LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSİELLA TÜRLERİNE AİT KÖKENLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Semra ŞAHİN

EYLÜL, 2023

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSİELLA TÜRLERİNE AİT KÖKENLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLUBETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Semra ŞAHİN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Safiye GÖÇER

EYLÜL, 2023

ONAY

Tez Başlığı: **Bir üniversite hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotik direnç profillerini ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesinin araştırılması**
Tezi Hazırlayan**: Semra ŞAHİN**

Tez Savunma Tarihi: 14/09/2023

İmza

Üye (Jüri Başkanı): Prof. Dr. Şinasi Taner Yıldıran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur.

İmza

Üye: Prof. Dr. Şükrü Volkan Özgüven

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur.

İmza

Üye (Danışman): Dr. Öğr. Üyesi Safiye Göçer

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Bu tez, tarafımdan incelenmiş ve yüksek lisans tezi olarak uygun bulunmuştur.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYAN SAYFASI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Lokman Hekim Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm.

Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

( ) Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir. (Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

( ) Tezimin ……. tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını istemiyorum (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

( ) Tezimin …… tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

( ) Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

…./…./….

Semra ŞAHİN

ETİK BEYAN

LOKMAN HEKİM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu belge ile tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik davranış ilkelerine uygun olarak toplanıp sunulduğunu beyan ederim. Bu kural ve ilkelerin gereği olarak, tez çalışmamda bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları bilimsel etik kurallar gözeterek ifade ettiğimi ve kaynağını gösterdiğimi ayrıca beyan ederim (…./…./….).

Semra ŞAHİN

ÖZET

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSİELLA* TÜRLERİNE AİT KÖKENLERDE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Semra ŞAHİN
Yüksek Lisans Tezi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Safiye Göçer
Ankara, Eylül, 2023

Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) beta-laktam grubu antibiyotiklere direncin en önemli sebebidir. GSBL enzimi üreten bakteriler hastane enfeksiyonu etkeni olarak salgınlar yapabilir, yetersiz tedavi, uzun yatış süreleri veya artmış hasta ölümlerine neden olabilir. Çalışmamız Lokman Hekim Üniversitesi hastanesinde Eylül 2022-Ocak 2023 arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotik direncinin araştırılmasını, GSBL sıklığının tespit edilmesini, GSBL oranlarının servislere ve örnek türlerine göre dağılımını, yaş ve cinsiyetle ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlandı. Çalışmamıza toplam 315 suş dahil edildi. Bunların 213'ü *E.coli*, 102'si *Klebsiella spp*. olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılık testinde ampisilin, amoksislin-klavulanikasit, piperasilin/tazobaktam, sefuroksim, sefiksim, sefotaksim, gentamisin, amikasin, siproflokasin, trimetoprim-sülfometaksasol, imipenem, meropenem duyarlılıkları araştırıldı. GSBL varlığı çift disk sinerji yöntemi ile tespit edildi. Sonuçlar EUCAST tarafından önerilen zon çaplarına göre değerlendirildi. GSBL pozitiflik oranı *E.coli* için %35 iken, *Klebsiella* türleri için %53 olarak bulundu. Çocuk hastalarda GSBL pozitiflik oranı %22 olarak bulunurken bu oran erişkinlerde %42 idi. GSBL pozitifliği açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark bulundu, erkek hastalarda pozitiflik oranı daha yüksekti. Klinik örneklerden de trakeal aspirat ve yara örneklerinde GSBL pozitifliği daha yüksek tespit edildi. Disk difüzyon testi sonuçlarında en yüksek direnç beta-laktam grubu antibiyotiklere bulunurken en düşük direnç karbapenem grubu ilaçlara bulundu. GSBL pozitifliği bakterilerde hala önemli bir direnç sorunu olmaktadır. Bu çalışma GSBL üreten suşların çift disk sinerji ile tespit edilebilmesinin önemini vurgulanmak istenmiştir. Artmış GSBL pozitiflik oranları için en önemli risk faktörlerinden birisi yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımıdır. Sürveyans çalışmaları ve gerekli hastalarda izolasyon önlemleri ihmal edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz, Çift Disk Sinerji Testi, E.coli, *Klebsiella* spp.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES AND EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE ACTIVITY OF ESCHERICHIA COLI AND *KLEBSİELLA* SPP. STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SAMPLES IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Semra ŞAHİN
Postgraduate/Master Thesis
Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Microbiology
Thesis Supervisor Assist. Prof. Safiye GÖÇER
Ankara, September, 2023

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in gram-negative bacteria are the most significant reason of resistance to beta-lactam group antibiotics. Bacteria producing ESBL enzymes can cause outbreaks as agents of hospital infections, leading to inadequate treatment, extended hospital stays, or increased patient mortality. Our study aimed to investigate antibiotic resistance, determine the prevalence of ESBLs, assess the distribution of ESBL rates by hospital departments and sample types, and examine whether there was any relationship with age and gender in isolates of *Escherichia coli and Klebsiella* species obtained from various clinical samples between September 2022 and January 2023 at Lokman Hekim University Hospital. A total of 315 strains were included in our study, with 213 identified as *E. coli* and 102 as *Klebsiella spp*. Antibiotic susceptibility testing was performed for ampicillin, amoxicillin-clavulanate, piperacillin/tazobactam, cefuroxime, cefixime, cefotaxime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, imipenem, and meropenem. The presence of ESBLs was determined by the double-disk synergy method. The results were evaluated based on the zone diameters recommended by EUCAST.The ESBL positivity rate was found to be 35% for E. coli and 53% for Klebsiella species. In pediatric patients, the ESBL positivity rate was 22%, while it was 42% in adults. There was a significant difference in ESBL positivity between female and male patients, with a higher rate in male patients. ESBL positivity was also higher in clinical samples obtained from tracheal aspirates and wound samples. Among the disk diffusion test results, the highest resistance was observed against beta-lactam group antibiotics, while the lowest resistance was seen against carbapenem group drugs.ESBL positivity remains a significant resistance problem in bacteria. This study aims to emphasize the importance of detecting ESBL-producing strains using the double-disk synergy method. One of the most critical risk factors for increased ESBL positivity is incorrect and unnecessary antibiotic use. Surveillance studies and isolation precautions in necessary patients should not be neglected.

Keywords: Extended Spectrum Beta-Lactamase, Double Disc Synergy Test, *E.coli*, *Klebsiella* spp.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini esirgemeyen danışmanım Sayın Dr.Öğr.Üyesi Safiye Göçer'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Şükrü Volkan Özgüven'e ve Sayın Doç.Dr. Can Türk'e eğitim ve öğretimime katkılarından dolayı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca bulunduğum Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen biricik annem Selma Yalçın ve sevgili babam Bayram Yalçın'a, kıymetli eşim Osman Şahin'e, kız kardeşim Fatma Çetinkaya ve eşi Oğuz Çetinkaya'ya, arkadaşım Ayşe Nacar'a ve kendini motive edip yola devam eden sevgili kendime teşekkürü borç bilirim.

Semra Şahin

İÇİNDEKİLER

ONAY…….....i

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYAN SAYFASI… iv

ETİK BEYAN…….…… v

ÖZET……..... vi

ABSTRACT……..... vii

TEŞEKKÜR……..... viii

1.GİRİŞ……..... 1

2.GENEL BİLGİLER……. 2

2.1 Enterobacteriaceae……...2

2.1.1 Escherichia coli…… 4

2.1.2 *Klebsiella* Türleri……..6

2.2 Beta-Laktam Antibiyotikler…….7

2.2.1 Penisilinler…….....8

2.2.2 Sefalosporinler……..9

2.2.3 Monobaktamlar…….. 10

2.2.4 Karbapenemler……... 10

2.3 Beta-Laktamazlar……...11

2.4 Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) ……. 15

2.4.1 Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Tipleri……..16

2.4.2 GSBL Tanı Yöntemleri…….. 17

3.GEREÇ VEYÖNTEM…….. 22

3.1 *E. coli ve Klebsiella* Kökenlerinin Tanımlanmasında *K*ullanılan Testler ve Kullanılan Besiyerleri……...24

3.1.1 Gram Boyama…….24

3.2 Besiyerleri…….....24

3.2.1 Eosin Methylene Blue Agar (EMB) ……..24
3.2.2 Koyun Kanlı Agar…….. 24
3.2.3 Mueller-Hinton Agar……..25
3.2.4 Disk Difüzyon Testinde Kullanılan Antibiyotik Diskleri…….. 25
3.2.5 Kullanılan Diğer Gereçler…….. 25
3.3 Bakterilerin Üretilmesi-Tanımlaması…… 26
3.3.1 İzole Edilen Suşların Saklanması……... 26
3.4 Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması……... 26
3.4.1 Disk Difüzyon Testi……... 26
3.5 GSBL Aktivitesinin Araştırılması…… 27
3.5.1 Çift Disk Sinerji Testi…….27
4.BULGULAR……..... 30
5.TARTIŞMA……..... 42
6.SONUÇ……..... 44
7.KAYNAKÇA……..... 45
8.EKLER……..... 50
8.1 Ek-1 Etik kurul…….....50
8.2 Ek-3 Turnitin raporu…….. 51
8.3 Ek-4 Özgeçmiş…….....58

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Enterik bakterilerin MacConkey agar ile Koyun kanlı agarda koloni görüntüleri..... 4

Tablo 2.2 *E.coli*'nin *Enterobakteriaceae* üyeleri ile ortak virülans faktöleri..... 5

Tablo 2.3 Çeşitli besiyerlerinde *E.coli* görünümleri 6

Tablo 2.4 *Klebsiella* türlerinin yaşam alanları. 7

Tablo 2.5 Beta-laktam antimikrobiyal ajanların grupları ve örnekleri (Samaha-Kfoury ve Araj 2003)..... 8

Tablo 2.6 Sefalosporinlerin sınıflandırılması..... 10

Tablo 2.7 Karbapenemlerin antibakteriyel etki spektrumlarına göre sınıflandırması 11

Tablo 2.8 Beta-laktamazların fonksiyonel sınıflandırmasının gelişimi 12

Tablo 2.9 Beta-laktamazların sınıflandırılması..... 13

Tablo 2.10 Beta-laktamaz inhibitörlerinin beta-laktamaz tipleri üzerine etkisi. 15

Tablo 2.11 Plazmid aracılı genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (Naas, Poirel, Nordmann, 2008)..... 17

Tablo 2.12 *Enterobacteriaceae* için GSBL tarama yöntemleri (EUCAST, 2017). 18

Tablo 3.1 EUCAST klinik sınır değerleri 23

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun ve bakteri suşlarının özellikleri 31

Tablo 4.2 Bakteri gruplarına göre örnek türü, geliş yeri ve GSBL durumu..... 32

Tablo 4.3 GSBL pozitifliğinin çocuk ve erişkin durumuna göre dağılımı..... 32

Tablo 4.4 GSBL sonuçlarının cinsiyet ve klinik örneklere göre dağılımı..... 33

Tablo 4.5 GSBL sonuçlarının yaşa göre analizi..... 33

Tablo 4.6 GSBL sonuçlarının bölümlere göre dağılımı..... 34

Tablo 4.7 *E.coli* kökenlerinde antibiyotik direnç yüzdeleri 35

Tablo 4.8 *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotik direnç yüzdeleri..... 36

Tablo 4.9 *E.coli* kökenlerinde GSBL durumuna göre antibiyotiklere direnç profilleri 37

Tablo 4.10. *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde GSBL durumuna göre antibiyotiklere direnç profilleri..... 38

Tablo 4.11. Erişkin ve çocuklarda *E.coli* kökenlerinin antibiyotiklere direnç oranları 39
Tablo 4.12. Erişkin ve çocuklarda *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotiklere direnç oranları 40
Tablo 4.13. GSBL pozitif *E.coli* kökenlerinin karbapenem direnç yüzdeleri 40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 *Enterobacterales* takımının sınıflandırılması 4
Şekil 3.1 Disk Difüzyon Testi 1..... 27
Şekil 3.2 Disk Difüzyon testi 2..... 27
Şekil 3.3 Çift disk sinerji testi (GSBL pozitif suş) 28
Şekil 4.1 GSBL sonuçlarını yaşa göre dağılımı..... 34

KISALTMALAR LİSTESİ

µm:	Mikrometre
mm:	Milimetre
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EAEC:	Enteroagregatif *E.coli*
EPEC:	Enteropatojenik *E.coli*
ETEC:	Enterotoksijenik *E.coli*
EMB:	Eozin Metilen Blue agar
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ESBL:	Extended spectrum betalactamases
GSBL:	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
KKA:	Koyun kanlı agar
MHA:	Mueller Hinton agar
SHV:	Sulphhydryl variable
OXA:	Oxacillin
TEM-1:	Temoniera-1

1. GİRİŞ

Gram negatif bakteriler içinde bulunan *Enterobacteriaceae* ailesi oldukça geniş ve önemli bir gruptur. *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan bakterilerden Salmonella ve Shigella bağırsak patojeni olurken, Esherichia, Klebsiella, Enterobacter ise insan gastrointestinal sisteminde bulunmaktadır (Erdem, 1999).

Gram (-) negatif bakterilerde beta-laktam türü antibiyotik grubularına karşı mekanizması başlıca beta-laktamaz üretimi şeklindedir. Üç yüz elliden fazla beta laktamaz türü tespit edilmiştir (Akova, 2004). 1980'li yıllarda kullanıma giren ve yaygın kullanımı sonucunda bakterilerde yeni direnç mekanizmasına sebep olan grup geniş spektrumlu sefalosporinlerdir. Direnç geliştiren antibiyotikler içinde sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonam ilk sıralarda yer almaktadır. Bu antibiyotikleri hidrolize eden beta-laktamazlara etki spektrumlarının genişliği sebebiyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) denilmiştir (Zer, Karaoğlan, Kılıç, Karagöz, Namıduru, 2008).

