014.29;JCM-14.
6. Parcina M, Bartonickova L, Vojvoda V, et al. Performance characteristics of the new accelerate ID/AST system for antibiotic susceptibility testing of enterobacteriaceae clinical isolates, compared to IVD routine laboratory AST systems. San Diego: ICAAC; 2015.
7. Matsumoto Y, Sakakihara S, Grushnikov A, et al. A microfluidic channel method for rapid drug-susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One* 2016;11:e0148797.
8. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1247-54.
9. Lasserre C, De Saint ML, Cuzon G, et al. Efficient detection of carbapenemase activity in enterobacteriaceae by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in less than 30 minutes. *J Clin Microbiol* 2015;53:2163-71
10. Goff DA, Jankowski C, Tenover FC. Using rapid diagnostic tests to optimize antimicrobial selection in antimicrobial stewardship programs. *Pharmacotherapy*

Farmakokinetik / Farmakodinamik Parametreler

Zeynep Ceren KARAHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İbn-i Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

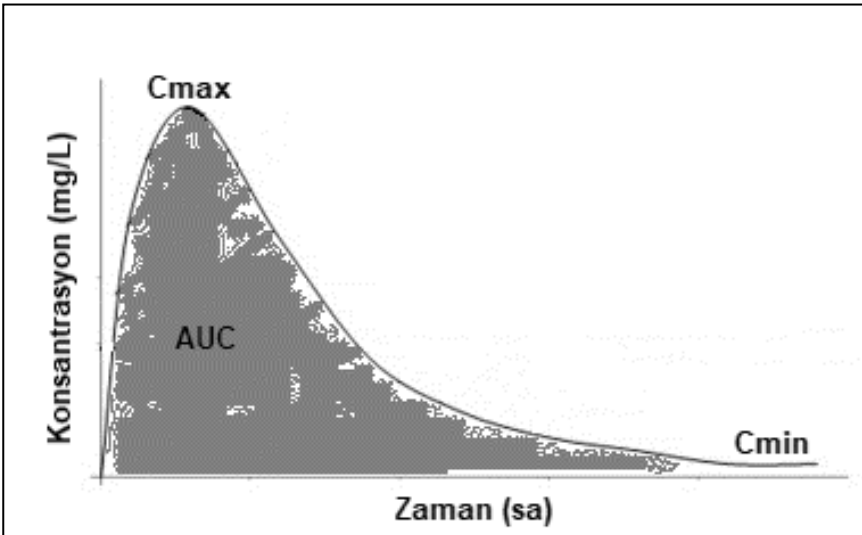
Bakteriyel enfeksiyonlarda klinik iyileşmenin sağlanmasını etkileyen birçok faktör arasında enfeksiyon alanı, enfeksiyon alanındaki mikroorganizma yükü, organizmanın virülansı ve direnç özellikleri, konağın bağışıklık sisteminin sağlamlığı/etkinliği ve tedavi amacıyla verilen antibiyotığın farmakodinamik özellikleri yer almaktadır.

Farmakodinamik (FD), bakterinin maruz kaldığı antibiyotik konsantrasyonu ile farmakolojik yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Antibiyotik etkinliğini öngörmeye iki önemli FD parametre vardır:

1. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)
2. Artık etki (Post antibiyotik etki, PAE)

Antibiyotik tedavisine geleneksel yaklaşım, enfeksiyon etkeninin in-vitro duyarlı bulunduğu (veya duyarlı bulunacağı öngörülen) antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak tedavinin planlanmasıdır. Farmakokinetik (FK), ilaçla ilacın uygulandığı organizma arasındaki ilişkiyi inceleyerek ilacın zaman içinde vücuttaki konsantrasyonunu değerlendirir. İlacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı, farmakokinetiğin konusudur. Antibiyotik etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan üç önemli FK parametre vardır (Resim 1):

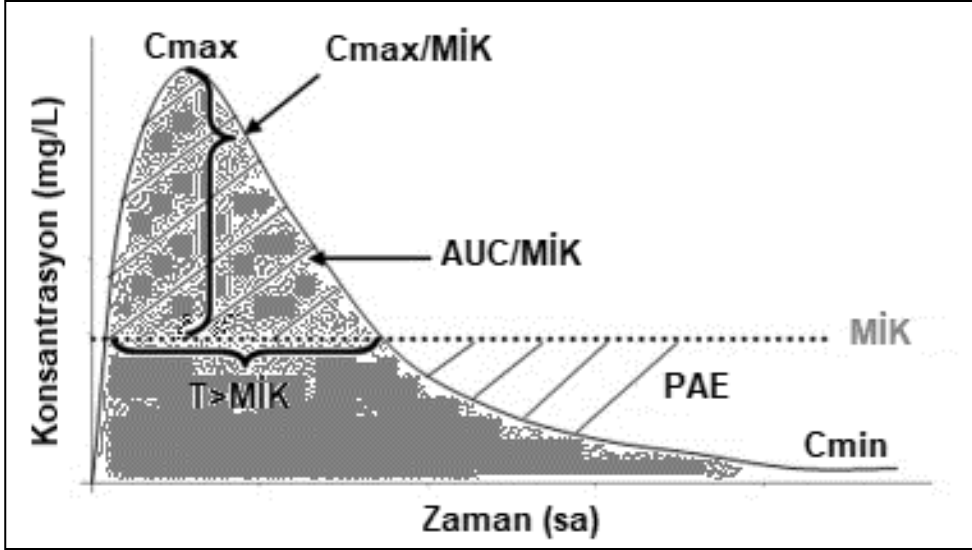
1. Maksimum (tepe) serum antibiyotik konsantrasyonu (C_{max})
2. Minimum (vadi) serum antibiyotik konsantrasyonu (C_{min})
3. Serum konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC)



Resim 1. Konsantrasyon-zaman eğrisi üzerinde farmakokinetik parametreler görülmektedir. C_{max} : Maksimum (tepe) serum konsantrasyonu, C_{min} : Minimum (vadi) serum konsantrasyonu, AUC: Konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan

Geleneksel yaklaşıma farmakodinamik parametrelerin entegrasyonu ile maksimum antimikrobiyal etkinlik elde edilirken direnç gelişiminin engellenebileceği tedavi uygulamaları geliştirilebilir ve antibiyotik tedavisi, hastanın tedaviden maksimum yararı elde etmesini sağlayacak şekilde kişiselleştirilebilir. Farmakokinetik parametrelerin farmakodinamik parametrelerle entegrasyonu ile antibiyotik aktivitesini ölçen üç önemli FK/FD parametre elde edilir (Resim 2):

1. Maksimum serum konsantrasyonunun MİK'e oranı ($C_{max}/MİK$)
2. Serum konsantrasyonunun MİK üstünde kaldığı süre ($T > MİK$)
3. 24 saat içinde serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanın MİK'e oranı ($AUC/MİK$)



Resim 2. Konsantrasyon-zaman eğrisi üzerinde farmakokinetik/farmakodinamik parametreler görülmektedir. $C_{max}/MİK$: Maksimum (tepe) serum konsantrasyonunun MİK'e oranı, $T > MİK$: Serum konsantrasyonunun MİK üzerinde kaldığı süre, $AUC/MİK$: Konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın MİK'e oranı

FK/FD parametreler değerlendirildiğinde, antibiyotikler üç sınıfta incelenebilir:

1. **Zamana bağımlı antibiyotikler:** Bu grupta yer alan antibiyotikler, hedefteki konsantrasyonları, mümkün olan en uzun süre etkin konsantrasyon ($>MİK$) değerlerinde tutulduğu takdirde maksimum etkinlik gösterir. Bu gruptaki antibiyotiklerin etkinliğiyle ilgili FK/FD parametresi $T > MİK$ 'dir. Antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin üzerindeki konsantrasyonlarda kaldığı süre, beta-laktamlar için doz aralığının en az %50-60'ı olmalıdır (Tablo 1). Antibiyotik konsantrasyonunun MİK değerinin 4-5 katından daha fazla yükseltilmesi antibiyotiğin etkinliğini arttırmaz, aksine toksik etki ortaya çıkma olasılığını artırır. Maksimum etkinlik için bu gruptaki antibiyotiklerin sürekli veya uzamış infüzyon şeklinde verilmesi veya sık dozlarla kullanılması uygun olacaktır. Bu grupta beta-laktam antibiyotikler, eritromisin, klindamisin, linezolid gibi antibiyotikler yer alır.

Tablo 1. Beta-laktam grubu antibiyotiklerde maksimum etkinlik için ulaşılmaması gereken %T>MİK değerleri

Beta-laktamlar	Bakteriyostatik etki için %T>MİK	GP bakterisidal etki için %T>MİK	GN bakterisidal etki için %T>MİK
Sefalosporinler	35-55	40-50	70-80
Penisilinler	29-34	35-50	50-70
Karbapenemler	20-26	25-45	40-50

2. **Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler:** Bu gruptaki antibiyotikler enfeksiyon alanında MİK değerinin ne kadar üzerindeki konsantrasyonlara ulaşabilirlerse o kadar fazla etkinlik gösterirler. Bu konsantrasyonları ne kadar süre korudukları ise çok önemli değildir. Bu gruptaki antibiyotiklerin etkinliğiyle ilgili FK/FD parametreleri AUC/MİK ve Cmax/MİK'dir. Aminoglikozitler için Cmax/MİK değeri >8-10 olduğunda maksimum etkinlik ortaya çıkar, bu gruptaki ilaçlar için günde tek-yüksek doz uygulama mantıklı bir yaklaşımdır. Bu grupta aminoglikozitler, metronidazol, daptomisin, kolistin ve florokinolonlar gibi bakteri metabolizması veya protein sentezindeki önemli basamakları hedef alan antibiyotikler yer alır.

3. **Zamana ve konsantrasyona bağımlı antibiyotikler:** Bu gruptaki antibiyotikler bakterileri öldürmek için hem yüksek konsantrasyona hem de zamana ihtiyaç duyar. Bu gruptaki antibiyotiklerin etkinliğiyle ilgili FK/FD parametresi AUC/MİK'dir. Florokinolon tedavisi için optimal AUC/MİK değeri gram negatif bakteriler için 125, gram pozitif bakteriler için yaklaşık 40 olmalıdır. Vankomisin için ise AUC/MİK değeri ≥ 125 olduğunda maksimum etkinlik elde edilir. Konsantrasyon ne kadar yüksek olursa o kadar fazla hedefe antibiyotik bağlanabilecek, bakterinin yüksek konsantrasyonda antibiyotikle karşılaştığı süre ne kadar uzun olursa aktif replikasyona giren o kadar çok bakteri öldürülebilecektir. Bu gruptaki antibiyotikler sıklıkla DNA sentezi veya replikasyonunu ya da bakteri bölünmesi için önemli bakteriyel komponentleri inhibe eden florokinolonlar, azitromisin, tetrasiklinler, tigesiklin, streptograminler ve glikopeptitlerdir.

FK/FD parametrelerine göre antibiyotiklerin sınıflandırılması Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. FK/FD parametrelerine göre antibiyotiklerin sınıflandırılması

Tanım	Zamana bağımlı	Konsantrasyona bağımlı	Zamana ve konsantrasyona bağımlı
PAE	Kısa-orta	Uzun	Orta-uzun
Hedef	Uzun süreli serum konsantrasyonu	Yüksek serum konsantrasyonu	Yüksek/uzun süreli serum konsantrasyonu
FK/FD parametresi	T>MİK	AUC/MİK Cmax/MİK	AUC/MİK
Antibiyotikler	Beta-laktamlar Eritromisin Klindamisin Linezolid	Aminoglikozitler Florokinolonlar Ketolidler, azalidler Daptomisin Kolistin	Glikopeptitler Tetrasiklin Azitromisin Streptograminler

Antibiyotiklerin FK/FD parametrelerinin bilinmesi, bir yandan hastalar için kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulabilmesini sağlarken diğer yandan mikrobiyoloji laboratuvarında klinik duyarlılık eşik değerlerinin tanımlanmadığı bakteri grupları ve antibiyotikler için bir yorum yapma olasılığı verir. Klinik eşik değerlerin bulunmadığı durumlarda izolat için test edilen antibiyotiğin güvenilir bir MİK değerinin elde edilmesi gerekir. MİK değeri tespit edildiği takdirde test edilen antibiyotiğin FK/FD değerleri ile tedavi yönlendirilebilir. Bunun için elde edilen MİK değerinin EUCAST FK/FD eşik değerleri tablosunda (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) yer alan FK/FD değerlerine göre karşılık geldiği

duyarlılık kategorisi belirlenmelidir. Tek başına MİK değeri bildirilebilirse de elde edilen MİK değerinin yorumlanması klinik tedaviyi yönlendirmede daha etkili olacaktır. Rapor oluşturulurken MİK değeri FK/FD duyarlılık eşik değerine eşit veya daha düşük olan antibiyotikler için tedavide dikkatle kullanılacakları belirtilmeli, önerilen doz dozaj tablosundan bakılarak açıklanmalıdır. MİK değeri eşik değerden yüksek bulunan antibiyotiklerin ise tedavide kullanılmaması önerilmelidir. Rapora şöyle bir dip not düşülebilir: *“Üreyen organizma [isim] için EUCAST klinik eşik değerleri bulunmamaktadır. İzolatın antimikrobiyal duyarlılığı antibiyotiğin FK/FD eşik değerlerine dayanarak yorumlanmıştır. Hastanın A [duyarlı bulunan antibiyotiğin ismi], B [duyarlı bulunan antibiyotiğin ismi], C [duyarlı bulunan antibiyotiğin ismi] ile tedavisi mümkündür. Ancak X [dirençli bulunan antibiyotiğin ismi] ve Y [dirençli bulunan antibiyotiğin ismi] kullanılmamalıdır”*.

Bu oturumda FK/FD değerlerinin antibiyotik duyarlılıklarını raporlamada ve tedavi yönlendirmesinde kullanılması ile ilgili olgu örnekleri sunulacaktır.

SÖZLÜ SUNUMLAR

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Trichosporon asahii* Türü Mantarların Genotiplendirilmesi ve Antifungal Duyarlılığının Belirlenmesi

Sinem Karabulut¹, Nilgün Çerikçioğlu¹, Şeyma Görçin Karatekir²

¹Marmara Üniversitesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Marmara Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

Özet: *Trichosporon asahii* (*T. asahii*), özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mortalite oranı yüksek invazif enfeksiyonlara sebep olabildiğinden tıbbi öneme sahip bir mantar türüdür (3). Bu tür 15 genotipe ayrılmaktadır. *T. asahii* ekinokandinlere primer dirençlidir ve literatürde amfoterisin B ve flukonazole karşı da MİK değerlerinde yıllara göre giderek artış belirtilmiştir (4).

Amaç: Hastanemizde klinik örneklerden izole edilip, *T. asahii* olarak tanımlanmış ve genotiplendirilmiş izolatların antifungal duyarlılık profillerinin belirlenmesidir.

Yöntem: 2006-2016 yılları arasında idrar ağırlıklı klinik örneklerden izole edilen 70 adet *T. asahii* kökeninin IGS1 gen bölgesine göre dizi analizi yapılmış ve kökenlerin genotipleri belirlenmiştir. Bu kökenlerin amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve posakonazole karşı duyarlılıkları CLSI M27-A3 rehberine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır (1). Bu iki parametre ile ilgili sonuçlar karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Kökenlerin %70'inde amfoterisin B MİK'i ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ ve MİK geometrik ortalamaları (GM) flukonazol için 2,019; vorikonazol ve posakonazol için 0,107 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. Flukonazol, vorikonazol ve posakonazol MİK GM'lerine göre karşılaştırıldığında genotip 1 kökenlerinin genotip 4'ten daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,039$; $0,000$; $0,044$). Amfoterisin B açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,234$). Genotipler arasında MİK₅₀/MİK₉₀ ve MİK aralıkları açısından da benzer sonuçlar belirlenmiştir (Tablo 1).

Sonuç: Yaptığımız tek merkezli çalışmanın sonuçları Ayşe Kalkancı ve ark.'nın sonuçları (2010) ile birlikte değerlendirildiğinde Türkiye'de en fazla genotip 1 bulunduğu doğrulanmıştır. Genotip 4'ün son yıllarda artış eğilimi gösterdiği görülmüştür (2). Kökenlerimizde literatürle uyumlu olarak amfoterisin B ve flukonazol için yüksek MİK değerleri saptanırken, kullanılabilecek en aktif ilaçlar vorikonazol ve posakonazol olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Kaynaklar

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; Approved Standard- Third Edition. CLSI document M27-A3. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
2. Kalkancı A, Sugita T, Arıkan S, Yucesoy M, Ener B, Otag F, Kiraz N, Kustımur S, Sancak B, Evcı C, Emektas G. Molecular identification, genotyping, and drug susceptibility of the basidiomycetous yeast pathogen *Trichosporon* isolated from Turkish patients. *Medical Mycology*. 2010; 48: 141–146.
3. Mariné M, Brown NA, Riaño-Pachón DM, Goldman GH. On and under the skin: emerging Basidiomycetous yeast infections caused by *Trichosporon* species. *PLoS Pathology*. 2015; 11.
4. Sellami H, Trabelsi H, Neji S, Amouri T, Cheikhrouhou F, Makni F, Ayadi A. First genotype identification of *Trichosporon asahii* in Sfax, Tunisia. *Journal of Medical Microbiology*. 2017; 66: 397-401.

Tablo 1: Genotip 1 ve genotip 4'te bulunan izolatların MİK₅₀/ MİK₉₀, MİK GM değerleri ve MİK aralıkları

Genotipler	Antifungal	MİK ₅₀ /MİK ₉₀	MİK GM	MİK Aralığı
GENOTİP 1 (n=54)	AMF B	2/4	2,105	1-16
	FCZ	2/8	2,520	0,25-16
	VOR	0,12/0,25	0,142	0,03-1
	POS	0,12/0,25	0,120	0,03-1
GENOTİP 4 (n=12)	AMF B	1/2	1,782	1-16
	FCZ	1/2	1,189	0,25-4
	VOR	0,03/0,06	0,040	0,03-0,06
	POS	0,06/0,12	0,076	0,03-0,25

Not: Bu çalışma M.Ü. BAPKO tarafından desteklenen yüksek lisans tez çalışmasıdır.

Sentezlenmiş Schiff ve Mannich (Morpholine) Baz Bileşiklerinin Antileishmanial Aktiviteleri

Şahin Direkel^a, Yasemin Ünver^b, Cihangir Akdemir^a, Ersan Bektaş^c

^a Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 28100 Giresun, Türkiye

^b Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 61080 Trabzon, Türkiye

^c Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, 28600 Espiye/Giresun, Türkiye

Giriş: Leishmaniazis ülkemizde ve diğer dünya ülkelerinde önemli bir parazitik hastalıktır. Leishmaniazisin tedavisinde genellikle sodyum stibuglukonat, miltefosin, paramosmin, amfoterisin B ve pentamidin kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçlar teratojenite, hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi bazı yan etkilere sahiptir. Antimon grubu ilaçlara karşı direnç gelişimi nedeniyle yeni terapötik etkili antileishmanial ajanların keşfedilmesine ve geliştirilmesine öncelik verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

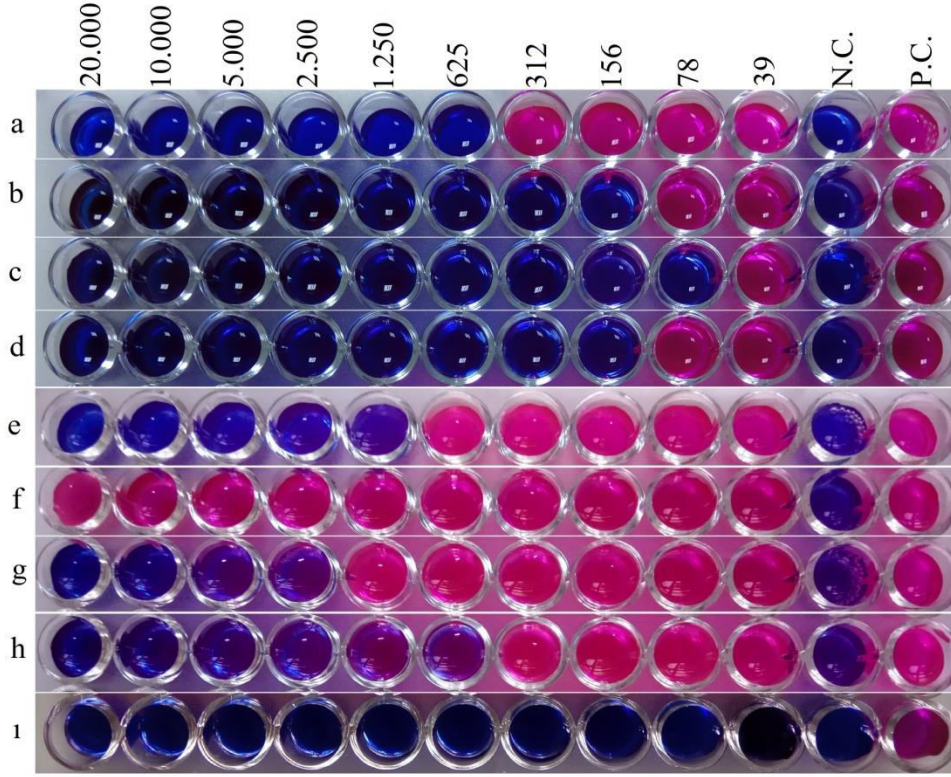
Amaç: Bu çalışmanın amacı, alamar mavili mikro dilüsyon yöntemi ile *Leishmania infantum* promastigotlarına karşı önceden sentezlenmiş (Schiff ve Mannich [morpholine] baz içeren) sekiz farklı bileşiğin antileishmanial aktivitesinin belirlenmesidir.

Yöntem: Sentezlenen bileşikler DMSO içerisinde çözüldü ve bileşiklerin dilüsyonları mikroplak kuyucuklarında 20 mg/ml - 39 µg/ml konsantrasyon aralığında olacak şekilde RPMI-1640 besiyeri içerisinde yapıldı. Standart *Leishmania infantum* promastigotları hemositometre ile 2.5×10^7 hücre/ml'ye ayarlandı ve mikroplakalara eklenerek 27°C'de inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 20 saat sonra alamar mavisini eklendi ve 4 saat daha inkübe edildi. *Leishmania infantum* promastigotlarının üremesi sırayla 24., 48. ve 72. saatlerde değerlendirildi. Kuyucuklardaki rengin maviden pembe veya kırmızıya dönmesi parazitin ürettiği, mavi rengin değişmeden kalması parazitin üremediği veya öldüğü şeklinde yorumlandı. Ayrıca tüm kuyucuklardan örnek alınarak lam-lamel arasında taze preparat hazırlanarak çıkan sonuçlar doğrulandı.

Bulgular: Bu çalışmada *Leishmania infantum* promastigotlarına karşı en etkili bileşiklerin **c**, **b** ve **d** (sırasıyla MİK değeri 78 µg/ml, 156 µg/ml ve 156 µg/ml), en etkisiz bileşiğin ise bileşik **f** (MIC > 20 mg / ml) olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmada bazı bileşiklerin *in vitro* antileishmanial aktiviteye sahip olduğu görüldü ve bileşiklerin *in vivo* deneysel hayvan modelleri ve *in vivo* *Leishmania* amastigot makrofaj kültürleri gibi daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antileishmanial aktivite, leishmaniasis, Schiff baz, Mannich (morpholine) baz



Şekil. Akselik standart MON-183 *Leishmania infantum* promastigotlarına karşı antileishmanial aktivite sonuçları; a-d) Schiff baz bileşikleri, e-h) Schiff baz ve morpholine halkası içeren bileşikler, ı) Amfoterisin B.

*N.C. Negatif Kontrol, P.C. Pozitif Kontrol

İstanbul'da Bir Devlet Hastanesi YBÜ Hastalarının Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida parapsilosis* Kökenlerinde Azollere Karşı Yüksek MİK Değerleri

Ebru Eren Fidan¹, Sinem Karabulut¹, Nilgün Çerikçioğlu¹, Begüm Nalça Erdin², Pınar Elbir Kılıç³

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

²Tuzla Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

³Tuzla Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Dünya genelinde *Candida parapsilosis*'e bağlı dissemine enfeksiyonlarda flukonazole (FCZ) direnç oranı %2-5'tir (1). Ancak merkezlere göre %0-70 arasında değişen sonuçlar bildirilmiştir (2). Dahası FCZ ve vorikonazol (VOR) arasında çapraz direnç de bildirilmiştir (3). 2017-2018'de İstanbul'daki bir devlet hastanesinde, 23-78 yaş aralığında, ikisi travma, 12'si pnömoni, pulmoner ödem, solunum yetmezliği ve akciğer kanseri gibi solunum sistemi patolojisi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan 14 hastanın kan kültürlerinden izole edilen ve *C. parapsilosis* olarak tanımlanan kökenler çalışmaya alınmıştır. İzolatlarda FCZ ve VOR için yüksek MİK profili eldesi dikkat çekici bir veri olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: İzolatların identifikasyonları için API/ ID32 C (bioMérieux, Fransa) ve MALDI-TOF MS (VITEK MS, bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Kökenlerin antifungal duyarlılıkları, kolorimetrik mikrodilüsyon yöntemine dayanan ve CLSI ile uyumlu Y10 Sensititre Yeast One (SYO) (TREK Diagnostic Systems, UK) ile çalışılmış olup, FCZ ve VOR için CLSI buyyon mikrodilüsyon (BMD) ile tekrarlanmıştır (4).

Bulgular: Flukonazol için SYO ile 14 izolatin, 11'i dirençli (R), 3'ü doza bağımlı duyarlı (DBD) iken; BMD ile hepsi R bulunmuştur. Vorikonazol için SYO ile 14 izolatin 3'ü R, 4'ü DBD, 7'si duyarlı (S) iken; BMD ile izolatların 3'ü R, 3'ü DBD, 8'i S bulunmuştur (Tablo 1).

Sonuç: En çarpıcı bulgu, flukonazol için 1, 4 ve 13. izolatlarda SYO ile SDD saptanırken, BMD ile bir dilüsyon farkla R sonucu alınması ve bunun önemli bir kategorik farklılık yaratması olmuştur. Diğer önemli gözlem; 3,5 ve 11. izolatlarda her ikiazole karşı direnç saptanması olup, bu durum çapraz dirençle açıklanabilir. Bu iki grup izolatin salgın kökenleri olabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. *Front Microbiol.* 2016; 7: 2173.
2. Grossman NT, Pham CD, Cleveland AA, Lockhart SR. 2015. Molecular mechanisms of fluconazole resistance in *Candida parapsilosis* isolates from a U.S. surveillance system. *Antimicrob Agents Chemother* 59:1030–1037.
3. Govender NP, Patel J, Magobo RE, Naicker S, Wadula J, Whitelaw A, Coovadia Y, Kularatne R, Govind C, Lockhart SR, Zietsman IL. Emergence of azole-resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory-based sentinel surveillance in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1994–2004.
4. CLSI M27 A3-S4, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Edition, Fourth Informational Supplement, 2012.

Tablo 1. Antifungal MİK değerleri

Hastalar	Flukonazol MİK		Vorikonazol MİK		Kullanılan ilaç
	YeastOne	BMD	YeastOne	BMD	
1	4/SDD	8/R	0.06/S	0.06/S	Flukonazol+Kaspofungin
2	16/R	16/R	0.25/SDD	0.25/SDD	Flukonazol
3	32/R	32/R	1/R	1/R	Flukonazol+Kaspofungin
4	4/SDD	8/R	0.12/S	0.12/S	Antifungal başlanamadan ex
5	32/R	16/R	1/R	1/R	Anidulafungin
6	8/R	8/R	0.12/S	0.12/S	Anidulafungin
7	8/R	8/R	0.12/S	0.12/S	Anidulafungin
8	8/R	16/R	0.25/SDD	0.12/S	Flukonazol
9	8/R	16/R	0.12/S	0.25/SDD	Flukonazol
10	16/R	16/R	0.25/SDD	0.12/S	Flukonazol+Kaspofungin
11	128/R	128/R	2/R	1/R	Flukonazol+Kaspofungin
12	8/R	8/R	0.12/S	0.12/S	Kaspofungin
13	4/SDD	8/R	0.06/S	0.06/S	Anidulafungin
14	8/R	8/R	0.5/SDD	0.25/SDD	Flukonazol+Kaspofungin

Stomatitli Hastalardan İzole Edilen *Candida* Cinsi Mayalarda Ankaferd Blood Stopper®'ın *in vitro* Etkinliğinin Araştırılması

Gonca Erköse Genç¹, Özcan Erdoğan², Candan Demir³, Özgül Kısa³, Dilek Şatana¹

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

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul

³ Altınbaş Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Ankaferd Blood Stopper® (ABS) (İmmun İlaç Kozmetik Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) hemostatik etki gösteren ve vücut dışı yaralanmalar, travmatik kesikler, diş operasyonları ile cerrahi girişimler sonrasında oluşan kanamaların kontrolünde kullanılan bir bitki ekstresidir. Kekik (*Thymus vulgaris*; 5 g/100 ml), meyan (*Glycyrrhiza glabra*; 9 g/100 ml), üzüm (*Vitis vinifera*; 8 g/100 ml), havlıcan (*Alpinia officinarum*; 7 g/100 ml) ve ısırgan (*Urtica dioica*; 6 g/100 ml) olmak üzere beş farklı bitki ekstresinin karışımından oluşmaktadır. ABS'in antibakteriyel etkinliği bildirilmiştir, ancak antifungal etkinliği ile ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada stomatit tanısı almış 95 hastadan izole edilen 114 *Candida* suşu (65 *C. albicans*, 49 *albicans* dışı *Candida*) ile ABS'in antifungal etkinliği araştırılmıştır.

