

Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Uğur Kayış¹

ÖZ

Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç, günümüzde giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç, mikroorganizmalarda farklı şekilde olabilir. Bir mikroorganizma aynı antimikrobiyal ilaca birden fazla direnç mekanizması geliştirebilir. Doğal direnç, kazanılmış direnç, **çevre ve koşullara** bağlı direnç bunlardandır. Bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı gösterdiği direnç ise ilaç hedefindeki değişiklik, alternatif metabolik yolun kullanılması, ilacın enzimatik inaktivasyonu, hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması ve aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması olarak sıralanabilir. Antimikrobiyal ilaç gruplarına göre direnç mekanizmaları ise Betalaktamlara, Aminoglikozitlere, Kloramfenikollere, Makrolid-Linkozamid ve Streptogramin B (MLSB) antimikrobiyal ilaçlara, Glikopeptidlere, Tetrasiklinlere, Tigesiklinlere, Kinolonlara, Rifampisinlere, Sulfonamid ve Trimetoprimlere direnç olarak sıralanabilir. Son yıllarda yapılan direnç araştırmaları gün geçtikçe artmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı için kullanılan, bilinen bütün antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimleri her geçen gün bildirilmektedir. Bu yüzden son zamanlarda yeni antimikrobiyal ilaç geliştirilmesi sınırlandırılmış ve az sayıda antimikrobiyal ilacın infeksiyon tedavisi için kullanımına izin verilmiştir. Ayrıca antimikrobiyal ilaçların gereksiz, yanlış ve aşırı tüketimini azaltarak dirençli suşların dağılımının önlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Antimikrobiyal direnç, mikroorganizma*

¹ Öğr. Görevlisi, İstanbul Aydın Üniversitesi SHMYO, ugurkayis@aydin.edu.tr
Makale Geliş Tarihi / Received: 03.12.2018 - Makale Kabul Tarihi / Accepted:20.01.2019

Antimicrobial Resistance Mechanisms

ABSTRACT

Resistance to antimicrobial drugs is an increasing threat today. Growing resistance to an antimicrobial drug can be different in microorganisms. A microorganism can develop more than one resistance mechanism to the same antimicrobial drug. These are natural resistance, acquired resistance and the resistance that depends on the environment and circumstances. The resistance of the bacteria against antimicrobial drugs can be listed as alteration of the drug target, use of an alternative metabolic pathway, enzymatic inactivation, reduction of cell penetration and the drug is to be taken out with efflux pump. Resistance mechanisms according to antimicrobial drug groups: Resistance to Beta-lactams, aminoglycosides, Chloramphenicol, Macrolide-Linkosamid and Streptogramin B (MLSB) antimicrobial drugs, Glycopeptides, Tetracycline, Tigecycline, Quinolone, Rifampicin, Sulfonamide and Trimetoprim. In recent years, resistance studies have increased gradually. The development of resistance against all known antimicrobial drugs used for human and animal health are reported daily. Therefore, the development of new antimicrobial drugs has recently been restricted and the use of a small number of antimicrobial drugs has been permitted to treat infections. It is also intended to prevent the distribution of resistant strains reducing unnecessary and excessive consumption and misuse of antimicrobial drugs.

Keywords: *Antimicrobial resistance, microorganism*

Giriş

Antimikrobiyal ilaçların keşfi, ilk olarak Pasteur ve Joubert tarafından steril idrarda üreyebilen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini saptayarak başlamıştır. 1909'da infeksiyon tedavisi için Alman bakteriyolog Paul Ehrlich araştırmalar yapmış ve arsenik bazlı maddenin sifilizin erken döneminde etkili olduğunu bulmuş, bununla birlikte "seçici toksik etki" kavramını ortaya atmıştır. Seçici toksik etki, kemoterapötik maddelerin düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında mikroorganizmalara zarar veren maddeler anlamına gelmektedir. Alexander Fleming 1928 yılında, laboratuvarında kültür ortamında ürettiği küf mantarının çevresinde stafilokokların üremediklerini gözlemlemiştir.