Ülkemizde GSBL (+) *Klebsiella pneumoniae,* Esherichia *coli, Acinetobacter baumannii ve Pseudomonas aeruginosa* türleri ile çeşitli enfeksiyonlar görülmektedir (Akova, 2004).

Çalışmamız birçok klinik örnek türünden izole edilen toplam 315 *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotik direncinin araştırılmasını, GSBL sıklığının tespit edilmesini, GSBL oranlarının servislere ve örnek türlerine göre dağılımını, yaş ve cinsiyetle ilişkili olup olmadığının incelenmesini amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Enterobacteriaceae

Enterobacterales takımında yer alan 7 aileden biri olan *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde bulunan bakteriler gram negatif, sporsuz, düz çomak şeklinde yaklaşık 0.3-0.5 µm en, 1-6 µm boyunda bakteridir (Bilgehan, 2009).

Enterobacteriaceae ailesi gram negatif bakteriler içerisinde yer alan en büyük ve heterojen bir gruptur. *Enterobacteriaceae* ailesi içinde bulunan tüm üyeler hücre duvarında endotoksin içerirler (Levinson, 2008). *Enterobacteriaceae* ailesini hareketli üyelerinde flagella bulunur. Flagellanin yanı sıra hücre duvarından dışarı uzanan protein yapıda fimbrialar bulunur. Fimbrialar virülans faktörü olarak rol oynamaktadır (Çakar, 2009).

Enterobacteriaceae üyeleri fakültatif anaerobik bakterilerdir. Optimal üreme sıcaklığı 35-37 °C dir. Üreyen koloniler 24 saat içerisinde gözlemlenir hale gelmektedir. Enterobakterilerin türlerinin ayrılmasında uzun yıllardır IMViC testi kullanılmaktadır. IMViC testinde I indol reaksiyonunu, M metil kırmızısı reaksiyonunu, Voges-proskauer reaksiyonunu, C ise sitrat reaksiyonu göstermektedir. *Enterobacterales* takımına ait olan bakteriler için aşağıda belirtilen özellikler genellikle ortaktır (Erdem, 1999):

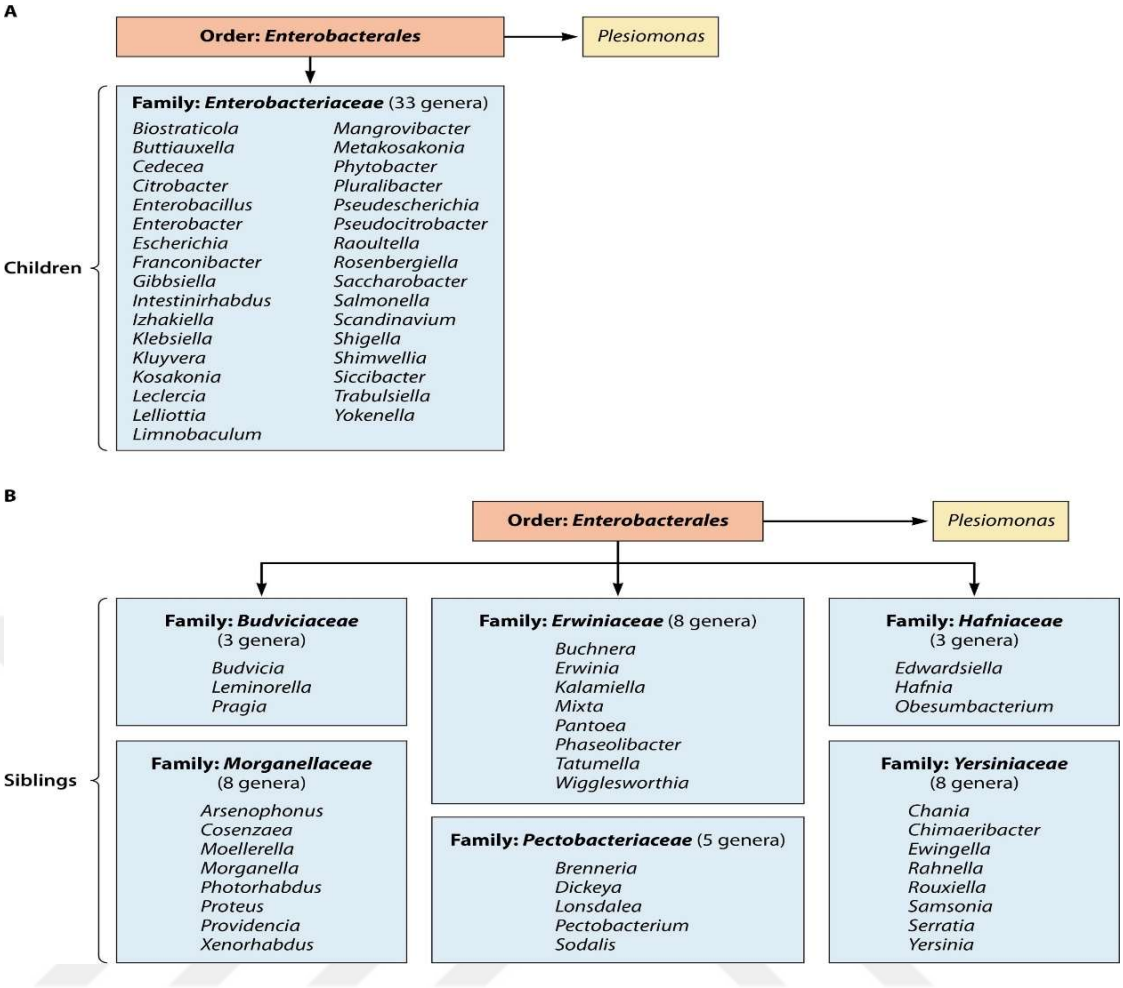
- Spor oluşturmazlar.
- Hareketli suşları flagella ile çevrilidir
- Pepton veya et özlü besiyerlerinde, bir başka madde ilavesi olmadan ürerler.
- MacConkey besiyerinde hızlı ürerler.
- Aerobik ve anaerobik ortamların her ikisinde de ürerler.
- Glukozdan fermantasyonla asit oluştururlar.
- Katalaz pozitiftir.
- Oksidaz negatiftir.
- Nitratı, nitirite çevirirler.

Enterobacteriaceae üyeleri için antijen büyük öneme sahiptir. Bu antijenler hem laboratuvar da hem de epidemiyolojik araştırmalar için tiplendirme amacı ile kullanılır. Yüzey antijenleri 3 tanedir.

- Serogrup sınıflandırmasında da kullanılan Somatik antijen veya O antijeni olarak da bilinen lipopolisakkaritin dış bölümüdür.
- *Enterobacteriaceae* hareketli üyelerinde bulunan H antijeni, kamçı proteinidir. *E.coli* ve *Salmonella* da H antijeni bulunurken, *Klebsiella* ve *Shigella* da bu antijen bulunmamaktadır.
- Kendine özgü kapsül özelliği bulananlarda belirgindir. Kapsüller veya K polisakkarit antijeni *Klebsiella* gibi yoğun kapsülü bulunan organizmalarda özellikle belirgindir (Murray, Rosenthal, Pfaller, 2016; Levinson, 2008).

Enterobacterales takımı üyelerinin yeniden sınıflandırılması Adeolu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. *Enterobacteriaceae* üyeleri biyolojik fizyolojik ve antijenik fenotipik özellikleri kullanılarak sınıflandırılıp adlandırılmaktaydı ancak günümüzde DNA benzerlik verileri de fenotipik özelliklerini kuvvetlendirmek için kullanılmaktadır. **Şekil 2.1** de

Enterobacterales takımının yeni sınıflandırılması bulunmaktadır (Janda, Abbott, 2021)



Şekil 2.1 *Enterobacterales* takımının sınıflandırılması

Tablo 2.1 Enterik bakterilerin koyun kanlı agar ve MacConkey agarda koloni görüntüleri

	Tipik görünüm ve büyüklük	
Cins veya Tür	**MacConkey agar**	**Koyun kanlı agar**
Salmonella, Shigella	Renksiz,düzgün 2-3mm	Düzgün, 2-3mm
Yersinia enterocolitica	Renksiz, <1 mm	Düzgün, <1 mm
Esherichia coli	Pembe-kırmızı, 2-3mm	Düzgün, 2-3mm
Klebsiella pneumoniae	Pembe, mukoid, 3-4 mm	Mukoid, 3-4 mm
Enterobacter	Pembe, *Klebsiella* kadar mukoid değil	Düzgün, 3-4 mm
Proteus vulgaris *Proteus mirabilis*	Renksiz, yassı, 2-3 mm	Dalga dalga yayılıp petriyi kaplar
Providencia *Morganella*	Renksiz yassı, 2-3 mm	Yassı, 2-3mm

2.1.1 Escherichia coli

Alman mikrobiyolog Dr. Theodor Escherich 1884 yılında bir bebek dışkısından bakteri izole etmiştir. O dönemlerde *Bacterium coli commune* olarak

isimlendirmiş, 1919 yılında bakteriye *Escherichia coli* adı önerilmiştir (Shulman, Friedmann, Sims, 2007).

Enterobacteriaceae ailesinin Escherichia cinsine bağlı olan *E.coli* en önemli fırsatçı patojendir. Yaklaşık 1-1,5 μm eninde, 2-6 μm boyunda, düzgün kenarlı konveks, peritriş flagellası ile hareketli sporsuz gram negatif bakteridir (Temelli, 2002).

Normal bağırsak flora üyesi olan *Esherichia coli* genellikle doğumdan birkaç saat veya birkaç gün sonra sıcakkanlı hayvanların sindirim sistemine yerleşir. Bununla birlikte *E.coli* tüm sistem ve dokularda çeşitli bakteriyel enfeksiyon etkeni olarak tespit edilebilir (Erdem, 1999).

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin sahip olduğu virülans faktörleri bulunmaktadır **Tablo 2.2** de gösterilmiştir, ancak *E.coli* de bu ailenin sahip olduğu virülans faktörlerini taşımakla birlikte kendine özgü virülans faktörleri de bulunmaktadır (Çakar, 2009).

Tablo 2.2 *E.coli*'nin *Enterobakteriaceae* üyeleri ile ortak virülans faktöleri

Virülans faktörü	**Etkisi**
Lipopolisakkarit	Endotoksin aktivitesi
Kapsül	Fagositozdan kaçış
Bakteriyosin	Diğer bakteri inhibisyonu
Adezinler	Hedef hücreye bağlanma
Antijeniik faz değişimi	Antikora bağlı öldürme etkisinden kaçış
Tip III sekresyon sistemi	Virulans faktörlerinden hedef hücreye enjeksiyonu
Demir alımı	Düşük demir yoğunluğunda üreyebilme

MacConkey ve Eosin Metilen Blue (EMB) besiyerlerinde kolay ürerler. *E.coli* nin üremesi için en uygun sıcaklık 37^0 dir ancak 20^0 ile 44^0 arasında ve pH: 5-8 arasında da üreyebilmektedir (Çakar, 2009, Erdem, 1999).

E.coli kökenlerinin koyun kanlı besiyerinde, MacConkey agar ve Eosin metilen blue agarda yaptığı koloniler **Tablo 2.3** de gösterilmiştir (Gür, 2010; Erdem, 1999).

Tablo 2.3 Çeşitli besiyerlerinde *E.coli* görünümleri

Besiyeri	**Koloni şekli**
Koyun Kanlı besiyeri	Hafif nemli görünümlü gri koloni
MacConkey agar	Kuru kırmızımsı koloniler
Eosin Metılen Blue agar	Metalik parlak koloniler

E.coli glikoz laktoz ve ksilozu fermente edebilmektedir. IMViC testi + + - - şeklindedir (Erdem, 1999).

E.coli gastrointestinal kanalda bol miktarda bulunmaktadır, bazı suşları ishale neden olabilmektedir. Bu suşlar genellikle gelişmekte olan ülkelerde, bağırsak enfeksiyonları şeklinde ve sıklıkla çocuk kreşlerinde görülmektedir. Bunlardan bazıları enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), enteropatojenik *E.coli* (EPEC), enteroagregatif *E.coli* (EAEC)'dir (Gür, 2010).

2.1.2 *Klebsiella* Türleri

Enterobacteriaceae ailesinde Klebsielleae grubu içerisinde sınıflandırılan cinslerden birisidir. Alman mikrobiyolog Edwin Kleb tarafından 19. yüzyılda *Klebsiella* cins adı verilmiştir (Erdem, 1999). *Enterobacteralaes* takımın *Klebsiella* ailesi içerisinde 4 üye bulunmaktadır.

- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *Hafnia*
- *Serriata*

Klebsiella türleri hareketsizdir. *Klebsiella* kolonilerinin büyük ve mukoid olması polisakkarit kapsülüne bağlıdır ancak inkübasyon süresi uzarsa birleşme eğilimindedir. *Klebsiella* üyeleri H_2S yapmaz ve fenil alanini deamine etmezler. IMViC testinde - - + + dır (Gür, 2010; Erdem,1999; Bilgehan, 2009).

Klebsiella üyesi bakterilerin büyüklüğü 0,3-1,5/0,6-6,0 μm, grimsi küt koloniler oluştururlar. EMB besiyerinde morumsu ve MacConkey besiyerinde pembe mukoid üreme gösterirler. *Klebsiella* türleri fakültatif anaeropturlar ancak tam aerobik koşullarda yavaş üreme gözlenmektedir. İdeal üreme sıcaklığı 37^0C'dir. Üreme sıcaklığı farklı türler için 4°C ile 43°C arasında değişir. *Klebsiella* bakterinde K ve O antijenleri bulunmaktadır. Daha düşük sıcaklıklarda kapsül oluşturabilmektedirler (Köşker, 2012; Unat 1982; Bilgehan, 2009).

Klebsiella fenotipik ve genotipik ve fenotipik çalışmalar *Klebsiella pneumoniae'*nin aslında farklı yaşam alanlarına sahip en az dört farklı türden oluştuğunu tabloda göstermiştir. *Klebsiella* türleri doğada her yerde bulunmaktadır. Fırsatçı patojendir ve hastane kaynaklı enfeksiyonların sebebi olmaktadır (Bagley,1985; Podschun, Ullmann, 1998).