Yöntem: ABS'in antifungal etkinliği agar kuyu difüzyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemi (CLSI M60) ile incelenmiştir. Kontrol amacıyla *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. krusei* ATCC 6258 suşları ve antifungal olarak amfoterisin B (AMB) kullanılmıştır. Veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hem disk, hem de agar kuyu difüzyon yöntemleriyle AMB için belirlenen inhibisyon zonlarının ortancası 2,0; ABS için ise 1,8'dir. Sonuçlar türlere göre değerlendirildiğinde, *C. albicans* suşlarında her iki yöntemle elde edilen inhibisyon zonlarının ortancası AMB için 2,0; ABS için 1,8'dir. *Albicans* dışı *Candida*'larda ise her iki yöntemle tespit edilen inhibisyon zonlarının ortancası hem AMB hem de ABS için 1,9'dur. ABS'in *albicans* dışı *Candida*'larda daha etkili olduğu bulunmuştur (p <0,001). Kullanılan iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,356).

Sonuç: ABS'in *Candida*'lar için antifungal etkinliğe sahip olduğu, bu etkinin *albicans* dışı *Candida*'larda daha yüksek ve AMB'ye eşdeğer olduğu belirlenmiştir.

Mobil Kolistin Direncinin Türkiye Rezistom Ekosistemindeki İlk Sinyalleri: Besin Kaynaklı *E. coli* Suşlarında *mcr-1* Geninin Tespiti

Cemil Kürekçi¹, Muhsin Aydın², Ufuk Nalbantoğlu^{3,4}, Ayca Gundogdu^{4,5}

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, Hatay

² Adıyaman Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Adıyaman.

³ Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Kayseri

⁴ Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GenKök), Kayseri

⁴ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

Amaç: Plazmid-aracılı-kolistin-direnci geninin (*mcr-1*) bulunmasının ardından, kolistin direncinin potansiyel bir hızla yayılması endişesi artmıştır. İlk bildirim ardından, dünyanın birçok ülkesinde klinikten, hayvan/gıda kaynaklarından ve su numunelerinden örneklenen *Enterobacteriaceae* suşlarında *mcr-tip* geninin varlığı raporlanmıştır. Fakat Türkiye'den *mcr-tip* gen pozitifliği yönünde herhangi bir rapor yayımlanmamıştır. Bu çalışma ile, tavuk etinden kültürlenen *E. coli* suşlarında *mcr-tip* kolistin direnç geninin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 3 farklı şehirdeki kasap/arketlerden temin edilen 80 tavuk eti örneği dahil edilmiştir. Kolistin dirençli *E. coli*'ler >1 µg/mL kolistin ilaveli MacConcey agardan izole edilmiştir. *mcr-1* ve *mcr-2* varlığı PZR ile test edilmiştir. PFGE ile PZR pozitif *E. coli* suşlarının pulsotipleri belirlenmiştir. Farklı pulsotipteki *E. coli* suşları ve plasmidleri ticari kit ile izole edilmiş ve Illumina-NextSeq500 platformunda tüm genom sekanslanmıştır. Genom birleştirmenin ardından, her bir suşun MLST tipleri, direnç gen içerikleri ve *mcr*-tipleri biyoinformatik analizler ile ortaya konulmuştur.

Bulgular: 80 tavuk etinden 4 adet kolistin dirençli *mcr-tip* pozitif *E. coli* suşu (A1, A5, A7 ve A9) izole edilmiştir. PFGE analizine göre A1 ve A7 aynı pulsotip bulunurken, A5 ve A9 özgün pulsotip olarak raporlanmıştır. A1, A5 ve A9 suşları ve plasmidleri için dizileme yapılmıştır. Tüm genom sekans analizine göre tüm suşlardaki kolistin direnç genleri *mcr-1* ile %100 aminoasit benzerliği göstermiştir. A1 ve A5 suşları aynı MLST profiline (ST-83) sahipken A9 suşunun ST-21 olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ülkemizde yapılan çalışmalarda klinik izolatların negatif olduğu, ekibimiz tarafından yürütülen çalışmalarda ise klinik izolatlara ek olarak insan metagenomu ve atık su metagenomunda *mcr-tip* genler için negatif raporlanmıştır. Bu çalışma ile, bilginiz dahilinde, ülkemizde ilk defa *mcr-1* gen varlığı gösterilmiştir.

Çeşitli Postmortem Örneklerden Enfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi

Nihan Ziyade¹, Neval Elgörmüş¹, Murat Nihat Arslan²

¹Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

²Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Otopsi Şubesi, İstanbul

Amaç: *Staphylococcus aureus*, morbitide ve mortalitesi ciddi oranda yüksek olan enfeksiyonlarda sıkça soyutlanan etkenlerin başında yer almaktadır. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması büyük oranda etkili tedaviler bulma sorununa neden olmuştur. Stafilokoklardaki antibiyotik direnci, bu enfeksiyonların tedavisini ve kontrolünü zorlaştırmakta ve ölümlere sebep olabilmektedir. Çalışmamızda çeşitli postmortem örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması ve mortal suşlara ait direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2012-2017 yılları arasında çeşitli postmortem örneklerden (30 kan, 11 BOS, 35 akciğer dokusu, 14 dalak dokusu, 3 plevra sıvısı, 2 kasık içi abse, 1 perikard sıvısı, 1 yara, 1 batın sıvısı) izole edilen ve enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen 98 *S. aureus* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması Gram boyama, katalaz, koagülaz gibi konvansiyonel yöntemler ile yarı otomatik API (bioMérieux, Fransa) ve tam otomatik VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) identifikasyon sistemleri ile yapılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı VITEK 2 sistemi ile çalışılmış ve sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzole edilen 98 *S. aureus* suşununun 35'i (%35,7) metisiline dirençli (MRSA), 63'ü (%64,3) metisiline duyarlı (MSSA) bulunmuştur. MRSA ve MSSA suşlarının direnç oranları değerlendirildiğinde vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin için direnç tespit edilmezken en yüksek direnç oranı ise MRSA'da %100 ve MSSA'da %76,2 ile penisiline karşı tespit edilmiştir. İzole edilen *S. aureus* suşlarının diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen *S. aureus* suşlarının mortalite sebebi olan suşlar olduğu göz önüne alındığında, MRSA oranımızın yüksek olduğu görülmektedir. Vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin'e direnç tespit edilmemiştir. Ancak ölümlerle sonuçlanan olgular olması nedeniyle tedavi başarısızlıklarının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle; ilaçlara direnç gelişimi ile ilgili olarak merkezler sürekli bilgilerini güncellemeli ve paylaşmalıdırlar.

Tablo 1. İzole edilen *S. aureus* suşlarının farklı antimikrobiyallere direnç durumu [n (%)].

	MRSA	MSSA
Gentamisin	18 (51.4)	0 (0)
Siprofloksasin	22 (62.9)	4 (6.3)
Eritromisin	21 (60)	13 (20.6)
Klindamisin	21 (60)	8 (12.7)
Linezolid	0 (0)	0 (0)
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)
Vankomisin	0 (0)	0 (0)
Daptomisin	0 (0)	0 (0)
Tetrasiklin	26 (74.3)	7 (11.1)
Tigesiklin	2 (5.7)	0 (0)
Fosfomisin	17 (48.6)	0 (0)
Fusidik asit	4 (11.4)	0 (0)
Trimetoprim/Sülfametoksazol	1 (2.9)	1 (1.6)

Kasporfungin ve Bazı Antimikrobiyal Ajan Kombinasyonlarının *Candida albicans* Mono ve Polimikrobiyal Biyofilmlerine Etkisi

Didem Kart, Meral Sağıroğlu

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Candida albicans hastanelerde önemli bir problem olup biyofilm ilişkili enfeksiyonlarda sıklıkla *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* türleri ile birlikte izole edilmektedir. Biyofilm oluşumunu önlemede ve alternatif tedavi stratejisi olarak quorum sensing inhibitörleri (QSI) önerilmekte olup bazı bitkisel kökenli QSI'lar tedavide etkin bulunmuştur. Enzim aracılı biyofilm matriks yapısının degradasyonu da uygun biyofilmlerin eradikasyonu sağlanmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda, tekrarlanabilirliği yüksek *Candida albicans* biyofilm modellerinin tek veya polimikrobiyal olarak geliştirilerek çeşitli ajanların olası antibiyofilm özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: DNaz enzimi ve bazı QSI'lerin (sinnamaldehit, resveratrol, L-canavanin, 4-nitropiridin N-oksit, p-benzokinon, farnesol, epigallokateşin, kateşin hidrat, kurkumin, baicalein hidrat, eskülin hidrat, sülfatiazol ve azatiyoprin) antibiyotiklerle kombinasyonları farklı biyofilm modellerinde "MBEC assay" yöntemiyle test edilmiş, ajanların MBİK (minimum biyofilm inhibisyon konsantrasyonu), MBEK (minimum biyofilm eradikasyon konsantrasyonu) değerleri ve kontrole göre hücre sayısındaki logaritmik azalmalar belirlenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Kasporfungin'in 4-128 mg/ml konsantrasyon aralığı çalışılmış olup en yüksek konsantrasyonda dahi biyofilm hücre sayısında %100 azalım sağlanamamıştır. Ancak kasporfungin ile kombine edilen ajanlara bakıldığında Kasporfungin+Azatiyoprin, Kasporfungin+Farnesol, Kasporfungin+p-Benzokinon ve Kasporfungin+L-Canavanin kombinasyonunun sırasıyla 4, 4, 8 ve 16 mg/ml'de hücreler tamamen öldürülmüştür. *C. albicans*, polimikrobiyal ortamda monomikrobiyale göre kasporfungin'e daha duyarlı bulunmuştur. Kasporfunginin, azatiyoprin, p-benzokinon ve farnesol ile kombinasyonunda tüm konsantrasyonlar için %100 azalım sağlanmış olup bu veriler monomikrobiyal ortam ile benzerdir. Kasporfungin+L-canavanin kombinasyonunda ise 16 mg/ml konsantrasyonda sesil hücre ölümü %100 gerçekleşmiş olup bu kombinasyonun etkisinin monomikrobiyale oranla polimikrobiyal ortamda iken azaldığı belirlenmiştir. DNaz enzimi ile muamele edilen biyofilmlerdeki eDNA oranı kontrole oranla daha yüksek saptanmıştır. Tek başına kasporfungin'e oranla kasporfungin+DNaz muamelesi gören biyofilm ortamında eDNA sayısı daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışma 115S550 proje koduyla TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir.

Yoğun Bakım Ünitesi İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Antibiyotik Yönetimi için Kümülatif Antibiyogram Kullanımı

Nilay Çöplü^{1,2}, Mustafa Çağatay², Duygu Öcal², Oğuz Gürbüz², Zübeyde Lale², Zeynep Dansuk²

¹Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Kastamonu

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

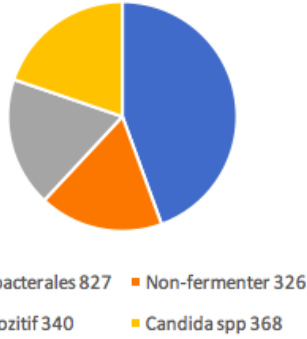
Amaç: Kümülatif antibiyogram, antibiyotiklerin hem ampirik tedavide hem de antibiyotik duyarlılık test (ADT) sonucu çıktığında yapılacak olan de-eskalasyonda akılcı kullanılmaları için veri sağlar. Bu çalışmada amacımız hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) kümülatif antibiyogram sonuçlarını irdelemektir.

Yöntem: YBÜ'den 2010-2016 yılları arasında gelen idrar örnekleri konvansiyonel yöntemler, VITEK 2 (bioMerieux), BD Phoenix (BD), gradient strip test ve disk difüzyon testleri ile çalışılmıştır. Çalışma ve değerlendirmeler CLSI ve EUCAST standartlarına uygun yapılmıştır. Her yıl için bir hastadan aynı tür bakterinin birden fazla üremesi halinde yalnızca ilk izolat değerlendirmeye alınmıştır. Sayısı 30'un altında olan cinsler değerlendirmeye alınmamıştır. *Candida* türleri değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Toplam 1863 adet bakteri izolatı analize alınmıştır. İzolatların dağılımı Şekil 1'de sunulmaktadır. İzolatların antibiyotik duyarlılık yüzdeleri Enterobacterales, non-fermenterler ve gram pozitifler için sırasıyla Tablo 1, 2 ve 3'de sunulmaktadır. Tablolarda sunulmakta olan antibiyotik duyarlılık dağılımı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu çalışma grubu kısıtlı bildirim kurallarına göre sınıflandırılmıştır.

Sonuç: Ampirik tedavide yüksek duyarlılık yüzdesinin yanı sıra, olabildiğince kısıtlı bildirim kurallarına da uyulması dirençle savaşta önemli bir adım olacaktır. Bizim sonuçlarımıza göre, ampirik tedavide gram negatifler için grup A'da yer alıp, duyarlılık yüzdeleri de yüksek olmasına karşın, fosfomisin sadece *E. coli*'de, ve nitrofurantoin komplike olmayan İYE'da geçerli olduğundan YBÜ'de ilk seçenek olamazlar. Amikasin, B grubunda olması, yan etkileri ve kombine tedavilerde kullanılmakta olmasına karşın, hem Enterobacterales hem de non-fermenterler için yüksek duyarlılığa sahiptir ve ampirik tedaviye eklenebilir. *Acinetobacter* spp. için kolistin ve gram pozitifler için Grup C ajanlar ampirik tedavide uygun görülmektedirler. ADT çıktıktan sonra de-eskalasyon yapılırken kısıtlı bildirim kuralları ile beraber duyarlılık yüzdeleri de göz önünde tutulmalıdır. Örneğin ADT'de duyarlı başka seçenekler varsa Enterobacterales için kinolonların, non fermenterler için karbapenemlerin kullanımının kısıtlanması mantıklı bir adım olacaktır.

YBÜ İYE üreyen mikroorganizmaların dağılımı



Şekil 1. YBÜ İYE üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 1. Enterobacterales için antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin kısıtlı bildirim gruplarına göre dağılımı

	Grup A						Grup B								Grup C				
	CF	AM	FF	NIT	TMP-SXT	GM	AK	AMC	CXM	CFM	CTX	ETP	CIP	LEV	IMI	MEM	FEB	CL	ESBL
<i>E. coli</i> (473)	47.3	27.3	95.7	93.4	54.4	75.4	95.9	41.9	80.0	45.1	57.6	92.1	51.4	52.6	98.0	91.1	56.9	97.9	47.2
Enterobacterales (827)	38.5	18.9	-	85.6	50.7	71.7	91.5	38.3	58.3	37.7	53.7	83.2	53.2	57.0	91.2	90.5	55.5	87.4	52.0

Tablo 2. Non fermenterler için antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin kısıtlı bildirim gruplarına göre dağılımı

	Grup A			Grup B					Grup C			
	CAZ	TZP	GN	AK	IMI	MEM	CIP	FEB	CL			
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹ (169)	73.9	70.4	72.8	85.3	61.9	65.0	69.4	65.7	97.3			
	Grup A			Grup B					Grup C			
	CAZ	SAM	GN	AK	IMI	MEM	CIP	TZP	TMP/SXT	CL	NET	TGC
<i>Acinetobacter</i> spp. (150)	3.0	9.2	13.5	15.9	4.2	3.5	4.4	3.4	16.9	96.9	39.7	58.2

¹*Pseudomonas aeruginosa* 78

Tablo 3. Gram pozitif bakteriler için antibiyotik duyarlılık yüzdelerinin kısıtlı bildirim gruplarına göre dağılımı

	Grup A				Grup B			Grup C		
	AM				NIT	CIP	FF	VA	LZD	
<i>Enterococcus</i> spp. (227) ¹	57.8 ²				77.7	34.9		93.3 ²	99.5	
	AM	P	FOX	TMP/SXT	NIT	CIP	LEV	VA	LZD	TEC
	<i>Staphylococcus</i> spp. (87) ³	-	15	58 ⁴	74	100.0	62	65	100	98

¹*E. faecalis* 90; *E. faecium* 37; ²*E. faecium* için duyarlılık yüzdesi; *E. faecalis* için AM 84.27; VA 89.1; LZD 98.9; ³*S. aureus* 27, ⁴MRSA %52.6

HIV-1 ile Enfekte Naif Hastalarda Aktarılmış İlaç Direnci Mutasyonlarının Belirlenmesinde Sanger Dizileme ve Yeni Dizileme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Rabia Can Sarınoğlu¹, Burak Aksu¹, Münevver Ufuk Hasdemir¹, Aysun Tekin², Uluhan Sili², Volkan Korten², Güner Söyletir¹

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

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: HIV-1 replikasyonu antiretroviral ilaçların uygun kombinasyonlarda (highly active antiretroviral therapy-HAART) kullanılmasıyla etkili bir şekilde baskılanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü yeni enfekte olmuş hastalarda ART başlangıcında aktarılmış ilaç direnci mutasyonlarının (AİDM) sürveyansının yapılmasını önermektedir. Günümüzde, Sanger DNA dizileme yöntemine dayalı genotipik direnç testleriyle %20'nin üstünde olan varyantlar saptanabilmektedir. Yeni nesil dizi analizi (YNDA) ile ise %1'in altında olan minör varyantlar saptanabilir, böylece tedavi seçimleri veya değişiklikleri daha erken yapılabilir. Biz bu çalışmada HIV-1 ile enfekte hastalarda AİDM belirlenmesinde Sanger dizi analizi ve YNDA yöntemlerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 21 tedavi öncesi naif hasta dahil edildi. Plazma örneklerinde HIV-1 RNA izolasyonu QIASymphonyR DSP Virus/Pathogen Midi kit Version 1 (Qiagen, Almanya) ile yapıldı. Revers transkriptaz ve proteaz gen bölgelerinin amplifikasyonu ve dizi analizi ViroSeq HIV-1 genotipleme sistemi (Abbott, ABD) ile ABI 3500 cihazında (Applied Biosystems, ABD) gerçekleştirildi. İlaç direnç mutasyonları analizi ve subtipendirme Stanford HIVdb version 8.4 Genotipik direnç yazılımı kullanılarak belirlendi. Aynı viral RNA izolatları kullanılarak HIV-1 virusunda Revers transkriptaz ve proteaz gen bölgelerinin Deep Check ABL Single round kiti ile amplifikasyonu ve Nextera XT kiti ile kütüphane oluşturularak DNA dizi analizi Miseq cihazında (Illumina, ABD) gerçekleştirildi. Yeni nesil dizileme datasının analizinde DeepChek HIV-1 Genotyping yazılımı, v2.0 kullanıldı.

Bulgular: Herhangi bir AİDM görülme sıklığı Sanger yöntemi ile %14,3, YNDA yöntemi ile %45,8 bulunmuştur (Tablo 1). Sadece YNDA ile saptanan proteaz ve dört NRTI AİDM'leri minor varyantlardır. Tedavi öncesi naif hastalarda, Sanger dizileme ve YNDA yöntemleri ile nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) ve proteaz inhibitörleri (PI) için AİDM görülme oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç: Naif hastalarda Sanger yöntemi ile herhangi bir AİDM görülme sıklığı %14,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamız AİDM saptanma oranının Sanger yöntemine kıyasla YNDA yönteminde belirgin olarak yüksek olduğunu (%45,8) göstermektedir. YNDA ile minör varyantlar arasındaki ilaca dirençli mutantların gösterilebilmesi tedavide virolojik başarı şansı yüksek kombinasyon rejimlerinin seçilebilmesine olanak sağlamaktadır.

Derin dizi analizinin konvansiyonele farkı minör varyantlar arasındaki ilaca dirençli mutantları gösterebilmesidir. Bu mutantlar düşük genetik bariyerli ilaçlar kullanıldığında virolojik başarısızlığa neden olabilir. Dolayısıyla derin dizi analizi kullanılarak virolojik başarı şansı daha yüksek ve/veya yan etki profili daha olumlu kombinasyon rejimi seçilebilir.

Tablo 1. Tedavi öncesi naif hastalarda aktarılmış ilaç direnci mutasyonları (AİDM) (n = 21).

	Aktarılmış ilaç direnci mutasyonları	
	Sanger-yöntemi n (%)	YNDA n (%)
NRTI	1 (4.8)	4 (19.0)
NNRTI	2 (9.5)	2 (9.5)
PI	0 (0.0)	4 (19.0)
Herhangi	3 (14.3)	10 (47.6)

YNDA; yeni nesil dizi analizi, NNRTI; non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, NRTI; nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri, PI; proteaz inhibitörleri.

Tablo 2. Tedavi öncesi naif hastalarda saptanan aktarılmış ilaç direnci mutasyonları. Minör varyantlar populasyonun % 20'sinden azında saptanan mutasyonlardır.

Hasta No	Yeni Nesil Dizileme			Sanger Yöntemi ile Dizileme
	Direnç Mutasyonları	Sıklık (%)	Kapsama (minimum)	
NRTI				
431	K65R	1.0*	10000	Saptanmadı
421	M184V	1.0*	8000	Saptanmadı
460	M41L	99.5	8000	Saptandı
	L74I	2.1*	10000	Saptanmadı
490	M184I	1.1*	15000	Saptanmadı
NNRTI				
484	K103N	99.1	12000	Saptandı
490	K103N	99.0	7000	Saptandı
PI				
302	N83D	4.7*	7000	Saptanmadı
464	I84V	1.5*	10000	Saptanmadı
485	L24I	2.6*	15000	Saptanmadı
	L90M	3.3*	13000	Saptanmadı
489	L24I	2.6*	15000	Saptanmadı
	L90M	3.3*	13000	Saptanmadı

* minor varyantlar

NNRTI; non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, NRTI; nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri, PI; proteaz inhibitörleri.

Karbapenemazların Saptanmasında Fenotipik Testler: Yeni Modifikasyonlar, Yeni Yorumlar

Gülşen Altınkanat Gelmez¹, Barış Can², Ufuk Hasdemir¹, Güner Söyletir¹¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul² TEV Sultanbeyli Devlet Hastanesi, İstanbul

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KPE)'lerin hızlı ve doğru tespiti yayılımlarının önlenmesinde oldukça önemlidir. CLSI ve EUCAST tarafından birçok fenotipik test [modifiye Hodge testi, Carba NP, karbapenem inaktivasyon metodu (CIM), modifiye CIM (mCIM) vb] önerilmesine rağmen bu yöntemlerin Türkiye ve bazı Avrupa ülkelerinde sıklıkla gözlemlenen OXA-48 ve NDM'lerin tespitinde yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu testler arasında CIM ve mCIM basit, yorumlaması kolay ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen özellikle OXA-48 ve NDM üreten kökenlerle yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada CIM, mCIM ve amonyum bikarbonatlı mCIM'in farklı değerlendirme kriterleri kullanılarak performanslarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza moleküler testler ile önceden karakterize edilmiş 138 karbapenemaz pozitif köken ve 20 karbapenemaz üretmeyen köken dahil edilmiştir. CIM ve mCIM yöntemi Pierce ve Zwaluw'un önerilerine uygun olarak çalışılmıştır.^(1,2) Ayrıca triptik soy broth'da hazırlanan bakteri süspansiyonuna 50 mM amonyum bikarbonat (NH₄HCO₃) eklenerek mCIM yöntemi (mCIM-A) tekrarlanmıştır. Meropenem diski etrafındaki zon çapı ölçülüp i) Pierce ve ark. kriteri (≤18 mm), ii) EUCAST meropenem duyarlılık sınır değerine (≤21 mm) göre iki farklı şekilde pozitif olarak yorumlanmıştır.

Bulgular: Farklı değerlendirme kriterlerine göre üç yöntemin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. CIM yönteminin OXA-48 ve NDM dışındaki karbapenemazların tespitinde iyi olduğu gözlemlenmesine rağmen, OXA-48 ve NDM'leri sırasıyla %42,3 ve %83,4 oranında tespit edebildiği gözlemlenmiştir. mCIM ile değerlendirme kriteri ≤21 mm alındığında OXA-48 ve NDM'lerin sırasıyla %88,7 ve %92,8 gibi daha iyi oranlarda tespit edildiği gözlemlenmiştir. Tüm kökenler için en iyi sonuçlar ise değerlendirme kriteri ≤21 mm alındığında mCIM-A yöntemi ile elde edilmiştir.

Sonuç: CIM ve mCIM yöntemi ile kıyaslandığında en iyi performans ≤21 mm zon çapı göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirme sonucunda mCIM-A yöntemi ile elde edilmiştir. Buna rağmen daha fazla sayıda köken ile ve farklı amonyum bikarbonat konsantrasyonları denenerek özgüllük ve duyarlılığı arttıracak ileri çalışmaların yapılması gereklidir.

Kaynaklar:Van der Zwaluw K *et al.*, [PLoS One](#). 2015 Mar 23;10(3).Pierce VM *et al.*, J Clin Microbiol. 2017 Aug;55(8):2321-2333.

Tablo 1: Farklı değerlendirme kriterlerine göre üç fenotipik yöntemin kıyaslanması

Karbapenemaz geni	Köken Sayısı	CIM		m CIM		m CIM-A	
		Meropenem zon çapı (mm)		Meropenem zon çapı (mm)		Meropenem zon çapı (mm)	
		≤18 ^a	≤21 ^b	≤18 ^a	≤21 ^b	≤18 ^a	≤21 ^b
OXA-48	71	30(42.3)	41(57.7)	51(71.9)	63(88.7)	60(84.5)	66(92.9)
NDM	42	35(83.4)	38(90.4)	38(90.5)	39(92.8)	39(92.8)	41(97.6)
IMP	11	11(100)	11(100)	11(100)	11(100)	11(100)	11(100)
OXA-48+NDM	5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)
VIM	5	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)	5(100)
KPC	4	4(100)	4(100)	4(100)	4(100)	4(100)	4(100)
Negatif^c	20	-	-	-	-	-	-

^a Test sonuçları Pierce ve ark önerileri doğrultusunda(≤18) değerlendirilmiştir.

^b Test sonuçları EUCAST meropenem duyarılık sınır değerine(≤21) göre değerlendirilmiştir.

^c Meropenem zon çapı karbapenemaz geni negatif olan kökenlerde 28-30 mm olarak saptanmıştır.

20 Yıllık Hikayeyi Değiştiren Mikolojik Tanı: Bir Miçetoma Olgusu

Ayşe Barış¹, Ahsen Öncül², Kahraman Öztürk³, Alican Barış⁴, Serkan Aykut³, Elif Aktaş¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: *Scedosporium boydii* toprak ve kirli sular gibi çevresel ortamlarda bulunabilen fırsatçı bir mantardır. Bu raporda, 40 yaşında immun sistemi sağlam kadın hastada gelişen *Scedosporium boydii* miçetoma enfeksiyonunun sunulması amaçlanmıştır. Sağ el ve el bileği dorsalinde birden fazla fistülize akıntılı yara, ağrı ve şişlik şikayeti ile başvuran hastanın anamnezinde; şikayetlerinin yaklaşık 20 yıl önce el bileği sırtında hafif bir şişlik ile başladığı ve artması üzerine özel bir cerrahi merkezde apse drene edilerek antibiyotik tedavisine başlandığı, tedavilerden fayda görmediği gibi zamanla el ve el bileği sırtında fistülize sarı akıntılı yaralar çıktığı ve çeşitli cerrahi müdahaleler geçirip antibiyotik kullandığı öğrenildi. Altta yatan kronik bir hastalığı olmayan hastanın rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. MR ve X-ray bulguları osteomyelit ile uyumluydu. Patolojik inceleme; yumuşak dokuda aktif kronik iltihabi reaksiyon, kronik osteomyelit şeklinde yorumlandı.

Yöntem: Ameliyat esnasında ve ameliyattan bir ay sonra alınan her iki biyopsi örneği; Sabouraud dekstroza agar, koyun kanlı ve çikolatamsı agara ekildi. Moleküler tanımlamada ITS bölgesinin dizi analizi yapıldı. Antifungal duyarlılık testleri CLSI M38-A3 kriterlerine göre çalışıldı.

Bulgular: Her iki örneğin mantar kültüründe *Scedosporium* cinsi mantar üredi ve dizi analizi sonucunda *Scedosporium boydii* olarak tanımlandı. Antifungallerin MiK değerleri Tablo 1’de gösterildi.

Sonuç: Hastaya vorikonazol ve terbinafin tedavisi başlanarak tedavinin 9. ve 15. ayında yapılan muayenesinde akıntı, ağrı ve şişlik şikayetlerinin geçtiği, fistül ağızlarının kapandığı ve eklem hareketlerinin ağrısız olduğu gözlemlendi. Kontrol MR’da yumuşak doku tutulumunun olmadığı, bulguların enfektif osteomyelit sonrası artrozik enflamatuvar değişiklikler olduğu belirtildi.