Daha sonra bu mantarlardan elde ettiği süzüntülerin birçok bakteriye karşı etkili olduğunu keşfetmiş ve antimikrobiyal ilaçların keşfi Sir Alexander Fleming tarafından penisilin ile gerçekleşmiştir. Penisilini keşfiyle Alexander Fleming, 1945 yılında Nobel ödülünü almaya hak kazanmış ve bakterilerin bu maddelere belirli sürede maruz kaldığında direnç kazanabileceğini söylemiştir.[1]

Bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ilaç etkilerine karşı koyabilmesine direnç denir.[2] 1970'lerden itibaren gelişen mikroorganizmaların meydana getirdiği direnç sorunu günümüzde oldukça önemli hale gelmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan ve immün sistemi bozulmuş hasta sayısının artması, antimikrobiyal ilaçların düzensiz kullanımının artması ve hayvan yetiştiriciliğinde antimikrobiyal ilaçların kullanımı gibi çeşitli nedenlerle mikroorganizmalarda meydana gelen antimikrobiyal ilaçlara direnç gün geçtikçe artar. Özellikle hastanelerde sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar direnç gelişimine önemli katkı sağlar.[3,4]

Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç, mikroorganizmalarda farklı şekilde olabilir. Bir mikroorganizma aynı antimikrobiyal ilaca birden fazla direnç mekanizması geliştirebilir. Bu şekilde direnç geliştirmesi 'çapraz direnç' olarak adlandırılır. Mikroorganizmaların yapı ve etki mekanizması farklı birçok antimikrobiyal ilaca direnç geliştirmesine ise 'çoklu ilaç dirençliliği' denir.[2] 1970'lerden itibaren gelişen Gram negatif mikroorganizmaların meydana getirdiği direnç sorunu günümüzde oldukça önemli hale gelmiştir. Dirençli bakteri sorunu en çok hastanelerde meydana gelir; çünkü antimikrobiyal ilaç kullanımının en fazla olduğu yer hastanelerdir. Türkiye'de nozokomiyal infeksiyonlarda en sık direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalar; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, Koagülaz Negatif *Stafilokoklar*, *Enterobacter spp*, *Enterokoklar*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'dir.[3,4]

Pek çok klinik izolat, in vitro çalışmalarda gentamisin, ampisilin, nalidiksik asit ve kloramfenikol gibi fazla kullanılan antimikrobiyal ajanlara duyarlı bulunmuştur. *A. baumannii*'ye ait klinik izolatların direnci zaman içinde artmıştır. *A. baumannii*'nin doğal direnç gösterdiği antimikrobiyal ilaçlar; amoksisilin, ampisilin ve birinci kuşak sefalosporinlerdir. *A. baumannii*

yoğun bakım ünitelerindeki mortalitenin %19-25'ini oluşturur ve diğer türlerden daha dirençlidir.[5,6]

Antimikrobiyal ilaçlara direnç çeşitli şekilde olabilir:

A. Doğal Direnç: Bazı antimikrobiyal ilaçlar bakterinin genetik özelliği sebebiyle bakteriyi etkilemez; bu özellik bakterinin doğal direnci olarak tanımlanır.

B. Kazanılmış Direnç: Bakterideki genetik özelliklerin değişimi transpozon veya plazmid DNA'sında meydana gelen mutasyonlarla olur. Dirençli bakteri tarafından konjugasyon, transformasyon ya da transdüksiyon aktarılmasıyla meydana gelen dirençtir.

C. Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç: Oksijen basıncı değişiklikleri, dokudaki pH değişiklikleri ve antimikrobiyal ilacın enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi nedenlerle in vitro testlere yanıt veren antimikrobiyal ilaçlar in-vivo ortamda yanıt vermeyebilir.[3]

Bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı gösterdiği direnç mekanizmaları şu başlıklar altında toplanabilir:

- İlaç hedefindeki değişiklik,
- Alternatif metabolik yolun kullanılması,
- İlacın enzimatik inaktivasyonu,
- Hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması,
- Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması.

1. İlaç hedefindeki değişiklik: Hedef bölge değişiklikleri genellikle bakteri geninin kromozom üzerindeki mutasyonundan ve antimikrobiyal ilaç varlığında seçimden kaynaklanır. RNA polimerazda meydana gelen hedef nokta mutasyonu sonucu rifamisine, DNA giraz mutasyonlarında meydana gelen hedef nokta mutasyonu sonucu da kinolonlara direnç oluşur. Kinolon direncinden sorumlu mutasyonların birçoğu Gyrase enzimini kodlayan genlerde görülmektedir. Günümüzde en çok bilinen kromozomal mutasyonlar gyrA alt ünitesinde meydana gelen mutasyonlardır.[7,8]

