6T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ TANIMLANMASI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ VE GENİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Asiye Hilal ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ

KONYA-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ TANIMLANMASI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ VE GENİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Asiye Hilal ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ

KONYA-2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ TANIMLANMASI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ VE GENİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Asiye Hilal ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI (VETERİNER)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Onur ALADAĞ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri Koordinatörlüğü tarafından ..... proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2016

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu çalışma 2012-2015 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak hazırlanmıştır. Çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları ile GSBL varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Birçok teşekkür borcum var, önce beni yaşatan, önüme fırsatlar sunup, doğru-yu seçme ayrıcalığı veren, bundan sonra da insanlara yardım etme fırsatını tanıyan, O'na, sonsuz teşekkürler olsun. Anneme ve babama, ilk soluğumdan bugünlere gelmemde harcadıkları çaba ve özveriye; kardeşime en vefakar dostum olduğu için, Eşim Yalçın ŞAHİN'e, bundan sonraki yolculuğumda arkadaşım, sırdaşım, destekçim olduğu için, Sayın Hocam Prof. Dr. Osman ERGANİŞ'e bana kurmuş olduğu laboratuvar mutfağından hiçbir yerde öğrenemeyeceğim eşsiz çalışmalar öğrettiği ve uygulattığı için, Sayın Hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin HADİMLİ'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Zafer SAYIN'a öğrettiği her şey için ve hayatımda ki herkese iyi kötü yanımda oldukları için, teşekkür ederim.

Asiye Hilal ŞAHİN

KONYA-2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER ve KISALTMALAR iv
ÖZET v
SUMMARY vi
ÇİZELGELER DİZİNİ vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GEREÇ VE YÖNTEM 4
2.1. Çalışmada kullanılan besiyerleri 4
2.1.1. EMB-Agar (Merck) 4
2.1.2. Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck) 4
2.1.3. Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck) 4
2.1.4. SIM medium (Merck) 4
2.1.5. Tryptic Soy Agar (TSA) (Merck) 5
2.1.6. Triple Sugar Iron Agar (Merck) 5
2.1.7. MR/VP Broth (Merck) 5
2.1.8. SIMMONS-Citrat-Agar (Merck) 5
2.1.9. Lysin Iron Agar (Merck) 5
2.1.10. Laktoz Fermentasyonu İçin Besiyeri 6
2.2. Gram Boyama Solüsyonları 6
2.3. Çalışmada Kullanılan Antibiyotik Diskleri 8
2.4. Gram Boyama 8
2.5. Oksidaz Deneyi 9
2.6. Katalaz Deneyi 9
2.7. Hareket Testi 9
2.8. İndol Testi 9
2.9. Kapsül Boyama 9
2.10. Voges Proskauer Testi 10
2.11. Metil Kırmızısı Deneyi 10
2.12. Üreaz Deneyi 10

2.13. Sitrat Deneyi 10
2.14. Lizin Dekarboksilaz Deneyi 10
2.15. Laktoz Fermentasyon Testi 10
2.16. Antibiyotik Duyarlılık Testi 11
2.17. Çift Disk Sinerji Yöntemi 12
3. BULGULAR 13
4. TARTIŞMA 19
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 24
6. KAYNAKLAR 25
ÖZGEÇMİŞ 29

SİMGELER ve KISALTMALAR

CZC : Seftazidime/klavulanik acit

CRO : Seftriakson

CL : Sefaleksin

CZ : Sefazolin

CLSI : Clinical Laboratory Standard Instutite

ÇDS : Çift Disk Sinerji

EMB : Eosin Methylene Bluef

FOX : Sefaksitin

GSBL : Genişlemiş Spektrumlu β-laktamazlar

HÜS : Hemolitik Üremik Sendromu

IMVIC : Indol, Metil-Red, Voges Proskauer, Sitrat

IPM : İmipenem

KF : Sefalotin

KD : Kombine Disk

LPS : Lipopolisakkarit

MHA : Mueller-Hinton Agar

MOX : Moksalaktam

NA : Nalidiksik asit

PRL : Piperasilin

PBL : Penisilin Bağlayıcı Protein

SIM : Sulfat Indol Motility

TSI : Triple Sugar Iron

TSA : Tryptic Soy Agar

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Esherichia coli* ve *Klebsıella pneumoniae* Suşlarının Tanımlanması Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve GSBL Varlığının Araştırılması