Olgumuz; kronik kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında mikolojik tanının mutlaka akla gelmesi gerektiği, mantar tanımlanmasının cins ve tür düzeyinde yapılması ve antifungal duyarlılık testlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Mikrodilasyon yöntemi ile antifungallerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri

Antifungal	MİK
Flukonazol	>64 µg/ml
Vorikonazol	0.25 µg/ml
Posakonazol	2 µg/ml
Isavukonazol	0.25 µg/ml
Itrakonazol	16 µg/ml
Amfoterisin B	4 µg/ml
Kaspofungin	16 µg/ml

Leishmaniasis Patogenezinde *Leishmania* RNA Virüsü'nün (LRV) Rolü: Ülkemizin İlk LRV (+) Leishmaniasis Olgusu Bağlamında Klinik Tablo ve Tedavinin İrdelenmesi

Özgür Kurt¹, Nesteren Mansur², İbrahim Çavuş³, Orhan Özcan⁴, Burak Batır⁵, Cumhuriyet Gündüz⁶, Uğur Sezerman⁴, Ahmet Özbilgin³

¹ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İstanbul

² Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Biyoteknoloji Bölümü, İstanbul

³ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Parazitoloji A.D, Manisa

⁴ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Biyoinformatik A.D., İstanbul

⁵ Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Manisa

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., İzmir

Amaç: Birçok protozoon içinde olduğu gibi *Leishmania*'lar içinde de endosimbiont virüslerin varlığı bilinmektedir. Totiviridae içinde sınıflandırılan *Leishmania* RNA Virüsü (LRV), daha önce dünyanın farklı bölgelerinden *L. braziliensis*, *L. major* ve *L. infantum*'da saptanmıştır, ancak ülkemizde daha önce bildirilmemiştir. LRV'nin insanlardaki leishmaniasis tablosunu ağırlaştırabildiği, LRV'nin ortadan kaldırılmasının leishmaniasis tedavisine katkıda bulunabildiği saptanmıştır. Bu çalışmada, yaygın ve tedaviye dirençli bir KL olgusundan izole edilmiş, PCR ve DNA dizi analiziyle LRV (+) olduğu saptanmış bir *L. major* olgusu sunulmakta ve olgu bağlamında KL'nin kliniği ve tedavisi irdelenmektedir.

Yöntem: Biri Bitlis (MHOM / TR / 2012 / CBU18) diğeri Manisa'da (MHOM / TR / 2014 / CBU33) saptanmış iki KL olgusunun etkeninin mikroskopi, kültür ve PCR yöntemleriyle *Leishmania major* olduğu gösterilmiştir. Manisa'da saptanan olgunun, (Bitlis olgusuna kıyasla) daha eski, ülserle bir olgu olduğu, hastaya iki kez meglumin antimoniat (Glucantime®, Fransa) uygulandığı ancak yanıt alınmadığı belirlenmiştir. LRV için virüsün kapsid proteinini hedefleyen özgün bir PCR ve sonrasında DNA dizi analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Manisa'da saptanan KL olgusunun LRV (+) olduğu PCR ile saptanmış, DNA dizi analizi ile doğrulanmıştır. Örnek sonraki aşamada planlanan ve virüs RNA'sının genetik kompozisyonunu tanımlamayı, dolayısıyla yeni tedavi hedefleri saptamayı hedefleyen in silico analizler için saklanmıştır.

Sonuç: Burada, Türkiye'de yerli bir KL olgusundan izole edilmiş ilk LRV (+) *L. major* olgusu sunulmuştur. LRV ile hem klinik tablonun şiddeti hem de *L. major* kaynaklı KL vakalarındaki zayıf terapötik yanıt arasında bir korelasyon olabileceği düşünülmüştür. Bulgularımız, leishmaniasis olgularında LRV araştırılmasının atipik klinik bulguları ve/veya zayıf tedavi yanıtı olan leishmaniasis olgularında yarar sağlayacağı yönündedir.

POSTER SUNUMLARI

***Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Suşlarında Duyarlılık Oranları**

Beyza Asker, Ayşegül Karahasan, Ebru Eren Fidan, Güner Söyletir

Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Giriş: Tüberküloz (TB), tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüberküloz tedavisinde en önemli sorun giderek artan ilaç direncidir. Bölgesel ve global ilaç direnç oranlarının bilinmesi hastalık yayılımının kontrol edilmesinde önemlidir. Bu retrospektif çalışmada, hastanemizdeki tüberküloz şüpheli hastalardan izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) suşlarında, birinci basamak anti tüberküloz ilaçlara karşı direnç oranları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Eylül 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen örnekler homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandıktan sonra, BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) sisteminde kültür ve duyarlılık çalışmaları yapılmıştır. İdentifikasyon sonrası MTK olarak değerlendirilen suşların streptomisin (SM) (2.0 µg/ml), isoniazid (INH) (0.1 µg/ml), rifampin (RF) (2.0 µg/ml), etambutol (ETM) (2.5 µg/ml)'e karşı antibiyotik duyarlılık çalışmaları üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Değerlendirilen 15.172 örneğin 8.282 si (%55) solunum yolu örneği, 6890'ı (%45) solunum dışı örneklerdi. Üreme saptanan 426 örneğin 147(%34,5)'sinde ARB boyama pozitif olarak saptanmıştır. Örneklerin 355'inde(%2,3) MTK, 71'inde(%0,46) tüberküloz dışı mikobakteri saptandı.

Her hasta için tek bir MTK izolatu değerlendirildiğinden toplam 251 örnek için antibiyotik duyarlılık testi sonucu verilmiştir. İzolatların 159 (%63,3)'u solunum sistemi, 92 (%36,7)'si solunum dışı örneklerden izole edilmiştir (Tablo 1). 181 (%72) suş test edilen tüm ilaçlara duyarlı bulunurken, 70 suşta bir veya birden fazla ilaca karşı direnç gözlenmiştir. Direnç oranları INH, SM, ETM VE RIF, için sırasıyla %20, %9,6, %8,2 ve %5,2 olarak belirlenmiştir (Tablo 2). Çok ilaca dirençli MTK sayısı 10 (%4) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Ülke düzeyinde ilaç direnci sıklığının izlenmesi ve gerekli önlemlerinin alınması için 'Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı' çalışmaları yapılmalı, tüberkülozu durdurma stratejileri uygulanmalıdır.

Tablo 1. MTK izolatlarının örnek dağılımı

	ÖRNEK TİPİ	SAYI (%)
SOLUNUM SİSTEMİ ÖRNEKLERİ n: 159 (%63.3)	BALGAM BRONKOALVEOLAR LAVAJ TRAKEAL ASPİRAT PLEVRA SIVISI	72 (%28,6) 76 (%30,2) 4 (%1,5) 7 (%2,7)
SOLUNUM SİSTEMİ DIŞI ÖRNEKLER n: 92 (%36.7)	İDRAR DOKU-ABSE STERİL VÜCUT SIVILARI AÇLIK MİDE SUYU	6 (%2,3) 64 (%25,4) 14 (%5,5) 8 (% 0,3)
TOPLAM n: 251		

Tablo 2. MTK izolatlarının direnç oranları

	DİRENÇ SAPTANAN ANTİBİYOTİKLER	SAYI (%)
Tek ilaca direnç	INH RIF SM ETM	29 (%11,5) 4 (%1,5) 6 (%2,4) 8 (%3)
İki ilaca direnç	INH+RIF INH+SM INH+ETM	2 (%0,7) 7 (%2,7) 2 (%0,7)
Üç ilaca direnç	INH+SM+ETM	4 (%1,5)
Dört ilaca direnç	INH+RIF+SM+ETM	8 (%3)
Toplam		251

INH: Isoniazid, RIF: Rifampisin, SM: Streptomisin, ETM: Etambutol

Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Yollarından *Pseudomonas aeruginosa* Saptanmasında Konvansiyonel ve Moleküler Yöntemlerin Karşılaştırılması ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Seda Sevilay Koldaş, Şerife Satılmış, Ayşegül Karahasan

Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa*, Kistik Fibrozis (KF) hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteden sorumlu bir mikroorganizmadır. *P. aeruginosa*'nın erken saptanması, antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve erken tedavi ile enfeksiyonun kronikleşmesinin önüne geçecektir.

Yöntem: Çalışmada KF hastalarından 07.07-22.12.2017 arasında gönderilen 67 balgam ve 33 derin farengeal sürüntü (DFS) örnekleri kullanıldı. Konvansiyonel besiyerlerinde 35,5°C' de 24 saat inkübasyon sonrası MALDI-TOF yöntemi ile tanımlama yapıldı. Antimikrobiyal duyarlılık EUCAST kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Moleküler tanı için DNA izolasyonu ticari bir kit (QIAGEN) ile yapıldı. Amplifikasyon gerçek zamanlı PCR (qPCR) için 23S *rDNA* ve klasik PCR için *exoA* genine spesifik primerler kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 100 örneğin 53'ünde *P. aeruginosa* izole edildi. Hastaların yaş aralığı balgam örnekleri için 7-33, ortalama yaş 16; DFS için 2-14, ortalama yaş 6,7 olarak belirlenmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi tedavi ve profilaksiste sıklıkla tercih edilen üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozitler ve kinolonlara yüksek oranlarda direnç söz konusudur.

Kültür ve tüm PCR analizlerinin sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. qPCR analizine göre saptama limiti 10³ kob/ml bulunmuştur. Kültür sonuçları baz alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmeler Tablo 3'de verilmiştir. Konvansiyonel yöntemle izolasyon ve tanımlama 24-48 saat alırken, klasik PCR ile 6 saatte, qPCR ile 4 saatte sonuca ulaşmak mümkündür.

Sonuçlar: Altın standart olarak kabul edilen kültür sonuçlarına dayanılarak balgam örneklerinde kültür ile PCR yüksek oranda uyum gösterirken, DFS örneklerinde yanlış negatif PCR sonuçları yetersiz bakteri miktarıyla açıklanabilir. Kurumumuzda KF hastalarının tedavisinde ilk tercih seftazidim-amikasin kombinasyonu olup gentamisin tercih edilmemektedir. Amikasin duyarlılığının beklenenin aksine gentamisinden az olması, amikasinin KF'de kronik kullanımına bağlı olabilir. Hastanemiz 2017 kümülatif antibiyogram verilerine göre *P. aeruginosa* için solunum sistemi örneklerinde amikasin ve gentamisin duyarlılığı sırasıyla %76 ve %78, seftazidim ve sefepim duyarlılığı sırasıyla %76,7 ve %82' dir. KF grubunda seftazidim duyarlılığı beklenmedik şekilde sefepimden fazla olup bu durumun *in vitro* ortamda mikroorganizmanın kronik antibiyotik kullanıma bağlı olarak üreme özelliklerinin değişmesiyle ilgili olduğunu ve *in vivo* ortamı doğru yansıtmadığını düşünmekteyiz. Moleküler yöntemlerle direkt örnekten DNA amplifikasyonu hızlı tanımlama sağlamakla birlikte rutin laboratuvarlarda uygulamaya geçilmesi öncesi validasyon şarttır.

Tablo 1. İzole edilen *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

	TZP	CAZ	AN	GN	NN	CIP	FEP	MEM	IMP
<i>P. aeruginosa</i>	82,1	80,7	47,4	50,8	86,4	55,1	69,4	82,4	77,5

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, AN: Amikasin, GN: Gentamisin, NN: Tobramisin, CIP: Siprofloksasin, FEP: Sefepim, MEM: Meropenem, IMP: İmipenem

Tablo2. *P. aeruginosa* saptanmasında yöntemlerin karşılaştırılması

BALGAM	<i>exoA</i>	<i>exoA</i>	Toplam	<i>23SrDNA</i>	<i>23SrDNA</i>	Toplam
	pozitif	negatif		pozitif	negatif	
Kültür pozitif	33	2	35	33	2	35
Kültür negatif	2	30	32	2	30	32
Toplam	35	32	67	35	32	67
DFS	<i>exoA</i>	<i>exoA</i>	Toplam	<i>23SrDNA</i>	<i>23SrDNA</i>	Toplam
	pozitif	negatif		pozitif	negatif	
Kültür pozitif	9	9	18	8	10	18
Kültür negatif	0	15	15	0	15	15
Toplam	9	24	33	8	25	33

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017 Yılı Dışkı Örneklerinden İzole Edilen *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* Türlerinin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Duygu Bozkurt, Melike Yaşar, Şöhret Aydemir, Feriha Çilli, Alper Tünger

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, 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 Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda dışkı örneklerinden izole edilen bu bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2017 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastaların dışkı örneklerinden soyutlanan toplam 317 izolat dahil edildi. Dışkı örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde lökosit saptananlarda *Campylobacter* türleri araştırıldı. *Campylobacter* türleri için dışkı örnekleri Skirrow agar (BioMerieux, Fransa) besiyerine ekilerek Campy-Gen (Oxoid, İngiltere) kiti ile anaerob kavanozda sağlanan mikroaerofilik ortamda, 42°C'de, 72 saat inkübe edildi. İdentifikasyon VITEK MS (BioMérieux, Fransa) sistemi ile yapıldı. *Salmonella* ve *Shigella* türleri için örnekler Eozin-metilen mavisi agara (BioMerieux, Fransa) ve Hektoen enterik agara ekildi, 24-48 saat 37 °C de inkübasyon sonrası şüpheli kolonilere (H₂S+ ve şeffaf koloniler) biyokimyasal testler (IMVIC testi - üreaz aktivitesi) uygulandı eşzamanlı olarak şeffaf görünümlü kolonilere VITEK 2 ve H₂S⁺ kolonilere VITEK-MS (BioMerieux, Fransa) sistemi ile identifikasyon yapıldı. *Salmonella* ve *Shigella* kökenlerinin serotipleri lam aglütinasyonu (Denka Selken Co, Japonya) ile belirlendi. Üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'ın belirlediği disk difüzyon yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: 2017 yılında toplam 317 izolatin 125'i *Salmonella* türleri (*S. typhi* n=1, *S. enterica* n=124, 16'sı *Shigella* türleri (*S. sonnei* n=13, *S. flexneri* n=3) ve 176'sı ise *Campylobacter* türleri (*C. jejuni* n=159, *C. coli* n=17) olarak tanımlandı. *Salmonella* serotiplerinde %9,6 ampisilin, %1,6 trimetoprim-sülfametoksazol, %2,4 siprofloksasin, %1,6 sefotaksim direnci; *Shigella* türlerinde %29,4 ampisilin, %70,5 trimetoprim-sülfametoksazol, %5,8 sefotaksim direnci; *Campylobacter* türlerinde ise %1,1 eritromisin, %89,2 siprofloksasin ve %66,4 tetrasiklin direnci saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak gastroenterit etkenlerinin direnç profillerinin belirlenmesi deneye dayalı tedavide uygun antibiyotiklerin seçilmesinde yol gösterici olacaktır.

***Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Karbapenem Duyarlılığının Sıvı Mikrodilüsyon ve Otomatize Sistem ile Araştırılması**

Elmas Pınar Kahraman¹, Özlem Aydemir², Hande Toptan¹, Ümit Kılıç¹, Mehmet Köroğlu¹, Mustafa Altındış¹

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

Amaç: Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri ve mikrodilüsyon yöntemi ile otomatize sistem arasındaki uyumun araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Ekim 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen örneklerden izole edilen 100 köken çalışmaya dahil edildi. Bakteri identifikasyonu VITEK MS (biomerieux, Fransa), suşların antibiyotik duyarlılıkları ise VITEK 2 otomatize sistemi (biomerieux, Fransa) ile yapılmıştır. Ayrıca EUCAST önerileri doğrultusunda imipenem, meropenem ve ertapenem için sıvı mikrodilüsyon testleri yapılmış olup, MİK değerleri belirlenmiştir.

Bulgular: Sıvı mikrodilüsyon yönteminde suşların %71'i imipeneme, %76'sı meropeneme %90'ı ertapeneme dirençli, %27'si imipeneme, %22'si meropeneme, %6'sı ertapeneme orta duyarlı bulunmuştur. İmipenem için VITEK 2 ve mikrodilüsyon yöntemi arasında %70, meropenem için %77, ertapenem için %90 kategorik uyum saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda başta ertapenem olmak üzere tüm karbapenem grubu antibiyotiklerin mikrodilüsyon sonuçları otomatize sistem sonuçları ile uyumlu bulunmuş, sadece bir örneğin imipenem sonucunda hata saptanmıştır. İmipenem ve meropenem için kategorik uyum ertapeneme göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni manuel mikrodilüsyon testinde yapılmış olabilecek teknik hatalar ya da cihazla ilgili kalibrasyon sorunları olabilir. Sonuç olarak iş yükü yüksek laboratuvarlarda zaman ve iş gücünden tasarruf sağlayan VITEK 2 gibi otomatize sistemlerin kullanımının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Laboratuvarımızda 2017 Yılında İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları

Eylül Beren Tanık, İlke Toker Önder, Didem Yiğit, Elif Tuğçe Güner, Duygu Öcal, Nalan Apaydın, Mustafa Çağatay
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Bu çalışmada, Ocak- Aralık 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotik direnç durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, elde edilen verilerle ampirik tedaviye katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarlarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen idrar örneklerinin kültürü yapılmış, üreme tespit edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (BD, ABD) otomatize sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkların belirlenmesinde Phoenix otomatize sistemi (BD, ABD), Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve gradiyent test yöntemi kullanılmıştır, sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ocak - Aralık 2017 arasında laboratuvarımıza 37722 idrar örneği gönderilmiştir.. Örneklerin 7270 (%19,2)'sindeki üreme anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Üreme olan örneklerin 6253'ü polikliniklerden, 716'sı servislerden, 301'i ise yoğun bakımlardan gönderilmiştir (Tablo 1). En sık izole edilen ilk üç mikroorganizma; *Escherichia coli* (n=4287; %58,9), *Klebsiella* spp. (n=996; %13,7) ve *Enterococcus* spp. (n=706; %9,7). En yüksek direnç görülen antimikrobiyaller *Klebsiella* spp.'de trimetoprim-sülfametoksazol (%48,1) ile *E. coli* 'de siprofloksasin (%40) olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Sonuç: Çalışmamızda, hastanemizde idrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları belirlenmiştir. Enterobacteriaceae' da yüksek kinolon direnç oranları akılcı antibiyotik kullanımına önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Klinik örneklerden üreyen izolatlar ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, uygun zamanda uygun antibiyotik seçimine ve tedavi maliyetinin düşmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: idrar örnekleri, antimikrobiyal direnç

Tablo 1. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç yüzdeleri

Bakteri					Dirençli izolatların yüzdesi				
Antibiyotikler		FOS	GM	FM	SXT	CIP	ETP	MEM	IMP
<i>E. coli</i>	n=4287	3	18,03	4,4	38,7	40,1	5	0,07	0,01
<i>Klebsiella</i> spp.	n=996	*	23,9	*	48,1	47,7	31,3	17,4	11,7

GM: gentamisin; FOS: fosfomisin; FM: nitrofurantoin; CIP: siprofloksasin; ETP: ertapenem; IMP: imipenem; MEM: meropenem; SXT: trimetoprim-sülfametoksazol

*Otomatize sistemde fosfomisin ve nitrofurantoin yalnızca *E. coli* için çalışılmaktadır. EUCAST sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu için sınır değerler tanımlamıştır.

***Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Kurkuminin Farklı Antibiyotiklerle Sinerjistik Etkisinin Araştırılması**

Özge Tombak, Aynur E. Topkaya.

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

Amaç: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direncinin en fazla bulunduğu ve tedavisi zor olan Gram negatif kokkobasil yapısındaki bakterilerdendir. Sıklıkla, bakteriyemi, pnömoni, menenjit, üriner sistem ve yara enfeksiyonları da içeren yoğun bakımla ilişkili enfeksiyonlarından sorumludur. Bu hastalarda özellikle karbapenem grubu antibiyotiklere direnç bulunması durumunda tedavi seçenekleri oldukça kısıtlanmaktadır. Karbapenem dirençli izolatlar DSÖ'nün öncelikli patojenler listesinde "kritik" grupta yer almaktadır. Çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada *A. baumannii* izolatlarında kurkuminin kolistin, imipenem ve siprofloksasin antibiyotikleri ile sinerjistik etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 25 Haziran 2014 - 25 Nisan 2017 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilerek saklanan 100 *A. baumannii* izolatı dahil edildi. İzolatların % 42'si solunum sekresyonu, % 34'ü kan, % 9'u yara, % 8'i katater ve % 7'si idrar örneklerinden elde edildi. İlk olarak izolatların antibiyotik ve kurkumin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri broth mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Sinerjiyi araştırmak için broth mikrodilüsyon checkerboard yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Kolistin dirençli 23 (% 23) izolat, imipenem dirençli 10 (% 10) izolat ve siprofloksasin dirençli 100 (%100) izolat bulundu. Checkerboard yöntemi için kolistin ve imipeneme duyarlı ve dirençli suşlardan 10'ar izolat seçildi. Checkerboard yöntemi sonuçlarında kolistin dirençli 10 izolat, imipenem dirençli 1 izolat ve imipenem duyarlı 1 izolatta kurkumin ile sinerjistik etki bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma literatürde tarayabildiğimiz kadarıyla *A. baumannii* izolatlarının kurkumin ve antibiyotikler ile kombinasyonunun çalışıldığı ilk araştırmadır. Çalışmamızda invitro koşullarda, kolistin dirençli izolatlarda, kurkuminin ile kolistin arasında sinerjistik etki saptanmıştır. Özellikle ÇİD *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için, bu kombinasyonun, yeni yaklaşım seçenekleri arasında değerlendirilebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: *A. baumannii*, Kurkumin, Kolistin, Sinerji

***Clostridium difficile* Enfeksiyonlarına Karşı Yenilebilir Aşı Adayı Olarak *slpA* Geninin *Agrobacterium tumefaciens*'e Klonlanması**

Neşe Çağlayan^{1,2}, Tanıl Kocagöz^{2,3}, İbrahim İlker Özyiğit^{1,4}

¹Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Kırgızistan Türkiye Manas Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Bişkek, Kırgızistan

Giriş- Amaç: *Clostridium difficile* insanlarda antibiyotiğe bağlı ishal ve psödomembranöz enterokolit etmeni olan anaerob bir patojendir. Dünya genelinde antibiyotikle ilişkili ishal olgularının %15-30'undan sorumlu tutulur. *C. difficile* enfeksiyonundan korunmak için hâlihazırda herhangi bir aşı bulunmamaktadır. Bağırsak epitel hücreleri SlpA proteinleri ile uyarıldığında buna karşı anti-slpA antikollarının üretildiği ve konakçı hücrelere *C. difficile*'nin yapışmasını engellediği gösterilmiştir. Çalışmamızda amacımız, üreteceği *C. difficile* yüzey-katman proteinleri (Surface-Layer Proteins- slpA) ile *C. difficile*'nin insan bağırsağında kolonizasyonunu engelleyip bu etkene bağlı enfeksiyonların önlenmesini sağlayacak ve aynı zamanda yenilebilir aşı olarak kullanılabilir transgenik ayçiçeği (*Helianthus annuus* L.) bitkisi elde etmektir. Çalışmamızda gen aktarımı bitkilere dolaylı gen aktarımı sağlayan *Agrobacterium tumefaciens* bakterisi aracılığıyla olacaktır. *C. difficile* yüzey-katman proteinlerini içeren bitki dokuları oral yolla tüketildiğinde *C. difficile*'ye karşı bağırsakta salgısal IgA yanıtını uyaracak ve *C. difficile*'nin bağırsakta kolonizasyonunu engelleyecektir. Bu amaçla çalışmanın birinci aşamasında vektör olarak kullanılan *A. tumefaciens*'e *slpA* geni klonlanmıştır.

Yöntem: *Clostridium difficile* 630 suşu için genetik bilgiler NCBI (The National Center for Biotechnology Information) veri tabanından alındı. *SlpA* geni küçük altbirimi (*LMW-slpA*) özel hazırlanan primerler kullanılarak polimeraz zincir tepkimesi (PZT) ile çoğaltıldı. Safılaştırılan gen uygun restriksiyon endonükleazları ile kesilerek *A. tumefaciens*'e özel virulans bölgeleri içeren ifade vektörüne klonlandı. Rekombinant plazmid daha sonra elektroporasyon yöntemiyle *A. tumefaciens*'e aktarıldı.

Bulgular ve Sonuç: İzole edilen rekombinant plazmidler ile yapılan restriksiyon haritalama ve DNA seviyesinde analizler ile klonlamanın gerçekleştiği, ayçiçeğine aktarılabilir yapıda plazmidlerin ve doğal olarak vektör olarak kullanılabilir *A. tumefaciens*'lerin elde edildiği görülmüştür. İlgilenilen rekombinant plazmidi içeren *A. tumefaciens* elde edilmesi, bitki doku kültürü ile ayçiçeğinde *slpA* geninin ifadesiyle sentezlenen proteinlerle *C. difficile* enfeksiyonuna karşı anti-SlpA antikollarının üretilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Clostridium difficile*, *Agrobacterium tumefaciens*, yenilebilir aşı, psödomembranöz enterokolit

Doğu Karadeniz Sahilinde Yaşayan *Pelophylax* spp. Türlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerdeki Antibiyotik Direncinin Belirlenmesi ve Moleküler Analizi

Erva Esmer, Abdullah Altunışık, Kazım Şahin, Osman Birol Özgümüş

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Rize

Amaç: Amacımız, çevre kirliliği açısından indikatör organizmalar olarak bilinen *Pelophylax* (ova kurbağası) cinsinden izole edilen, rektal orijinli Gram negatif enterik bakterilerde antimikrobiyal direnç prevalansının belirlenmesidir. Antimikrobiyal direncin altında yatan mobil genetik elemanlardan sınıf 1 ve/veya sınıf 2 integron gen kasetleri taranmıştır.

Yöntem: Doğu Karadeniz bölgesindeki altı ilin (Samsun, Ordu, Giresun, Trabzon, Rize ve Artvin), farklı ekolojik koşullara sahip üç istasyonundan (yerleşim yeri, sanayi ve temiz bölge) yakalanan genç, erkek ve dişi *Pelophylax* sp. den (54 birey) rektum sürüntü örneği alınarak Gram negatif enterik bakteriler izole edildi. Biyokimyasal testlerle tür tayini yapıldıktan sonra disk difüzyon yöntemiyle 12 farklı antibiyotiğe (ampisilin, ampisilin/sulbaktam, sefazolin, sefuroksim, seftazidim, imipenem, tetrasiklin, kloramfenikol, streptomisin, gentamisin, siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazol) karşı antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Kaynatma yöntemi ile DNA elde edilerek, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile sınıf 1 ve sınıf 2 integronlar tarandı.

Bulgular: Toplam izole edilen 160 suşun, 24'ü *Citrobacter*, 3'ü *Hafnia*, 57'si *Klebsiella*, 11'i *E. coli*, 65'i ise tiplendirilemeyen olarak belirlendi. Suşların antibiyotiklere direnç yüzdeleri Tablo'da gösterilmektedir. Bir *E. coli* suşunda (*E. coli*, S1c2) PZR ile boş bir sınıf 1 integron tespit edildi.

Sonuç: *Pelophylax* sp. gibi kozmopolit bir amfibi türünün barsak mikrobiyotasındaki bir suşta boş olsa da (antibiyotik direnç gen kasetleri içermeyen) integron varlığının tespit edilmesi; bu bakterilerin çevredeki diğer yakın ve akraba tür bakterilerden antibiyotik direnç genleri yakalayarak çoğul dirençli hale gelme ve bu genetik elemanları kara ve su ekosistemlerinde var olan diğer bakterilere de aktarabilme potansiyelinde olduklarını düşündürmektedir.

Tablo. Suşların antibiyotiklere direnç oranları.

Suşlar (n=160)	Antibiyotikler (% direnç)*											
	AMP	SAM	CF	CXM	CAZ	İPM	STR	CN	C	TE	CİP	SXT
<i>E. coli</i> (n=11)	90.9	45.4	90.9	36.3	27.2	36.3	72.7	9	0	9	9	9
<i>Klebsiella</i> sp. (n=57)	98.2	64.9	87.7	42.1	29.8	75.4	59.6	17.5	0	3.5	10.5	3.5
<i>Citrobacter</i> sp. (n=24)	95.8	50	87.5	37.5	45.8	54.1	54.1	12.5	0	4.1	8.3	0
<i>Hafnia</i> sp. (n=3)	90	45.4	90	36.3	27.2	36.3	72.7	9	0	9	9	9
Tiplendirilemeyen (n=65)	93.8	58.4	81.5	33.8	53.8	72.3	75.4	13.8	4.6	3	6.1	7.6

*AMP, ampisilin; SAM, sulbaktam/ampisilin; CF, sefazolin; CXM, sefuroksim; CAZ, seftazidim; İPM, imipenem; STR, streptomisin; CN, gentamisin; C, kloramfenikol; TE, tetrasiklin; CİP, siprofloksasin; SXT, trimetoprim/sulfametoksazol

Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profiline Değerlendirilmesi

Özge Kaan, Şerife Çevik, Gonca Demir Aydemir, Semra Kızıllan, Dilek Lale Görmüş, Hüseyin Kılıç
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Giriş ve Amaç: *Streptococcus pneumoniae* başta solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önemli rol oynayan patojenlerden biridir. Penisiline azalmış duyarlılık giderek artan sıklıkta görülürken, diğer antibiyotiklere dirençli pnömokok suşlarının oranı da artmaktadır. Bu çalışmada, laboratuvarımıza gelen solunum yolu örneklerinden izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakterioloji laboratuvarına gönderilen solunum yolu örneklerinden izole edilen 122 adet *S. pneumoniae* izolatu çalışmaya dahil edildi. Bu örneklerin 89'u balgam, 17'si endotrakeal aspirat sıvısı, 15'i bronkoalveolar lavaj sıvısı ve 1'i nazotrakeal aspirat sıvısı idi. Balgam ve endotrakeal aspirat sıvısı örneklerinin gram boyamasında pürülan kriteri pozitif (x1000 büyütmede <10 epitel, >25 nötrofil) ve kültürlerinde hakim oranda üreyen pnömokok suşları etken kabul edildi. Pnömokok suşlarının tanımlanmasında örneklerin %5 koyun kanlı agar besiyerinde kültürü, bakteri kolonilerinin makroskopik görünümü, alfa hemoliz özelliği, katalaz testi, safrada erime testi ve optokine duyarlılık testi kullanıldı. İdentifikasyonda VITEK 2 Compact® (Biomerieux, Fransa) da kullanıldı. Penisilin direnci 1 mikrogram oksasilin diski kullanılarak araştırıldı. Oksasilin dirençli izolatların penisilin G duyarlılıkları gradient test yöntemi ile belirlendi. Diğer antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle EUCAST kriterlerine göre çalışıldı.