Tablo 2.4 *Klebsiella* türlerinin yaşam alanları.

Klebsiella türü	**Yaşam alanı**
Klebsiella pneumoniae	İnsanlar Kanalizasyon Kirli sular Hayvanlar Topraklar
Klebsiella oxytoca	Habitat
Klebsiella terrigena	Kirlenmemiş yüzey suları Kirlenmemiş topraklar İçme suyu
Klebsiella planticola	Kanalizasyon Kirli yüzey suları Topraklar
Klebsiella ozaenae	Nadiren tespit edilebilir

2.2 Beta-Laktam Antibiyotikler

Yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan beta-laktam antibiyotikler, hücre duvar sentezini bozarak antibakteriyel etkisini göstermektedir (Gülay, 2003).

Beta-laktam antibiyotikler bakterinin peptidoglikan tabakasındaki D-alanil D-alanin çapraz bağlarını parçalayan penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) olarak adlandırılan hücre duvar yapısının parçalanmasına sebep olan enzimdir (Rawat, Nair 2010).

Beta-laktam antibiyotikler penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. *Esherichia coli* ve *Klebsiella* türlerinin yapısında bulunan beta-laktamaz enzimindeki değişiklikler bu bakterilerin beta-laktamaz etkisini genişletmektedir. Bu değişiklikler sonucunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ortaya çıkar ve üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonama karşı direnç de görülür. Bu enzimleri kodlayan genler plazmid ve

transpozonlar üzerinde bulunduğunda hastane enfeksiyonlarının yayılmasını kolaylaştıran bir faktör olmaktadır (Albayrak, Kaya, 2009; Rawat, Nair, 2010).

Beta-laktam inhibitörleri yapısal olarak beta-laktam antibiyotiklere benzemektedir. Klinikte kullanılan türleri; klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır (Sili, Mert,2010).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilirler. Beta-laktam antibiyotikler etki mekanizmasının geniş olmasından dolayı dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve toplam antimikrobiyal kullanımının %60'ı bu gruba aittir (Livermore, Woodford, 2006).

Tablo 2.5 Beta-laktam antimikrobiyal ajanların grupları ve örnekleri (Samaha-Kfoury, Araj 2003)

Beta-laktam grupları	**Antimikrobiyal ajan örnekleri**	
Penisilinler		Penisin G, penisilin
	Penisilinaz dirençli penisilinler	Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin
	Aminopenisilinler	Ampisilin, amoksisilin
	Karboksipenisilinler	Karbenisilin,tikarsilin
	Üreidopenisilinler	Mezlosilin, piperasilin
Sefalosporinler	Birinci Kuşak	Sefazolin, sefalotin, sefaleksin
	İkinci Kuşak	Sefuroksim, sefaklor, sefamandol, Sefamisinler
	Üçüncü Kuşak	Sefotaksim, seftriakson, sefpodoksim, Seftizoksim, sefoperazon, seftazidim
	Dördüncü Kuşak	Sefepim, seftazidim
Karbapenemler		İmipenem, meropenem, ertapenem
Monobaktamlar		Aztreonam

2.2.1 Penisilinler

Dörtlü beta-laktam halkasına bağlı tiazolidin halkası 6-aminopenisillonik asit (6-APA) yapısını oluşturur. Penisilinler 6-APA yapısına sahip moleküllerdir. Beta-laktam halkasının amino grubuna asidik yan zincirlerin eklenmesi sonucunda farklı

penisilinler oluşmaktadır. 6-APA'nın beta-laktam halkasının bozulmamış olması antibakteriyel etki için önemlidir (Erturan, Güven, 1989). Penisilinler 4 gruba ayırılır:

a) Doğal penisilinler içerinde en önemli penisilin olan Penisilin G ve penisilin V ninde bulunduğu gruptur. Bu grupta yer alan penicilium türünden oluşmaktadır.
b) Geniş spektrumlu penisilinler Aminopenisilinler, Karbopenisilinler ve Üreidopenisilinleri içerisinde bulundurur.
c) Yarı sentetik grup olan penisiliaza dirençli penisilinler
d) Penisilin ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarını bulundurulduğu grup

Antibiyotikler içerisinde en çok kullanılan grup Penisilinlerdir (Erdem, 1999).

2.2.2 Sefalosporinler

Sefalosporinler *Cephalosporium acremonium*'dan izole edilmişlerdir. Sefalosporinler penisilindeki tiazolidin halkası yerine dihidrotiazin halkası bulunmaktadır ve 7-aminosefalosporanik asit nükleusu içermektedir (Çolak, 1999).

Sefalosporinler gram negatif bakterilere etkinlikleri kuşakları ilerledikçe artmaktadır (Gülay, Karatuna, 2017). Sefalosporinlerin sınıflandırılması **Tablo 2.6** de gösterilmiştir (Yıldız, Varkal, Ünüvar, 2014).

Sefalosporinlere yapı olarak oldukça benzeyen sefamisinler sadece safalosporinlerde bulunan dihidrotiazin halkasındaki sülfür yerine oksijen içermektedir (Murray, Rosenthal, Pfaller, 2016).

Tablo 2.6 Sefalosporinlerin sınıflandırılması

Birinci kuşak sefalosporinler	Sefaleksin Sefadroksil Sefazolin Sefalotin
İkinci kuşak sefalosporinler	Sefaklor, Sefuroksim Sefotetan, Sefoksitin.
Üçüncü kuşak sefalosporinler	Sefotaksim, Seftazidim, Seftriakson, Sefiksim
Dördüncü kuşak sefalosporinler	Sefepim
Beşinci kuşak sefalosporinler	Seftarolin Seftobiprole

2.2.3 Monobaktamlar

Monobaktam grubuna örnek olarak sadece aztrenoam verilebilir ve beta-laktam halkasına başka bir grup bağlanmamış olması onu diğer beta laktamlardan ayırmaktadır (Gülay, Karatuna 2017).

2.2.4 Karbapenemler

Yaklaşık 1976 yılından günümüze kadar mevcut antibiyotik grupları içinde bulunan karbapenemler en geniş etki alanına sahip ve en güçlü üyesidir. Karbapenemler diğer beta-laktamlar gibi beta-laktam halkası içermektedir ancak beta-laktam halkasında bulunan thiazolidin ekinde karbon içerdiğinden dolayı diğer beta-laktamlardan ayrılmaktadır. Bu grupta yer alan imipenem ve meropenemin kliniklerde 1980'li yıllardan bu yana kullanılması, 2001 yılında ertapenemin ve sonraki yıllarda diğer üyelerin gruba eklenmesi ile karbapenem grubu genişlemiştir. Karbapenemler hem plazmid hemde kromozom kökenli beta-laktamazlara karşı dayanıklıdır (Mülazımoğlu, 2010).

Karbapenemlerin antibakteriyel etki spekturumlarına göre sınıflandırılması **Tablo 2.7** de gösterilmiştir (Bassetti, Merelli, Temperoni, Astilean, 2013).

Tablo 2.7 Karbapenemlerin antibakteriyel etki spektrumlarına göre sınıflandırması

	Grup 1	Grup 2	Grup3
Karbapenemler	Ertapenem	İmipenem	Tomopenem
	Panipenem	Meropenem	Razupenem
	Tebipenem	Doripenem	
		Biapenem	

2.3 Beta-Laktamazlar

Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri arasında beta-laktamlara karşı direncin ana sebebi beta-laktamazlardır (Liakopoulos, Mevius, Ceccarelli, 2016). Günümüzde bilinen beta-laktamazların sayısı 350'dir. Bunlardan 150'si GSBL'dir. Yüz elli GSBL'nin 100 tanesi TEM, 30 tanesi de SHV kökenli enzimlerdir (Bal, 2003).

Beta-laktamazlar protein topluluğudur. Beta-laktamazların ana hedefi penisilin bağlayıcı proteinlerdir. Beta-laktamazlar, penisilin bağlayıcı protein hedef bölgesine ulaşmadan önce beta-laktam ilaçları hidrolize eder veya değişikliğe uğratırlar. Beta-laktamaz enzimi penisilin grubu antibiyotiklere ve birinci kuşak sefalosporinlere etkilidir. Etki mekanizması ise beta-laktam halkasının karbonil parçasına kovalent olarak bağlanıp ve amid bağını parçalamaktır (Canton, Morosini, Maza, Pedrosa 2008; Albayrak, Kaya 2009).

Beta-laktamazlar moleküler sınıflandırma olan Ambler ve fonksiyonel sınıflandırma olan Bush-Jacoby-Mederios olarak sınıflandırılırlar. Ambler sınıflandırması amino asit dizine göre sınıflandırılır. Bunlar A grubu, C grubu, D grubu serin beta laktamazlar ve B metallo beta-laktamazlardır (Taşova, 2011).

Beta-laktamazların **Tablo 2.8** da gösterilen fonksiyonel sınıflandırma ile substrat ve inhibitör profillerine göre sınıflandırılması söz konusudur (Samaha-Kfoury, Araj, 2003). Bush-Jacoby-Mederios tarafından güncellenen sınıflandırma klinik suşların fenotipleri ile ilişkili substrat ve inhibitör profillerine göre yapılmıştır ve **Tablo 2.9** da gösterilmiştir (Bush, Jacoby, 2010).

Tablo 2.8 Beta-laktamazların fonksiyonel sınıflandırmasının gelişimi

Yıl	Yazar	Beta-laktamazların sınıflandırılmasının temeli
1968	Sawai ve ark.	Substrat olarak penisilinlere karşı kullanılan sefalosporinler
1973	Richmond ve Sykes	Genişletilmiş substrat profili ve önerilen beş ana grup (la-d, II, III, IV, V)
1976	Sykes ve Matthew	Plazmit aracılı β laktamazları izoelektrik odaklama temelinde farklılaştırdı
1981	Mitsuhachi ve Inoue	"Sefuroksim hidrolize edici β laktamaz" kategorisi eklendi
1985	Çalı	Substrat profilini daha da genişletti, EDTA ile reaksiyonu ekledi, fonksiyonel ve moleküler sınıflandırma arasında bağıntılı
1995	Bush, Jacoby ve Medeiros	Bush şemasını genişletti ve biyokimyasal özellikleri, moleküler yapıyı ve nükleotit dizisini kullandı. Aktivite spektrumu ve diğer fonksiyonel özelliklere dayalı olarak dört gruba ayırdı.

Tablo 2.9 Beta-laktamazların sınıflandırılması

Bush Jacoby Grup (2009)	Bush Jacoby Medeiros grup (1995)	Moleküler Sınıf ve alt gruplar	Tercih edilen substrat	Özellikleri
1	1	C	Sefalosporinler	Sefalosporinlerin benzilpenisiline göre daha fazla hidrolizi; sefamisinleri hidrolize eder
1e	NI	C	Sefalosporinler	Seftazidimin ve sıklıkla diğer oksiimino-β-laktamların artan hidrolizi
2a	2a	A	Penisilinler	Benzilpenisilinin sefalosporinlerden daha fazla hidrolizi
2b	2b	A	Penisilinler/1.kuşak sefalosporinler	Benzilpenisilin ve sefalosporinlerin benzer hidrolizi
2be	2be	A	Geniş spekturumlu sefalosporinler/monobaktamlar	Oksimino-β-laktamların hidrolizinde artış (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam)
2br	2br	A	Penisilinler	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama karşı direnç
2ber	NI	A	Geniş spekturumlu sefalosporinler/monobaktamlar	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam direnci ile oksiimino-β-laktamların artan hidrolizi
2c	2c	A	Karbenisilin	Karbenisilin artan hidroliz
2ce	NI	A	Karbenisilin ve sefepim	Karbenisilin, sefepim ve sefpiromun artan hidrolizi
2d	NI	D	Kloksasilin	Kloksasilin veya oksasilin'in artan hidrolizi
2de	NI	D	Geniş spekturumlu sefalosporinler	Kloksasilin veya oksasilin ve oksiimino-β-laktamları hidrolize eder
2df	NI	D	Karbapenemler	Kloksasilin veya oksasilin ve karbapenemleri hidrolize eder
2e	2e	A	Geniş spekturumlu sefalosporinler	Sefalosporinleri hidrolize eder. Klavulanik asit tarafından inhibe edilir, ancak aztreonam tarafından inhibe edilmez
2f	2f	A	Karbapenemler	Karbapenemlerin, oksiimino-β-laktamların, sefamisinlerin artan hidrolizi
3a	3	B(B1) B(B3)	Karbapenemler	Karbapenemleri içeren ancak monobaktamları içermeyen geniş spektrumlu hidroliz
3b	3	B(B2)	Karbapenemler	Karbapenemlerin tercihli hidrolizi
NI	4	bilinmiyor		

Antibiyotikler bakterinin hücre içine girerek yapısal bozulmalara uğramadan belirli bir hedefi etkileyerek bakterinin fonksiyonunu engellemektedir. Antibiyotiklerin hedefleri; bakteri hücre duvarı veya membranı, bakteriyel protein sentezi, biyokimyasal ve metabolik yollar ve replikasyon olabilir (Durupınar, 2001)

Beta-laktam antibiyotiklere direnç penisilin kullanımlarından önce ilk kez *E.coli* de tanımlanmıştır (Bradford, 2001).

Enterobacteriaceae ailesinde yer alan bakterilerde farklı antibiyotiklere direnç gün geçtikte yaygınlaşmaktadır. Bu aile içerisinde yer alan bakterilerin 2 şekilde direnç durumu söz konusudur;

1. **Doğal direnç**; antibiyotik kullanımından önce gelişmiştir. Bakteri hücre duvar sentezinde rol oynayan penisilin başlayıcı proteinlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda antibiyotiğin bakteri içerisine girmesini zorlaştıran ya da engelleyen mutasyonlardır.
2. **Kazanılmış direnç**; antibiyotik kullanımının seçici baskısı sonucunda gelişmektedir. Bakteri kromozomundan mutasyon sonucu edinilen direnç genini başka bir mikroorganizmadan kazanmaktadır. Bu şekilde kazanılan direnç sadece kazanılan antibiyotik grubunu içine almaktadır (Gülay, 1996; Töreci, 2003).