2. Alternatif metabolik yolun kullanılması: Bazı bakterilerde hedef değişimlerinden farklı olarak ilaca duyarlı hedefe gereksinimi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirebilir. Örneğin Trimetoprim/sulfametoksazol kombinasyonu, bakterinin yaşamsal önemi olan kromozomun replikasyonunda rol oynayan enzimleri inhibe eder. Bakteriler folat sentez etme yerine ortamdan hazır folat olarak alternatif bir metabolik yol kullanır.[9]

3. İlacın enzimatik inaktivasyonu: Antimikrobiyal ilacı parçalayan ya da modifiye edici enzimler oluşturarak meydana gelir. Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler antimikrobiyal ilaçları parçalayan enzimler sentezler. Örneğin beta laktam antimikrobiyal ilaçları parçalayan beta laktamaz enzimi, aminoglikozitleri inaktive eden fosforilaz, asetilaz ve adenilaz enzimleri, kloramfenikolu inaktive eden asetil transferaz enzimi ve eritromisini inaktive eden esteraz enzimi direnç gelişiminde oldukça önemli enzimlerdir.[9,10]

4. Hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması: Antimikrobiyal ilaçların etkili olabilmesi için bakteri hücresine penetre olması gerekir. Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal ilaçların hücre içine girmesi, dış membrandaki porinler aracılığı ile olur. Mutasyonlar ile dış membran porinlerindeki değişim sonucu geçirgenlik azalır ve dirençli suşlar ortaya çıkar. Kinolonlar, sitoplazmadaki hedeflerine ulaşabilmek için Gram pozitif bakterilerde hücre duvarı ve sitoplazmik membranı, Gram negatif bakterilerde ise ek olarak dış membran engelini aşmak zorundadır.

5. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması: Bakterideki aktif pompa sistemi proteinleri, aslında besinlerin ve iyonların hücreye alınmasını, metabolik son ürünlerin ve zararlı maddelerin hücre dışına atılmasını, bakterilerin birbirleri ve çevreleriyle olan ilişkilerini düzenleyen proteinlerdir. Dışa atım pompa proteinleri, yapısal düzeyde sentezlendiklerinde bakterinin doğal direncine katkıda bulunan proteinlerdir. Yüksek düzeyde sentezleri ise birçok antimikrobiyal ilacın, dezenfektanların ve boyaların da içinde bulunduğu çok sayıda bileşiğe karşı tek adımda yüksek düzey çöklü ilaç direnci oluşumuna neden olmaktadır.[11,12]

Antimikrobiyal ilaç gruplarına göre direnç mekanizmaları ise şu başlıklar altında toplanabilir:

1.Betalaktamlara direnç:

β laktam antimikrobiyal ilaçlara direnç dört yolla gelişir:

β laktamaz enzimi nedeniyle ilacın inaktif olması

Plazmid veya kromozom kaynaklı gen aktarımı sonucu betalaktamaz enzimi üretilir. Penisilinler, sefalosporinler ve benzeri betalaktam antimikrobiyal ilaçları hidrolize ederek direnç gelişir. Genellikle OXA-51 ve ampC gen bölgeleri ile aktarılır. Moleküler yapılarına ve işlevsel özelliklerine göre A, B, C, D betalaktamaz şeklinde sınıflandırılmıştır.

Penisilin bağlayan proteinlerde [PBP] meydana gelen değişiklik:

Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) meydana gelen değişiklik sonucu antimikrobiyal ilaç hedefine bağlanamaz. Kromozomlarda meydana gelen mutasyon nedeniyle PBP'lerde oluşan değişiklik sonucu, β -laktam antimikrobiyal ilaçlar yeni oluşan PBP'lere bağlanamaz.[2,6,13]

Aktif pompa sistemi: Aktif pompa sistemlerinden bazıları yapısal olarak ifade edilirken, bazıları mutasyonla indüklenebilir. Aktif pompalama sistemleri düzenleyici genler tarafından kontrol altında tutulur. Düzenleyici genlerdeki mutasyonlar aktif dışa pompa sistemlerinin fazla çalışmasına ve antimikrobiyal ajanların dışarı atılmasına sebep olur. Gram negatif bakterilerde, betalaktam molekülleri 'Outher membrane protein' [OMP] adı verilen porin proteinlerinden hücre içine alınmaktadır.[2,8,9]

Otolitik enzimlerin eksikliği veya olmayışı [tolerans]: Penisilinler tarafından tetiklenen otolitik aktivitenin azalması veya ortadan kalkması sonucu oluşan dirençtir.[13]