Bulgular: *Streptococcus pneumoniae* suşlarının 5 (%4)'i penisilin G' ye; 20 (% 16)'si klindamisine, 39 (%32)'u eritromisine ve 16 (%13)'sü trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX)'a dirençli bulunmuştur. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç profilleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Sonuç: Antibiyotik kullanımı, dirençli suşların yayılımı ve yaşam koşulları gibi etkenlere bağlı olarak antibiyotik direnç özellikleri değişiklik gösterdiğinden; her bölgenin kendi direnç durumunu belirlemesi, etkin ve akılcı ilaç kullanımı için önemlidir.

Tablo 1. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç profilleri

Antibiyotik	Dirençli suş (n)	Direnç yüzdesi (%)
Penisilin G	5	4%
Eritromisin	39	32%
Sefotaksim	0	0%
Seftriakson	1	1%
Klindamisin	20	16%
TMP-SMX	16	13%
Levofloksasin	2	2%
Moksifloksasin	2	2%

Akut Gastroenteritli Hastaların Dışkı Örneklerinde Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Mevsimlere Göre Analizi

Özge Kaan, Şerife Çevik, Nurcan Hızlı Duman, Sadettin Ayar, Gülşah Dumlu, Gülay Opak Akcan, Hüseyin Kılıç
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Giriş: Enfeksiyöz ishaller arasında viral gastroenteritler önemli bir yer tutmaktadır. Rotavirüs özellikle 2 yaş altında şiddetli ishallere neden olduğu ve bazı çalışmalarda %20-60 hospitalizasyonla sonuçlandığı bulunmuştur. Adenovirüs genellikle 5 yaş altı çocuklarda akut ve uzamış diyare sebebi ile rotavirüsten sonra ikinci sırada yer almaktadır.

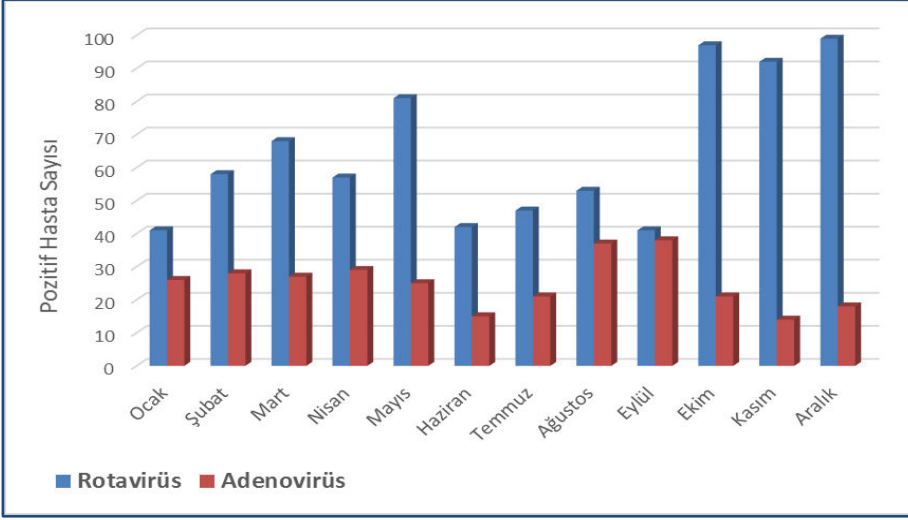
Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Seroloji Laboratuvarı'na Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında akut gastroenterit tanısı almış hastalardan gönderilen 5330 dışkı örneği çalışmaya dahil edildi. Taze dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin varlığı, kalitatif immünokromatografik test kiti (Ameritek-USA one step rapid test adenovirüs / rotavirüscomplex 2- panel card test) ile üretici firmanın çalışma prosedürüne uygun olarak araştırıldı. Bu testlerin rotavirüs ve adenovirüs için duyarlılığı % 98,9 ve % 97,7; özgüllüğü % 99,6 olarak bildirilmiştir. Rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin aylara, mevsimlere, yaşa ve cinsiyete göre dağılımı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Dışkı örneklerinin 826'sında rotavirüs, 337'sinde adenovirüs pozitif olarak bulunmuştur. Rotavirüs saptanan örnekler 776, adenovirüs saptananlar 299 hastaya aitti. Her iki virüs için hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği en sık 0-12 yaş grubunda görülmektedir (Tablo 1). Mevsimlere ve aylara göre rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının dağılımı değerlendirildiğinde rotavirüsün en sık sonbahar (230, %29,6) aylarında; adenovirüsün ise en sık ilkbahar (81, %27) aylarında enfeksiyona neden olduğu belirlenmiştir (Şekil 1,2).

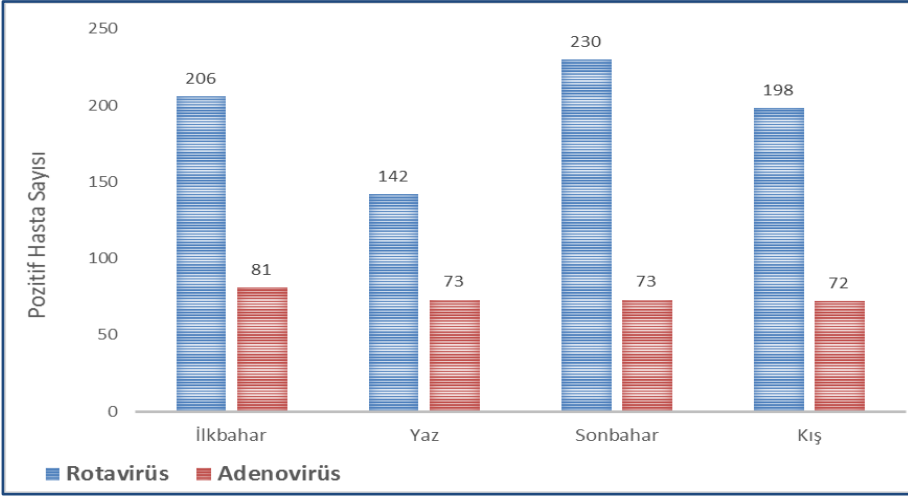
Sonuç: Çocukluk çağı gastroenteritlerinde rotavirüs ve adenovirüs sık görülen etkenler olup, erken tanı için hızlı tanı testlerinin kullanımı; gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi ve morbitenin azalması açısından önemlidir.

Tablo 1. Rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Rotavirüs		Adenovirüs	
	n	%	n	%
0-12 ay	390	50,2	112	37,4
13-24 ay	137	17,6	34	11,4
3-5 yaş	140	18	68	22,8
6-14 yaş	95	12,2	71	23,7
>14 yaş	14	2	14	4,7
Toplam	776	100	299	100



Şekil 1. Rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların aylara göre dağılımı



Şekil 2. Mevsimlere göre rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların sayısı

Stafilokoklarda Glikopeptid Direncinin Saptanmasında Otomatize Sistemlerin Kullanılması Doğru mu?

Ruveyda Alacahan¹, Güner Söyletir²

¹ İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

² Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş ve rutin laboratuvarında glikopeptid antibiyotiklerden birine ya da her ikisine birden dirençli tespit edilmiş *S.aureus* ve KNS kökenlerinin glikopeptid antibiyotiklere duyarlılıkları ve bu duyarlılığın tespitinde kullanılan yöntemlerin referans yöntem olan uyumu araştırılmıştır.

Gereç-Yöntem: Klinik örneklerden izole edilmiş 1875'i *S. aureus* 738'i KNS olmak üzere toplam 2613 stafilokok kökeninden rutin laboratuvar çalışmasında otomatize sistemle (Vitek 2, Biomérieux) glikopeptid antibiyotiklerden birine veya her ikisine birden dirençli tespit edilen 22'si *S.aureus*, 65'i KNS olmak üzere toplam 87 kökenin glikopeptid duyarlılıkları otomatize sistem ile tekrarlanmış ayrıca gradient test (E test, Biomérieux) ve sıvı mikrodilüsyon (SMD) yöntemleriyle de çalışılmıştır.

Bulgular: Otomatize sistemle rutin laboratuvar çalışmasında elde edilen dirençli kökenler tek araştırmacı tarafından üretici firmanın önerileri doğrultusunda tekrarlandığında teikoplanine dirençli 5 (%23) *S. aureus* kökeni dışında tüm kökenler vankomisin ve teikoplanine duyarlı olarak tespit edilmiştir.

Gradient test sonuçlarında ise *S. aureus* kökenlerinden 5 (%23)'si teikoplanine dirençli bulunmuştur. Çalışma kökenleri referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle çalışıldığında kökenlerin hiç birinde ne vankomisine ne teikoplanine direnç tespit edilmemiştir (Tablo 1).

Sonuçlar:

- Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışma kökenlerinin hiç birinde glikopeptid antibiyotiklere direnç saptanmamıştır.
- Otomatize sistemler üretici firmanın önerileri doğrultusunda kullanıldığında vankomisin için referans yöntemle %100 uyum, teikoplanin için ise %77 uyum saptanmıştır. Benzer sonuçlar gradient test ile de elde edilmiştir. Halbuki rutinde *S. aureus* ve KNS kökenlerinde vankomisin için referans yöntem ile sırasıyla %95.5-%97 uyum saptanmış; teikoplanin için ise oldukça vahim bir tabloyla karşılaşmıştır. Rutinde teikoplanin dirençli saptanan 19 *S.aureus* ve 65 KNS kökeninin hiç birinde referans yöntemle direnç saptanmamıştır.
- Rutin otomatize sistem ile elde edilen glikopeptid direnç sonuçları kullanıcı tarafından dikkatle irdelenmeli ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda test tekrarına gidilmeli, tekrarlanan testte direnç saptandığında bu direnç referans yöntemle doğrulanmalıdır.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen *S. aureus* (n:22) ve koagülaz negatif stafilokoklarda (n:65) farklı yöntemlerle elde edilen glikopeptid duyarlılıklarının rutin otomatize sistem sonuçları ile kıyaslanması

YÖNTEM	Vankomisin				Teikoplanin			
	Duyarlı n (%)		Dirençli n (%)		Duyarlı n (%)		Dirençli n (%)	
	<i>S. aureus</i> (n:22)	KNS (n :65)	<i>S. aureus</i> (n:22)	KNS (n:65)	<i>S. aureus</i> (n:22)	KNS (n:65)	<i>S. aureus</i> (n:22)	KNS (n:65)
Rutin otomatize	21 (95.5)	63 (97)	1 (4.5)	2 (3)	3 (4)	- (-)	19 (96)	65 (100)
Araştırma otomatize	22 (100)	65 (100)	- (-)	- (-)	17 (77)	9* (100)	5 (23)	- (-)
Gradient test	22 (100)	65 (100)	- (-)	- (-)	17 (77)	65 (100)	5 (23)	- (-)
SMD	22 (100)	65 (100)	- (-)	- (-)	22 (100)	65 (100)	- (-)	- (-)

*Araştırma sürecinde *S. epidermidis* (n:54) ve *S. hominis* (n:2) kökenlerinin üretici firmanın teikoplanin antibiyotiği baskılaması sonucu teikoplanin duyarlılıkları araştırma amaçlı tekrar çalışılmamış, kalan 9 KNS kökeninin teikoplanin duyarlılığı bu yöntemle çalışılmıştır.

Alt Solunum Yolu Örneklerinin Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları

İlke Toker Önder, Eylül Beren Tanık, Didem Yiğit, Elif Tuğçe Güner, Duygu Öcal, Mustafa Çağatay, Gül Erdem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Bu çalışmada, Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen alt solunum yolu örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotik direnç durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, elde edilen verilerle ampirik tedaviye katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gönderilen balgam, trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinin kültürü yapılmış, üreme tespit edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (BD, ABD) otomatize sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde Phoenix otomatize sistemi, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve gereken durumlarda gradiyent test yöntemi kullanılmıştır, sonuçlar EUCAST 2017 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Aynı hastadan mükerrer olarak gönderilen örnekler dahil edilmeyip, her hastanın sadece ilk izolatu değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: Ocak 2017- Aralık 2017 arasında laboratuvarımıza 1807 örnek [1174 (%65) balgam, 623 (%34,5) trakeal aspirat ve 10 (%0,5) BAL] gönderilmiştir. Bartlett skorlama sistemine göre değerlendirildikten ve mükerrer örnekler çıkarıldıktan sonra örneklerin 515 (%32,5)'inde anlamlı üreme görülmüştür. Üreyen mikroorganizmaların 354 (%68,7)'ü yoğun bakımlardan, 144 (%27,9)'ü dahili bölümlerden ve 17 (%3,3)'si cerrahi bölümlerden gönderilmiştir (Tablo 1). Alt solunum yolu örneklerinden en sık izole edilen ilk üç mikroorganizma *Acinetobacter* spp. (n=173; %33,6), *Pseudomonas* spp. (n=85; %16,5) ve *Klebsiella* spp. (n=60; %11,7)'dir (Tablo 1). En yüksek direnç görülen antimikrobiyaller *Acinetobacter* spp.'de siprofloksasin (%97,7), *Pseudomonas* spp.'de siprofloksasin (%47,1) ve *Klebsiella* spp.'de amoksisilin klavulanik asit (%76,7) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Sonuç: Çalışmamızda, hastanemizde alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları belirlenmiştir. Uygun ampirik tedavi uygulayabilmek için etiyolojik etkenin doğru tahmini ve direnç profili önemlidir. Belirli zaman aralıklarında hastanelerde görülen enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, direnç oranlarının azalmasına ve tedavi maliyetinin düşmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: alt solunum yolu örnekleri, antimikrobiyal direnç

Tablo 1. Üreyen mikroorganizmaların örneklerin gönderildiği kliniklere göre dağılımı

Mikroorganizma	Klinikler								Toplam	
	Cerrahi		Dahili		CYB ¹		DYB ²			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	1.7	19	11.0	88	50.9	63	36.4	173	33.6
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	2.4	28	32.9	34	40.0	21	24.7	85	16.5
<i>Klebsiella spp.</i>	5	8.3	16	26.7	28	46.7	11	18.3	60	11.7
<i>Escherichia coli</i>	2	4.3	26	56.5	11	24.0	7	15.2	46	8.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0.0	11	30.6	16	44.4	9	25.0	36	7.0
<i>Enterobacter spp.</i>	2	10.5	2	10.5	12	63.2	3	15.8	19	3.7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	12.5	11	68.7	2	12.5	1	6.3	16	3.1
Diğer*	1	1.3	31	38.7	32	40.0	16	20.0	80	15.5
Toplam	17	3.3	144	28.0	223	43.3	131	25.4	515	100

¹Cerrahi yoğun bakımlar, ²Dahili yoğun bakımlar

*Diğer: *Corynebacterium spp.*, koagülaz negatif stafilocoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida spp.*, *Serratia spp.*, *Haemophilus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Morganella morganii*, *Chryseobacterium spp.*, *Achromobacter spp.*

Tablo 2. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç yüzdeleri

Gram-negatif		Dirençli İzolatların Yüzdeleri (%)											
Bakteri	n	AMC	GM	AN	CIP	CAZ	CRO	TZP	ETP	IMP	MEM	SXT	TGC
<i>Acinetobacter spp.</i>	173	R	95.4	93.1	97.7	-	R	-	R	96.5	96.0	66.5	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	85	R	27.1	9.4	47.1	17.6	R	25.9	R	43.5	30.6	-	R
<i>Klebsiella spp.</i>	60	76.7	21.7	23.3	55.0	63.3	68.3	53.3	40.0	16.7	28.3	53.3	11.7
<i>E. coli</i>	46	67.4	15.2	0	58.7	45.7	54.3	30.4	13.0	2.2	2.2	41.3	2.2
<i>Enterobacter spp.</i>	19	R	10.5	5.3	31.6	42.1	47.4	42.1	36.8	21.1	26.3	15.8	15.8
Gram-pozitif		Dirençli İzolatların Yüzdeleri (%)											
Bakteri	n	P	OX	E	CC	SXT	VA	TEC	CIP	LVX	GM	LZD	DAP
<i>S. aureus</i>	36	100	22,2	11.1	8.3	0	0	2.8	11.1	11.1	13.9	0	0

AMC: amoksisilin klavulanik asit; GM: gentamisin; AN: amikasin; CIP: siprofloksasin; LVX: levofloksasin; CAZ: seftazidim; CRO: seftriakson; TZP: piperasilin tazobaktam; ETP: ertapenem; IMP: imipenem; MEM: meropenem; SXT: trimetoprim-sülfametoksazol; TGC: tigesiklin; CL: colistin; P: penisilin; OX: oksasilin; E: eritromisin; CC: klindamisin; VA: vankomisin; TEC: teikoplanin; LZD: linezolid; DAP: daptomisin; R: içsel direnç; -: otomatize sistem tarafından çalışılmamış.

Yara Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Oranları

Duygu Öcal, İlke Toker Önder, Elif Tuğçe Güner, Eylül Beren Tanık, Didem Yiğit, Oğuz Alp Gürbüz, Mustafa Çağatay, Gül Erdem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Bu çalışmada, Ocak 2017- Aralık 2017 arasında laboratuvarımıza gönderilen yara yeri örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması, elde edilen verilerin ampirik tedaviye katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarlarımıza Ocak 2017 – Aralık 2017 tarihleri arasında, farklı kliniklerden gönderilen yara yeri örneklerinin kültürü yapılmıştır. Üreme tespit edilen mikroorganizmaların etken olup olmadığına Q skorlama sistemi kullanılarak ve klinik bulgular değerlendirilerek karar verilmiştir. Patojen olarak düşünülen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (BD, ABD) otomatize sistemi kullanılarak tanımlanmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesinde Phoenix otomatize sistemi, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve gereken durumlarda gradient test yöntemi kullanılmış, sonuçlar EUCAST 2017 kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ocak 2017- Aralık 2017 arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen 1566 yara yeri örneği değerlendirilmiş ve 917'sinde üreme olmuştur. Üreme olan örneklerin 418 (%46)'i cerrahi bölümlerden, 368 (%40)'i dahili bölümlerden ve 131 (%14)'i yoğun bakımlardan gönderilmiştir (Tablo 1). Yara yeri örneklerinden sık izole edilen mikroorganizmalar Enterobacteriaceae (n=339), [*E. coli* (n=159), *Klebsiella* spp. (n=76), *Enterobacter* spp. (n=48) ve diğer (n=56)] MSSA (n=161) ve MRKNS (n=78)'dir (Tablo 1). En yüksek direnç görülen antimikrobiyaller Enterobacteriaceae ailesinde amoksisilin klavulanik asit % 72, *Pseudomonas* spp.'de siprofloksasin % 36 ve *Acinetobacter* spp.'de siprofloksasin % 96 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, hastanemizde yara yeri kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları belirlenmiştir. Stafilokoklarda yüksek metisilin direnci ve *Acinetobacter* spp.'lerde görülen yüksek antimikrobiyal direnç oranları akılcı antibiyotik kullanımına önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Belirli zaman aralıklarında hastanelerde görülen enfeksiyon etkenleri ve bunların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, hem direnç oranlarının azalmasına hem de tedavi maliyetinin düşmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Yara yeri enfeksiyonu, antimikrobiyal direnç, ampirik tedavi

Tablo 1. Yara örneklerinin gönderildiği kliniklere göre dağılımı

	Yoğun Bakımlar	Cerrahi Bölümler	Dahili Bölümler
MSSA (n=161)	4(%3)	70(%43)	87(%54)
MRSA (n=38)	2(%5)	13(%34)	23(%61)
MRKNS (n=78)	6(%8)	28(%36)	44(%56)
MSKNS (n=30)	0	14(%47)	16(%53)
Enterococcus spp (n=55)	13(%24)	34(%62)	8(%14)
Enterobacteriaceae (n=339)	54(%16)	163(%48)	122(%36)
Pseudomonas spp. (n=70)	20(%28)	28(%5)	22(%5)
Acinetobacter spp. (n=76)	27(%36)	32(%42)	17(%22)
Diğer* (n=70)	5(%7)	36(%52)	29(%41)
Toplam (n=917)	131(%14)	418(%46)	368(%40)

*Diğer: *Achromobacter* spp., *Aeromonas hydrophila*, *Burkholderia cepacia*, *Candida* spp., *Corynebacterium* spp., *Delftia acidovorans*, *Kocuria varians*, *Pasteurella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus* spp.,

Kliniklerde Yatan Hastaların Rektal Sürüntü Örneklerinde Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae*, Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve Vankomisin Dirençli Enterokok Sıklığının Değerlendirilmesi

Şerife Çevik¹, Özge Kaan¹, Dinçer Koç¹, Canan Şanlı¹, Ayşegül Kılıç², Hüseyin Kılıç¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

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

Giriş ve Amaç: Son yıllarda karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri, başta *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* olmak üzere, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yayılmakta ve tehlike oluşturmaktadır. Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) da hastane ortamında hemen her yüzeyi kontamine ederek, sağlık çalışanları aracılığıyla hastalara bulaşa sebep olabilmektedir. Bu enfeksiyonların önlenmesinde rektal sürüntü örneklerinden tarama yapılması ve pozitif hastaların izolasyonu önerilmektedir. Bu çalışmada rektal sürüntü örneklerinin karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP), karbapenem dirençli *Escherichia coli* (KDEC) ve VRE açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilen 29.430 rektal sürüntü örneği çalışmaya alındı. Rektal sürüntü örnekleri Chromagar KPC ve Chromagar VRE besiyerine (RTA, Kocaeli, Türkiye) ekildi. 16-48 saat inkübasyondan sonra üretici firmanın önerileri doğrultusunda şüpheli koloniler kanlı ve EMB agara pasajlandı. Üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler ve/veya VITEK 2 Compact (BioMerieux, Fransa) ticari sistemi kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı. *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* için ertapenem ve meropenem; enterokoklar için vankomisin duyarlılıkları EUCAST önerilerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılıp değerlendirildi.

Bulgular: Laboratuvarımıza gönderilen 3924 rektal sürüntü örneği VRE, KDKP ve KDEC açısından pozitif bulundu. Bu pozitif örnekler 1443 hastaya aitti. 844 (%58) hastada KDKP, 195 (%14) hastada KDEC ve 473 (%33) hastada VRE pozitif olarak bulundu (Tablo 1). Pozitif örneklerin 566 (% 39)'sı yoğun bakım ünitesinde, 169 (%12)'u ise pediatri servisinde yatan hastalardan izole edildi (Tablo 2).

Sonuç: Riskli hastalarda VRE, KDKP ve KDEC taşıyıcılığını erken dönemde saptayabilmek için her hastane kendi hasta profiline, ihtiyaçlarına ve kaynaklarına göre uygun surveyans yöntemini belirlemelidir.

Tablo 1. Rektal Sürüntü Örneklerinden İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterekok, Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve Karbapenem Dirençli *Escherichia coli* Pozitifliklerinin Dağılımı

	Sayı (n) Yüzde (%)
KDKP+ VRE -	792 (%55)
KDKP- VRE +	404 (%28)
KDKP+ VRE+	52 (%4)
KDEC + VRE -	178 (%12)
KDEC+ VRE+	17 (%1)

KDKP (Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae*), KDEC (Karbapenem Dirençli *Escherichia coli*), VRE (Vankomisin Dirençli Enterekok)

KLİNİK	SAYI(n)	KLİNİK	SAYI(n)
ANESTEZİ YBÜ	51	HEMATOLOJİ KİT ÜNİTESİ	68
BEYİN CERRAHİ YBÜ	49	MEDİKAL ONKOLOJİ SERVİSİ	91
DAHİLİYE YBÜ	158	NEFROLOJİ SERVİSİ	281
GENEL CERRAHİ YBÜ	80	PEDİATRİ SERVİSİ	76
GÖĞÜS HASTALIKLARI YBÜ	41	PEDİATRİ HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SERVİSİ	76
KARDİYOLOJİ YBÜ	3	PEDİATRİ KEMİK İLİĞİ ÜNİTESİ	17
NÖROLOJİ YBÜ	10	PEDİATRİ YENİDOĞAN YBÜ	171
ENFEKSİYON HAST. VE KLİNİK MİKR.	85	YENİDOĞAN CERRAHİSİ YBÜ	3
GENEL CERRAHİ SERVİSİ	41	DİĞER SERVİSLER	46
HEMATOLOJİ SERVİSİ	96		

Tablo 2. Rektal Sürüntü Örneklerinde Pozitif Bulunan Hastaların Kliniklere Göre Dağılımı

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İdrar ve Dışkı Kültürlerinden İzole Edilen *Salmonella* ve *Shigella* Türleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Şerife Çevik, Özge Kaan, Dilek Boz, Kasım Karacagil, Yasin Gülpınar, Hüseyin Kılıç
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş ve Amaç: Shigella türleri, fekal-oral yolla bulaşan basilli dizanteri etkenidir. Salmonella türleri de primer olarak gastrointestinal sistemi etkilemektedirler. Son yıllarda Salmonella ve Shigella izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarının arttığı bildirilmekte ve direnç durumunun düzenli çalışmalarla takip edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada Salmonella ve Shigella türlerinin görülme sıklığını tespit etmek ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 67 farklı dışkı ve idrar örneğinden izole edilen Shigella ve Salmonella suşları alındı. Laboratuvara gelen dışkı örnekleri kanlı ve hektoen enterik agara; idrar örnekleri ise kanlı ve EMB agara ekildi. İzolatların tür düzeyinde tanımlanması biyokimyasal testler ve VITEK 2 Compact® (Biomérieux, Fransa) ile yapıldı. Uygun antiserumlar (Difco, ABD) kullanılarak serogrupları belirlendi. İzole edilen Shigella ve Salmonella suşlarının ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), sefotaksim ve siprofloksasine (Oxoid, İngiltere) karşı duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle EUCAST kriterlerine uygun olarak çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 67 izolatın 62'si Salmonella 5'i ise Shigella idi. Suşların sadece 3'ü idrar kültüründen (*S. enteritidis*), diğerleri dışkı kültüründen izole edildi. Salmonella izolatlarının 30 (% 48)'ü *S. enteritidis*, 5 (%8)'i *S. typhimurium*, 1(%2)'i *S. paratyphi B* ve 26 (%42)'si *Salmonella spp.* olarak tanımlandı. Shigella suşlarının ise 1 (%20)'i *S. boydii*, 1 (%20)'i *S. flexneri* ve 3 (%60)'ü *Shigella spp.* olarak tanımlandı. İzole edilen 62 Salmonella suşunun 18 (%29)'i ampisiline, 3(%5)'ü trimetoprim-sülfametoksazole, 5(%8)'i siprofloksasine ve 5(%8)'i de sefotaksime dirençli bulundu. *Shigella* suşlarının ise 2'si ampisiline, 3'ü trimetoprim-sülfametoksazole ve 1'i siprofloksasine dirençli bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, dışkı ve idrar kültürlerinde üreyen *Salmonella* ve *Shigella* izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesinin, tedaviyi yönlendirme ve mortalite açısından yararlı olacağı kanaatine varıldı.

Tablo. İzole Edilen *Salmonella* ve *Shigella* Türlerinin Antibiyotik Direnç Durumu

İzolat (n)	Ampisilin n (%)	TMP/SXT n (%)	Sefotaksim n (%)	Siprofloksasin n (%)
<i>S. enteritidis</i> (30)	8 (%27)	-	-	2 (%7)
<i>S. typhimurium</i> (5)	1 (%25)	-	-	-
<i>S. paratyphi B</i> (1)	-	-	-	-
<i>Salmonella</i> spp. (26)	9 (%35)	3 (%10)	5 (%17)	3 (%10)
<i>S. boydii</i> (1)	1 (%100)	-	-	-
<i>S. flexneri</i> (1)	1 (%100)	-	-	-
<i>Shigella</i> spp. (3)	-	3 (%100)	-	1 (%33)

n: sayı, %: yüzde

Hayvansal Gıdalardan İzole Edilen Stafilokokların Çoklu Antibiyotik Dirençlilikleri

Tuğba Cebeci¹, Neslihan Gündoğan²

¹ Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Espiye, Giresun

² Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

Sorumlu yazar e-posta: tugba.cebeci@giresun.edu.tr

Amaç: Bu çalışmada, Kayseri, Giresun ve Trabzon illerinden temin edilen gıda örneklerinde, *Staphylococcus* izolasyonu ve izolatların hayvansal üretiminde kullanılan benzilpenisilin, gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, rifampisin ve siprofloksasin olmak üzere 17 farklı antibiyotiğe karşı dirençliliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Et, tavuk eti, süt ve süt ürünleri olmak üzere toplam 108 adet gıda örneğinden *Staphylococcus* izolasyonunda, Tavşan Plazması ilaveli Baird Parker Agar ve Mannitol Salt Phenol-Red Agar besiyerlerine yüzeye yayma yöntemi kullanılmıştır. İzole edilen toplam 253 adet izolatin, tür tanımlamaları kolorimetrik tekniğine uygun VITEK 2 cihazı ile tespit edilmiştir. Benzilpenisilin, gentamisin, eritromisin, tetrasiklin, rifampisin, fosfomisin, fusidik asit, imipenem, klindamisin, linezolid, moksifloksasin, oksasilin, siprofloksasin, teikoplanin, tigesiklin, trimetoprim/sülfametoksazol ve vankomisin antibiyotiklerine karşı dirençlilik özellikleri, minimum inhibitör konsantrasyon tekniğine uygun VITEK 2 cihazı ile tespit edilmiştir.