İndüklenebilir beta-laktamazlar gram negatif bakteriler tarafından üretilen beta-laktamazların ortamda bir indükleyici olması durumunda uyarılması, ortamdan indükleyicinin kalkması durumunda yeniden bazal seviyeye inmesidir. Yüksek düzeyde üretildiklerinde karbapenem harici bütün beta-laktamazları parçalayabilmektedirler (Güler, Aktaş, Uslu, 2008).

Beta-laktamaz inhibitörleri antibakteriyel direnç problemlerine karşı enfeksiyon tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Beta-laktamazların aktif bölgelerine bağlanarak etkileri göstermektedirler. Bu bağlanma sonucunda enzim tarafından inhibitör parçalanır. Bütün beta-laktamazlar üzerinde etkili değildir. Tek kullanımı sonucunda bakteriyel etkinliği bulunmamaktadır. Klinikte kullanılan beta-laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam olmaktadır. **Tablo 2.10** de beta-laktamaz inhibitörlerinin beta-laktamaz tipleri üzerinde etkisi gösterilmektedir (Sili, Mert, 2010; Akova, 1992).

Tablo 2.10 Beta-laktamaz inhibitörlerinin beta-laktamaz tipleri üzerine etkisi

	Beta-laktamaz tipleri			
İnhibitör	**Grup 1**	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup4**
Klavulanik asit	-	+ +	-	-
Sulbaktam	±	+	-	-
Tazobaktam	±	+ +	-	-

2.4 Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)

Abraham ve Chain isimli araştırmacılar 1940'lı yıllarda ilk kez bir *Esherichia coli* suşunda penisilini parçalayan penisilinaz keşfetmişlerdir. Klavulanik asit tarafından inhibe edilebilen ve oksiimino-sefalosporinleri hidroliz edebilen beta-laktamazlar ise genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ismi ile tanımlanmıştır (Bradford, 2001). Gram negatif bakterilerde beta-laktam grubu ilaçlara karşı görülen direnç mekanizmasından en önemlisi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimidir (Yurtman, Limoncu, Ermertcan, Eraç, 2009). GSBL enzimleri ilk kez 1980'de TEM ve SHV grubu enzimlerin genlerinde meydana gelen nokta mutasyonu sonucu tanımlanmıştır (Falagas, Karageorgopoulos, 2009).

GSBL dizilerinin karşılaştırmalarına göre TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA VE OXA olarak yapısal dokuz ayrı grup içinde sınıflandırılmıştır. Varyant sayısı ile üretici suş izolasyonu açısından prevalansı en yüksek gruplar TEM ve SHV enzimleri tarafından türemiştir. Ayrıca tanımlanan ilk GSBL varyantları da TEM ve SHV gruplarındandır. OXA grubu da D sınıfında ve yaygın görülen başka bir GSBL grubudur (Gniadkowski, 2001).

TEM, SHV ve OXA GSBL aileleri nin yapısal türevleri sırasıyla, TEM-1 ve SHV-1 (tümü Bush alt grubu 2b) ve OXA-2 ve OXA-10 şeklindedir (Gniadkowski, 2001). Klinik örneklerde diğer GSBL tiplerine göre daha sık bulunan SHV tipi GSBL'lerdir (Paterson, Bonomo, 2005).

2.4.1 Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Tipleri

2.4.1.1 SHV

Enterobacteriaceae'de SHV enzimleri 20. yüzyılda sağlık hizmetlerinde enfeksiyonlara sebep olarak ortaya çıkmıştır. Çevrede farklı epidemiyolojik ortamlarda değişik izolatlarda gözlenebilmektedir. İlk SHV-1 geni *E.coli* de 1970'li yıllarda keşfedilmiştir (Liakopoulos, Mevius, Ceccarelli, 2016). SHV-1 enzimi *Klebsiella* ve *Escherichia coli* 'de yaygın olarak bulunmaktadır (Rawat, Nair, 2010).

Üçüncü kuşak sefalasporinlere karşı SHV aracılı direncin ilk raporu 1983 yılında *Klebsiella* türünde yapılmıştır. Bu enzime SHV-2 adı verilmiştir (Kliebe, Nies, Meyer, Tolxdorf- Neutzling, Wiedemann, 1985).

2.4.1.2 TEM

İlk plazmit aracılı beta-laktamaz 1960'lı yıllarda Yunanistan'da Temoniera isimli bir kan kültüründen izole edilmesi üzerine TEM olarak isimlendirilmiştir (Rawat, Nair 2010).

İnhibisyon profili ve substrat açısından SHV-1'e benzemektedir. TEM-1, penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize etme yeteneğine sahiptir. TEM-2, TEM-1'in ilk türevidir ve orijinal beta-laktamazdan tek bir amino asit farklıdır. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere karşı artan aktiviteye sahip ilk TEM varyantı, TEM-3'tür (Shaikh, Fatima, Shakil, Rizvi, Kamal, 2015).

2.4.1.3 CTX-M

İki binli yılların başında sefotaksimi hidrolize edebilen CTX-M olarak isimlendirilen yeni bir plazmit aracılı GSBL ailesi ortaya çıkmıştır (Bradford 2001). Seftriakson ya da sefotaksimin yaygın kullanımı sonucunda CTX-M enzimlerinin ortaya çıktığı düşülmektedir (Bonnet, 2004). CTX-M dünya çapında artmakta, özellikler *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae'* de bir yayılım göstermektedir (Falagas, Karageorgopoulos, 2009).

CTX-M-2, CTX-M-3 ve CTX-M-14¸en yaygın CTX-M enzim türleridir (Bonnet, 2004).

2.4.1.4 OXA

İlk kez 1991 yılında Türkiye'de bir hastadan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşunda OXA enziminin ilk örneği tanımlanmıştır (Evans, Amyes, 2014). Oksasilin hidrolize edebilme yetenekleri sebebiyle OXA tipi olarak isimlendirilmiştir (Paterson, Bonomo, 2005).

Tablo 2.11 Plazmid aracılı genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (Naas, Poirel, Nordmann, 2008)

Beta-laktamaz	Yıl	Variyant Sayısı	İsminin Kökeni
Eski GSBL			
SHV tip	1983	100'den fazla	Sulphhydryl variable
TEM tip	1985	160'dan fazla	Patient's name: Temoneira
Yeni GSBL			
CTX-M tip	1989	65'ten fazla	Cefotaximase—Munich
Minor GSBL			
SFO-1	1988	1	*Serratia fonticola*
TLA-1	1991	1	Tlahuicas (Indian tribe)
PER	1991	3	*Pseudomonas*extended resistance
VEB	1996	5	Vietnam extended-spectrum β-lactamase (ESBLs)
BES-1	1996	1	Brazilian ESBLs
GES	1998	9	Guyana ESBLs
BEL-1	2005	1	Belgium ESBLs
TLA-2	2005	1	51% amino-acid identity with TLA-1
OXA GSBL			
OXA esbl	1991	En az 9	Hydrolysis of oxacillin > penicillin

2.4.2 GSBL Tanı Yöntemleri

GSBL tespit etmek için iki önemli aşama vardır.

- Tarama testleri
- Doğrulama testleri

Tarama testi; sefalosporinlerin direnç durumu veya azalan duyarlılığını göstermektedir. GSBL içeren muhtemel suşları belirler. Sinerji testi ise oksiimino

sefalosporin ile klavulanik asit arasındaki sinerjidir. Bu sayede GSBL içeren suşları başka sebepler ile dirençli olanlardan ayırmaktadır (Rawat, Nair, 2010).

2.4.2.1 Tarama testleri

2.4.2.1.1 Disk difüzyon metodu

Disk difüzyon testi, belli dozlarda antibiyotik emdirilmiş antibiyotik içeren kâğıt disklerin mikroorganizmanın ekildiği besiyerine diffüze olması ile uygulanan antimikrobiyal duyarlılık yöntemidir. İnkübasyondan sonra, bakterinin o antibiyotiğe duyarlı veya dirençli olduğu disk etrafında oluşan zon çaplarına bakılarak belirlenmektedir (Gülay, 1996).

Tablo 2.12 *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL tarama yöntemleri (EUCAST, 2017)

Yöntem	Antibiyotik	GSBL testi uygulması için sınır değeri
Sıvı veya agar dilüsyon	Sefotaksim/ Seftriakson ve Seftazidim	Mik>1 mg/L
	Sefpodoksim	Mik >1mg/L
Disk difüzyon	Sefotaksim (5 µg) veya Seftriakson (10 µg) ve Seftazidim(10 µg)	İnhibisyon zonu<21mm
		İnhibisyon zonu<23mm
		İnhibisyon zonu<22mm
	Sefpodoksim (10 µg)	İnhibisyon zonu<21mm

2.4.2.2 GSBL doğrulama testleri

Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz doğrulama testleri klavulanik asidin GSBL aktivitesini önlemesine dayanmaktadır. Sık kullanılan yöntemler şunlardır (Öcal, 2012):

- Mikrodilüsyon yöntemi,
- Gradient test yöntemi,
- Çift disk sinerji (ÇDST),

- Kombine disk yöntemi,
- Üç boyutlu test.

2.4.2.2.1 Çift Disk Sinerji

Antimikrobiyal duyarlılık test yöntemlerinden disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilir. Bakteri süspansiyonu 0,5 Mc Farland standardına göre hazırlanır, Mueller Hinton agar besiyerine yayılır. Klavulanik asit içeren bir disk (amoksisilin-klavulanik asit) plağın merkezine yerleştirilir. Merkezden 20-25 mm olacak şekilde sefalosporin diskleri (sefotaksim, seftazidime ve sefepim) konulur. Sefalosporin disklerinden birisinin zon çapının klavulanik asit diskine doğru genişlemesi pozitif olarak değerlendirilir. Çift disk sinerji testinin başarısında diskler arasındaki uzaklık belirleyici rol oynamaktadır (EUCAST, 2017).

2.4.2.2.2 Kombine disk yöntemi

Bakteri yoğunluğu 0,5 Mc Farland standardına göre hazırlanır, Mueller Hinton agar besiyerine yayılır. Klavulanik asit eklenmiş ve eklenmemiş sefalosporin (sefotaksim, sefrazidim, sefepim) diskleri kullanılır. Her ikisi (klavulonik asit içeren ve içermeyen) disk etrafındaki inhibisyon zonları ölçülerek kıyaslanır. Klavulanik asitle kombine sefalosporin diskleri etrafındaki inhibisyon zonu, sadece sefalosporin içeren diskin inhibisyon zonundan 5 mm.'den daha geniş ise GSBL üretimi açısından pozitif olduğu belirlenmiş olur (EUCAST, 2017).

2.4.2.2.3 Gradient test yöntemi

GSBL üretiminin fenotipik taraması ve doğrulamasında kullanılmaktadır. Bu yöntemde ticari olarak hazırlanmış E-test stripler kullanılır. Şeridin bir tarafında seftazidim, sefotaksim,sefepim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerden birisi, diğer tarafında seftazidim, sefotaksim, sefepim gibi üçüncü kuşak sefalosporin ve klavulanik asit bulunmaktadır. Bakteri yoğunluğu 0,5 Mc Farlanda göre hazırlanır ve Mueller Hinton Agar besiyerine ekilir. Bakteri süspansiyonunun yayıldığı plaklara E-test şeritleri yerleştirilir. 35^0C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) değerlendirilir. Klavulanik asitle kombine

sefalosporin içeren tarafta ölçülen MİK değeri sadece sefalosporin içeren tarafta okuna MİK değerine göre 8 kat veya daha fazla düşükse GSBL (+), 8 kat veya daha büyük ise GSBL(-) olarak belirlenir (Öcal, 2012; Paterson, Bonomo, 2005).

2.4.2.2.4 Mikrodilüsyon yöntemi

Sefotaksim, seftazidim ve sefepim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerin, 0.125-512 mg/L arasındaki seri iki katlı dilüsyonları hem tek başlarına hem de sabit konsantrasyonda (4mg/L) klavulanik asit ile birlikte Mueller–Hinton sıvı besiyeri kullanılarak uygulanır. Kombine sefalosporin MİK değeri, sefalosporin MİK değerinden 8 katdan daha küçükse test pozitif olarak değerlendirilir (EUCAST, 2017).

2.4.2.2.5 Üç boyutlu test

Disk difüzyon yöntemine dayanan bir metoddur. Bakteri süspansiyonunun Mueller-Hinton agara yayılmasından sonra agar üzerinde yarıklar açılır. Açılan yarıkların ortasına bakteri süspansiyonu (10^9 -10^{10} bakteri süspansiyonu) doldurulur ve 30 mm. mesafede olacak şekilde seftazidim, sefotaksim ve aztreonam diskleri yerleştirilir; plaklar 35^0C'de 18-20 saat inkübasyondan sonra değerlendirilir. Yarığa bakan kısımda zon çaplarının bozulması veya daralması GSBL pozitifliği olarak değerlendirilir (Hoşgör,1998; Öcal,2012).

2.4.2.2.6 Otomatize sistemler

Enterobacteriaceae ailesinde GSBL tarama için önerilen yöntemlerden bir diğeri de otomatize sistem kullanılmasıdır. Laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan sistemlerden bazıları: Sensititre ARIS 2X (Trek Diagnostic Systems, ABD), MicroScan WalkAway plus System (Beckman Coulter, ABD), Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, ABD) ve VITEK 2 (BioMérieux, ABD)'dir.

2.4.2.3 Moleküler yöntemler

Moleküler tanı yöntemleri diğer tanı yöntemlerinin kullanılması, sonucu bulunması ve belirlenmesi zor durumlarda kullanılması oldukça önemlidir.

Fenotipik testler sadece GSBL varlığını ortaya çıkarırken, moleküler yöntemler GSBL tiplerini belirlenmesinde kullanılan yöntemlerdendir (Dolapçı, 2005).