2.Aminoglikozitlere direnç: Ribozomal, geçirgenlik azalması ve enzimatik direnç şeklinde olabilir. Ribozomal olarak özellikle streptomisin direncinde önemlidir. 30S ribozomal alt biriminde mutasyon sonucu meydana gelen değişiklikten kaynaklanır. Geçirgenlik azalması; Kromozomal mutasyon ile iç ve dış zarda meydana gelen değişiklikler sonucu ilaç hücre içine alınmaz. Bir diğer nedeni ise aminoglikozitler hücre içine enerji harcıyarak

taşınır ve bu taşınmanın nedeni aminoglikozitlerin pozitif yüklü bir bileşik olmasıdır. Eğer mutasyon sonucu hücre içinde yük değişimi olursa direnç gelişimi gerçekleşir. Enzimatik olarak gerçekleşen direnç ise kromozomal veya plazmid kaynaklı olabilir ve enzimlerin yapısını değiştirdiğinden direnç gelişir. Enzim yapısını değiştiren 3 grup enzim bulunur. Bunlar: Asetiltransferaz (AAC), Adeniltransferazlar (ANT) ve Fosfotransferazlar (APH).[2,13]

3. Kloramfenikollere direnç: Kloramfenikol direncinin ana kaynağı kromozom veya plazmidlerdir. Kromozom veya plazmid kontrolünde sentezlenen “kloramfenikol asetiltransferaz” (CAT) enzimini üretir. Bu enzim ilacın değişikliğe uğramasına neden olarak ribozomun bağlanma bölgesi olan 50S alt birimine bağlanamaz.[2,13]

4. Makrolid, linkozamid ve streptogramin B (MLS_B) antimikrobiyal ilaçlara direnç: MLS_B grubu antimikrobiyal ilaçlar kimyasal yapısı farklı olmasına rağmen hemen hemen aynı mekanizma ile etkisini gösterirler. Bu nedenle MLS_B antimikrobiyal ilaçlardan birinde direnç gelişimine sebep olan genler gruptaki diğer antimikrobiyal ilaçları da etkileyerek direnç gelişimine katkı sağlayabilir.[14] MLS_B grubu antimikrobiyal ilaçlar Gram negatif bakterilerin dış zarından geçemediği için bu bakteriler MLS_B grubu antimikrobiyal ilaçlara doğal dirençlidir. [2] MLS_B grubu antimikrobiyal ilaçlara direnç Bakteriyel 23S rRNA ribozomal alt birimine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek, erm genleri tarafından kodlanan metilaz enzimler sayesinde ve dışa atım pompa sistemi ile gerçekleşebilir. En sık rastlanan direnç enzim sentezi ile meydana gelen dirençtir.[15]

5. Glikopeptidlere direnç: Glikopeptidler, Gram-negatif bakterinin hücre duvarından geçemediği için doğal dirençli kabul edilir. Enterokoklarda vankomisin direnci D-ala-D-ala ligaz enziminin peptidoglikan molekülünün D-ala-D-ala yapısını değiştirip vankomisinin buraya tutunmasını engellemesi ile geliştiği bildirilmiştir. Enterokoklarda vankomisin dirençli 4 fenotip tanımlanmıştır. Bunlar: *VanA*, *VanB*, *VanC* ve *VanD*'dir. Bu gen bölgeleri vankomisine dirençte etkilidir.[2,13]

6. Tetrasiklinlere direnç: Doğada en sık karşılaşılan dirençtir. Hayvan yemlerine katılması ve sık kullanımı sonucu direnç gelişimi artmıştır. Genellikle ribozomal koruma sistemi veya dışa atım pompası ile direnç gelişimi birbirini tetikler. Gram negatif bakterilerde *tet A*'dan *tet E*'ye kadar farklı direnç mekanizmasında rol alan genler tanımlanmıştır.[2,6]

7. Tigesiklinlere direnç: Tigesiklin aerobik Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob patojenlere karşı etkinlik gösterir. 30S ribozomal alt birimlerine geri dönüşlü bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Tetrasiklinlerden farklı bağlanma noktaları olduğu için *Tet M* proteininden etkilenmez ve tetrasiklinlerden beş kat daha etkili olur. Direnç gelişimi ise dışa atım pompası ve ribozomal koruma mekanizmalarıyla olmaktadır.[2,16]