Bulgular: İncelenen örneklerde, 253 stafilokok izolatının sayı/yüzde oranları sırasıyla; *S. saprophyticus* (64/25,2), *S. vitulinus* (51/20,1), *S. equorum* (44/17,3), *S. warneri* (40/15,8), *S. sciuri* (19/7,5), *S. xylosus* (13/5,1), *S. lentus* (5/1,9), *S. hominis spp. hominis* (4/1,5), *S. haemolyticus* (3/%1,1), *S. epidermidis* (2/0,7), *S. kloosii* (2/0,7), *S. capitis* (2/0,7), *S. simulans* (1/0,3), *S. aureus* (1/0,3), *S. hominis spp. novobiosepticus* (1/0,3) ve *S. cohnii spp. urealyticus* (1/0,3) türleri tanımlanmıştır. Bu izolatların, üçünün beş antibiyotiğe, 16'sının dört antibiyotiğe, 31'inin üç antibiyotiğe karşı çoklu dirençlilikleri belirlenmiştir. Çalışılan antibiyotiklerin içsel direnç hariç tutularak yapılan hesaplamalarla yüksek dirençlilik oranları sıralandığında, %58,4 ile benzilpenisilin, %47 ile fosfomisin, %23,3 ile tetrasiklin ve %18,1 ile eritromisin antibiyotiklerine karşı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Elde edilen verilerin analizinde, hayvansal gıdalardan izole edilen Stafilokokların, hayvancılıkta kullanılan benzilpenisilin, eritromisin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere, yüksek oranda direnç gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuca göre, antibiyotiklerin hayvansal üretiminde kontrollü kullanılması, hayvansal gıda güvenliği açısından önerilebilir.

*Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 05/2012-71 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Mycobacterium tuberculosis* Kompleks Suşlarının Birinci Seçenek Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılıkları

Buket Yayla¹, Hikmet Eda Alışkan¹, Ahmet Başustaoglu²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Bu çalışmada 2012-2017 yılları arasında Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji laboratuvarında tüberküloz ön tanılı hastaların örneklerinden izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTK) suşlarının birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya laboratuvara gönderilen 7184 klinik örnekten izole edilmiş 179 MTK suşu dahil edilmiştir. 179 MTK suşunun birinci seçenek antitüberküloz ilaçlara (streptomisin, izoniyazid, rifampisin, etambutol) duyarlılık durumu BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) sistemi ile çalışılmıştır. Her hasta için tek bir suş çalışmaya alınmıştır. MTK izolatlarının streptomisin, izoniazid, rifampisin ve etambutole karşı duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 179 MTK suşunun izoniazid, rifampisin, streptomisin, ve etambutol için toplam direnç oranları sırasıyla %22,3, %6,1, %15,6 ve %7,8 olarak bulunmuştur. İzolatların %32,5'i herhangi bir antibiyotiğe dirençli olup, antimikobakteriyel ilaçlar içinde en yüksek direnç izoniazid için saptanmıştır. Çok ilaca direnç oranı ise %4,4 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Tüberküloz kontrolünde ilaç direnci önemli bir konudur. Ülkemizin değişik bölgelerinden bildirilen direnç oranlarında farklılıklar olsa da genel bir direnç sorunu olduğu görülmektedir. Verilerimizin de bu konuda literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Yoğun Bakımlarda Nadir Görülen Fırsatçı Bir Enfeksiyon Etkeni: *Myroides spp.* Analizi

İskender Kara¹, Fatma Kalem², Özlem Ünalı³, Uğur Arslan⁴

¹ Konya Numune Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

² Konya Numune Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya

³ Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı, Ankara

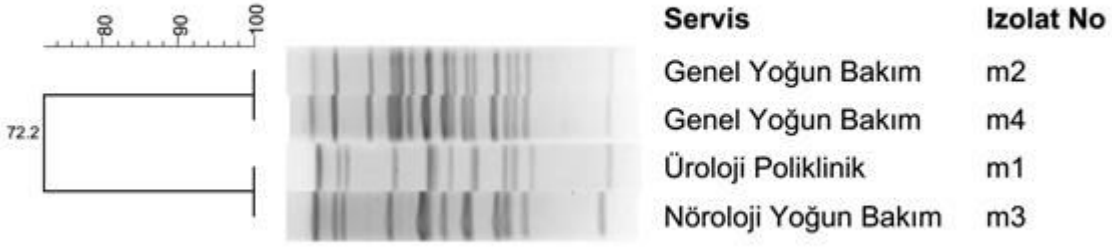
⁴ Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya

Amaç: *Myroides* türleri Gram negatif, aerobik, sarı pigment oluşturan, hareketsiz, non fermentative basillerdir. Oksidaz pozitif, üre ve indol negatif olan bu türler flexirubin pigment varlığı nedeniyle açık sarı renkli koloniler oluştururlar. Ayrıca meyvemsi bir kokuya sahiptirler. *Myroides* türleri çevrede her yerde bulunabilir ve düşük derece patojen olarak kabul edilirler. Genelde idrar yolu enfeksiyonu, pnomoni, menenjit ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilirler. İmmün yetmezliği olan hasta grubunda ise hayati tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilirler. Bu çalışmada; Konya Numune Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ayaktan ve yoğun bakım hasta örneklerinden izole edilen *Myroides spp* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, hastaların klinik verileri ve suşlar arasında klonal ilişki değerlendirilmiştir.

Yöntem: Konya Numune Hastanesine son beş yılda ayaktan başvuran ve yatarak tedavi gören hastaların tüm kültür sonuçları retrospektif olarak *Myroides spp* üremesi açısından taranmıştır. *Myroides spp* üremesi tespit edilen hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, antibiyotik duyarlılık sonuçları, uygulanan tedaviler ve sonuçları değerlendirilmiştir. Suşlar arasındaki klonal ilişkiyi belirlemek için PFGE yöntemi kullanılmıştır. İzolatların moleküler tanısı 16S rRNA geni sekans analizi ile yapılmıştır. Multipleks PZR yöntemiyle karbapenem direnç genlerinin (OXA-23, OXA-48, OXA58, NDM-1, KPC ve VIM) varlığı araştırılmıştır. Sonuçlar ayaktan ve yoğun bakım hastaları olarak ayrılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Ekim 2015- Ekim 2017 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden 11 ve polikliniklerden 4 tane olmak üzere toplamda 15 adet *Myroides spp* suşu izole edilmiştir. Tiplendirme ve duyarlılık çalışması için Vitek 2 (BioMérieux) kullanılmıştır. Tüm suşlar idrar örneklerinden izole edilmiştir. *Myroides spp.* suşları yoğun bakım hastalarında 5/11(%45.5), ayaktan hastalarda 2/4 (%66,6) oranlarında enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmiştir ve tedavi başlanmıştır. Ayaktan hastalardan izole edilen suşlar duyarlılık testi çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlı veya orta duyarlı tespit edilmiştir. Fakat yoğun bakımdan izole edilen suşlar sadece tigesikline orta duyarlı bulunmuş, diğer tüm antibiyotiklere ise dirençli saptanmıştır. Dört hastadan izole edilen suşlar PFGE yöntemiyle değerlendirilmiş ve genel yoğun bakımdan izole edilen suşlar kendi arasında ve üroloji poliklinik ile nöroloji yoğun bakımdan izole edilen suşlar klonal yönden ilişkili bulunmuştur (Şekil 1). 16S rRNA sekansları NCBI Blast programı kullanılarak gen bankası ile karşılaştırılmış suşlar *Myroides odoratus* ile %99 benzerlik göstermiştir. PZR yöntemi ile araştırılan karbapenem direnç genleri saptanmamıştır. Yoğun bakım hastalarında %90 renal problem mevcut iken ayaktan başvuran hastaların tamamında ürolojik (prostat, taş vb) ve renal problemler bildirilmiştir.

Sonuç: *Myroides spp.* hem yoğun bakım hastaları gibi immün sistemi baskılanmış hem de ayaktan takip edilen bağışıklık sistemi sağlam konaklarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında *Myroides spp.* dikkate alınmalı ve klinisyenler patojenik rollerinin farkında olmalıdır.



Şekil 1. *Myroides* spp. suşlarının pulsed-field jel elektroforez (PFGE) patternleri

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2017 Yılında İzole Edilen Vankomisin Dirençli Enterokok Kökenlerinin Değerlendirilmesi

Duygu Bozkurt, Feriha Çilli, Melike Yaşar, Şöhret Aydemir, Alper Tünger

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İzmir

Giriş: Vankomisin dirençli Enterokoklar (VRE) önemli hastane enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. Hastanemizde 2017 yılında soyutlanan VRE kökenlerinin ve antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 01 Ocak - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji, Bakterioloji Laboratuvarında rektal sürüntü ve hastalık örneklerinden soyutlanan 93 VRE kökeni değerlendirilmiştir. Her hastadan tek bir köken değerlendirilmeye alınmıştır. Bakterilerin tanımlaması MALDITOF MS (Biomerieux, Fransa) ile, duyarlılık testleri ise EUCAST önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Kökenlerin penisilin, vankomisin, teikoplanin, levofloksasin, siprofloksasin, tetrasiklin, linezolid direnç oranları incelenmiş, yüksek düzey aminoglikozit direnci (YDAD) araştırılmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle vankomisine direnç saptanan kökenlerde vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri gradiyent test ile araştırılmıştır.

Bulgular: Tüm kökenler *Enterococcus faecium* olarak tanımlanmıştır. VRE kökenlerinin %18,2'si çocuk kliniği, %63,4'ü hematoloji-onkoloji-yoğun bakım üniteleri ve %18,2'si de cerrahi birimlerden soyutlanmıştır. Kökenlerin %47,3'ü üriner sistem, %15'i dolaşım sistemi enfeksiyon etkeni; %31'i rektal sürüntü örneklerinden soyutlanarak kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Kökenlerde linezolid direnci saptanmazken; tümü penisiline dirençli bulunmuştur. Yüksek düzey streptomisin direnci (YDSD) %52,6 oranında bulunurken; üç kökende tigesiklin direnci belirlenmiştir. Kökenlerin %49,4'ünde yüksek düzey gentamisin direnci belirlenmiş ve bunların 24'ünde YDSD saptanmıştır. Bir köken teikoplaine duyarlı bulunmuş, siprofloksasin direnç oranı %82,7 saptanmıştır. Kökenlerin MİK₅₀ ve MİK₉₀ konsantrasyonları 256 µg/ml olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda en yüksek VRE oranı hematoloji ve yoğun bakım birimlerinde belirlenmiştir. Risk grubu hastalarda VRE bulaş ve salgınlarını önlemede enfeksiyon kontrol önlemleri kesintisiz uygulanmalı ve akılcı antibiyotik kullanımı yaygınlaştırılmalıdır.

Çocuk Sağlığı Kliniğinde 2016-2017 Yıllarında Kateter İlişkili Bakteremilerde Kan Örneklerinden Soyutlanan Stafilokok Türleri ve Antimikrobiyal Direnç Oranları

Melike Yaşar, Feriha Çilli, Duygu Bozkurt, Şöhret Aydemir, Alper Tünger
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., İzmir

Giriş: Çocuklarda kateter ile ilişkili bakteremilerin en sık rastlanan etkenleri arasında Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS) ve *S. aureus* yer almaktadır. Bu bakterilerin direnç profillerinin belirlenmesi tedavinin planlanması ve yönlendirilmesinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniği'nden iki yıl süresince kateter ilişkili bakteremi şüphesiyle laboratuvara gönderilen kan örneklerinden soyutlanan stafilokok türlerinin antibiyotiklere direnç durumlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, 01.01.2016- 31.12.2017 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Bakterioloji Laboratuvarında, Çocuk Sağlığı Kliniği'nde yatan hastaların kateter ve periferik kan kültürlerinden aynı anda izole edilen 267 stafilokok kökeni değerlendirilmiştir. Her hastadan tek bir köken değerlendirmeye alınmıştır. Bakterilerin tanımlaması MALDI TOF-MS (Biomerieux, Fransa) ile yapılmıştır. Duyarlılık testleri için EUCAST önerileri doğrultusunda, VITEK 2 (Biomerieux, Fransa) otomatize sistemi ve disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Kökenlerde penisilin, vankomisin, teikoplanin, siprofloksasin, tetrasiklin, trimetoprim sulfametoksazol, gentamisin, eritromisin, klindamisin ve linezolidde karşı direnç oranları incelenmiş, metisilin direncini belirlemek amacıyla sefoksitin kullanılmıştır.

Bulgular: Soyutlanan 267 stafilokokun %90,6'sı KNS, %9,3'ü *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. KNS kökenleri içinde en sık *S. epidermidis*, *S. hominis* ve *S. capitis* türleri saptanmıştır. Metisilin direnç oranı KNS kökenlerinde %89,2, *S.aureus* kökenlerinde ise %28 olarak belirlenmiştir. Kökenlerin hiçbirinde vankomisin ve linezolid direnci saptanmamıştır. KNS kökenlerinde antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranlarının *S. aureus*'a göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: Kateter ile ilişkili bakteremilerin en sık rastlanan etkenleri arasında yer alan KNS ve *S. aureus* kökenlerinin direnç profillerinin belirlenmesi ampirik tedavide uygun ajanların seçilmesinde yol gösterici olacaktır

Tablo 1. Kateter kan kültürü örneklerinden izole edilen stafilokok türlerinin antibiyotik direnç oranları

	MRSA n=7 (%)	MRKNS n=216 (%)	MSKNS n=26 (%)	MSSA n=18 (%)
Eritromisin	1 (14,2)	190 (87,9)	14 (53,8)	3 (16,6)
Gentamisin	2 (28,5)	137 (63,4)	2 (7,6)	0
Klindamisin	0	142 (65,7)	9 (34,6)	3 (16,6)
Penisilin	7 (100)	74 (34,2)	*	16 (88,8)
Teikoplanin	1 (14,2)	41 (18,9)	2 (7,6)	0
Tigesiklin	1 (14,2)	125 (57,8)	0	0
Trimetoprim-sülfametoksazol	1 (14,2)	78 (36,1)	5 (19,2)	0
Siprofloksasin	1 (14,2)	122 (56,4)	1 (3,8)	0
Tetrasiklin	1 (14,2)	125 (57,8)	8 (30,2)	0

Ege Üniversitesi Hastanesinde Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* Enfeksiyon ve Kolonizasyon Olgularının Değerlendirilmesi

Melike Yaşar, Feriha Çilli, Duygu Bozkurt, Şöhret Aydemir, Alper Tünger

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. İzmir, Türkiye

Giriş: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) enfeksiyonları, günümüzde küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde soyutlanan CRE kökenleriyle ilişkili enfeksiyon ve kolonizasyon olgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada, 01Ocak-31Aralık 2017 tarihlerinde Bakterioloji Laboratuvarında hastalık ve rektal sürüntü örneklerinden soyutlanan CRE kökenleri değerlendirilmiştir. Kültürlerde Koyun Kanlı(KA), EMB ve chromID CARBA Agar (Biomérieux, Fransa) besiyerleri kullanılmıştır. Bakteri tanımlaması MALDITOF MS (Biomérieux, Fransa), duyarlılık testleri ise EUCAST önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve VITEK2 (Biomérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Amikasin, ampisilin, ertapenem, fosfomisin, gentamisin, meropenem, nitrofurantoin, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, tigesiklin, trimetoprim/sulfametoksazol, imipenem direnç oranları incelenmiştir. MİK değerleri gradiyent testle belirlenmiştir. CRE kolonize kişilerin birer hafta arayla rektal tarama kültürlerinde ardışık üç negatif saptanması, negatifleşme olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 299 CRE kökeninin %96'sı *K. pneumoniae* olarak tanımlanmış, test edilen antibakteriyellerin tümüne yüksek oranda direnç saptanmıştır. İmipenem, meropenem, ertapenem MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri 32 µg/ml olarak belirlenmiştir. Kökenlerin 234'ü enfeksiyon, 65'i ise kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. CRE en sık idrar ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmuştur. Enfeksiyonların %51'i, kolonizasyonların %58'i; Hematoloji/Onkoloji ve Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ)'nde tespit edilmiştir. Cerrahi birimlerdeki kökenlerin %47'si Üroloji servisinde saptanmıştır.

Sonuç: CRE, en sık Hematoloji/Onkoloji, YBÜ'leri ve Üroloji servislerinde soyutlanmıştır. Tedavideki sınırlılıklar ve yüksek mortalite oranları düşünüldüğünde salgınların önlenmesi açısından risk grubu hastaların tarama kültürleriyle izlenmesi, kolonize ve enfekte hastaların izolasyonu büyük önem arz etmektedir.

Melatoninin Hastane Enfeksiyonu Etkenleri Üzerine Antibakteriyel Etkisi

Emel Çalışkan¹, Özge Kılınçel²

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Amaç: Son yıllarda giderek artan antimikrobiyal ilaçlara direnç nedeniyle enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Pineal bezin başlıca salgısı olan melatoninin, endokrin ve sirkadiyen ritm üzerine bilinen etkilerinden başka, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye, immunmodulator ve antimikrobik özelliğe de sahip olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur(1-3). Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden elde edilmiş bakterilere karşı melatoninin antibakteriyel özelliği araştırılarak, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni ajan arayışına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Melatoninin (Santa Cruz Biotechnology, USA); her bakteri izolatından birer adet olmak üzere, hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* [Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitif ve negatif], *Klebsiella pneumoniae* (karbapenem dirençli ve duyarlı) ve *Staphylococcus aureus* [metisiline dirençli (MRSA) ve duyarlı (MSSA)]'a karşı antibakteriyel etkisi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (4). Bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve VİTEK 2 otomatize sistem ile EUCAST kriterlerine göre; GSBL varlığı kombine disk difüzyon yöntemi, karbapenem direnci ise agar gradient test ve VİTEK 2 otomatize sistem ile belirlenmiştir.

Bulgular: MRSA ve MSSA için minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) %0,5, ESBL pozitif *E. coli* için %0,25, ESBL negatif *E. coli* için %0,125, karbapenem dirençli ve duyarlı *K. pneumoniae* için %0,25, çoklu ilaç direnci olan *A. baumannii* için %0,125 olarak saptanmıştır.

Sonuç: *S. aureus*'ta metisilin direnci ve *K. pneumoniae*'da karbapenem direnci varlığının MİK değerlerinde değişikliğe neden olmaması melatoninin beta-laktamazlardan etkilenmeyen bir ajan olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, *A. baumannii* başta olmak üzere gram negatif bakterilerdeki MİK değerinin gram pozitif bakterilerden daha düşük olduğu görülmüştür. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak saptadığımız dirençli gram negatif bakterilerin tedavisinde melatoninin kullanılabilirliği ile ilgili geniş kapsamlı in-vivo çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar:

- 1.Jasim TM, Alabbassi MG, Almuqdadı SFH, Kamel JK. Anti-bacterial properties of melatonin against *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Iraqi J. Pharm Sci. 2010;19(2):59-63.
- 2.Tekbas OF, Ogur R, Korkmaz A, Kilic A, Reiter RJ. Melatonin as an antibiotic: new insights into the actions of this ubiquitous molecule. J Pineal Res. 2008;44(2):222-226.
3. Boga JA, Coto-Montes A, Rosales-Corral SA, Tan D, Reiter RJ. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this "molecular handyman?" Rev Med Virol. 2012;22(5):323-338.
- 4.Yang HP, Tsangb PC, Tsangc PW. Melatonin inhibits biofilm formation in *Candida parapsilosis*. J Mycol Med. 2014;24(4):360-361

Çeşitli Antibiyotiklerin Tek Başlarına ve Klaritromisin ve/veya Esomeprazol ile Kombinasyon Halindeki Antibiyotik Kilit Çözeltilerinin *Enterobacteriaceae* Türleri Tarafından Oluşturulan Santral Venöz Kateter Biyofilm Modeline *in vitro* Etkilerinin Araştırılması

Emel Mataracı Kara

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Santral venöz kateterler (SVK) yüzeyinde mikrobiyal biyofilmin gelişmesine bağlı olarak oluşan kateter ilişkili bakteriyemi enfeksiyonlarının tedavisinde en etkili tedavi yöntemi, enfekte kateteri çıkarmak ve sistemik antibiyotik tedavisine başlamak olsa da bu işlem teknik sorunlar, hastanın sağlık durumu ve maliyetin yükselmesi gibi nedenlerle her zaman yapılamamaktadır. Enfekte kateterin çıkartılması yerine antibiyotik kilit (AK) tekniği kullanılması IDSA ve CDC tarafından kateter ilişkili enfeksiyonların engellenmesi ve tedavisi amacıyla etkili bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir. AK tekniği yüksek konsantrasyon antibiyotik çözeltisinin SVK içine verilerek saatler ya da günlerce tutulması esasına dayanır. Bu amaçla çalışmamızda, in-vitro SVK modeli oluşturularak kateter ilişkili bakteriyemi enfeksiyon etkeni olarak klinikten izole edilmiş 2'şer adet *Escherichia coli* ve *Enterobacter cloacae* suşlarına karşı çeşitli antibiyotiklerin tek başlarına ve klaritromisin ve/veya esomeprazol ile olan kombinasyonlarının 24 saatlik etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda kolistin, siprofloksasin, tobramisin, doripenem ve tigesiklinin tek başlarına ve klaritromisin ve/veya esomeprazol ile kombinasyon halinde AK etkinliği in-vitro santral venöz kateter biyofilm modeli oluşturularak çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, doripenem ve tobramisinin AK çözeltisi olarak kullanıldığı koşullarda çalışılan tüm suşlarda $>3\log_{10}$ azalma sağlayarak kuvvetli bakterisidal etki gösterdikleri görülmüştür. Kolistin tek başına denendiği koşullarda *E. coli* suşlarına, *E. cloacae* suşlarına karşı gösterdiği etkiden daha kuvvetli bakterisidal etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Klaritromisin ve/veya esomeprazol ile kombinasyon halinde antibiyotiklerin test edildiği deneylerde, kolistin+klaritromisin kombinasyonunun çalışılan tüm suşlarda $1\log_{10}$ azalma sağladığı, çalışılan diğer antibiyotik kombinasyonlarının ise antibiyotiklerin tek başlarına kullanımına benzer etki gösterdiği görülmüştür.

Sonuç: Elde ettiğimiz bulguların *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu kateter enfeksiyonlarında denenebilecek AK çözeltilerinin kullanım konsantrasyonu, süresi ve etkinliği konusunda klinisyenlere yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

Farklı Yöntemlerle Kolistin Duyarlılığının Tespiti

Birol Şafak, Özge Tombak, Aynur Eren Topkaya

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

Amaç: Gram negatif bakterilerde çoklu ilaç direncinin yaygınlaşması ve yeni antibiyotiklerin keşfindeki azalma nedeniyle nefrotoksite ve nörotoksite yan etkilerine rağmen kolistin yeniden kullanıma girmiştir. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ve CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerilerine göre antimikrobiyal duyarlılık için tek geçerli yöntem sıvı mikrodilüsyondur. Çalışmada, Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistem ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen kolistin duyarlılık sonuçları karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Çeşitli Gram negatif bakterilerin Vitek 2 otomatize sistem ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılan kolistin duyarlılığı geriye dönük olarak karşılaştırıldı. Suşlar konvansiyonel yöntemler ve otomatize bakteri tanımlama sistemi (Vitek 2) kullanılarak tanımlandı.

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi EUCAST önerilerine uygun olarak çalışıldı. Negatif ve pozitif kalite kontrol suşları kullanıldı. EUCAST önerileri doğrultusunda MİK ≤ 2 mg/L değerleri duyarlı kabul edildi.

Bulgular: 104 Gram negatif mikroorganizmanın kolistin duyarlılık sonuçları karşılaştırılmıştır. Etkenlerin dağılımı *Pseudomonas aeruginosa* (36), *Klebsiella* spp. (28), *Escherichia coli* (18), *Acinetobacter baumannii* (12), *Enterobacter* spp. (10) şeklindeydi. Sıvı mikrodilüsyon ile duyarlı tespit edilen 96 etkenden 92'si Vitek 2 ile duyarlı, dirençli tespit edilen 8 etkenden 1'i Vitek 2 ile dirençli bulunmuştur. MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sonuç: Antimikrobiyal duyarlılık yöntemleri arasında fark bulunmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra Vitek-2'nin kullanılmasını öneren çalışmalar da bulunmaktadır. 2017 yılında Viyana'da yapılan ECCMID (*European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*)'de sunulan bildirinin sonuçlarına dayanarak EUCAST kolistin için sıvı mikrodilüsyon yöntemini önermektedir. Çalışmamızda sıvı mikrodilüsyon referans alındığında Vitek 2 için duyarlılık %92,9, özgüllük %20, pozitif prediktif değer %95,8, negatif prediktif değer %12,5 olarak bulunmuştur. Vitek 2'de pozitif prediktif değer yüksek olmasına rağmen 4 büyük hata tespit edilmiş, negatif prediktif değer çok düşük ve 7 çok büyük hata görülmüştür. Çalışmamızda EUCAST ve CLSI önerileriyle paralel olarak sıvı mikrodilüsyon yönteminin daha üstün olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kolistin, sıvı mikrodilüdyon, Vitek 2

Tablo 1. Sıvı mikrodilüsyon ve Vitek 2 kolistin MİK değerleri

Sıvı mikrodilüsyon MİK (mg/L)	Vitek 2 MİK (mg/L)					
	≤0,5	1	2	4	8	≥16
≥16	5	1				1
8	1					
4						
2	14			1		1
1	13	2				
≤0,5	63			1	1	

*Kırmızı alan Vitek 2 için çok büyük hatayı, turuncu alan Vitek 2 için büyük hatayı göstermektedir.

Nadir Beyin Apsesi Etkeni: *Nocardia otitidiscaviarum* ve Antimikrobiyal Duyarlılık İncelemesi

Elif Çalışkan¹, İlke Toker Önder¹, Eylül Beren Tanık¹, Esra Akkan Kuzucu¹, Zeynep Şeyma Bayrak¹, Feray Aycan², Duygu Öcal¹, Oğuz Alp Gürbüz¹, Gül Erdem¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji,

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: *Nocardia* spp. Gram pozitif, aerobik filamentöz basildir, genellikle immünsüpresif hastalarda enfeksiyon etkenidir. Hematojen yolla her sisteme yayılabilse de santral sinir sistemini seçme eğilimindedir. Multipl myelom tanılı 50 yaşında erkek hastada, mastoidektomiye takiben gelişen beyin apsесinden izole edilen *Nocardia otitidiscaviarum*'un fenotipik özellikleri ve antimikrobiyal duyarlılığı incelenmiştir.

Yöntem: Materyal kanlı, çikolata, EMB ve SDA besiyerine; gönderilen ikinci örnek ek olarak kan kültürü setine ekildi. Moleküler yöntemlerle organizma tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılığı, gradiyent test yöntemiyle belirlendi (Tablo 1).

Bulgular: Görüntülemeye apse saptanan hastaya ampirik imipenem, vankomisin, trimetoprim-sülfametoksazol intravenöz tedavisi başlanıp, drenaj ve parsiyel lobektomi yapıldı. Gram boyalı incelemede çok sayıda PMNL ve Gram labil filamentöz mikroorganizmalar, EZN boyamasında aside dirençli bakteriler görüldü. İnkübasyonun 6. gününde, yıldız şeklinde, beta hemolitik beyaz koloniler üredi. MALDI-TOF (Bruker Daltonics, Almanya) ve 16s rRNA analiziyle etken *Nocardia otitidiscaviarum* olarak tanımlandı. Linezolid, trimetoprim sülfametoksazol intravenöz tedavisine geçildi. Takibinde kliniği kötüleşen hastanın apse boyutlarında gerileme olmaması nedeniyle tekrar drenaj yapıldı. İkinci örnekte de aynı sürede zayıf üreme gözlenirken aerobik kan kültürü şişesinde 68. saatte pozitif sinyal alındı, aynı etken izole edildi. Tedaviye yanıt alınan hasta, en az 6 hafta intravenöz tedavi, sonrasında kötüleşme olmaması halinde oral trimetoprim-sülfametoksazol ve amoksisilin-klavulonat tedavisine geçilip 12 aya tamamlanması önerilerek dış merkeze transfer edildi.