GSBL'nin belirlendiği ilk zamanlarda GSBL varlığını göstermek için izoelektrik noktanın belirlenmesi yeterli gözükmekteydi. İzoelektrik odaklama yöntemi ile, enzim tiplerinde özgül izoelektrik noktaları tespiti ile grupların tanımlanması mümkündür. Fakat 150'den fazla sayıda olan TEM tipi enzimlerin birçoğunda benzer izoelektrik noktası bulunduğu için enzim tiplerinin izoelektrik noktalara dayanarak belirlenmesi pek uygun görünmemektedir. Özgül enzim tipini belirlemede son yıllarda moleküler yöntemlerin kullanılması oldukça önemlidir. Beta-laktamaz genlerine spesifik oligonükleotid öncüllerin kullanıldığı PCR yöntemi en sık kullanılan moleküler yöntemdir. PCR ile enzimin grubu belirlenebilir ancak enzim varyantları ayırt edilemez. Varyantların analizinde oligotyping yöntemi kullanılarak, TEM-1 ve TEM-2 ayrımı yapılabilir (Dağlar, Öngüt, 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Eylül 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında gelen idrar, kan, balgam, trakeal aspirat, püy gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen 213 adet *E.coli* ile 102 adet *Klebsiella* kökenlerini içeren toplam 315 bakterinin antibiyotik direnç profilleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi araştırılmıştır. Aynı bakteri türü ile birden fazla üremesi olan hastalarda sadece ilk üreme değerlendirilmiştir. Çalışma Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.05.2022 tarihinde (karar no:2022/77) etik olarak uygun bulunmuştur. Bu araştırma Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin TYL-2023-28 proje kodu ile desteklenmesi uygun görülmüştür.

Klinik örneklerden izolasyon

İdrar örnekleri: Ön tanıda üriner sistem enfeksiyonu düşünülen hastalardan tekniğine uygun olarak alınan ve taşınan orta akım idrar örnekleri, 10 µl (0.01 ml)'lik öze ile %5 koyun kanı içeren (KKA) ve Eozin Metilen Blue (EMB) besiyerine ekildi. Ekim yapılan plaklar 37^0C etüvde ve 18-24 saat süre ile aerop koşullarda inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yapılan değerlendirmede 10^5 cfu/ ml. miktarında olan *E.coli* ve *Klebsiella* kökenleri üremeleri anlamlı kabul edilip, alınan tek koloni stok besiyeri içerisinde -20 °C'de saklandı.

Kan Örnekleri: Kan kültürü için laboratuvara kabul edilen şişeleri BacT/Alert3D (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi ile 5 gün inkübasyonda tutuldu. Pozitif uyarı veren kan kültürü şişelerden %5 KKA, EMB agara ekimleri yapıldı. Petriler etüvde 37^0C'de 24-48 saat süresince inkübasyonda tutuldu. Üreyen mikroorganizmalardan *E.coli* ve *Klebsiella* spp. olarak tanımlanan suşlar antibiyogramdan sonra boncuklu stok tüplerine alınıp çift disk sinerji yöntemi için -20 °C'de saklandı.

Balgam, trakeal aspirat ve yara (püy) örnekleri: Öze ile %5 KKA, EMB agar ve çukulata agar besiyerlerine ekilen örnekler etüvde 37^0C'de, 18-24 saat süre ile aerop koşullarda inkübasyonda bırakıldı. Tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık sonrası stoklanan *E.coli* ve *Klebsiella* kökenleri daha sonra çift disk sinerji testi için

kullanılmıştır.

İzole edilen suşların Gram boyama ve bakteriyel identifikasyon yöntemleri ile bakteri cins ve türü belirlendi. *E.coli* ve *Klebsiella* kökenlerine ait izolatların disk diffüzyon yöntemiyle antimikrobiyal duyarlılığı incelendi (**Tablo3.1).** Çalışmada yer alan kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

Çalışmamızda GSBL aktivitesi çift disk sinerji yöntemiyle araştırıldı. İncelenecek bakteri steril serum fizyolojik ile 0.5% Mc Farland standardında hazırlandı, ve Müller-Hinton Agara ekimi yapıldı, Tablo 3.1'de disk içerikleri bulunan seftazidim, sefepim, amoksisillin/klavulanik asit ve seftriakson diskleri aralarında en az 20 mm. bulunacak şekilde Müller-Hinton agar üzerine yerleştirildi. 35^0C'de, 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda zon çapları incelenirken, beta-laktam grubu antibiyotiklerin etrafındaki inhibisyon zonunda amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişleme olması veya ortada bakterinin üremediği inhibisyon zonu da denilen sinerji alanı bulunması GSBL pozitifliği olarak yorumlandı.

Tablo 3.1 EUCAST klinik sınır değerleri

	Disk içeriği (µg)	**Zon çapı sınır değerleri (mm)**	
		S ≥	**R <**
Ampisilin	10	14	14
Piperasilin-tazobaktam	30-6	20	20
Amoksisilin-klavulanik asit	20-10	19	19
Sefiksim	5	17	17
Seftazidim	10	22	19
Seftriakson	30	25	22
Sefuroksim	30	19	19
İmipenem	10	22	19
Meropenem	10	22	16
Siprofloksasin	5	25	22
Amikasin	30	18	18
Gentamisin	10	17	17
Trimetoprim-Sulfametoksazol	1.25-23.75	14	11

3.1 *E. coli ve Klebsiella* Kökenlerinin Tanımlanmasında *K*ullanılan Testler ve Kullanılan Besiyerleri

3.1.1 Gram Boyama

Bakterilerin birçoğunun boyanabildiği Gram boyama, mikrobiyolojide en sık kullanılan boyama yöntemidir. Bakterilerin mikroskobik incelenmesinde kullanılan bu ana boyama yönteminde başlıca basamaklar şunlardır:

1. Sabitleme: Klinik örnek temiz bir lamın üzerine yayılarak hazırlanır ve kurumaya bırakılır. Daha sonra ateşte tespit edilir.
2. Kristal viyole: Hazırlanmış preparat üzerine Kristal viyole dökülür 1-2 dakika bekletilir. İşlem sonunda boya dökülerek lam yıkanır.
3. Renk sabitleme: Lam üzerine lugol solüsyonu konarak 1 veya 2 dakika beklenir işlem sonunda boya dökülerek yıkama işlemi gerçekleştirilir.
4. Dekolarizasyon: Alkol, bazen de aseton ile yapılır, lam üzerine dökülen alkol 15-30 saniye sonra akıtılır ve yıkama işlemi uygulanır.
5. Karşıt Boyama: Sulu fuksin veya safranin kullanılarak 30-60 saniye boyama yapılır, yıkama sonrası kurumaya bırakılır.
6. Mikroskopta immersiyon objektifi ile inceleme yapılır. Mor bakteriler gram (+), pembe bakteriler ise gram (-) olarak değerlendirilmektedir.

3.2 Besiyerleri

3.2.1 Eosin Methylene Blue Agar (EMB)

Toz besiyeri bir litre distile su içerisinde 36 g. olacak şekilde eritildi. Otoklavda sterile edildikten sonra 45-50 °C'ye geldiğinde steril petri kaplarına yaklaşık 12-13 ml. döküldü. Buzdolabında $+4^0$C'de bekletildi.

3.2.2 Koyun Kanlı Agar

Koyun kanı temini zorluğundan dolayı ticari olarak hazırlanmış hazır %5 koyun kanlı besiyeri kullanıldı (Orbak, Türkiye). Besiyerleri kullanıma kadar $+4^0$C'de bekletildi.

3.2.3 Mueller-Hinton Agar

Toz besiyeri, bir litre distile su içinde 34 gram eritildi, otoklavda sterilize edilip, steril petri kaplarına 4 mm. kalınlığında döküldü. Kullanıma kadar +4 ^{0}C'de saklandı.

3.2.4 Disk Difüzyon Testinde Kullanılan Antibiyotik Diskleri

- Ampisilin-10 µg
- Amoksisilin/klavulanik asit-20 µg /10 µg
- Piperasillin/Tazobaktam-30 µg/6 µg
- Sefuroksim-30 µg
- Seftriakson-30 µg
- Seftazidim-30 µg
- Sefiksim-5 µg
- Gentamisin-30 µg
- Amikasin-10 µg
- Siprofloksasin-5 µg
- Trimetoprim-sülfometoksazol-1.25/23.75 µg
- İmipenem-10 µg
- Meropenem-10 µg

3.2.5 Kullanılan Diğer Gereçler

- Gram boyama seti,
- Mikroskop,
- Boncuklu bakteri saklama tüpleri,
- Etüv,
- McFarland okuyucu (Becton Dickinson,USA),
- Vorteks (NM 110, Nüve),
- Eküvyon,
- Bek,
- Öze,

- Steril pipet,
- Steril kullanımlık kapaklı ependorf (2 ml.)
- Eldiven.

3.3 Bakterilerin Üretilmesi-Tanımlaması

Mikrobiyoloji laboratuvarına kabul edilen numuneler %5 KKA ve EMB agara ekimleri yapılarak 35^0C'de, aerop koşullarda, 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İzole edilen suşlar, Gram boyama ve bakteriyel identifikasyon ile bakteri cins ve türü belirlendi. Bakteriyel tanımlama için gram negatif basil olduğu tespit edilen suşlara oksidaz testi uygulandı. Oksidaz negatif olanlar indol, metil red, voges proskover, sitrat (İMVİC) reaksiyonları incelenerek tanımlandı. Manuel yöntemlerle tanımlanamayan suşlar için BD Phoenix™ otomatize tanımlama sistemi kullanıldı.

3.3.1 İzole Edilen Suşların Saklanması

İzole edilen suşlar boncuklu bakteri saklama tüpleri içerisine besiyerinden tek koloni alınarak süspanse edildi ve çalışma yapılana kadar -20^0C'de saklandı.

3.4 Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması

3.4.1 Disk Difüzyon Testi

a. Süspansiyon için kültür plağındaki bakteri kolonilerinden bir öze ile alınarak steril serum fizyolojik ile 0,5 McFarland bulanıklığında hazırlandı.

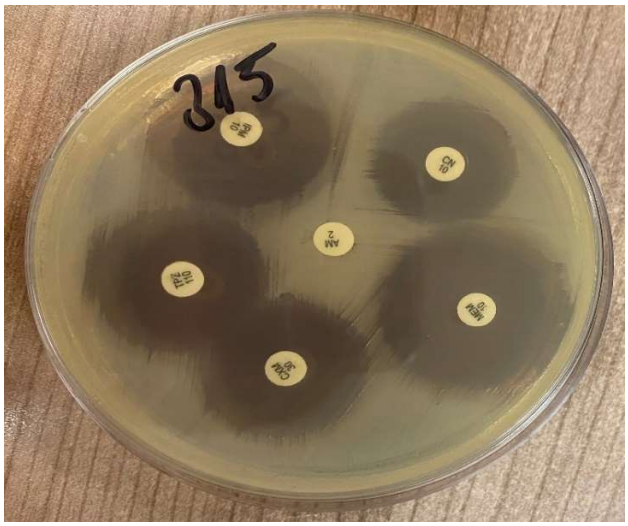
b. Süspansiyonlar Müller-Hinton agar besiyerine steril eküvyon ile yayıldı.

c. Müller-Hinton plağına antibiyotik diskleri yerleştirildi. Hazırlanan besiyeri plakları 18-24 saat 36 ± 1^0C'de inkübasyona bırakıldı.

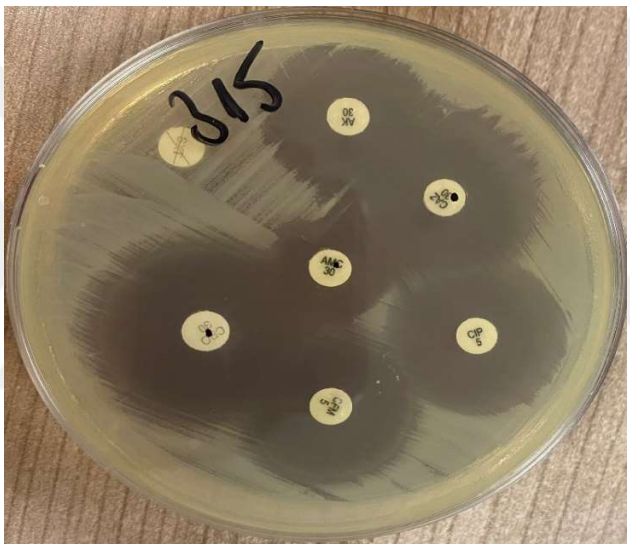
d. İnkübasyon sonunda antibiyotik diskleri son çapları ölçüldü ve kayıt altına alındı.

e. EUCAST önerileri doğrultusunda sonuçları yorumlandı.

f. Kontrol suşu olarak standart suşlardan *E.coli* ATCC 25922 kullanıldı. **Şekil 3.1** ve **Şekil 3.2** de disk difüzyon testi gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Disk Difüzyon Testi 1



Şekil 3.2 Disk Difüzyon testi 2

3.5 GSBL Aktivitesinin Araştırılması

3.5.1 Çift Disk Sinerji Testi

GSBL aktivitesini araştırmak için ÇDST kullanıldı.

a. Bakteri kültür plağındaki bakteri kolonisinden bir öze yardımıyla steril serum fizyolojik ile 0,5 McFarland yoğunluğunda hazırlandı.