Asiye Hilal ŞAHİN
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA–2016

Geniş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL), Gram negatif bakterilerde β-laktam antibiyotiklere direncin en önemli mekanizmasıdır. Bu çalışmada, iki yıl süre içerisinde elde edilen örneklerden izole edilen hastane ve toplum kaynaklı *Escherichia coli (E. coli)* ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) suşlarında GSBL pozitifliği, GSBL pozitif ve negatif suşlarda diğer antibiyotiklere direnç oranları belirlenmiştir. GSBL pozitif suşlarda, bu enzimler için substrat olmayan birçok antibiyotik için de direnç oranları, GSBL negatif suşlardan yüksek bulunmuştur. İdrar izolatlarının tamamı *K. pneumoniae* ve *E. coli* olarak tanımlanmıştır. İzolatların araştırılmasında antimikrobiyal duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda antibiyotiklere karşı çeşitli oranlarda duyarlılık tespit edildi. İzolatlara en etkili antimikrobiyal ajanların sırasıyla; moksalactam, sephalothin ve piperacillin (%60), sefazolin (%50), sefoksitin, streptomycin, seftriaksone ve sephaleksin (%45), seftazidim, seftazidime/klavulanic asid (%36), nalidiksic asid (%20), imippenem (%16) olduğu tespit edildi. Antimikrobiyal direnç düşük oranlarda tespit edildi. Ayrıca suşlarda GSBL tespit edilmedi. Sonuç olarak, bölgemizde toplum kökenli *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında önemli derecede antimikrobiyal direnç tespit edilmemiştir.

Araştırma sonuçlarımız, *K. pneumoniae* ve *E. coli'nin* neden olduğu enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde doğru antibiyotik seçimi açısından katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation On Identification Test, Antibiotic Susceptibilitigs and ESBL Presense In *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Uninary System Infections

Asiye Hilal ŞAHİN
Department of Microbiology (Veterinary)

MASTER THESIS/ KONYA-2016

Extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) are the most important mechanism of resistance to β-lactam antibiotics in gram negative bacteria. In this study, ESBL positivity was determined in hospital and community-derived *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) strains isolated from the samples obtained within two years period. Moreover, the resistance rates of other antibiotics were determined in ESBL-positive and negative strains. The resistance rates for many antibiotics that are not substrates for these enzymes were found to be higher in ESBL-positive strains than ESBL-negative strains. All urine isolates were identified as *K. pneumoniae* and *E. coli.* The disc diffusion method was used for antimicrobial susceptibility in the investigation of isolates. As a result of the study, various antibiotic susceptibility rates were determined. The most effective antimicrobial agents for isolates were found to be moscalactam, cephalothin and piperacillin, cefazolin, cefoxitin, streptomycin, ceftriaxone and cephalexin, ceftazidime, ceftazidime/clavulanic acid, nalidixic acid, and imipenem, respectively. Antibiotic resistance rates were found to be low. Moreover, ESBL genes were not detected in strains. Consequently, no significant antimicrobial resistance was detected in isolates of community-derived *K. pneumoniae* and *E. coli* in our region.

Our research results contribute to select appropriate antibiotics in the treatment of infectious diseases caused by *K. pneumoniae* and *E. coli*.

Key Words: *Escherichia coli*, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*.

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1: Kullanılan antibiyotik disklerinin kısaltmaları, etken madde miktarları, inhibisyon zonları ve anlamları. 11

Çizelge 2: *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları 14

Çizelge 3: *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri 16

Çizelge 4: *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları 17

Çizelge 5: *K. pneumoniae* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları 17

Çizelge 6. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri..... 18

Çizelge 7. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları..... 18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir ve tüm dünyada önemli bir morbidite nedenidir. Akut komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları genellikle selim bir seyir gösterirken, ciddi enfeksiyonlar hastaneye yatış gerektirebilmektedir. Ayrıca çocuklar, gebeler ve diabetik hastalarda enfeksiyonun komplike olma ve üriner sistemde ciddi sekel kalma sıklığı diğer popülasyonlara göre daha yüksektir (Foxman 2002, Deveci ve ark 2011).