Sonuç: Antimikrobiyal duyarlılıkta standart yöntem mikrodilüsyon olmakla birlikte, laboratuvarımızda rutin olarak çalışılmadığından, gradiyent yöntemle belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçları değerlendirilerek klinisyenlere tedavide yol göstermeye çalışılmıştır. *Nocardia* spp. tanımlanmasında geçerli biyokimyasal test olmayıp referans moleküler yöntemlerdir. Etkenin yavaş üremesinden dolayı tedavide gecikmeyi önlemek için fenotipik özelliklerle öntaniya gidilmesi faydalı olabilir.

Tablo 1. *Nocardia otitidiscaviarum* antimikrobiyal duyarlılık sonuçları

Antimikrobiyal ajan	Tespit edilen MİK (µg/mL)		CLSI'ya göre MİK (µg/mL) sınır değerleri*		
	Birinci izolat	İkinci izolat	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Birincil ajanlar					
Amikasin	0.75	0.75	≤8	-	≥16
Seftriakson	≥64	≥64	≤8	16-32	≥64
Siprofloksasin	0.75	1	≤1	2	≥4
İmipenem	≥16	≥16	≤4	8	≥16
Linezolid	0.75	0.75	≤8	-	-
Minosiklin	0.38	0.38	≤1	2-4	≥8
Trimetoprim-sülfametoksazol	0.19	0.25	≤2/38	-	≥4/76
Tobramisin	3	3	≤4	8	≥16
İkincil ajanlar					
Sefepim	≥32	≥32	≤8	16	≥32
Doksisiklin	0.75	0.75	≤1	2-4	≥8

*CLSI M24 Mikobakteri, *Nocardia* ve diğer aerobic *Actinomycetes* Duyarlılık Testleri dökümanına göre değerlendirilmiştir.
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

Yaralardan Etken Olarak İzole Edilen Stafilokok İzolatlarının Mupirosin ve Diğer Antimikrobiklere Direnç Oranları

Duygu Öcal, Elif Çalışkan, Esra Akkan Kuzucu, Zeynep Şeyma Bayrak, İlke Toker Önder, Eylül Beren Tanık, Zeynep Dansuk, Gül Erdem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Bu çalışmada; yara yeri örneklerinden etken olarak izole edilen stafilokok izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve ampirik tedavi seçeneklerine yol göstermesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Laboratuvarımıza Ocak – Aralık 2017 tarihleri arasında, farklı kliniklerden gönderilen yara yeri örneklerinden etken olarak izole edilen 62 stafilokok izolatı çalışmaya alınmıştır. İzolatların etken olup olmadığına Q skorlama sistemi kullanılarak ve klinik bulgular değerlendirilerek karar verilmiştir. İzolatların tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (BD, ABD) otomatize tanımlama sistemiyle yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıklarının saptanmasında Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi (mupirosin için 5 ve 200 µg'lık diskler) ve Phoenix (BD, ABD) otomatize tanımlama sistemi kullanılmıştır. Duyarlılık sonuçları EUCAST önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzole edilen 62 stafilokokun 41(%66)'i metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 12(%19)'si metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), 5(%8)'i, metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRKNS), 4(%7)'ü metisilin duyarlı KNS (MSKNS) olarak saptanmıştır. Stafilokok izolatlarının kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de izlenmektedir. Vankomisin, teikoplanin, linezolid direnç saptanmamıştır, diğer antimikrobiklere direnç yüzdeleri Tablo 2'de görülmektedir. Mupirosin direncini saptama açısından 5 ve 200 µg'lık antibiyotik diskleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda stafilokokların yara etkeni olarak kabul edilen izolatlar olması, direnç oranlarının belirlenmesi açısından önemlidir. Direnç gelişimini azaltmak amacıyla; belirli zaman aralıklarında hastanelerde sık görülen enfeksiyon etkenleri ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarının belirlenmesi, tedavi endikasyonlarının doğru konması, kullanılacak antimikrobiyal ajanın kültür ve duyarlılık test sonuçlarına göre seçilmesi ve yara bakımına özen gösterilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda stafilokoklarda mupirosin direnç oranı (2 MRKNS izolatı dirençli) düşük saptanmakla birlikte tedavide sıklıkla kullanılan mupirosinin duyarlılık sonuçlarının takibi önemlidir. Kullandığımız otomatize sistem tarafından mupirosin duyarlılık sonuçları verilmediğinden, direncin diğer yöntemlerle takibi gerekmektedir.

Tablo 1. Yara örneklerinden izole edilen stafilokok izolatlarının gönderildiği kliniklere göre dağılımı

	Dermatoloji	Ortopedi ve Travmatoloji	Kalp ve Damar Cerrahisi	Genel Cerrahi	Diğer*
MSSA (n=41)	14	9	5	6	7
MRSA (n=12)	4	5	2	0	1
MRKNS (n=5)	2	0	2	0	1
MSKNS (n=4)	1	1	1	0	1
Toplam (n=62)	21	15	10	6	10

*Diğerleri: Yoğun Bakımlar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göz Kliniği, Kulak Burun Boğaz, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümleri

Tablo 2. Stafilokok izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç yüzdeleri

	MRSA (n=12)	MSSA (n=41)	MRKNS (n=5)	MSKNS (n=4)
Penisilin	% 100	% 98	% 100	% 100
Eritromisin	% 67	% 24	% 60	% 75
Klindamisin	% 33	% 2	% 20	% 0
Trimetoprim-sülfametoksazol	% 8	% 2	% 0	% 0
Vankomisin	% 0	% 0	% 0	% 0
Teikoplanin	% 0	% 0	% 0	% 0
Linezolid	% 0	% 0	% 0	% 0
Tetrasiklin	% 17	% 20	% 40	% 0
Siprofloksasin	% 17	% 20	% 60	% 0
Gentamisin	% 8	% 17	% 60	% 0
Mupirosin (5 µg)	% 0	% 0	% 40	% 0
Mupirosin (200 µg)	% 0	% 0	% 40	% 0

Ortopedik Enfeksiyonlardan İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Dirençleri: Ortopedist ve Mikrobiyolog Gözüyle Ortopedik Enfeksiyonlara Multidisipliner Yaklaşım

Aysel Karataş¹, Alican BARIŞ², Mert Ahmet Kuşkucu³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

³İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Ortopedik enfeksiyonlar tedavisi uzun ve zorlu bir süreç olan kronik enfeksiyonlardır. Etkenler klinik enfeksiyonun türü, altta yatan hastalıklara göre değişmektedir. Çalışmamızda, hastanemizde ayakta veya yatarak tedavi görmüş ortopedik enfeksiyonu tespit edilen hastaların klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların profilinin saptanması ve antibiyotik dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında ortopedi servisi ve polikliniklerinden gönderilen toplam 128 hastaya ait 186 klinik örnekten izole edilen 136 bakteri türü geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya peroperatif alınan doku örnekleri, doğrudan hemokültür şişesine ekilmiş aspirasyon örnekleri, sürüntü örnekleri, eklem sıvısı örnekleri dahil edilmiştir. Örnekler kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekilmiş, 24-48 saatlik inkübasyon sonrasında üreme saptanan kültürler değerlendirmeye alınmıştır. Bakteri tanımlanması ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2.0 (BioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama cihazında CLSI standartlarına göre çalışılmıştır.

Bulgular: Hastaların klinik dağılımı 65 (%50,8)'i total protez enfeksiyonu, 7 (%5,5)'si amputasyon güdüğü enfeksiyonu ve 18 (%14)'i yumuşak doku enfeksiyonu şeklindeydi. Etkenlerin 68 (%50)'i stafilokok türleri, 36 (%26,47)'si enterik Gram negatif basiller, 24 (%17,65)'ü nonfermentatif Gram negatif basiller ve 8 (%5,88)'i enterokok türleri idi. Stafilokok türleri arasında en sık *Staphylococcus aureus* (%52), ikinci sıradaysa *Staphylococcus epidermidis* (%24) saptandı. Tüm etkenler arasında da *Staphylococcus aureus* (%26) ilk, *Staphylococcus epidermidis* (%12) ikinci ve *Pseudomonas aeruginosa* (%10) üçüncü sırada bulundu. Klinik enfeksiyona göre irdelendiğinde tüm enfeksiyon türlerinde *Staphylococcus aureus* ilk sırada yer aldı. Gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaların tespit edilen direnç oranları Tablo 1 ve 2'de belirtilmiştir. Vankomisine direnç saptanan enterokok türü *Enterococcus gallinarum* olarak tanımlandı.

Sonuç: Hastanemizde OİE enfeksiyonlarının yaklaşık %50'sinde *Staphylococcus* spp ürettiği ve sıklıkla metisilin dirençli olduğundan rehberlerin önerileri doğrultusunda ampirik tedavide bu etkenlere yönelik olarak tedavide kullanılacak seçenekler arasında antibiyotiklerin kemik dokuya penetrasyonunun yüksek olması nedeniyle glikopeptid grubu antibiyotikler gelmektedir (1). Etkenlerin %45'ini oluşturan gram negatif basillerin antibiyotik direnç oranları dikkate alındığında sefepim, meropenem, ertapenem ve alternatif olarak siprofloksasin ve seftazidim tedavide kullanılacak antibakteriyeller içinde gözükmemektedir. Dikkat çekici bir nokta olarak ortopedi klinik ve polikliniklerinden gönderilen hastalarda izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere oldukça duyarlı saptanmış olmasıdır. Hastanemizden yaptığımız başka bir çalışmamızda idrar örneklerinden izole edilen *Pseudomonas* spp kökenlerinde imipenem meropenem ve tazobaktam-piperasilin için direnç oranları sırası ile %16; %11 ve %7 bulunmuş olup bu çalışma ile uyumludur.

Anahtar kelimeler: Ortopedik enfeksiyonlar, Ortopedik implant enfeksiyonları, kronik osteomyelit, antibiyotik direnci

Kaynakça

Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(1):e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803. Epub 2012 Dec 6.

Tablo 1. İzole edilen Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Acinetobacter spp</i>
Antibiyotik adı	<u>n=36 / Direnç (%)</u>	<u>n=17 /Direnç (%)</u>	<u>n=7 / Direnç (%)</u>
AK	2/(%6)	2(%11,7)	3/(%43)
AMP	24/(%67)	-	-
SAM	25/(%69)	-	7(%100)
AMC	24/(%67)	-	-
CRO	33/(%92)	-	-
CAZ	20/(%56)	1(%6)	6(%85,7)
CİP	6/(%16,6)	2(%11,7)	6(%85,7)
COL	-	-	-
CES	6/(%16,6)	1(%6)	5(%71,4)
ERT	4/(%11)	-	-
FEP	16/(%44)	2(%11,7)	6(%85,7)
GN	15/(%42)	1(%6)	2(%28,5)
IMP	6/(%16,6)	1(%6)	5(%71,4)
LEV	-	2(%11,7)	2(%28,5)
MEM	4/(%11)	1(%6)	5(%71,4)
NET	4/(%11)	2(%11,7)	1(%14,3)
PİP	-	2(%11,7)	5(%71,4)
TZP	8/(%22)	1(%6)	5(%71,4)

AK: Amikasin, AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin-Sulbaktam AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, CİP: Siprofloksasin, COL: Kolistin, CES: Sefoperazon-sulbaktam ERT: Ertapenem, FEP: Sefepim, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, LEV: Levofloksasin MEM: Meropenem, PİP: Piperasilin TZP: Piperasilin-tazobaktam,

Tablo 2. İzole edilen Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

Antibiyotik adı	<i>S. aureus</i> n=35/ %	KNS n=33 / %	<i>Enterococcus spp.</i> n=8/ %
Eritromisin	8(%22,2)	26(%79)	-
Ampisilin	-	-	5(%62,5)
Siprofloksasin	-	-	6(%75)
Gentamisin	5(%14)	13(%39,3)	-
Levofloksasin	5(%14)	13(%39,3)	-
Moksifloksasin	7(%19,4)	12(%36,3)	5(%62,5)
Sefoksitin	12(%33,3)	30(%91)	-
Penisilin	28(%78)	33(%100)	-
Rifampin	8 (%22,2)	16(%48,48)	-
Teicoplanin	-	-	1(%12,5)
Vankomisin	-	-	1(%12,5)
Linezolid	-	-	-
Daptomisin	-	-	-
Oksasilin	18(%50)	33(%100)	-
SXT	-	10(%30,3)	7(%87,5)
Klindamisin	8(%22,2)	15(%45,5)	-
Gentamisin H	-	-	5(%62,5)
Streptomisin-H	-	-	6(%75)

SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı ve Gram Negatif Bakterilerin Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranları

Aysel Karataş¹, Mert Ahmet Kuşkucu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonları ilk sıralarda yer almaktadır. Çalışmamızda idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve bu bakterilerin duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında kültür amacıyla laboratuvara gönderilen idrar örneklerinden izole ettiğimiz toplam 3587 klinik köken retrospektif olarak incelenmiştir. Örnekler kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekilmiş, 24-48 saatlik inkübasyon sonrasında 10^5 KOB/ml koloni üremesi saptanan kültürler değerlendirilmeye alınmıştır. Bakteri tanımlanması ve bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2.0 (BioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama cihazında CLSI standartlarına göre çalışılmıştır.

Bulgular: Toplam 3587 klinik kökenin 853 (%23.78)'i servislerden, 2734 (76.22)'ü polikliniklerden başvuran hastalardan izole edilmiştir. İki bölümden de sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* spp. ve *Enterococcus* spp. en sık izole edilmiştir. *E. coli* kökenlerinde ertapenem, imipenem ve meropenem için sırasıyla %0.70, %0.26, %0.96 olarak saptanan karbapenem direnç oranlarının, *Klebsiella* spp. izolatlarında arttığı (sırasıyla %13.98, %5.75, %14.14) tespit edilmiştir. Örneklerin servis ve polikliniklere göre dağılımı Tablo 1'de, Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere saptanan direnç oranları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç: Laboratuvarımızda 2016-2017 yıllarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin değerlendirilmesinde CLSI kriterleri kullanılmaktaydı. İdrar örneklerinden izole ettiğimiz kökenlerin tespit edilen eşik değerleri, CLSI ve EUCAST kriterlerine göre karşılaştırıldığında; CLSI kriterlerine göre meropenem eşik değeri = 4 µg/ml dirençli olarak saptanan 5 *Klebsiella* spp. kökeni EUCAST kriterlerine göre orta duyarlı olarak saptanmıştır. *E. coli* suşlarında CLSI kriterlerine göre meropenem'e dirençli saptanan 11 köken EUCAST kriterleri baz alındığında meropenem'e orta duyarlı saptanmıştır. Yine CLSI kriterlerine göre meropenem eşik değeri = 8 µg/ml saptanan 9 *Pseudomonas* spp. kökeni EUCAST kriterlerine göre orta duyarlı olarak tespit edilmiştir. İzole edilen Gram negatif bakterilerde tespit ettiğimiz karbapenem eşik değerleri EUCAST kriterleri ile tekrar değerlendirildiğinde saptanan direncin, CLSI kriterleri ile saptanan dirençten anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yine iki *E. coli*, 32 *Klebsiella* spp, üç *Pseudomonas* spp. ve üç *Acinetobacter* spp. kökeninde Vitek 2.0 otomatize sistem ile kolistin eşik değerleri ≥ 16 µg/ml olarak saptandı. Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle bu kökenlerin gerçek MİK değerlerinin tespit edilmemesi çalışmamızın eksik yönünü oluşturmaktadır. EUCAST önerileri doğrultusunda kolistin için sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kökenlerin MİK değerlerinin saptanması planlanmıştır.

Anahtar kelimeler:

Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu, nozokomiyal üriner enfeksiyon, antibiyotik direnci

Tablo 1. İdrar örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların servis ve polikliniklere göre dağılımı

Mikroorganizmalar	Servis		Poliklinik		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	278	(32,59)	1579	(57,75)	1857	(51,74)
<i>Klebsiella spp.</i>	184	(21,57)	424	(15,50)	608	(16,95)
<i>Proteus spp.</i>	14	(1,64)	70	(2,56)	84	(2,34)
<i>Pseudomonas spp.</i>	60	(7,03)	113	(4,13)	173	(4,82)
<i>Enterobacter spp.</i>	19	(2,22)	71	(2,59)	90	(2,50)
<i>Acinetobacter spp.</i>	59	(6,91)	34	(1,24)	93	(2,59)
Diğer Gram (-) bakteriler*	24	(2,81)	81	(2,96)	105	(2,92)
<i>S. aureus</i>	5	(0,58)	27	(0,98)	32	(0,89)
<i>S. saprophyticus</i>	1	(0,11)	3	(0,11)	4	(0,11)
Koagülaz (-) stafilokoklar	12	(1,40)	58	(2,12)	70	(1,95)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	(0,70)	125	(4,57)	131	(3,67)
<i>Enterococcus spp.</i>	173	(20,28)	147	(5,37)	320	(8,91)
<i>Candida spp.</i>	18	(2,11)	2	(0,07)	20	(0,69)
Toplam	853	(23,78)	2734	(76,22)	3587	(100,00)

* Diğer Gram (-) bakteriler; Non fermentatif Gram negatif basiller, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Raoultella ornithinolytica*, *Aeromonas sobria*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Comamonas testosteroni*, isimlendirilemeyen Gram (-) çomaklar

Tablo 2. İzole edilen Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik direnci

	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
AK	15(0,80)	53(8,71)	32(18,49)	22(23,65)	2(2,38)
AMP	1268(68,28)	608(100)	-	90(96,77)	45(53,57)
AMC	1104(59,45)	422(69,40)	-	90(96,77)	5(5,95)
CXM	1631(87,82)	284(46,71)	-	93(100)	10(11,90)
CFM	896(48,24)	145(23,84)	-	92(98,92)	3(3,57)
CRO	702(37,80)	257(42,26)	-	90(96,77)	11(13,09)
CAZ	467(25,14)	264(43,42)	26(15,02)	75(80,64)	5(5,95)
CiP	741(39,90)	215(35,36)	41(23,69)	62(66,66)	18(21,42)
COL	2(0,11)	32(5,26)	3(1,73)	3(3,22)	34(40,76)
ERT	13(0,70)	85(13,98)	-	-	4(4,76)
FEP	117(6,30)	129(21,21)	18(10,40)	87(93,54)	4(4,76)
GN	340(18,30)	148(24,34)	36(20,80)	43(46,23)	16(19,04)
IMP	5(0,26)	35(5,75)	28(16,18)	63(67,74)	5(5,95)
MEM	18(0,96)	86(14,14)	19(10,98)	59(63,44)	2(2,38)
TZP	213(11,47)	171(28,13)	12(6,93)	61(65,59)	3(3,57)

AK: Amikasin, AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, CXM: Sefuroksim aksetil, CFM: Sefiksim, CRO: Seftriakson, CAZ: Seftazidim, CiP: Sipprofloksasin, COL: Kolistin, ERT: Ertapenem, FEP: Sefepim, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, TZP: Piperasilin/tazobaktam,

Bir Yıllık Süreçte Kan Kültürlerinden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Antibiyotiklere Direnç Oranları

Mehtap Bicer¹, Bilge Çağlar¹, Bilgöl Mete¹, Neşe Saltoğlu¹, Gökhan Aygün²¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş-Amaç: Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık bildirilen patojenler KNS' lerdir. Klinik önemleri tıbbi uygulamadaki stratejilerin daha invaziv prosedürlere yol açmasıyla artmaya devam etmektedir. Karşılaşılan en önemli problemlerden biri de KNS' nin klinik olarak önemli olan patojenik suşlarını kontaminant suşlardan ayırt etmektir.

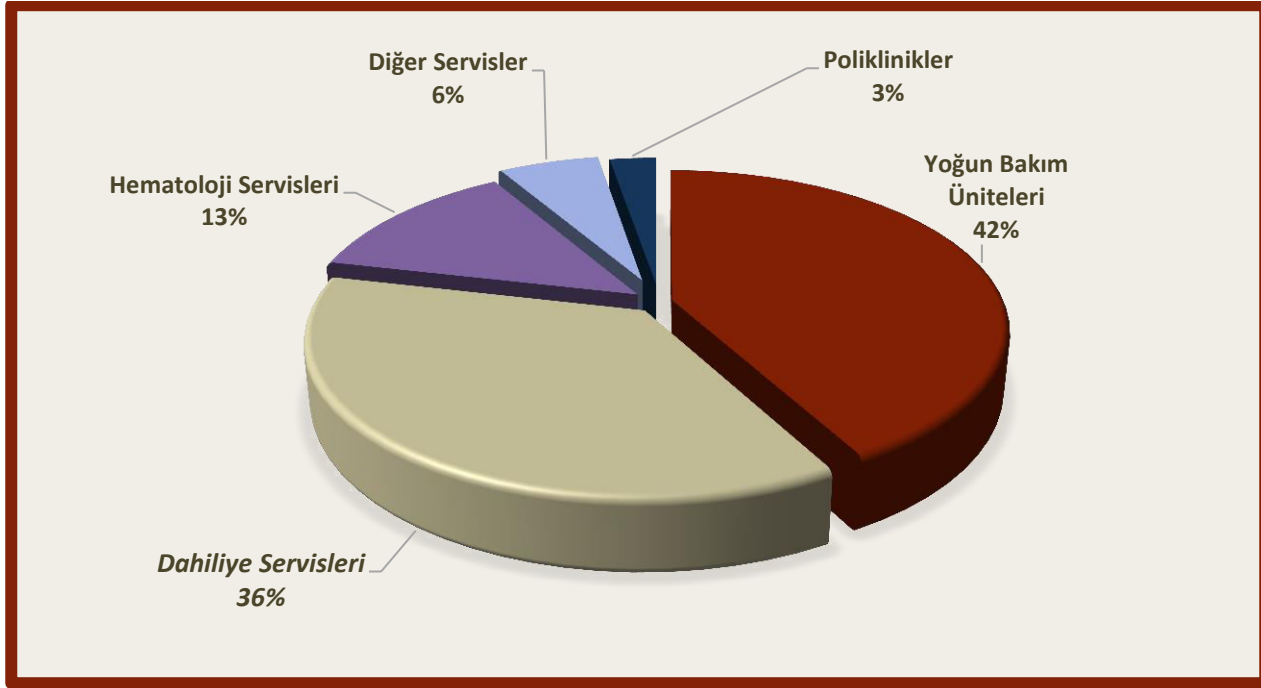
Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi' nin çeşitli kliniklerinde tedavi gören hastalarından alınan kan kültürü örneklerinden KNS üremesi olanlar çalışmaya alınmıştır. Üreyen mikroorganizmaların idetifikasyonu, standart konvansiyonel yöntemlerle belirlemiştir. Antibiyotiklere duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle EUCAST tarafından tanımlanan kriterler dikkate alınarak belirlenmiştir.

Bulgular: 2017 yılı süresince, yoğun bakım üniteleri ve çeşitli kliniklerden gönderilen toplam 5923 kan kültürü şişesinden, 392(%6,6)' sinde KNS üremesi olmuştur. KNS üremesi olan 392 kan kültürü şişesinden 223 farklı köken izole edilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla kan kültüründe aynı etken ürediğinde sadece ilk üretilen etken değerlendirmeye alınmıştır. Çoğunlukla intravasküler kateteri bulunan hastaların sadece kateterinde üreyen ya da kateterle birlikte periferinde de üremesi olan kan kültürü örneklerine antibiyotik duyarlılığı yapılmış, ancak tek set ve sadece periferinde üreme olan örnekler kontaminant kabul edildiğinden yalnızca sefoksitin diski ile metisilin direncine bakılmış, antibiyotik duyarlılığı yapılmamıştır. 223 kökenin 88 (%39,5)'i, hastanın sadece periferinden, 66 (%29,6)'sı, sadece kateterinden, 69 (%30,9)'u aynı kan kültürü setinin hem perifer hem kateterinden izole edilmiştir. Çeşitli antibiyotiklere (Sefoksitin, linezolid, eritromisin, klindamisin ve trimetoprim sülfametoksazol) karşı direnç oranları belirlenmiş ve Tablo 1' de sunulmuştur. Kökenlerin kliniklere göre dağılımı ise Şekil 1'de sunulmuştur.

Tartışma-Sonuç: Çalışmamızda linezolid direnci artmış bulunmaktadır. Linezolidin bir terapötik ajan olarak yararlılığını korumak için, antibiyotiklerin doğru kullanımı ve sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması esastır.

Tablo 1. Koagülaz negatif stafilokokların antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Sadece periferden izole edilenler		Sadece kateterden izole edilenler		Hem perifer hem kateterden izole edilenler	
	(n:88)	(%)	(n:66)	(%)	(n:69)	(%)
Sefoksitin	72	32,3	52	23,3	65	29,1
Linezolid			3	1,3	4	1,8
Eritromisin			52	23,3	61	27,3
Klindamisin			34	15,2	49	21,9
Trimetoprim-Sülfametoksazol			39	17,4	44	19,7



Şekil 1: Koagülaz negatif stafilokokların çeşitli kliniklere dağılımı

Atık ve Arıtılmış Sularda Karbapenem Dirençli Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *E. coli* Üzerine Bir Çalışma

Ezgi Aslan Gülpınar¹, Aycan Gündoğdu^{2,3}

¹ Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

³ Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GenKök), Kayseri

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* (GSBLEC)'lerde ayrıca karbapenem direnci görülmesi, tedavi seçeneklerinin kısıtlanması bakımından önemlidir. Besin, bakteri, mobil elemanlar ve antibiyotik bakımından yoğun olan atık sular bakteriyel direnç kazanımı için oldukça elverişli ortamlardır. Bu çalışma ile bir büyükşehir atık su arıtma sistemi ile bir hastanenin atık suyunun karbapenem dirençli GSBLEC popülasyonu bakımından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Büyükşehir atık su arıtma tesisinden arıtma öncesi(AÖ)/sonrası(AS) ve hastane atık suyundan(HAS) 10 hafta boyunca toplam 30 su örneği toplanmıştır. Membran filtre sistemi ve konvansiyonel yöntemler ile GSBLEC izolasyonu ve tanımlaması yapılmıştır. PZR ile suşların filogenetik grupları, imipenem ve ertapenem için duyarlılık gradiyent test yöntemi (E-test, bioMérieux) ile belirlenmiştir. OXA-48, IMP-, VIM-, NDM-, SPM-, AIM-, ve KPC-tip karbapenemaz gen varlığı bakımından suşlar PZR ile test edilmiştir. PZR pozitif örnekler için amplikon sekanslama yapılmış, veri NCBI GenBank kayıtları ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında 361 GSBLEC (AÖ:137, AS:117, HAS:107) suşu izole edilmiştir. İzole edilen suşların 44'ünün (%12,2) (AÖ:20, AS:14, HAS:10) imipenem ve/veya ertapeneme dirençli olduğu belirlenmiştir. PZR ve sekans analizi sonuçlarına göre karbapenem dirençli 44 suşun 5'i NDM-tip için, 7'si OXA-48 için pozitif bulunmuştur. Bütün GSBLEC suşları tigesiklin ve kolistin duyarlı bulunmuştur. Suşların %51,5'i filogenetik grup-B1, %18'i grup-B2, %16,1'i grup-D ve %14,2'si grup-A olarak bulunmuştur.

Sonuç: OXA-48 ülkemizde sıklıkla rapor edilmesine rağmen GSBLEC suşlarında NDM-tip gen varlığı oldukça nadirdir. Çevresel *E. coli* suşlarının bulunduğu B1 en yaygın olarak tespit edilmiştir. Bu iki durum atık suların söz konusu fenotiplerin ortaya çıkmasına ortam sağlamış olmasıyla açıklanabilir. Söz konusu suşların arıtılmış sulardaki varlığı çeşitli amaçlar temiz su kaynaklarını kullanan çevre halkı için potansiyel risk sinyali olarak kabul edilebilir.