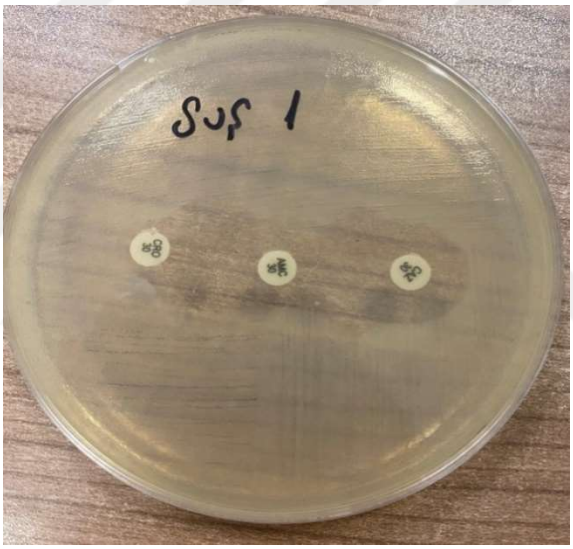
b. Bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agar yüzeyine steril eküvyon ile yayıldı.

c. Mueller-Hinton plağının ortasına amoksisilin-klavulanik asit diski, etrafına da disk merkezleri arası uzaklık 20 mm. olarak seftazidim ve seftriakson diskleri yerleştirildi.

d. Hazırlanan plaklar 18-24 saat 36±1ºC'de inkübasyona bırakıldı.

e. İnkübasyon sonunda besiyeri incelendiğinde sefalosporinlerin çevresindeki inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit yönüne doğru genişlemesi veya inhibisyon zonu da denilen bakteri üremesinin olmadığı bir sinerji alanı oluşması GSBL pozitifliği olarak yorumlandı.

f. Çift disk sinerji testinde GSBL üretmeyen *E.coli* ATCC 25922 suşu negatif kalite kontrol amacıyla, GSBL üreten *K.pneumoniae* ATCC 700603 ise pozitif kalite kontrol olarak kullanıldı. Çift disk sinerji testi **Şekil 3.3** de gösterilmektedir



Şekil 3.3 Çift disk sinerji testi (GSBL pozitif suş)

İstatiksel Analiz

Örneklerde yaş değişkeninin dağılımı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Tüm hastaların yaş değerleri normal dağıldığı için tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortalama ve standart sapma (SS) verildi. Yaş, GSBL grupları bazında değerlendirildiğinde normal dağılmadığı için tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca ve minimum, maksimum değerleri verildi. GSBL değeri pozitif ve negatif olan hastaların yaş değerleri arasındaki farklılık ise Mann Whitney U testiyle değerlendirildi.

Cinsiyet ve klinik örneklerin GSBL (pozitif/negatif) sonuçları arasında ilişki olup olmadığı Ki-kare testiyle değerlendirildi.

Cinsiyet, servis, bakteri gibi değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ve *E.coli Klebsiella* spp. bakterilerine direnç gösteren antibiyotiklerin dağılımının gösteriminde sayı ve yüzde (%) değerleri verildi.

İstatistik analizlerde IBM SPSS Statistics 21.0 kullanıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Eylül 2022 ile Ocak 2023 tarihleri aralığında Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen idrar, kan, trakeal aspirat, yara örneği gibi çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 315 bakterinin antibiyotik direnç profilleri ve genişlemiş spektrumlu β-laktamaz aktivitesi araştırıldı. İzolatlardan 213 tanesi *E.coli*, 102 tanesi *Klebsiella spp*. olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara, klinik örneklere ve üreyen bakterilere ilişkin genel bilgiler **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir.

Örneklerin ait olduğu hastaların yaş ortalaması 63.65±24.27'dir (minimum=2.00, maksimum=101.00). Hastaların %5,7'si (n=18) çocuk, %94,3'ü (n=297) ise erişkindir.

Çalışmaya katılan 315 örnekten %69,2'si (n=218) kadın, %30,8'i (n=97) erkek hastaya ait örneklerdi. Çalışma kapsamında tespit edilen bakterilerin %67.6'sı (n=213) *E.coli*, %32.4'ü (n=102) *Klebsiella spp.*'dir.

Çalışmada yer alan klinik örneklerin, %72,4'ü (n=228) idrar, %3,8'i (n=12) kan, %18,1'i (n=57) trekeal aspirat, %5,7'si (n=18) yara örneğidir.

Hastaların 131'i (%41,6) poliklinikten başvuran hastalar iken, 34'ü (%10,8) servis ve 150'si (%47,6) yoğun bakım hastaları idi.

Tedavi oldukları bölümlere göre değerlendirildiğinde hastaların %16,2'si (n=51) iç hastalıkları bölümünde, %9,8'i (n=31) kadın doğumda, %14,6'sı (n=46) ürolojide, %47,9'u (n=151) yoğun bakımda tedavi görmüştür. Diğer servislerde tedavi gören hastaların sayıları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

GSBL sonuçları değerlendirildiğinde, %59,0'unun (n=186) negatif, %41,0'inin (n=129) pozitif olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun ve bakteri suşlarının özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	218	69,2
	Erkek	97	30,8
Erişkin/Çocuk	Çocuk	18	5,7
	Erişkin	297	94,3
Bakteri Türü	E. coli	213	67,6
	Klebsiella spp..	102	32,4
Klinik Örnek Türü	İdrar Kültürü	228	72,4
	Kan Kültürü	12	3,8
	Trekeal Aspirat Kültürü	57	18,1
	Yara Kültürü	18	5,7
Geliş Tipi	Poliklinik	131	41,6
	Servis	34	10,8
	Yoğun Bakım	150	47,6
Bölüm	Beyin ve Sinir Cerrahisi	1	0,3
	Çocuk Cerrahisi	1	0,3
	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	13	4,1
	Genel Cerrahi	14	4,4
	Göğüs Hastalıkları	3	1,0
	İç Hastalıkları	51	16,2
	Kadın Doğum	31	9,8
	Kalp ve Damar Cerrahisi	1	0,3
	Kardiyoloji	2	0,6
	Nöroloji	1	0,3
	Üroloji	46	14,6
	Genel Yoğun Bakım	151	47,9
GSBL	Negatif	186	59,0
	Pozitif	129	41,0

Bakteri türlerinin klinik örneklere göre dağılımında; *E.coli* suşlarının 193'ü idrar, 8'i trakeal aspirat, 4'ü kan ve 8'i yara örneklerinden izole edilmiştir. *Klebsiella* kökenlerine ait suşlarda 35'i idrar, 49'u trakeal aspirat, 8'i kan ve 10'u yara örneklerinden izole edilmiştir. Klinik örneklerde üretilen *E.coli* ile *Klebsiella*

kökenlerine ait suşlarda poliklinik servis ve yoğun bakım şeklinde izole edildiği yere göre sınıflandırılması (**Tablo 4.2**).

EUCAST tarafından önerilen zon çaplarına göre değerlendirme sonucunda çift disk sinerji testinde 75 (%35) *E.coli* ve 54 (%53) *Klebsiella* kökenlerine ait suşlarda GSBL pozitif bulunurken, 138 *E.coli* ve 48 *Klebsiella* kökenlerine ait suşlarda negatif bulunmuştur.

Tablo 4.2 Bakteri gruplarına göre örnek türü, geliş yeri ve GSBL durumu

		E.coli	*Klebsiella* spp.
Örnek Türü	İdrar Kültürü	193	35
	Trakeal Aspirat Kültürü	8	49
	Kan Kültürü	4	8
	Yara Kültürü	8	10
Geliş yeri	Poliklinik	126	5
	Servis	21	13
	Yoğun Bakım	66	84
GSBL	Pozitif	75	54
	Negatif	138	48
Toplam		213	102

Çocuklardan izole edilen bakterilerin %22,2'sinde GSBL pozitif, %77,8'inde negatif bulundu. Erişkinlerde ise %42,1'inde GSBL pozitif, %57,9'unda negatiftir (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3 GSBL pozitifliğinin çocuk ve erişkin durumuna göre dağılımı

	GSBL	
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Çocuk	4 (22,2)	14 (77,8)
Erişkin	125 (42,1)	172 (57,9)

Kadın hastalarda GSBL pozitifliği %37,2 iken erkeklerde GSBL pozitifliği %49,5 bulunmuştur. GSBL pozitifliği ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (χ^2=4.220, p=0.040). Erkek hastalardan izole edilen bakterilerde GSBL pozitifliği anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. GSBL sonuçları klinik örneklere göre analiz edildiğinde trakeal aspirat ve yara örneklerinde anlamlı derecede daha fazla pozitiflik tespit edildiği görülmüştür (χ^2=8.055, p=0.045) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4 GSBL sonuçlarının cinsiyet ve klinik örneklere göre dağılımı

	GSBL			
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	χ^2	p
Cinsiyet				
Kadın	81 (37,2)	137 (62,8)	4.220	**0.040***
Erkek	48 (49,5)	49 (50,5)		
Klinik Örnek				
İdrar	85 (37,3)	143 (62,7)	8.055	**0.045***
Kan Kültürü	4 (33,3)	8 (66,7)		
Trekeal Aspirat	28 (49,1)	29 (50,9)		
Yara	12 (66,7)	6 (33,3)		

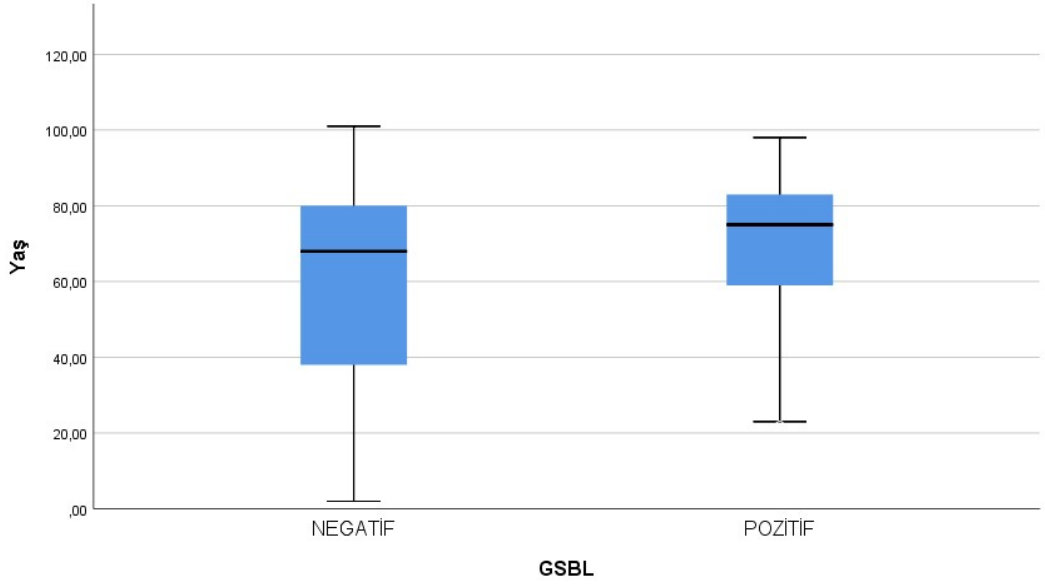
**Pearson Ki-Kare testi*

GSBL sonucu pozitif olan hastaların yaş ortancası 75.00 (minimum=7.00, maksimum=98.00), negatif olan hastaların ortancası 68.00'dir (minimum=2.00, maksimum=101.00) ve pozitif ve negatif sonuç alan hastaların yaşları arasında anlamlı bir farklılık vardır (Z=2.754, p=0.06) (**Tablo 4.5**) (**Şekil 4.1**)

Tablo 4.5 GSBL sonuçlarının yaşa göre analizi

	GSBL			
	Pozitif Ortanca (Min-Mak)	Negatif Ortanca (Min-Mak)	**Z**	**p**
Yaş	75.00 (7.00-98.00)	68.00 (2.00-101.00)	2.754	**0.006**

<



Şekil 4.1 GSBL sonuçlarını yaşa göre dağılımı

GSBL sonuçlarının hastaların bulunduğu bölümlere göre analizi **Tablo 4.6**'da yer almaktadır.

Tablo 4.6 GSBL sonuçlarının bölümlere göre dağılımı

	GSBL	
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Servis		
Beyin ve Sinir Cerrahisi	1 (100)	0 (0.0)
Çocuk Cerrahisi	0 (0.0)	1 (100)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	3 (23,1)	10 (76,9)
Genel Cerrahi	8 (57,1)	6 (42,9)
Göğüs Hastalıkları	1 (33,3)	2 (66,7)
İç Hastalıkları	16 (31,4)	35 (68,6)
Kadın Doğum	8 (25,8)	23 (74,2)
Kalp ve Damar Cerrahisi	1 (100)	0 (0,0)
Kardiyoloji	1 (50,0)	1 (50,0)
Nöroloji	0 (0,0)	1 (100)
Üroloji	14 (30,4)	32 (69,6)
Yoğun Bakım	76 (50,3)	75 (49,7)

E.coli bakterisi tespit edilen 213 hastanın %66,7'sinin ampisiline, %12,7'sinin piperasillin/tazobaktama, %44,1'inin amoksisilin/klavulonikasite direnci vardır.

E.coli kökenlerinde diğer antibiyotiklere gösterdiği direnç oranları Tablo **4.7**'de yer almaktadır.

Tablo 4.7 *E.coli* kökenlerinde antibiyotik direnç yüzdeleri

		***E.coli* (n=213)**		
	Standart dozda Duyarlı	**Artmış dozda Duyarlı**	**Dirençli**	**%**
Antibiyotikler				
Ampisilin	70		142	66,7
Piperasilin-Tazobaktam	183	2	27	12,7
Amoksilin-Klavulanik asit	119		94	44,1
Sefuroksim	74		81	38,0
Seftazidim	53		86	40,4
Seftriakson	124		88	41,3
Meropenem	201		12	5,6
İmipenem	206		6	2,8
Amikasin	194		15	7,0
Gentamisin	173	1	39	18,3
Timetoprim-Sulfamethaksazol	128	2	80	37,6
Siprofloksasin	129	3	81	38,0
Sefiksim	116		82	38,5

Klebsiella türlerine ait kökenlerde tespit edilen 102 hastanın %98,0'sinin ampisiline, %67,6'sının piperasillin/tazobaktama, %81.4'ünün amoksislin/klavulonikasite, %74.5'inin sefuroksime direnci vardır.

Klebsiella türlerine ait kökenlerde diğer antibiyotiklere gösterdiği direnç oranları **Tablo 4.8**'de yer almaktadır.