8. Kinolonlara direnç: Gram negatif bakterilere kinolonlar hücre içine dış membrandaki porinlerden ya da fosfolipitten difüzyon yoluyla girmektedir. Kinolonlara direncin mekanizması; kromozomal mutasyon yolu ile gerçekleşir. Kinolonlara karşı direncin iki temel mekanizma vardır. Bunlar hedef enzimde değişiklik olması ve hücre içine ilacın girişinin azaltılmasıdır. Kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir. Direnç gelişimi kromozom kaynaklıdır.[17]

9. Rifampisinlere direnç: DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini kodlayan *rpoB* gen bölgesinde değişikliklere neden olan kromozomal mutasyonlar sonucu direnç gelişimi görülür. Gram negatif bakterilerde dış zarı geçemediği için doğal direnç gösterir. Aynı zamanda mikobakterilerde de etki gösterir.[2,18]

10. Sulfonamid ve trimetoprimlere direnç: Kromozom veya plazmid kaynaklı olabilir. Kromozomal kaynaklı meydana gelen dirençte para-aminobenzoik asit [PABA]'yı yüksek düzeyde sentezleyip folat metabolizmasında sulfonamidlerin inhibasyonu söz konusudur. Plazmid kontrolünde olan direnç ise sulfonaidlere düşük afinite gösteren dihidropteroat [DHPS] enziminin sentezlenmesidir. Plazmid veya transpozon kontrolünde trimetoprim dirençli dihidrofolatreduktaz enziminin sentezlenmesi en sık rastlanan mekanizmadır.[2,13]

2017 yılında hastane infeksiyonları ile ilgili yapılan çalışmada Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin dermatoloji polikliniğine başvuran enflamatuvar akne vulgarisi olan hastalardan izole edilen 169 örnekten, 29 *P. acnes* ve 61 koagülaz negatif stafilokok [KNS] izolatu elde edilmiştir. Bu izolatların, nadifloksasin, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline karşı antimikrobiyal duyarlılıkları Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) agar dilüsyon metodu kullanılarak, minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) seviyesinde belirlenmiştir ve *P. acnes* izolatlarından hiçbirinde kullanılan tüm antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişimi gözlemlenmemiştir. KNS izolatlardaki direnç durumu ise tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve nadifloksasine karşı sırasıyla %28, %36, %23 ve %0 olarak saptanmıştır. [19]

2017 yılında yapılan İstanbul'da satışa sunulan piliç etlerinde termotolerant *Campylobacter spp.* antimikrobiyal ilaç direnci çalışmasında ise 176 piliç örneğinden API® Campy [BioMerieux, Marcy-1'Etoile, France] test kiti sistemiyle *Campylobacter spp.* izole edilmiş ve *Campylobacter* izolatlarının antimikrobiyal ilaç duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından tavsiye edilen disk difüzyon yöntemine göre yapılmıştır. Sonuç olarak *Campylobacter jejuni* suşlarının nalidiksik asite direnci %90,91, *Campylobacter lari* suşlarının nalidiksik asite direnci ise %100 olarak belirtilmiştir.[20]

2016'da yapılan çalışmada ise kan dolaşımı infeksiyonuna neden olan bakterilerde antimikrobiyal ilaç direnç oranları araştırılmıştır. Kan kültürlerinde üreyen toplam 95 mikroorganizmadan 61 (%64.2)'i Gram-negatif bakteriler [%46 enterik, %18 nonfermentatif], 20 (%21)'si *Candida spp.* ve 14 (%15)'ü Gram-pozitif bakteriler olarak saptanmış ve kan dolaşımı infeksiyonuna etkeni olan nonfermentatif bakterilerde kinolon ve seftazidim, enterik bakterilerde ise karbapenem direnci belirgin olarak yıllar içinde arttığı gözlemlenmiştir.[21]

2014 yılında yayınlanan makalede Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal ilaçlara direnci araştırıldığında ise amikasine %26,

gentamisine %25, seftazidime %30, sefepime %33, siprofloksasine %31, levofloksasine %32, imipeneme %33, meropeneme %29, piperasiline %51 ve piperasilin-tazobaktama %51 direnç bulunmuştur. [22]

Son yıllarda yapılan direnç araştırmaları gün geçtikçe artmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı için kullanılan, bilinen bütün antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimleri her geçen gün bildirilmektedir. Bu yüzden son zamanlarda yeni antimikrobiyal ilaç geliştirilmesi sınırlandırılmış ve az sayıda antimikrobiyal ilacın infeksiyon tedavisi için kullanımına izin verilmiştir. Ayrıca antimikrobiyal ilaçların gereksiz, yanlış ve aşırı tüketimini azaltarak dirençli suşların dağılımının önlenmesi amaçlanmıştır. [1,7,14] Direnç gelişimini azaltmak için gereksiz antimikrobiyal ilaç kullanımını önlemek, aşı yaptırmakla infeksiyonların sıklığını azaltmak, hayvan yemlerinde antimikrobiyal ilaç katılmasını önlemek ilk olarak alınması gereken önlemler arasındadır. [13]

KAYNAKLAR

[1] Topal, M., Senel, U.G., Topal, A.E.I., Obek, E. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 31(3): 121-127.