Bu çalışma Tübitak 114S893 nolu proje desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Klinik Numunelerden İzole Edilen *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* kökenlerinde Kolistin E-test Duyarlılıklarının Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Karşılaştırılması

Hüseyin Kılıç¹, Gonca Demir Aydemir², Mehmet Hora^{3,4}, Aycan Gündoğdu^{1,4}

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

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı, Kayseri

³ Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Bölümü, Kayseri

⁴ Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Araştırma Merkezi (GenKök), Kayseri

Amaç: Çoklu ilaç dirençli(ÇİD) gram-negatif patojenler ile mücadelede son çare olarak kullanılan kolistin direncinin doğru belirlenmesi tedavi rejimi bakımından oldukça önemlidir. Bu çalışma ile *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* suşlarına karşı kolistinin *in vitro* etkinliğinin E-test ve sıvı mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırılıp, yöntemlerin birbirleri ile uyumunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 2015- 2017 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (Rektal sürüntü, kan, yara, kateter, idrar vb.) izole edilen 94 adet *K. pneumoniae* ve 10 adet *A. baumannii* suşu dahil edilmiştir. Bakterilerin tanımlanması otomatik tanımlama sistemi (Vitek 2, bioMérieux) ile yapılmış, antimikrobiyal duyarlılıkları EUCAST kriterlerine göre disk difüzyon ile belirlenmiştir. Kolistin duyarlılığı için sıvı mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgular: *K. pneumoniae* suşlarının %60.6'sı (57/94) her iki yöntemle kolistin dirençli, % 10.6'sı (10/94) her iki yöntemle kolistin duyarlı bulunmuştur. *K. pneumoniae* suşlarının %24.5'i (23/97) sıvı dilüsyon ile dirençli (MIK 2-64) olarak raporlanmasına karşın E-test ile duyarlı bulunmuştur (MIK 0.125-0.5). 4 (%4.3) suş ise sıvı dilüsyon ile duyarlı, E-test ile dirençli bulunmuştur. Fisher-exact testine göre iki yöntem sonuçlarının istatistiki olarak anlamlı oranda farklı olduğu ($p=0.0014$), E-test'in duyarlılığının %73, özgüllüğünün %75, doğruluğunun %73 ve kesinliğinin %93 olduğu raporlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 10 *A. baumannii* suşunun 8'i her iki yöntem ile dirençli, 2'si ise duyarlı olarak kayıt edilmiştir. *A. baumannii* için dirençli suşların sıvı dilüsyon MIK değerlerinin (32-64) istatistiki olarak anlamlı oranda E-test'e (4-16) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre, *K. pneumoniae* izolatlarının kolistin duyarlılık sonuçlarında iki yöntemin uyumlu olmadığı bulunmuştur. Hızlı ve nispeten kolay bir yöntem olması sebebiyle tercih edilen E-test'in kolistin direnci belirlemede yanıltıcı olabileceği ortaya konulmuştur.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Klinik Örneklerden İzole Edilen *Haemophilus* Türlerinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Esra Özkaya, Yaşar Faik İskefyeli, Kurtuluş Buruk, Faruk Aydın

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Amaç: *Haemophilus* türleri dünya çapında hayatı tehdit edebilen enfeksiyonlara neden olmaktadır. Oluşturdukları enfeksiyonların kontrollerinin sağlanması ve antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilebilmesinde direnç oranlarının izlenmesi önemli bir yol göstericidir. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus* türlerinin antimikrobiyallere direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Haziran 2017 - Şubat 2018 tarihleri arasında üretilen 143 *Haemophilus* izolatu incelemeye alınmıştır. İzole edilen *Haemophilus* türleri konvansiyonel yöntemlere ek olarak *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight* (MALDI-TOF) (Bruker, Almanya) yöntemi ile de tür düzeyinde tanımlanmıştır. İzolatların penisilin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin, sefotaksim, seftriakson, sefepim, meropenem, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin ve kloramfenikole karşı *in vitro* antimikrobiyal duyarlılıkları *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) standartlarına uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 100 hastaya ait 143 *Haemophilus* spp. izolatu incelendi. Her hastaya ait üreyen ilk izolat değerlendirmeye dahil edildi. Toplam 100 izolatu. %59'u dahili, %8'i cerrahi ve %31'i yoğun bakım birimlerinden gelen çeşitli klinik örneklerden (kan, solunum örnekleri, eklem sıvısı ve sürüntü örnekleri) üretildi. İncelenen izolatların %94'ü *Haemophilus influenzae*, %3'ü *Haemophilus parainfluenza*, %2'si *Haemophilus haemolyticus* ve %1'i *Haemophilus parahaemolyticus* olarak tanımlandı. *H. influenzae* ve *H. parainfluenzae* izolatları için en yüksek duyarlılık oranları, test edilen 3. kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı tespit edildi (%98,7-100). *H. haemolyticus* ve *H. parahaemolyticus* türlerinde ise test edilen antibiyotiklere karşı direnç görülmedi.

Sonuç: Sonuç olarak, bir üniversite hastanesi laboratuvarında üretilen ve enfeksiyon etkeni olduğu düşünülen *Haemophilus* türlerinde antibiyotik direncinin irdelendiği bu çalışmada penisiline direncin daha sık olduğu, bununla birlikte hiçbir izolatta meropeneme direncin olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile elde edilen bilgiler, *Haemophilus* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonların ampirik tedavi planlamaları için veri tabanı oluşturacaktır.

***Corynebacterium striatum* Klinik İzolatlarının Duyarlı Bulunduğu Antibiyotiklerin Subinhibitör Konsantrasyonlarında Biyofilm Oluşturma Yeteneklerinin Araştırılması**

Ayşe Pelin Tuna¹, Mehmet Toker¹, Yahya Mert Akkaya¹, Ebru Evren^{2,3}, Z. Ceren Karahan^{2,3}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem-3 Öğrencisi,

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

³Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Amaç: İnsanlarda cilt ve mukozal yüzeylerde normal flora elemanı olarak bulunan *Corynebacterium striatum*, özellikle altta yatan hastalıkları olan hastalarda ve kateter, endotrakeal tüp, sonda gibi girişimsel işlemler uygulanmış olan hastalarda enfeksiyon etkeni olabilmektedir. Çoklu ilaca direnç özelliği nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlı olmasının yanı sıra bazı kökenleri biyofilm de oluşturabilmektedir. Çalışmanın amacı, değişik düzeylerde biyofilm oluşturan *C. striatum* klinik izolatlarının, kökenlerin duyarlı bulunduğu vankomisin ve linezolidin subinhibitör konsantrasyonlarında biyofilm oluşturma yeteneklerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Daha önce Christensen yöntemi ile 96 kuyucuklu mikropklarda çalışılan ve Stepanoviç ve ark. nın değerlendirme yöntemiyle "ZAYIF", "ORTA" ve "KUVVETLİ" düzeyde biyofilm oluşturduğu tespit edilen beşer adet klinik *C. striatum* izolatlarının, disk difüzyon yöntemi ile European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre duyarlı olduğu tespit edilen vankomisin ve linezolid için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Her bir izolatın her antibiyotik için MİK/2 ve MİK/4 konsantrasyonlarında biyofilm oluşturma yetenekleri aynı yöntemle tekrar araştırılmıştır. *Staphylococcus epidermidis* ATCC35984 suşu pozitif kontrol, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 suşu negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışılan on beş izolatın vankomisin ve linezolid için subMİK konsantrasyonlarında biyofilm çalışmasına ait sonuçlar tablo-1'de belirtilmiştir.

Sonuç: Orta düzeyde biyofilm oluşturan bir izolat ile kuvvetli biyofilm oluşturan bir izolat vankomisinin MİK/2 konsantrasyonunda zayıf, MİK/4 konsantrasyonunda orta düzeyde biyofilm oluşturmuştur. Linezolid açısından değerlendirildiğinde değerlendirilen on beş izolatın dokuzunun MİK/2 konsantrasyonunda antibiyotik varlığında zayıf-orta düzeyde, on izolatın ise MİK/4 konsantrasyonda zayıf/orta düzeyde biyofilm oluşturabildiği gözlenmiştir. İzolatların biyofilm oluşturma yeteneklerinde antibiyotiklerin subinhibitör konsantrasyonlarında istatistiksel anlamlı artış tespit edilmemiştir.

Tablo 1.

İzolat No	Biyofilm Üretimi	Vankomisin					Linezolid				
		MİK	MİK/2		MİK/4		MİK	MİK/2		MİK/4	
			OD	Biyofilm üretimi	OD	Biyofilm üretimi		OD	Biyofilm üretimi	OD	Biyofilm üretimi
249	Zayıf	0,003	0,16	YOK	0,204	YOK	0,5	0,168	YOK	0,176	YOK
283	Zayıf	0,003	0,214	YOK	0,194	YOK	0,25	0,139	YOK	0,149	YOK
328	Zayıf	0,003	0,189	YOK	0,179	YOK	0,25	0,126	YOK	0,126	YOK
330	Zayıf	0,003	0,173	YOK	0,164	YOK	0,25	0,200	ZAYIF	0,201	ZAYIF
445	Zayıf	0,003	0,189	YOK	0,232	YOK	0,25	0,233	ZAYIF	0,213	ZAYIF
238	Orta	0,003	0,127	YOK	0,158	YOK	0,5	0,091	YOK	0,175	YOK
305	Orta	0,003	0,210	YOK	0,172	YOK	0,5	0,162	YOK	0,443	ORTA
343	Orta	0,125	0,200	YOK	0,209	YOK	0,5	0,225	ZAYIF	0,187	ZAYIF
380	Orta	0,06	0,369	ZAYIF	0,406	ORTA	0,5	0,277	ORTA	0,267	ZAYIF
413	Orta	0,06	0,133	YOK	0,133	YOK	0,5	0,182	ZAYIF	0,187	ZAYIF
307	Kuvvetli	0,03	0,195	YOK	0,18	YOK	0,5	0,282	ORTA	0,271	ORTA
323	Kuvvetli	0,06	0,116	YOK	0,072	YOK	0,5	0,203	ZAYIF	0,213	ZAYIF
329	Kuvvetli	0,06	0,285	ZAYIF	0,383	ORTA	0,5	0,141	YOK	0,118	YOK
268	Kuvvetli	0,03	0,173	YOK	0,182	YOK	0,5	0,185	ZAYIF	0,190	ZAYIF
372	Kuvvetli	0,06	0,176	YOK	0,093	YOK	0,5	0,273	ORTA	0,188	ZAYIF

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının *in vitro* Antibiyotik Duyarlılık Profili

Ciğdem Arabacı, Kenan Ak

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı/ İstanbul

Amaç: Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobik ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Ocak 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen 50 *S. maltophilia* suşu retrospektif olarak çalışmaya alındı. Tekrar eden örnekler ve aynı hastaya ait farklı örnekler çalışmaya dahil edilmedi. İdrar örnekleri kantitatif, diğer örnekler ise kalitatif olarak %5 koyun kanlı agar ve Mc Conkey agara inoküle edildi. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık için Phoenix (Becton and Dickinson, A.B.D.) tam otomatize sistemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılıklarını belirlemede 2014-2015 yılları arasında CLSI, 2016-2017 yılları arasında EUCAST kriterleri uygulandı. Orta duyarlı kökenler dirençli kökenlerle birlikte değerlendirildi.

Bulgular: *S. maltophilia* suşları; 20 kan, 11 idrar, 10 doku-abse, 6 trakea, 2 kateter ucu, 1 beyin omurilik sıvısından izole edildi. Antimikrobik ajanların duyarlılıkları; Trimetoprim-sulfametoksazol %88 (n=44/50), levofloksasin %90 (n=20/22), seftazidim %28 (n=12/43), tikarsilin-klavulanik asit %53 (n=9/17), piperasilin-tazobaktam için ise %12(n=5/43) bulundu.

Sonuç: *S. maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok antibiyotiğe karşı intrinsik direnci nedeniyle tedavisi oldukça zordur. Mikroorganizmanın kan, plevral sıvı veya serebrospinal sıvı gibi normal steril bölgelerden izole edilmesi enfeksiyonun göstergesi olabilir ancak balgam veya yara gibi steril olmayan alanlardan izolasyon, genellikle enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu düşündürülebilir. Bu amaçla enfeksiyon –kolonizasyon ayırımının yapılması tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Biz enfeksiyon /kolonizasyon ayırımı yapmadan laboratuvarında saptadığımız tüm *Stenotrophomonas maltophilia* izolatları için antibiyotik duyarlılıklarını saptadık. Çalışma için hastaların klinik bilgilerine ulaşılması daha değerli olabilirdi. Bu enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın trimetoprim-sulfametoksazol olduğu bildirilmekle birlikte, bu ilaca karşı da direnç geliştiği yönünde raporlar giderek artmaktadır. EUCAST kriterlerinde de tek önerilen ajan trimetoprim-sulfametoksazoldür ancak özellikle immun yanıtı baskılanmış, maligniteli, kistik fibröz gibi özellikli hasta gruplarında kombine tedavi rejimleri de uygulanabilmektedir. Bu yüzden diğer ajanlarında *in vitro* duyarlılık sonuçlarının bilinmesi hastanın tedavisine katkı sağlayabilir. Çalışmamızda şu an için en etkili ajanlar trimetoprim-sulfametoksazol ve levofloksasin olarak bulunmuştur. Değişen direnç oranları nedeniyle merkezlerin kendi surveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu düşünülebilir.

Tablo 1. *Stenotrophomonas maltophilia* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık oranları

Antimikrobik ajan	n (%)
Trimetoprim-sulfametoksazol (n:50)	44(%88)
Levofloksasin (n:22)	20(%90)
Seftazidim (n:43)	12 (%28)
Tikarsilin-klavulanik asit (n:17)	9 (%53)
Piperasilin-tazobaktam (n:43)	5 (%12)

Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli*'ye Bağlı Komplike Olmayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Oral Antibiyotikler Kullanılabilir mi?

Çiğdem Arabacı, Kenan Ak

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı/ İstanbul

Amaç; Bu çalışmada Okmeydanı Hastanesi' nde çeşitli polikliniklere üriner sistem şikayetleri ile gelen yetişkin hastaların idrar örneklerinden saptanan GSBL (+) *E. coli* kökenlerinin bazı oral antibiyotiklere duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem; 2014-2017 yılları arasında, kinik olarak alt üriner sistem enfeksiyonu düşünülen hastaların idrar kültürlerinde saptanan, en az 10^5 kob/ml üremesi olan 200 adet GSBL (+) *E. coli* izolatı çalışmaya alınmıştır. GSBL üretimi, rutin laboratuvar işleyişi sırasında bazı suşlar için kombine disk testi, diğer antibiyotiklerin duyarlılık testleri için Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi uygulanmış ve bazı kökenler için Phoenix (Becton and Dickinson, A.B.D.) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde, 2014-2015 yılları arasında CLSI, 2016-2017 yılları arasında ise EUCAST kriterleri referans alınmıştır. Orta duyarlı kökenler dirençli kökenlerle birlikte değerlendirilmiştir.

Bulgular; Çalışmaya alınan izolatlar için dört yılın ortalamaları alındığında amoksisilin- klavulanik asit %24, siprofloksasin %37.5, levofloksasin % 40.5, trimetoprim- sülfametoksazol %35, fosfomisin %94.5 ve nitrofurantoin % 98 duyarlı bulunmuştur. Fosfomisin ve nitrofurantoin bu izolatlar için en etkili ajanlar olarak bulunurken özellikle amoksisilin-klavulanik aside direnç oranı oldukça yüksektir. Trimetoprim-sülfametoksazol ve florokinolonlardaki direnç sırasıyla % 65 ve % 62 civarındadır.

Sonuç; GSBL üreten mikroorganizmalardan direnç aktarımı sebebiyle; tedavide kullanılan beta-laktam antibiyotikler, kinolonlar ve ko-trimoksazol ile tedavi şansı azalmaktadır. Çalışmadaki hastaların poliklinik hastaları olduğu ve ayaktan tedavi edilmesi gereği düşünüldüğünde fosfomisin ve nitrofurantoinin de kullanılabilir ajanlardan olabileceği unutulmamalıdır. Fosfomisin ve nitrofurantoin için yıllara göre bakıldığında yüksek duyarlılık oranlarının değişmediği göz ardı edilmemelidir. Son dönemde trimetoprim- sülfametoksazol deki duyarlılığın artması alt üriner sistem enfeksiyonlarında, ampirik tedavide eskisi kadar kullanılmıyor olmasından kaynaklanabilir.

Tablo 1. GSBL (+) *E. coli* kökenlerinin bazı oral antibiyotiklere yıllara göre duyarlılık oranları

Oral antimikrobikler	2014 (n=50)	2015 (n=50)	2016 (n=50)	2017 (n=50)
Amoksisilin-klavulanik asit	18%	26%	32%	20%
Siprofoksasin	30%	36%	44%	40%
Levofloksasin	38%	38%	44%	42%
Trimetoprim-sülfametoksazol	22%	28%	44%	46%
Nitrofrantoin	98%	94%	100%	100%
Fosfomisin	96%	98%	98%	94%

***Achromobacter xylosoxidans*'a Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Duyarlılıkları**

Neval Ağuş, Nisel Yılmaz, Pınar Şamlıoğlu, Arzu Bayram, Güliz Doğan, Yeşer Derici, Sevgi Yılmaz Hancı, Şükran Çopur, Sebahat Taş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

Amaç: *Achromobacter xylosoxidans*, klinik örneklerden nadiren izole edilen Gram negatif bir çomaktır. Literatürde diyabet, malignite, kronik böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezlik, kortikosteroid kullanımı gibi altta yatan hastalığı olan birçok kez cerrahi girişim uygulanan hastalarda enfeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında üretilen *A. xylosoxidans* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar ve suşların antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 30 *A. xylosoxidans* dahil edilmiştir. Etken izolasyonunda konvansiyonel yöntemlerin yanında tam otomatik bakteri identifikasyon sistemi (VITEK-2, Biomerieux, Fransa) kullanılmış olup antibiyotik duyarlılığı CLSI (M100 S25, 2015)'e göre yorumlanmıştır. Ayrıca *A. xylosoxidans* üreyen hastaların demografik özellikleri, klinik tanı ve altta yatan hastalıkları araştırılmıştır.

Bulgular: *A. xylosoxidans* üreyen hastaların 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek olup 20 hastanın (%66) 60 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Hastalara ait gönderilen örnekler, klinik tanılar, altta yatan nedenler ve örneklerin gönderildiği bölümler Tablo 1'de, *A. xylosoxidans* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmada *A. xylosoxidans* üreyen 30 hastanın tamamında altta yatan çeşitli hastalıklar saptanmıştır (Tablo 1). En yüksek duyarlılık meropenem, tigesiklin, piperasilin/ tazobaktam, seftazidim ve trimetoprim sulfametoksazole, en yüksek direnç ise sefepim, amikasin, gentamisin ve levofloksasine bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda amikasin ile gentamisine yüksek oranda direnç saptanmış olup kinolon direnci değişkenlik göstermektedir. Sonuç olarak seyrek görülen bir enfeksiyon etkeni olan *A. xylosoxidans*'ın, klinik tablo ile birlikte değerlendirilmesi ve ampirik tedavilerin hastanelerin kendi direnç profiline göre düzenlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Tablo 1. Hastalarda gelişen enfeksiyonlar, üretildikleri örnekler ve altta yatan hastalıklar

Örnek (n: 30)	Klinik Tanı (n)	Altta Yatan Hastalık	Gönderilen Bölüm
Kan	Sepsis (8)	Kardiak arrest (1)	Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)
Kan, Katater		SVH (1)	
Kan	Pnömoni (7)	KOAH (4)	YBÜ
Kan		KOAH, KKY (1)	
Kan		KBY, SVH (1)	
Solunum Kantitatif Kültür		KOAH (2)	
Solunum Kantitatif Kültür		KOAH, HT, SAK (1)	
Solunum Kantitatif Kültür		MALİGNİTE (1)	
Solunum Kantitatif Kültür		OBEZİTE (1)	
Balgam	Yara yeri enfeksiyonu (7)	KİSTİK FİBROZİS (1)	Çocuk Dahiliye Pol.
Balgam		KOAH	Çocuk Dahiliye Pol.
Balgam			
Yara yeri sürüntü örneği	İYE (5)	Tekrarlayan operasyon (3)	Ortopedi (2)
		DM, Tekrarlayan operasyon (1)	Ortopedi (1)
		Pulmoner emboli (1)	Dahiliye (1)
		KBY, DM (1)	Dahiliye (1)
		KKY (1)	Dahiliye (1)
		Kr. Böbrek yetmezliği (3)	Dahiliye
İdrar kültür	Otitis media (3)	Böbrek nakli (1)	Dahiliye
		Subdural hemoraji (1)	YBÜ
		MS	KBB
Kulak akıntı kültürü (3)		HCV	Dahiliye
		Tekrarlayan operasyon	KBB

Tablo 2. *A. xylosoxidans*'ın antibiyotik duyarlılıkları, n (%)

	2010 (n:7)	2011 (n:7)	2012 (n:7)	2013 (n:6)	2014 (n:2)	2015 (n:1)	Toplam (n:30)
CAZ	6	5	7	6	2	1	27 (90)
FEP	1	-	1	3	1	1	7 (23)
P/T	7	6	6	6	2	1	28 (93)
SXT	7	5	4	5	2	1	24 (80)
AK	-	-	1	1	-	-	2 (7)
GN	-	-	1	1	-	-	2 (7)
LEV	2	-	4	1	-	-	7 (23)
I	6	6	6	6	2	1	27 (90)
MEM	7	7	6	6	2	1	29 (97)
TIG	7	7	6	5	2	1	29 (97)

CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, P/T: Piperasilin/Tazobaktam, SXT: Trimetoprim sulfotoksazol, AK: Amikasin, GN: Gentamisin, LEV: Levofloksasin, I: İmipenem, MEM: Meropenem, TIG: Tigesiklin

2017 Yılında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* izolatlarının Serotip Dağılımı ve Antibiyotiklere Direnç Profili

Belgin Altun¹, Banu Sancak², Deniz Gür²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Ankara,

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Giriş: *Streptococcus pneumoniae*'ya bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında tedavi, artan antibiyotik direnci nedeni ile güçleşmektedir. Direnç, belirli serotiplerde daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm serotipleri kapsamı açısından erişkin hastalarda polisakkarit (PPSV23) (serotip 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F, 33F) ve konjuge (PCV13) (serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F) pnömokok aşularının her ikisinin de kullanılması önerilmekle birlikte son yıllara değin yaygın olarak kullanılmış olan aşı PCV13'dür. Kullanılan aşı türüne göre klinikten izole edilen serotipler ve buna bağlı olarak antibiyotiklere direnç sıklıkları değişiklik gösterebildiğinden *S. pneumoniae*'nın klinik izolatlarında antibiyotik direncinin süreli olarak izlenmesi önemlidir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2017 yılında erişkin hastaların solunum yolu bronkoalveolar lavaj (BAL), derin trakeal aspirat (DTA) ve balgam örneklerinden izole edilmiş olan *S. pneumoniae* izolatlarının serotiplerini ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumunu belirlemektir.

Yöntem: *S. pneumoiae* izolatları (n=52) 2017 yılında BAL (n=4), DTA (n=9) ve balgamdan (n=39), izole edilmiştir. Direkt mikroskopi değerlendirmesine göre anlamlı kabul edilen örnekler çalışmaya alınmıştır. Lateks aglütinasyonu ile 14 serumlu Pneumotest-Latex Kit kullanılarak serogruplar, faktör antiserumlar ile serotipleri saptanmıştır (Statens Serum Institut, Denmark). Penisilin, sefuroksim, seftriakson, vankomisin, moksifloksasin, levofloksasin, meropenem, eritromisin ve klindamisin duyarlılıkları gradient test ile EUCAST standartlarına göre Mueller Hinton Fastidious Agar (MH-F) ile çalışılmıştır.

Bulgular: *S. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık belirlenen serotipler 3 (n=15), 19F (n=6) ve 8'dir (n=5). Serotip 8 ve 19F olan *S. pneumoniae* izolatlarının tümü, serotip 3 bulunan izolatların ise 8 tanesi penisiline dirençli bulunmuştur. *S. pneumoniae* suşları arasında 19F, 8 ve 3 serotiplerinde makrolidlere direnç oranı sırasıyla %83.3, %100 ve %40 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Tüm dünyada olduğu gibi bu çalışma sonuçlarına göre de solunum yolu etkeni olan *S. pneumoniae*'de penisilin ve makrolid grubu antibiyotiklere direnç yüksek bulunmuştur. Makrolid ve penisilinlere direnç gösteren serotipler, aşı kapsamındadır. Bu bulgular pnömokok aşısının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Hacettepe Üniversitesinde 2017 yılında erişkin hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen *S. pneumoniae*'ların antibiyotiklere duyarlılık sonuçları (n=52)

	%			MİK ₅₀	MİK ₉₀	Aralık
	S	I	R	(mg/L)		
Penisilin	%38.5	55.7	5.8	0.125	1	<0.125-8
Sefuroksim IV	76.9	17.3	5.8	0.125	1	<0.125-4
Sefuroksim Oral	65.4	11.5	23.1	0.125	1	<0.125-4
Seftriakson	100	0	0	0.06	0.25	<0.125-0.50
Meropenem	100	0	0	0.06	0.25	<0.125-1
Moksifloksasin	100	0	0	0.125	0.25	<0.125-0.50
Levofloksasin	100	0	0	0.25	0.50	0.125-1
Eritromisin	46.2	7.7	46.1	0.50	>256	0.125->256
Klindamisin	69.2	0	30.8	0.25	>256	0.125->256
Vankomisin	100	0	0	0.50	1	0.125-1

Yaşlılarda Üriner *E. coli* İzolatlarında Duyarlılık Profili ve Ampirik Tedaviyi Yönlendirecek Kümülatif Antibiyogram Sonuçları

Zeycan Semerci, Arzu İlki, Esra Baran, Güner Söyletir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Üriner sistem enfeksiyonları yaşlılarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Çoğu zaman bakteriyemi ya da sepsise yol açmaktadır. Dolayısıyla hızlı tanı ve tedavi önem kazanmaktadır. Hekim çoğu zaman ampirik tedaviye başlamaktadır. Ampirik tedavi ne kadar lokal duyarlılık verilerine dayanırsa o kadar başarılı olabilir. Bu sebeple biz de çalışmamızda hastanemize ait yaşlılardan izole edilen üriner *E. coli* izolatlarında antibiyotik duyarlılık oranlarını ve kümülatif antibiyogram sonuçlarını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran 65 yaş ve üstü yaşlı hastalardan gelen idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatları retrospektif olarak incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılık profilleri Vitek 2-compact (bioMerieux) otomatize sistemle belirlenmiş, kümülatif antibiyogram sonuçları çıkarılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 395 *E. coli* izolatı dahil edilmiştir. Bunların 88'i (%22,3) servis hastalarından, 307'si (%77,7) poliklinik hastalarından oluşmuştur. Tablo1 incelendiğinde, poliklinik ve servis hastalarında oral antibiyotiklerden fosfomisin ve nitrofurantoin hariç tümüne, parenteral antibiyotiklerden ise sefalosporinler dahil olmak üzere beta laktam antibiyotiklere duyarlılıklarının oldukça düşük olduğu görülmektedir.

Sonuç: Yaşlı hastalarda *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları kümülatif olarak değerlendirildiğinde, gerek poliklinik, gerekse servis hastaları için oral antibiyotiklerden tek seçenek fosfomisin ve nitrofurantoinin kaldığı görülmüştür. Ampirik tedavi için kümülatif sınır değerinin ≥ 90 olması gerektiği göz önüne alındığında, parenteral seçeneklerden poliklinik hastaları için amikasin ve karbapenemler, yatan hastalar için ise karbapenemlerin tek seçenek olduğu görülmektedir.

Tablo 1. Yaşlı hastalarda üriner *E. coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

ANTİBİYOTİKLER	% Duyarlılık		
	SERVİS n:88	POLİKLİNİK n:307	TOPLAM n:395
Ampisilin	25	35,2	32,9
Amoksisilin klavulanik asit	35,2	49,8	46,6
Piperasilin tazobaktam	61,4	73,6	70,9
Sefuroksim	37,5	54,4	50,6
Sefuroksim aksetil	37,5	54,7	50,9
Sefiksim	46,6	60,3	57,2
Seftazidim	48,7	62,9	59,7
Seftriakson	48,7	61,6	59
Ertapenem	98,9	98	98,2
İmipenem	100	98,7	99
Meropenem	98,9	99	99
Amikasin	86,4	90,5	89,6
Gentamisin	79,4	76,5	77,2
Siprofloksasin	41	47,9	46,3
Fosfomisin	97,7	99	98,7
Nitrofurantoin	98,9	97,4	97,7
Trimetoprim sülfametoksazol	55,7	59	58,2

***Streptococcus agalactiae* Klinik İzolatlarının Son Yıllarda Antibiyotiklere Direnç Oranlarında Değişim Oldu mu?**

Çiğdem Arabacı, Kenan Ak

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Amaç; Grup B streptokoklar (GBS), yenidoğanlarda, gebelerde ve immun sistemi baskılanmış erişkinlerde önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir. GBS'ler penisiline duyarlıdır ve tanı konduğunda tedavide ilk seçenek penisilin olmalıdır. Penisiline alerjisi olan hasta için, eritromisin veya klindamisin önerilen antibiyotiktir. Bu çalışmada amaç, GBS klinik izolatlarında antibiyotiklere duyarlılığın son 15 yıldaki değişiminin incelenmesidir.

Yöntem: 2003-2007 tarihlerinde 90 GBS ve 2015-2017 tarihleri arasında ise 56 GBS örneği çalışmaya alındı. İlk izolatlar Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ikinci izolatlar ise S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edildi. Tanımlama, koyun kanlı agarda beta hemoliz yapan kolonilerden gram boyama, katalaz ve lateks aglütinasyon kiti ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıklarını belirlemede ilk dönemde CLSI, ikinci dönemde EUCAST kriterleri uygulandı.