Tablo 4.8 *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotik direnç yüzdeleri

		Klebsiella spp.(n=102)		
	Standart doza Duyarlı	**Artmış doza Duyarlı**	**Dirençli**	**%**
Antibiyotikler				
Ampisilin	2		100	98,0
Piperasilin-Tazobaktam	32	1	69	67,6
Amoksilin-Klavulanik asit	19		83	81,4
Sefuroksim			76	74,5
Seftazidim	13	1	82	80,4
Seftriakson	19	1	82	80,4
Meropenem	35	4	61	59,8
İmipenem	40	4	57	55,9
Amikasin	65	6	30	29,4
Gentamisin	65		37	36,3
Timetoprim-Sulfamethaksazol	43		58	56,9
Siprofloksasin	25		75	73,5
Sefiksim	8		25	24,5

GSBL negatif olan *E.coli* suşlarının %49,3'ü ampisiline direnç geliştirirken, GSBL pozitif olanların %98,7'si ampisiline direnç geliştirmiştir.

Meropenem ve imipenem antibiyotikleri dışında *E.coli* suşlarının GSBL pozitif olan kökenlerde diğer antibiyotikler için direnç, GSBL negatiflere göre daha yüksek bulunmuştur, bu yükseklik anlamlıdır ($p<0.05$). Meropenem ve imipenem direnci GSBL pozitif ve negatif gruplarda benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9 *E.coli* kökenlerinde GSBL durumuna göre antibiyotiklere direnç profilleri

	GSBL-		GSBL +		
	n=138	%	n=75	%	p
Antibiyotikler					
Ampisilin	68	49,3	74	98,7	<0.001
Piperasillin-Tazobaktam	8	5,8	19	25,3	<0.001
Amoksisillin-Klavulonik Asit	33	23,9	61	81,3	<0.001
Sefuroksim	9	7,0	72	98,6	<0.001
Seftazidim	16	11,7	70	94,6	<0.001
Seftriakson	13	9,4	75	100	<0.001
Meropenem	5	3,6	7	9,3	0.118
İmipenem	2	1,4	4	5,4	0.186
Amikasin	3	2,2	12	16,0	<0.001
Gentamisin	18	13,0	21	28,0	0.012
Trimetoprim-Sulfamethoksazol	39	28,3	41	56,9	<0.001
Siprofloksasin	26	18,8	55	73,3	<0.001
Sefiksim	19	14,3	63	95,5	<0.001

Klebsiella türlerine ait kökenlerde ise ampisilin, amikasin ve gentamisin antibiyotikleri dışında GSBL pozitif kökenlerde diğer antibiyotiklere direnç GSBL negatiflere göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ampisilin, amikasin ve gentamisin antibiyotikleri için gelişen direnç GSBL pozitif ve negatiflerde benzerdir ($p>0.05$) **(Tablo 4.10).**

Tablo 4.10. *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde GSBL durumuna göre antibiyotiklere direnç profilleri

	GSBL-		GSBL +		
	n=48	%	n=54	%	p
Antibiyotikler					
Ampisilin	47	97,9	53	98,1	>0.999
Piperasillin-Tazobaktam	23	47,9	47	87,0	<0.001
Amoksisillin-Klavulanik Asit	32	66,7	51	94,4	0.001
Sefuroksim	26	61,9	50	98,0	<0.001
Seftazidim	29	63,0	53	98,1	<0.001
Seftriakson	29	60,4	53	98,1	<0.001
Meropenem	20	42,6	41	77,4	0.001
İmipenem	21	44,7	36	66,7	0.043
Amikasin	16	33,3	14	26,4	0.588
Gentamisin	16	33,3	21	38,9	0.707
Trimetoprim-Sulfametaksazol	18	37,5	40	75,5	<0.001
Siprofloksasin	27	57,4	48	90,6	<0.001
Sefiksim	5	38,5	20	100,0	<0.001

E.coli bakterisi tespit edilen 213 hastanın 18'i çocuk 195'i erişkindir. Çocukların %55,6'sının ampisiline, %5,6'sının piperasillin-tazobaktama, %27,8'inin amoksisillin-klavulonikasite direnci vardır. Erişkinlerin %67,7'sinin ampisiline, %13,3'ünün piperasillin-tazobaktama, %45,6'sının amoksisillin-klavulonikasite direnci vardır. Çocuk ve erişkinler için *E. coli* bakterisinin diğer antibiyotiklere gösterdiği direnç yüzdeleri **Tablo 4.11**'de yer almaktadır.

Tablo 4.11. Erişkin ve çocuklarda *E.coli* kökenlerinin antibiyotiklere direnç oranları

	E. coli (n=213)			
	Çocuk (n=18)		Erişkin (n=195)	
	n	%	n	%
Antibiyotikler				
Ampisilin	10	55,6	132	67,7
Piperasillin-Tazobaktam	1	5,6	26	13,3
Amoksillin-Klavulonik Asit	5	27,8	89	45,6
Sefuroksim	4	22,2	77	39,5
Seftazidim	4	22,2	82	42,1
Seftriakson	4	22,2	84	43,1
Meropenem	1	5,6	12	6,2
İmipenem	0	0,0	6	3,1
Amikasin	0	0,0	15	7,7
Gentamisin	0	0,0	39	20,0
Trimetoprim-Sulfamethoksazol	6	33,3	74	37,9
Siprofloksasin	1	5,6	80	41,0
Sefiksim	3	16,7	79	40,5

Klebsiella türlerine ait kökenlerde tespit edilen 102 hastanın tamamı erişkindir. Erişkinlerin %98,0'inin ampisiline, %67,6'sının piperasillin-tazobaktama, %81,4'ünün amoksisillin-klavulonikasite direnci vardır. Erişkinler için *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde ise diğer antibiyotiklere gösterdiği direnç yüzdeleri **Tablo 4.12**'de yer almaktadır.

Tablo 4.12. Erişkin ve çocuklarda *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde antibiyotiklere direnç oranları

	***Klebsiella* spp. (n=102)**			
	Çocuk (n=0)		**Erişkin (n=102)**	
	n	%	n	%
Antibiyotikler				
Ampisilin	0	0,0	100	98,0
Piperasillin-Tazobaktam	0	0,0	69	67,6
Amoksisillin-Klavulonik Asit	0	0,0	83	81,4
Sefuroksim	0	0,0	76	74,5
Seftazidim	0	0,0	82	80,4
Seftriakson	0	0,0	82	80,4
Meropenem	0	0,0	61	59,8
İmipenem	0	0,0	57	55,9
Amikasin	0	0,0	30	29,4
Gentamisin	0	0,0	37	36,3
Trimetoprim-Sulfamethoksazol	0	0,0	74	37,9
Siprofloksasin	0	0,0	80	41,0
Sefiksim	0	0,0	79	40,5

Çalışmaya dahil edilen *E.coli* suşlarından GSBL pozitif olan 75 suşun %9,3'ünde meropeneme, %5,3'ünde imipeneme direnç tespit edilmiştir (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. GSBL pozitif *E.coli* kökenlerinin karbapenem direnç yüzdeleri

	***E.coli* (n=75)**	
	n	%
Antibiyotikler		
Meropenem	7	9,3
İmipenem	4	5,3

Klebsiella türlerine ait kökenlerde GSBL pozitif olan 54 hastanın %75,9'unda meropeneme, %66,7'sinde imipeneme direnç olduğu belirlenmiştir (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. GSBL pozitif olan *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde karbapenem direnç oranları

	***Klebsiella spp.* (n=54)**	
	n	%
Antibiyotikler		
Meropenem	41	75,9
İmipenem	36	66,7

5. TARTIŞMA

Gram-negatif bakterilerden *Enterobakteriaceae* üyesi olan özellikle *Klebsiella* türlerinde ortaya çıkan GSBL üretimi beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin önemli mekanizması olmuştur (Akyar, 2008).

Çalışmada *Klebsiella* kökenlerinin en çok ürediği klinik örnek trakeal aspirat olmuştur. *E.coli* için en çok izole edilen kaynak ise idrar olarak belirlenmiştir. Akyar ve ark. yapmış olduğu çalışmada *E.coli* ve *Klebsiella* spp. için izole edildiği kaynak idrar olarak belirlenmiştir.

Akyar ve ark. yaptığı bir çalışmada 1100 *E.coli* 356 *Klebsiella* spp. suşu kullanılmıştır. *E.coli* suşlarında %12 (n=132), *Klebsiella* spp. suşlarında %12 (n=41) oranında GSBL pozitifliği belirlenmiştir (Akyar, 2008).

Albayrak ve arkadaşlarının çalışmasında GSBL üretimi *E.coli* suşunda %18.8, *Klebsiella* pneumoniae suşunda % 21.9 oranında olduğu bulunmuştur (Albayrak, Kaya, 2009).

Eryılmaz ve arkadşları ise GSBL pozitifliğini *E.coli*'lerde %18.4 olarak bulmuşlardır (Eryılmaz, Bozkurt, Yıldız, Akın, 2010).

Güdücüoğlu ve arkadaşlarının 672 *E.coli* ve 154 *Klebsiella pneumoniae* kökeniyle yaptığı çalışmada GSBL üretimi *E.coli* kökenlerinde %29, *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde %49 oranında olduğu belirlenmiştir (Güdücüoğlu, Baykal, İzci, Berktaş, 2007).

Yoğun bakımda yapılmış çalışmalarda *E.coli* ile *Klebsiella spp*. türlerinin GSBL aktivitesi incelenmiştir. Ertürk ve ark. çalışmasında *E.coli* suşlarının %18 *Klebsiella spp*. ise %34, Gözütok ve ark., *E.coli* kökenlerinde % 82.7, *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde % 83.3, Barış ve ark. çalışmasında *E.coli* kökenlerinde %17.5 *Klebsiella spp.* kökenlerinde %23 bulunmuştur (Ertürk A, Çiçek A, Köksal E, Köksal Z, Özyurt S, 2012).

Quan ve ark. yaptığı çalışmada *E.coli* kökenlerinin %56,7'si *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinin ise %16,7'si GSBL pozitif olarak belirlenmiştir (Quan, Zhao, Liu, Chen, Zhou, Jiang, Du, Zhou, Akova, Yu, 2016).

Çalışmamızda ise *E.coli* % 67.6 *Klebsiella* spp. % 32.4 olarak belirlenmiştir.

Tez çalışmamızda GSBL oranı %41 olarak belirlenmiştir. Güdücüoğlu ve ark. yapmış olduğu çalışmada GSBL oranı %32 olarak bulunmuştur. Quan ve ark. yapmış olduğu çalışmada GSBL oranını %44,5 olarak belirlemiştir. Sharma ve ark. yaptığı çalışmada GSBL oranı %52,49 olarak belirlenmiştir (Sharma, Pathak, Srivastava, 2013).

Bütün çalışma sonuçları göz önüne alındığında çalışmalar sonucundaki farklılıklar çalışmaya dahil edilen numune sayıları ve hastaların başvurduğu özel, üniversite veya devlet hastanelerinin antibiyotik kullanım protokollerinin birbirlerinden farklı olması durumu ile ilişkilendirilebilmektedir.

6. SONUÇ

Çeşitli kliniklerden izole edilen 213 (%67,6) *E.coli* suşunun örneklere göre dağılımı 193 (%90,4) 'ü idrar kültürü, 8'i (%3,75) trekeal aspirat, 8'i (%3,75) yara ve 4'ü (%1,87) kan kültüründen, 102 (%32,4) *Klebsiella* türlerine ait kökenlerde örneklere göre dağılımı 49'u (%48) trakeal aspirat, 35'i (%34,3) idrar, 10'u (%9,8) yara ve 8'i (%7,84) kan kültürü olarak sıralanmıştır.

E.coli ve *Klebsiella* kökenlerinin GSBL üretip üretmedikleri incelenmiştir ve bunun sonucunda toplam suşun %59'u negatif bulunurken, %41'i pozitif bulunmuştur. *E.coli* kökenlerinin %64,8'ü negatif % 35,2'ü pozitif iken, *Klebsiella spp.* kökenlerinin %47.1'i negatif, %52,9'u pozitif olarak bulunmuştur.

GSBL direncinin özellikle yoğun bakım ünitesinde pozitif olduğu belirlenmiştir. Antimikrobiyal test sonuçlarını takip edilmesi ve bu sonuçlara dayanak tedbirlerin alması gerekmektedir. EUCAST'ın antibiyotik direncinin azaltılmasına yönelik antibiyotik bildirimleri bulunmaktadır. Doğru olmayan, yetersiz antibiyotik kullanımından dolayı direnç gelişimini önleyebilecek etkin bir yöntem henüz bulunamamıştır.

7. KAYNAKÇA

Akova M. (1992). Yeni beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotikler *Ankem Derg 6*(2) 266-269.

Akova M. (2004). Dikkat genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar var! *Ankem Derg, 18 (*Ek 2): 98-103

Akyar I. (2008). Özel bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Esherichia coli* ve *Klebsiella spp*. suşlarının antibiyotik direnç oranları *Mikrobiyol Bul.* 42(4):713-715.

Albayrak N, Kaya Ş. (2009). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem. Derg.*39(1-2):16-21.

Bagley ST. (1985). Habitat Association of *Klebsiella* species. *Infect Control*. 6(2): 52-58.

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

Bassetti, M., Merelli, M., Temperoni, C., Astilean, A., (2013). New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12, 22.

Bilgehan, H. (2009) *Klinik mikrobiyolojik tanı*. 5. Baskı Barış Yayınları 2009: 425-454

Bonnet, R., (2004). Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 48(1), 1–14.

Bradford, P. A., (2001) Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4), 933–951.

Brooks, G.F., Butel, J.S., Carroll K.C., Morse, S.A., (2010). *Gram negatif çomaklar* (Çev.E. O.Ş.Yemen) *Tıbbi mikrobiyoloji* s.249-262 Ankara:Nobel Tıp Kitapevleri

Bush, K. ve Jacoby G. (2010) *Updated Functional Classification of Beta-Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 54(3), 969–976.