[2] Abbasođlu, U., Çevikbaş, A. *Farmasötik Mikrobiyoloji*. 1. baskı. Ankara: Efil Yayınevi, s.527-531, 2011.

[3] Keyik, Ş. *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA-23 ve OXA-58 Tipi Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması ve PFGE Yöntemiyle Klonal Yakınlığının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Konya Selçuk Üniversitesi, 2013.

[4] Erbay, A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hastaneden Edinilmiş *Acinetobacter baumannii* Bakteriyemilerinde Fatalite Hızı ve İlgili Risk Etmenleri, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, 2009.

[5] Karagöl, Ç. Hastane Kökenli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve İmipenem Dirençli İzolatların Genotiplemesi, Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2008.

[6] Çiftci, Hakkı İ., Aşık, G. *Acinetobacter baumannii*'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları, ANKEM Dergisi, 25(3): 196-207, 2011.

- [7] Lambert, A.P. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57: 1471-1485, 2005.
- [8] Pazarlı, O. Kinolon Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* Suşlarında Direnç Genlerinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Karaelmas Üniversitesi, 2010.
- [9] Işık, Y. *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinde Kinolon Direncinin Moleküler Olarak Saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2008.
- [19] Oğuz, K. H. Endodontide Sistemik İlaç Kullanımı, Bitirme Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi, 2013.
- [11] Coyne, S., Courvalin, P., Pe'richon, B. Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in *Acinetobacter spp.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(3): 947-953, 2011.
- [12] Gülbudak, H., Aslan, G., Tezcan, S., Ersöz, G., Ülger, M., Otağ, F. ve ark. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan *Acinetobacter baumannii* İzolatları Arasındaki Klonal İlişkinin Rep-PCR ile Araştırılması, *Mikrobiyol Bul*, 48(2): 316-24, 2014.
- [13] Öztürk, R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, 31(11): 83-100, 2002.
- [14] Dinc, M.B., Karabiber, N., Arca, A.E. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) İzolatlarında Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnci ve Fusidik Asit Duyarlılığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(3): 89-94, 2009.
- [15] Durmaz, S., Kırız, A., Ozer, T.T., Percin, D. Macrolide-Lincosamide Streptogramin B Resistance Phenotypes in *Staphylococcus Aureus*. *Eur J Gen Med*, 11(4): 217-220, 2014.
- [16] Çalık, N., Akova, M. Tigesiklin, *ANKEM Dergisi*, 21(2): 29-33, 2007.

- [17] Park, S., Min Lee, K., Sun Yoo, Y., SikYoo, J., Yoo, J., Su Kim, H. Alterations of gyrA, gyrB, and parC and Activity of Efflux Pump in Fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Public Health Res Perspect*, 2(3): 164-170, 2011.
- [18] Yüce, A. Antimikrobik ilaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. *Klimik Dergisi*, 2(11): 41-46, 2001.
- [19] Doğan, B., Bektore, B., Karabacak, E., Ozyurt, M. İstanbul’da Akne Lezyonlarından İzole Edilen Gram-Pozitif Bakterilerin Antibiyotiklere Direnç Durumu, *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*, 51: 32-36, 2017.
- [20] Buyukunal, S.K. İstanbul’da Satışa Sunulan Piliç Etlerinde Termotolerant *Campylobacter spp.* Prevalansı ve Antibiyotik Dirençliliği, *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.*, 43 (2): 98-109, 2017.
- [21] Aydın, M., Kasıkcıoğlu, C., Kosucu, S.N., Timurkaynak, F., Arslan, H. Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Etkenleri ve Antibiyotik Direnç Oranları, *Klimik Dergisi*, 29(2): 83-86, 2016.
- [22] Gultepe, B., Iraz, M., Ceylan, A., Doymaz, M.Z. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Direnci, *ANKEM Dergisi*, 28(1): 32-36, 2014.