Bulgular: Çalışılan hiçbir izolatta penisilin direnci saptanmadı. 2003-2007 yıllarındaki penisilin MİK aralığı 0.016-0.12, MİK50 değeri 0.047 ve MİK90 değeri 0.094, eritromisin direnci % 19, klindamisin direnci % 16 ve tetrasiklinde direnç %94 iken 2015-2017 yıllarındaki penisilin MİK aralığı 0.047-0.125, MİK50 değeri 0.094 ve MİK90 değeri 0.125, eritromisin direnci % 34, klindamisin % 14 ve tetrasiklinde ise % 93 direnç tespit edildi. Penisilin MİK değerlerindeki yükselme ve eritromisin direncindeki artış istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışılan GBS suşlarında penisilin direnci tesbit edilmemiştir ancak yükselen MİK değerleri endişe vericidir. Eritromisin direnci giderek arttığı rapor edildiğinden bu antibiyotikler beta-laktam alerjisi dışında tercih edilmemelidir. Bizim çalışmamızda da, eritromisin direnci yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermiştir. Klindamisin ve tetrasiklin duyarlılıklarında iki dönem arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile Kolonizasyon/Enfeksiyon Gelişimi ve Karbapenemaz Türlerinin Dağılımı

Gülşen Altınkanat Gelmez, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı tüm dünyada giderek artmakta olup mortalite oranları oldukça yüksektir. Bu kökenler ile oluşan enfeksiyonların ve kolonize hastaların hızlı tespiti, enfeksiyon kontrol protokollerinin uygulanması açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kökenleri ile gelişen kolonizasyon/enfeksiyon oranları ve karbapenemaz türlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Rutin laboratuvarımızda erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında tarama amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerinden ve aynı tarih aralığında klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae*(KDKP) kökenleri çalışmaya dahil edilmiştir. Kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları VITEK2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışılmıştır. Karbapenemazların fenotipik tespitinde NG CARBA-5 (NG Biotech, Fransa) immunkromotografik yöntemi üreticinin önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Kökenlerin DNA'ları kaynatma yöntemi ile elde edildikten sonra spesifik primerler kullanılarak karbapenemaz genlerinin (OXA-48, IMP, VIM, KPC, NDM) varlığı PCR yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışması süresi içerisinde 344 hastaya ait tarama kültüründen 52 adet ve aynı dönemde klinik örneklerden 31 adet KDKP üremiştir. Tarama ve kültür izolatlarının ürettikleri karbapenemaz türleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların en az üçte birinde (klinik %35,5, tarama %48.1) iki veya daha fazla gen pozitifliğinin gözlemlenmiştir. Çalışma sırasında kullanılan fenotipik yöntem sonuçları PCR sonuçları ile %100 uyumlu bulunmuştur. Enfeksiyon gelişen 17 hastanın geçmiş üç ay içerisinde bu mikroorganizma ile kolonize olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan 4 hastanın tarama kültürleri negatif iken 9 hastada tarama kültürü olmaksızın KDKP enfeksiyonu gelişmiştir (Tablo 2). Buna göre yoğun bakım ünitelerimizde kolonizasyon/enfeksiyon oranı %33,3 saptanmıştır. Enfeksiyon gelişen hastaların(n=17) izole edilen kökenler ile tarama kökenlerinin enzim profilleri 16 hastada (%94.1) aynı saptanmış, 1 hastada ise tarama kültüründe KPC+NDM+OXA-48 birlikteliği var iken klinik kökende KPC+NDM pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç:

- Yoğun bakım ünitelerimizde OXA-48 ve NDM türü enzimler benzer oranda olup %60'lar düzeyindedir.
- İlginç olan daha önceki yıllarda gözlemlenmediğimiz KPC tipi enzimin hem klinik hem de tarama kültürlerinden saptanmış olmasıdır.
- Çalışmada kullanılan fenotipik yöntem moleküler alt yapısı olmayan rutin laboratuvarlarda güvenle kullanılabilir.
- Yoğun bakım ünitelerimizde enfeksiyon/kolonizasyon oranı azımsanmayacak düzeyde olup kolonize hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyon gelişebileceği belirlenmiştir.

Tablo 1: Klinik örnek ve tarama kültürlerinde karbapenemaz genlerinin dağılımı

Karbapenemaz Genleri	Tarama(n=52)		Klinik Örnek(n=31)	
	Sayı	%	Sayı	%
OXA-48	35	67,3	19	61,2
NDM	35	67,3	17	54,8
KPC	8	15,3	3	9,7
IMP	0	0	0	0
VIM	0	0	0	0
Negatif	0	0	3	9,6

Tablo 2. Tarama yapılan hastalarda karbapenem dirençli K. pneumoniae bağlı enfeksiyon gelişimi

	Tarama(+)		Tarama(-)		Toplam
	n	%	n	%	
Enfeksiyon (+)	17	33,3	4	1,3	21*
Enfeksiyon (-)	34	66,7	289	98,7	323
Toplam	51	100	293	100	344

* Enfeksiyon gelişen 9 hastada tarama kültürü olmaksızın enfeksiyon saptandığından tabloya dahil edilmemiştir.

Karbapenemaz Üreten *K. pneumoniae* Kökenlerinde NG-CARBA5 İmmünokromatografik Yöntemin Performansının Değerlendirilmesi

Gülşen Altınkanat Gelmez, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Son yıllarda karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (KPE) üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığının tüm dünyada giderek artması endişe verici bir durumdur. Bu kökenler ile gelişen enfeksiyonların daha iyi yönetilebilmesi ve yayılmalarını önlenmek için KPE'lerin hızlı tespiti büyük önem taşımaktadır. Bunların tespiti için çok sayıda fenotipik yöntem geliştirilmesine rağmen özellikle NDM ve OXA-48 enzimlerinin tespitinde sorunlar yaşanmaktadır. Moleküler tekniklerin pahalı olması, ek donanım ve uzmanlığa ihtiyaç duyması nedeniyle sıklıkla gözlemlenen karbapenemaz türlerinin tümünü kısa sürede yüksek duyarlılık ve özgüllükte saptayabilecek bir fenotipik test arayışı halen sürmektedir. Bu çalışmada karbapenemaz pozitif *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde NG CARBA5 (NG Biotech, Fransa) immünokromatografik yönteminin performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza OXA-48 (n=40), NDM (n= 40), IMP (n=11), VIM (n=5) KPC (n=4) karbapenemaz genlerini taşıdığı moleküler yöntemlerle tespit edilen 100 *K. pneumoniae* kökeni ve negatif kontrol grubu olarak tüm karbapenemlere duyarlı 17 *K. pneumoniae* kökeni dahil edilmiştir. %5 Koyun kanlı agar'da 18-24 saat inkübe edilen kökenlerden 1 µ'lik öze ile alınan koloniler 150 µl lizis solüsyonunda süspansiyon edilip 100 µl NG CARBA5 test kasetine eklenmiştir. Üreticinin önerileri doğrultusunda 15 dk'lık inkübasyon sonrası sonuçlar değerlendirilmiştir.

Bulgular: NG CARBA 5 testi ile karbapenemaz geni pozitif olan kökenlerin tamamı doğru tespit edilmiştir. Karbapenemlere duyarlı olup test edilen karbapenemazları içermeyen kökenlerinin tamamı da NG CARBA 5 testi ile negatif olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenemaz üretiminin hızlı ve doğru tespiti bu enzimlerin yayılımının önlenmesinde oldukça önemlidir.

- Bu çalışmada, her ne kadar görece olarak negatif sayısı az ise de NG CARBA 5 testinin duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır.
- Tüm dünyada sıklıkla gözlemlenen OXA-48, NDM, KPC, IMP ve VIM enzimlerinin rutin laboratuvarında 15 dk gibi kısa bir sürede, ek bir donanıma ihtiyaç duymadan doğru saptanabilir olması önemli bir avantajdır. - Bu test, karbapenemaz üreten kökenler ile kolonize ve enfekte olan hastaların kısa sürede tespitini sağlayarak gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ile olası salgınların gelişmesini azaltabilecek bir testtir.
- Bulgularımızın daha fazla sayıda köken ile desteklenmesi uygun olacaktır.

***Staphylococcus aureus* izolatlarında Vankomisin ve Trimetoprim/Sülfametoksazol (TMP/SMX)'e Karşı *in vitro* Duyarlılık ve Vankomisin Kazein Agar (VKA) ile hVISA Araştırılması**

Gökçe Kırca¹, Aslı Çakar¹, Banu Sancak², Deniz Gür¹

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

²Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Merkez Bakteriyoloji Ünitesi, Ankara

Giriş: *Staphylococcus aureus* toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir etkindir. Son yıllarda yaygınlaşan metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ile gelişen enfeksiyonlarda vankomisin bir tedavi seçeneği olmasına karşın, ortaya çıkan vankomisine heterodirençli izolatlar (hVISA) önemli bir sorun oluşturmakta ancak rutinde gözden kaçabilmektedir. Ayrıca, vankomisin için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri yükselmiş (MİK ≥ 2 mg/L) olan izolatlarda "MIC creep" olarak tanımlanan ve tedavide sorun yarattığı düşünülen bir durum tartışılmaktadır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemizden izole edilen *S.aureus* izolatlarının tedavide seçeneğe olabilecek vankomisin ve TMP/SMX duyarlılıklarının belirlenmesi ve hVISA izolatların VKA besiyeri kullanılarak araştırılmasıdır.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2017-2018 yılları arasında izole edilen 18 tanesi MRSA olan toplam 115 *S.aureus* izolatında vankomisin ve TMP/SMX'in invitro etkinliği sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile EUCAST önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Ayrıca hVISA izolatların saptanması için 4mg/L vankomisin ve 16g/L kazein içeren beyin kalp infüzyon agar (Becton Dickinson and Company) agar kullanılmıştır. Araştırmaya hVISA kontrol izolatları Mu3 ve Mu50 katılmış, tüm izolatların 2.0 McFarland bulanıklığındaki süspansiyonları 10'ar µl olarak besiyerine damlatılmış ve 48 saat sonra üreme olanlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İzolatların hiçbirinde vankomisin ve TMP/SMX'e direnç bulunmamıştır. MRSA'larda vankomisin için MİK₉₀ 1mg/L, metisiline duyarlı olanlarda ise 0,5mg/L bulunmuştur. Bu değerler TMP/SMX için sırasıyla 0,014 mg/L ve 0,014mg/L'dir. VKA'da 48 saatlik inkübasyon sonucunda Mu3 ve Mu50'de üreme görülmüş, test izolatlarında ise üreme görülmemiştir.

Sonuç: Klinik *S.aureus* izolatlarında hVISA saptanmamış, vankomisin ve TMP/SMX'e direnç gözlenmemiştir. Bununla birlikte *S.aureus*'da antibiyotiklere duyarlılıklar düzenli aralıklarla araştırılmalı, henüz tartışmalı bir konu olmakla birlikte "MIC creep" için vankomisin MİK'leri dikkatle izlenmelidir. VKA, hVISA saptanması için rutinde kullanılabilir pratik ve ucuz bir yöntemdir ancak daha fazla sayıda izolatla denenmeli ve PAP analizleri ile sonuçlar doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: heterodirenç, vankomisin, MİK

İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkeni Olan *E. coli*'nin Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine Ayaktan Başvuran Hastalarda Antibiyotiklere Direnç Durumunun ve MİK Değerlerinin Saptanması

Seyma Nigiz, Tuğçe Ünalın, Aslı Çakar, Gülşen Hazırolan, Banu Sancak, Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) en sık izole edilen etken *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir. Son yıllarda bu bakteride çeşitli antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu, direnç önemli bir artış göstermiştir. Komplike olmayan İYE'lerde antibiyotiklere direnç durumunun bilinmesi doğru antibiyotik seçiminde önemli rol oynamaktadır. Trimetoprim- sülfametaksazolün (TMP/SMX) yüksek direnç oranları nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanımı ülkemizde artık tercih edilmemektedir. Bu çalışmanın amacı bu antibiyotiğin kullanımına ara verilmesinin direnç oranlarının değişiminde etkili olup olmadığını araştırmaktır. Diğer sık tercih edilen antibiyotiklerden sefuroksim, seftriakson ve siprofloksasinin de direnç durumlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem:

İzolatların Toplanması ve Tanımlama: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarında Şubat-Mart 2018 tarihlerinde MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile *E. coli* olarak tanımlanmış, her erişkin hastadan tek izolat olacak şekilde ardışık olarak 56 adet izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tamamı ayaktan başvuran hastalara aittir.

Çalışılan Antibiyotikler: Minimum inhibisyon konsantrasyonlarının belirlenmesi için sefuroksim, TMP/SMX, seftriakson ve siprofloksasin (Deva İlaç, Türkiye) hammaddelerinin tozları kullanılmıştır.

Antibiyotik Duyarlılık Test Yöntemi: Direnç durumlarının belirlenmesi için EUCAST v8.0 2018 önerileri doğrultusunda sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır.

Kalite Kontrol Suşu: Kalite kontrol suşu olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Bulgular: Bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma ile sık kullanılan antibiyotiklerde saptanan yüksek direnç oranları komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedaviye başlanırken kültür ve antibiyogram yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu ilaçların yanısıra ampirik tedavide sıkça tercih edilen ve iyi bir terapötik seçenek olan fosfomisin direnç durumu belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *E. coli*, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametaksazol, MİK, idrar yolu enfeksiyonu

Tablo 1. İdrar izolatı *E. coli*'lerde Çalışılan Antibiyotiklerin Ayaktan Hastalarda MİK₅₀, MİK₉₀ ve Direnç Durumu (n=56)

	MİK Aralığı (mg/L)	MİK₅₀ (mg/L)	MİK₉₀ (mg/L)	Direnç n (%)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	≤0,01 - >32	>32	>32	35 (62,5)
Sefuroksim	0,25 - >32	8	>32	64 (44,6)
Seftriakson	≤0,01 - >32	0,08	>32	24 (42,9)
Siprofloksasin	≤0,01 - >32	16	>32	40 (71,4)

***Corynebacterium kroppenstedtii*'ye Bağlı Granülomatöz Mastit Olgusu**

Turgut Bozan¹, Şerife Satılmış¹, Mustafa Ümit Uğurlu², Esra Baran¹, Beyza Asker¹, Nurver Ülger¹, Güner Söyletir¹

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

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Olgu: 38 yaşında kadın hasta üç aydır devam eden sol meme ağrısı şikayetiyle hastanemiz cerrahi kliniğine başvurdu. Daha önce 14 gün boyunca mastitis tanısı ile intravenöz ampisilin-sulbaktam kullanan hastanın meme ultrasonografisi sonucunda apse ile uyumlu 1 * 3 cm'lik bir koleksiyon gösterildi ve tedaviye sefaleksim ve metronidazol eklendi. Apsel aspirasyonu yapıldı ve patoloji ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji laboratuvarında granülomatöz inflamasyon olarak değerlendirildi. Mikrobiyoloji laboratuvarında apse örneği gram boya ile boyandı ve % 5 koyun kanlı agar, MacConkey Agar, çikolata agar, anaerobik agar ve tiyoglikolatlı sıvı besiyerine ekildi. Gram boyama sonucu 'Yoğun polimorfonükleer lökositler ve gram-pozitif basiller görüldü' şeklinde raporlandı. 24 saatlik inkübasyondan sonra kültürlerde üreme olmadı. 48 saat sonra çikolata agarda zayıf üreme saptandı. Koloniler, pigmentsiz, 1 mm'den küçük çaplı ve yuvarlak. Gram boyama ile gram-pozitif basiller gözlenen mikroorganizma Vitek® MS V2 (bioMérieux, France) ile tanımlanamadı. 16S rRNA dizi analizi yöntemiyle *Corynebacterium kroppenstedtii* olarak tanımlandı. Antibiyotik duyarlılığı EUCAST kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Gentamisin, vankomisin, rifampisin, linezolid ise duyarlı, penisilin G, klindamisin, moksifloksasin, siprofloksasin ve tetrasikline dirençli saptandı. Bu izolat daha sonra güncellenen Vitek® MS V3 veritabanı ile *Corynebacterium kroppenstedtii* olarak tanımlandı.

Sonuç: *Corynebacterium kroppenstedtii* literatürde genellikle meme apsesinde izole edilen bir bakteri olup erken tanımlanması ve duyarlılık testi yapılması doğru tedavi açısından önemlidir. Hastanemizde bu vakadan sonra üç meme apsesinde de *Corynebacterium kroppenstedtii* izole edilmiş, Vitek® MS V3 ile tanımlanabilmiş ve antibiyotik duyarlılıkları yapılmıştır. Bu bakımdan klinik laboratuvarların bu mikroorganizmayı tanımlayarak uygun antibiyotik duyarlılık testi yapması önemlidir.

İmmüno-kompromize Hastada Gelişen Ölümcül *Clostridium sordellii* Bakteriyemisi

Esra Baran¹, Elvan Sayın¹, Şerife Satılmış¹, Elif Tigen², Nurver Ülger Toprak¹, Güner Söyletir¹

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

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Anaerob Gram pozitif sporlu bir basil olan *Clostridium sordellii* insanların %0,5'inin bağırsağında bulunabilir. Doğum, jinekolojik girişimler, intravenöz ilaç kullanımı veya travma ile steril vücut bölgelerine invaze olabildiği; %70'lere varan oranlarda ölümlerle sonuçlanan enfeksiyonlara yol açabildiği bildirilmiştir.

Olgu: Rektum kanseri tanılı 82 yaşındaki kadın hasta karın ağrısı, kusma ve iki gündür dışkı çıkaramama şikayetleriyle hastanemiz acil servisine başvurmuştur. İleus tanısıyla acil operasyona alınan hastanın peritoneal karsinomatozis olduğu görülmüş ve loop ileostomi açılarak serviste takibe alınmıştır. Ameliyat sonrası aspirasyon nedeniyle solunum sıkıntısı gelişen hasta entübe edilerek Yoğun Bakım Ünitesi'ne sevk edilmiş; septik şok yönünden değerlendirilen hastadan kültür için kan örnekleri alınmış ve ampirik meropenem tedavisi başlanmıştır. Ertesi gün sinyal veren anaerob kan kültürü şişesinden hazırlanan boyalı direkt incelemesinde Gram pozitif basiller görülmüştür. Aerob şartlardaki plaklarda üreme olmadığı, etken mikroorganizmanın anaerob bir bakteri olabileceği bilgisi klinisyenle paylaşılmıştır. Hastanın tedavisine vankomisin eklenmiştir. Ertesi gün hastada kardiyak arrest gelişmiş ve hasta ex olmuştur. Sadece anaerob ortamda üreyen bakteri MALDI-TOF MS ile *Clostridium sordellii* olarak tanımlanmıştır. Gradyent şerit testiyle yapılan duyarlılık testinde EUCAST sınır değerleri kullanılmış, sınır değer bulunmayan antibiyotikler için ise CLSI kullanılmış olup; izolatımız ampisilin, amoksisilin/ klavulonik asit, sefoksitin, imipenem, meropenem, metronidazol, moksifloksasin ve kloramfenikole duyarlı, klindamisine dirençli bulunmuştur. Vankomisin ve tigesiklin için MİK değerleri sırasıyla 1,5 mg/L ve 0,5 mg/L elde edilmiştir.

Sonuç: Etken organizmanın kısa sürede tanımlanması ve uygun ampirik tedavinin başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Bu olguda kısa sürede tanımlanma yapılmış ve yapılan duyarlılık testine göre tedavi kullanılan antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak, organizmanın yüksek virülans özellikleri ve hastanın altta yatan ağır hastalıkları nedeniyle hasta kaybedilmiştir.

Yoğun Bakım Hastalarından Elde Edilen MRSA İzolatlarında Toksin Genleri ve Antimikrobiyal Direnç

Profili

Kübra Özgüler, Burak Aksu, Mehmet Mücahit Güncü, Ufuk Hasdemir, Güner Söyletir
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) tüm dünyada hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önde gelen etkenler arasında yer almaktadır. Özellikle yoğun bakım hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan MRSA enfeksiyonlarının patogeneğinde bakterinin virulansına katkı sağlayan toksinler ve antibiyotik direnci önemli paya sahiptir. Bu çalışmada, 2016-2017 döneminde yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan elde edilen MRSA izolatlarının virulansta rol oynayan toksijenik özellikleri ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Yoğun bakım hastalarından elde edilen, tekrarlamayan toplam 36 MRSA izolatu çalışmaya alınmıştır. İzolatların identifikasyonu MALDI-TOF MS (Vitek MS, bioMérieux, Fransa) ile doğrulanmış ve antibiyotik duyarlılık profilleri otomatize sistem (VITEK 2 Compact, bioMérieux) ile belirlenen sınır değerler kullanılarak saptanmıştır. Metisilin direnci sefoksitin disk tarama testi ile belirlenmiştir. İzolatlarda Panton-Valentine lökositidin (PVL, *lukS/F*), toksik şok toksin-1 (*tst*) ve enterotoksinleri (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*) kodlayan genleri saptamak amacıyla PCR yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: MRSA izolatlarının elde edildikleri klinik örnekler göre dağılımı; DTA (n=21), kan (n=9), yara sürüntüsü (n=4) ve diğer örnekler (n=2) şeklindeydi. Toplamda 30 izolatta (30/36; %83,3) bir veya birden fazla toksin geni saptandı. İzolatlarda saptanan toksin genlerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Stafilokokal enterotoksin d ve e genleri (*sed* ve *see*) hiçbir izolatta belirlenemedi. Tüm izolatlar linezolid, vankomisin, tigesiklin ve daptomisine duyarlı saptandı. Test edilen diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları %13,9 ile %52,8 arasında değişmekteydi.

Sonuç: Çalışmamızda, yoğun bakım hastalarından enfeksiyon etkeni olarak elde edilen MRSA izolatlarında toksin üretimi %83,3 gibi oldukça yüksek bir oranda saptanmıştır. Toksin pozitif izolatlar içinde Panton-Valentine lökositidin geni taşıyanlar önemli bir paya sahiptir (%75). Antibiyotik duyarlılık profili incelendiğinde, özellikle enterotoksin a geni (*sea*) taşıyan izolatlarda antibiyotiklere direnç oranları yüksektir. Toksijenik özellikleri ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesinin yanı sıra, bu grup izolatlarda klonal ilişkinin saptanması ve hastane ortamında yayılımının izlenmesi, enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önem taşımaktadır.

Tablo 1. *S. aureus* izolatlarında toksin genlerinin dağılımı

Toksijenik profil	İzolat sayısı (%)
<i>sea</i>	1 (2,8)
<i>sea</i> , PVL	7 (19,4)
<i>sea</i> , PVL, <i>tst</i>	2 (5,6)
<i>seb</i> , PVL	1 (2,8)
<i>sec</i> , PVL	1 (2,8)
PVL	14 (38,9)
PVL, <i>tst</i>	2 (5,6)
<i>tst</i>	2 (5,6)
<i>sed</i>	0 (0,0)
<i>see</i>	0 (0,0)
TOPLAM	36 (100)

YAZAR DİZİNİ

A

Ağuş, Neval **162**
Ak, Kenan **158, 160, 168**
Akcan, Gülay Opak **117**
Akdemir, Cihangir **83**
Akkaya, Yahya Mert **156**
Aksu, Burak **25, 94, 177**
Aktaş, Elif **27, 98**
Akyar, Işın **41**
Alacahan, Ruveyda **119**
Alaton, İdil Arslan **56**
Alışkan, Hikmet Eda **130**
Altındış, Mustafa **110**
Altun, Belgin **164**
Altunışık, Abdullah **114**
Apaydın, Nalan **111**
Arabacı, Çiğdem **158, 160, 168**
Arslan, Murat **53**
Arslan, Murat Nihat **89**
Arslan Uğur **131**
Asker, Beyza **105, 175**
Ayar, Sadettin **117**
Aycan, Feray **141**
Aydemir, Gonca Demir **115, 154**
Aydemir, Özlem **110**
Aydemir, Şöhret **109, 133, 134, 136**
Aydın, Faruk **155**
Aydın, Muhsin **88**
Aygün, Gökhan **151**
Aykut, Serkan **98**

B

Baran, Esra **166, 175, 176**
Barış, Alican **98, 145**
Barış, Ayşe **98**
Başustaoğlu, Ahmet **130**
Batır, Burak **101**
Bayrak, Zeynep Şeyma **141, 143**
Bayraktar, Banu **32**
Bayram, Arzu **162**
Bektaş, Ersan **83**
Biçer, Mehtap **151**

Boz, Dilek **127**
Bozan, Turgut **175**
Bozkurt, Duygu **109, 133, 134, 136**
Buruk, Kurtuluş **155**

C

Can, Barış **96**
Cebeci, Tuğba **129**

Ç

Çağatay, Mustafa **92, 111, 121, 123**
Çağlar, Bilge **151**
Çağlayan, Neşe **113**
Çakar, Aslı **172, 173**
Çalışkan, Emel **137, 141, 143**
Çavuş, İbrahim **101**
Çerikçioğlu, Nilgün **44, 81, 85**
Çevik, Şerife **115, 117, 125, 127**
Çilli, Feriha **109, 133, 134, 136**
Çopur, Şükran **162**
Çöplü, Nilay **71, 92**

D

Dansuk, Zeynep **92, 143**
Demir, Candan **87**
Dericci, Yeşer **162**
Direkel, Şahin **83**
Doğan, Güliz **162**
Doğan, Özlem **67**
Duman, Nurcan Hızlı **117**
Dumlu, Gülşah **117**

E

Elgörmüş, Neval **89**
Erdin, Begüm Nalça **85**
Erdem, Gül **121, 123, 141, 143**
Erdoğan, Özcan **87**
Ergönül, Önder **3**
Ertabaklar, Hatice **50**
Eser, Özgen **36**

Esmer, Erva **114**
Evren Ebru, **156**

F

Fidan, Ebru Eren **85, 105**

G

Gelmez, Gülşen Altınkanat **96, 169, 171**
Genç, Gonca Erköse **87**
Görmüş, Dilek Lale **115**
Gülpınar, Ezgi Aslan **153**
Gülpınar, Yasin **127**
Güncü, Mehmet Mücahit **177**
Gündoğan, Neslihan **129**
Gündoğdu, Aycan **20, 88, 153, 154**
Gündüz, Cumhuriyet **101**
Güner, Elif Tuğçe **111, 121, 123**
Gür, Deniz **22, 164, 172, 173**
Gürbüz, Oğuz Alp **92, 123, 141**

H

Hancı, Sevgi Yılmaz **162**
Hasdemir, M. Ufuk **94, 96, 169, 171, 177**
Hazirolan, Gülşen **173**
Hora, Mehmet **154**

İ

İlki, Arzu **73, 166**
İskefyeli, Yaşar Faik **155**

K

Kaan, Özge **115, 117, 125, 127**
Kahraman, Elmas Pınar **110**
Kalem, Fatma **131**
Kara, Emel Mataracı **138**
Kara, İskender **131**
Karabulut, Sinem **81, 85**
Karacagil, Kasım **127**
Karahan, Zeynep Ceren **75, 156**
Karahasan, Ayşegül **105, 107**
Karataş, Aysel **145, 148**
Karatekir, Şeyma Görçin **81**
Karatuna, Onur **18, 23**
Kart, Didem **91**
Kaygısız, Ayşe Nur Sarı **21**

Kılıç, Ayşegül **125**
Kılıç, Hüseyin **115, 117, 125, 127, 154**
Kılıç, Pınar Elbir **85**
Kılıç, Ümit **110**
Kılınçel, Özge **137**
Kırca, Gökçe **172**
Kısa, Özgül **87**
Kızıllan, Semra **115**
Kocagöz, Tanıl **23, 113**
Koç, Dinçer **125**
Koldaş, Seda Sevilay **107**
Korten, Volkan **94**
Köksal, İftihar **11**
Koroğlu, Mehmet **110**
Kurt, Özgür **101**
Kuşkucu, Mert Ahmet **145, 148**
Kuzucu, Esra Akkan **141, 143**
Kürekçi, Cemil **88**

L

Lale, Zübeyde **92**

M

Mansur, Nesteren **101**
Mete, Bilgöl **151**

N

Nalbantoğlu, Ufuk **88**
Nigiz, Şeyma **173**

O-Ö

Öcal, Duygu **92, 111, 121, 123, 141, 143**
Öncül, Ahsen **98**
Önder, İlke Toker **111, 121, 123, 141, 143**
Özbilgin, Ahmet **101**
Özcan, Orhan **101**
Özgülers, Kübra **177**
Özgümüş, Osman Birol **114**
Özkaya, Esra **155**
Öztürk, Kahraman **98**
Özyiğit, İbrahim İlker **113**

S

Sağıroğlu, Meral **91**
Saltoğlu, NeŒe **151**
Sancak, Banu **164, 172, 173**
Sarınoğlu, Rabia Can **94**
SatılmıŒ, Œerife **107, 175, 176**
Sayın, Elvan **176**
Semerci, Zeycan **166**
Sezerman, Uğur **101**
Sili, Uluhan **94**
Söyletir, Güner **94, 96, 105, 119, 166, 169, 171, 175, 176, 177**

Œ

Œafak, Birol **139**
Œahin, Kazım **114**
Œamlıođlu, Pınar **162**
Œanlı, Canan **125**
Œatana, Dilek **87**
Œengel, Buket Ertürk **70**
ŒimŒek, Hüsniye **14**

T

Tanık, Eylül Beren **111, 121, 123, 141, 143**
TaŒ, Sebahat **162**
Tekin, Aysun **94**
Tigen, Elif **176**
Toker, Mehmet **156**
Tombak, Özge **112, 139**
Topçu, AyŒe Willke **4**
Topkaya, Aynur Eren **112, 139**
Toprak, Nurver Ülger **39, 175, 176**
Toptan, Hande **110**
Tuna, AyŒe Pelin **156**
Tünger, Alper **109, 133, 134, 136**

U

Uğurlu, Mustafa Ümit **175**

Ü

Ünalın, Tuğçe **173**
Ünalđı, Özlem **131**
Ünver, Yasemin **83**

Y

YaŒar, Melike **109, 133, 134, 136**
Yayla, Buket **130**
Yıldız, Serap Süzük **54**
Yılmaz, Nisel **162**
Yiğit, Didem **111, 121, 123**

Z

Ziyade, Nihan **89**