Cantón, R., Morosini, M.I., Maza, O. M., Pedrosa, E. G. (2008) IRT and CMT beta-lactamases and inhibitor resistance. Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 14 Suppl 1, 53–62.

Çakar, A. (2009) Enterobacteriaceae. C. Özkuyumcu *Hacettepe mikrobiyoloji serisi-1, Klinik Bakteriyoloji El Kitabı* s.103-121 Ankara: Güneş Kitapevi

Çolak, D. (1999) *Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları* Ş.Ustaçelebi *Temel ve klinik mikrobiyoloji*, s.81-89 Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri

Dağlar, D., Öngüt G., (2012) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 1: 1-9.

Dolapçı, İ., (2005) Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar: Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı tedavi ve enfeksiyon kontrolündeki rolleri *Mikrobiyol Bült 2005; 39*: 229-40.

Durupınar, B., (2001). Antibiyotikleri dirençte yeni eğilimler *Klimik Dergisi 2001 Cilt 14*, Sayı :2 s:47-56

Erdem, B. (1999) Ş.Ustaçelebi *Temel ve klinik mikrobiyoloji* s.471-517 Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri

Erturan, B., Güven, H., (1989) Beta laktam antibiyotikler 1. Bölüm *Ondokuz Mayıs Üniveristesi Tıp Fakültesi Dergisi* 6 (1):147-156

Ertürk, A., Çiçek A., Köksal, E., Köksal, Z., Özyurt, S., (2012) Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2012;26(1):1-9

Eryılmaz, M., Bozkurt, M., Yıldız, M., Akın, A., (2010). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının araştırılması. *Marmara Ecza Dergisi 2010; 14:10*-12

EUCAST, (2017). EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/ or epidemiological importance. Version 2.01, 2017. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2017.

EUCAST, (2023) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. http://www.eucast.org.

Evans, A., Amyes S., (2014) OXA β lactamases Clinical *microbiology reviews volume 27number 2 april 2014* 241-263

Falagas, M. E., Karageorgopoulos, D. E., (2009). Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *The Journal of hospital infection*, *73*(4), 345–354.

Güdücüoğlu, H., Baykal, S., İzci, H., Berktaş, M., (2007) Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Escherichia coli ve *Klebsiella* pneumoniae suşlarının antibiyotiklere direnci *ANKEM Derg. 2007,21*(3):155-160.

Gülay Z. (1996). Enterobacteriaceae ailesinde antibiyotik duyarlılık deneylerinde yeni gelişmeler *ANKEM derg 10*(No.2):205-210(1996)

Gülay Z. (2003). Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *ANKEM Derg 2003;17*(3):192-204

Gniadkowski M. (2001). Evolution and epidemiology of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) and ESBL producing microorganisms Clin *Microbiol Infect 2001; 7:597*-608.

Gülay Z, Karatuna O. (2017). Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları Ed.A. W.Topçu, G.Söyletir G. Doğanay M. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar* s.208-226 cilt 1 Ankara: Nobel Tıp Kitapevi

Güler, Ö., Aktaş, O., Uslu, H., (2008) Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması *Ankem Derg, 2008; 22*(2):72-80.

Hoşgör, M., Özkan, F., Yapar, N., Tünger, A., Özinel, M., (1998): Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Belirlenmesinde, çift Diskli Sinerji Testi ile üç Boyutlu Yöntemin karşılaştırılması *Klimik Dergisi;* Cilt 11, Sayı:2,1998, s:59-60.

Janda, J. M., Abbott, S. L. (2021). The Changing Face of the Family *Enterobacteriaceae* (Order: "*Enterobacterales*"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clinical Microbiology Reviews*, *34*(2), e00174-20. https://doi.org/10.1128/CMR.00174-20

Köşker-Zarakolu, P. (2012). Gram negatif bakterilerin temel mikrobiyolojik özellikleri ve sınıflandırılması. S.Ulusoy, H.Leblebicioğlu, D.Arman *Gram negatif bakteri enfeksiyonları* s.1-41: Bilimsel Tıp Yayınevi

Kliebe, C., Nies, B.A., Meyer, J.F., Tolxdorf- Neutzling R.M., Wiedemann, B., (1985) Evolution of plasmid coded resistance to broad spectrum cephalosporins *Antimicrob Agent Chemother 1985; 28*:302-307.

Levinson, W. (2008) *Tıbbi mikrobiyoloji ve immünoloji* (Çev. T. Özgünen) 9. Baskı s.133-152 Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri

Liakopoulos, A., Mevius, D., Ceccarelli, D., (2016) A Review of SHV Extended-Spectrum β-Lactamases: Neglected Yet Ubiquitous *Frontiers in microbiology*, *7*, 1374.

Livermore, D. M., Woodford, N., (2006) The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends in microbiology*, *14*(9), 413–420

Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A., (2016) Enterobacteriaceae A.D.Us, A.Başustaoğlu, *Tıbbi mikrobiyoloji* 7.Baskı s.258-272 Ankara: Pelikan Yayıncılık

Murray, P.R., Rosenthal K.S., Pfaller, M.A., (2016) Antibakteriyel ilaçlar (Çev.E. A.D.Us, A.Başustaoğlu) *Tıbbi mikrobiyoloji* 7.Baskı s.165-173 Ankara: Pelikan Yayıncılık

Mülazımoğlu, L., (2010) 1986'dan günümüze karbapenemler *ANKEM Derg 2010;24(Ek 2)*:33-35

Naas, T., Poirel, L., Nordmann, P., (2008) Minor extended-spectrum beta-lactamases Clinical microbiology and infection: *the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 14 Suppl 1*, 42–52.

Öcal, D., (2012) Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirimi *ANKEM Derg* 2012;26(3):154-164

Paterson, D. L., Bonomo, R. A., (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, *18*(4), 657–686.

Podschun, R., Ullmann, U., (1998) *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews*, *11*(4), 589–603.

Rawat, D., Nair, D., (2010) Extended-spectrum β-lactamases in Gram Negative hacettepe mikrobiyoloji el kitabı Bacteria *Journal of global infectious diseases*, *2*(3), 263–274.

Samaha-Kfoury, J. N., Araj, G. F., (2003) Recent developments in beta lactamases and extended spectrum beta lactamases. *BMJ (Clinical research ed.)*, *327*(7425), 1209–1213

Sharma, M., Pathak, S., Srivastava, P. (2013). Prevalence and antibiogram of Extended Spectrum β-Lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp*. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *7*(10), 2173–2177.

Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S.M., Kamal, M.A. (2015) Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. Saudi journal of biological sciences, 22(1), 90–101.

Shulman, S.T., Friedmann, H.C., Sims, R.H., (2007) Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? Clinical Infectious Diseases, 45(8), 1025–1029)

Sili, U., Mert, A., (2010) 1986'dan 2010'a Beta laktamaz inhibitörleri *Ankem Derg 2010;(EK 2)*:28-32

Quan, J., Zhao, D., Liu, L., Chen, Y., Zhou, J., Jiang, Y., Du, X., Zhou, Z., Akova, M., Yu, Y. (2017). High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *72*(1), 273–280

Taşova, Y., (2011) Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi *Ankem Derg 2011;25* (Ek 2):34-44

Temelli S., (2002) Gıda Zehirlenmesine Neden Olan E.coli O157:H7 ve Önemi *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi , 21* (1-2-3)

Unat, E.K. (1982) Ekrem Kadri Unat, *Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi* Dergah Yayınevi

Yıldız İ, Varkal M.A, Ünüvar E, (2014) Günümüzde Sefalasporinler ve Antibiyotik Direnci *Çocuk Dergisi 14(1):22-27, 2014 doi:10.5222/j.child.2014.022*

Yurtman, A.N., Limoncu, M., Ermertcan, Ş., Eraç, B., (2009) Genişlemiş spektrumlu beta laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması *İnfeksiyon Dergisi 2009; 23 (1)*: 5-8

Zer Y, Karaoğlan İ, Kılıç İ, Karagöz D, Namıduru M, (2008). Kan kültürlerinden izole edilen Salmonelle izolatlarında tigesiklin in-vitro etkinliği ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi araştırılması *Ankem Derg;22(4):198-202*

8. EKLER

8.1 Ek-1 Etik kurul

8.2 Ek-3 Turnitin raporu

turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Semra Şahin
Ödev başlığı:	Tez
Gönderi Başlığı:	Bir üniversite hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole e...
Dosya adı:	Semra_ahin-Bir_niversite_Hastanesinde.docx
Dosya boyutu:	1.41M
Sayfa sayısı:	43
Kelime sayısı:	5,980
Karakter sayısı:	43,194
Gönderim Tarihi:	13-Eki-2023 09:04ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2194827582



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Copyright 2023 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

Bir üniversite hastanesinde çeşitli klinik örneklerden izole edilen E.coli ve Klebsiella türlerine ait kökenlerde antibiyotik direnç profilleri ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesinin ara

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%7	%4	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	ÖCAL, Duygu. "Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirimi", Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği, 2012. Yayın	%1
3	dspace.adiyaman.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
4	Gülçin BAYRAMOĞLU, Osman Birol ÖZGÜMÜŞ, Fetiye KOLAYLI, Ahu KAMBUROĞLU et al. "Molecular Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Characterization of Extended-Spectrum Beta-Lactamases of Salmonella enterica Serotype Paratyphi B Clinical Isolates", Mikrobiyoloji Bulteni, 2014 Yayın	<%1

5	Sabahat ÇAĞAN AKTAŞ, Serap GENÇER, Ayşe BATIREL, Demet HACISEYİTOĞLU, Serdar ÖZER. "CLSI ve EUCAST Önerilerine Göre Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Escherichia coli İdrar İzolatlarında Fosfomisin Duyarlılığı", Mikrobiyoloji Bulteni, 2014 Yayın	<%1
6	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	pdffox.com İnternet Kaynağı	<%1
9	Özcan Deveci, Erkan Yula, Alicem Tekin. "Frequency of extended spectrum beta-lactamase and resistance to antibiotics in Escherichia coli strains isolated from urinary cultures", Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2010 Yayın	<%1
10	GÜNDÜZ, Turan, TOSUN, Selma, DEMİREL, Mahmut Mete and ERTAN, Pelin. "Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci: Beş yıllık sonuçlar", Pamukkale Üniversitesi, 2008. Yayın	<%1
	Submitted to Eskisehir Osmangazi University	

11	Öğrenci Ödevi	<%1
12	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
13	Meliha Çağla SÖNMEZER, Necla TÜLEK, Eda KÖKSAL, Fatih TEMOÇİN, Günay ERTEM, F. Şebnem ERDİNÇ. "In Vitro Activity of Fosfomycin Trometamol Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia coli Strains Isolated from Community-Acquired Urinary Tract Infections", Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2016 Yayın	<%1
14	acikarsiv.aydin.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
15	docplayer.hu İnternet Kaynağı	<%1
16	search.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
17	ÇETİN, Emel, Sesli, KAYA, Selçuk, TETİK, Tülay and ARIDOĞAN, Buket, Cicioğlu. "Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannıı suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları", Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği, 2006. Yayın	<%1

18	Semiha Solak Grassie, Özgür Kaya, Fatih Ocak, Saadet Akturan, Ş. Deniz Atakent. "Apendektomi Yapılan Hastaların Kültür ve Antibiyotik Duyarlılıkları, Antibiyotik Seçimleri ve Klinik Duruma Etkileri", Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2020 Yayın	<%1
19	SAÄžLAM, Derya, DURMAZ, SÃ¼leyman, KILIÃ‡, HÃ¼seyin, ATALAY, Mustafa Altay, ERÃ‡AL, BarÄ±ÅŸ Derya, ÅžARLI, Åžule and PERÃ‡Ä°N, Duygu. "Kan kÃ¼ltÃ¼rlerinden izole edilen escherÄ±chÄ±a colÄ± suÅŸlarÄ±nda geniÅŸlemiÅŸ spektrumlu beta-laktamaz sÄ±klÄ±ÄŸÄ± ve antibiyotik direnÃ§ paternleri", Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) DerneÄŸi, 2011. Yayın	<%1
20	docplayer.gr İnternet Kaynağı	<%1
21	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
22	openaccess.sanko.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
23	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	<%1

24	ÖZEL ARDLAN, Selcen, BÜYÜKBAŞARAN, Z. Esra, CESUR, Salih, IRMAK, Hasan, BULUT, Cemal, KINIKLI, Sami and DEMİRÖZ, Ali Pekcan. "Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlardan İzole Edilen E. coli ve Klebsiella Türü Gram Negatif Basillerin İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Piperasilin- Tazobaktam Duyarlılıklarının E-Test Yöntemiyle Belirlenmesi", Orrtadoğu Reklam ve Yayıncılık A.Ş., 2013. Yayın	<%1
25	UYANIK, M. Hamidullah, HANCI, Hayrunisa, YAZGI, Halil and KARAMEŞE, Murat. "Kan kültürlerinden soyutlanan escherichia coli ve klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları", Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği, 2010. Yayın	<%1
26	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
27	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
28	lokmanhekim.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
29	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1

30	YETKİN, Gülay, KUZUCU, Çiğdem, ÇALIŞKAN, Ahmet and AY, Selma. "Kan kültürlerinde üreyen Escherichia coli'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı", İnönü Üniversitesi, 2006. Yayın	<%1
31	GÖRGEÇ, Sündüz, KUZUCU, Çiğdem, TETKİN, Funda and ERSOY, Yasemin. "Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif bakterilerde tigesiklin ve diğer antimikrobiyallerin in vitro etkinliği ve karbapenemaz aktivitesinin araştırılması", TUBITAK, 2011. Yayın	<%1

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat
Eşleşmeleri çıkar Kapat

8.3 Ek-4 Özgeçmiş

Adı ve Soyadı: Semra ŞAHİN

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Ankara Üniversitesi	2011-2016
Y. Lisans	Tıbbi mikrobiyoloji	Lokman Hekim Üniversitesi	2020-2023