Gram-negatif bakteriler zaman içerisinde β-laktam antibiyotiklere karşı çok sayıda direnç mekanizması geliştirmiş olup bu mekanizmalardan biri de β-laktamaz enzimi üretimidir. β-laktamaz enzimini kodlayan genler, en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli* olmak üzere *Proteus mirabilis* gibi diğer Enterobacteriaceae üyelerinde de bulunmaktadır. β-laktam antibiyotiklerdeki β-laktam halkasının amid bağlarını parçalayarak bu antibiyotikleri etkisiz hale getiren β-laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmid ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığıyla sentezlenirler. TEM ve SHV tipi enzimler yapılarındaki bir veya birkaç aminoasit değişikliğiyle etki spektrumlarını genişletip 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı da parçalayabilirler. Bu özelliğe sahip enzimlere genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL) adı verilmektedir (Deveci ve ark 2010, Kuzucu ve ark 2011).

Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucu Gram negatif bakterilerde direnç gelişimi artmakta ve bu direnç çoğu kez türler arasında aktarılmaktadır. Bu durum idrar yolu infeksiyonlarında uygun tedavi için seçilecek antibiyotiklerin önemini daha da artırmaktadır (Andriole VT. 1992). Diğer yandan toplum kökenli ve hastane infeksiyonu olarak gelişen üriner sistem infeksiyonlarında etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları farklılık gösterebileceğinden mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları ile ilgili verilerin bilinmesi gerekmektedir (Tolun ve ark 2002).

E. coli ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL varlığının saptanmasında, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), disk difüzyon yöntemiyle yapılan tarama testini ve ardından kombine disk (KD) yöntemiyle doğrulamayı önermektedir. Çift disk sinerji (ÇDS) ve *Epsilomer strip* (E-test) yöntemleri de duyarlı birer fenotipik

yöntem olarak bildirilmiştir. Her ikisinde de β-laktam ve β-laktamaz inhibitörleri arasındaki sinerji varlığı araştırılır. GSBL tarama yöntemleri içerisinde en sık kullanılan ÇDS testi özgüllüğü yüksek ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Deveci ve ark 2010, Çiçek ve ark. 2011). GSBL üretimi ayrıca üç boyutlu test, dilüsyon yöntemleri, otomatize sistemler, izoelektrik odaklama ve moleküler yöntemler ile de saptanabilir. Bu yöntemlere alternatif olarak kromojenik besiyerleri de son yıllarda maliyetlerinin düşük ve güvenilir olmaları nedeniyle rutin laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır (Güdücüoğlu ve ark 2007, Deveci ve ark 2010, Demiraslan ve ark 2010, Çiçek ve ark. 2011,). GSBL üreten suşların penisilinler, sefalosporinler ve aztreonama dirençli oldukları halde rutin antibiyogramda duyarlı bulunabilmeleri ve bu antibiyotiklerin kullanıldığı hastalarda sorunlarla karşılaşılması nedeniyle, klinik mikrobiyoloji laboratuarlarında GSBL üreten mikroorganizmaların saptanması gerekmektedir. Bununla birlikte GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının tanımlanması ve oranının bilinmesi, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde antibiyotik seçimi için yol göstericidir (Akyar 2008, Deveci ve ark 2010). GSBL üreten kökenlerle infeksiyon gelişmesi riskinin arttığı durumlar arasında, uzun süre hastanede yatış, yoğun bakım ünitesinde bulunma, idrar sondası ve venöz kateter gibi girişimler ve geniş spektrumlu β-laktam antibiyotik kullanımı bulunmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmaların hastane infeksiyonlarındaki rolleri giderek artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavileri güçlük göstermektedir (Demir 2006, Procop ve ark. 2003).

Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen patojenlerin sıklığı ve antibiyotik direnci bölgeden bölgeye değişmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçiminin doğru yapılabilmesi için bölgesel antibiyotik dirençlerindeki değişimlerin izlenmesi önemlidir. Tedavide kullanılacak antibiyotikler, bölgesel bakteri direnci göz önünde bulundurularak tercih edilmelidir (Çetin ve ark 2006).

GSBL pozitif bakteriler başlıca sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. GSBL pozitif suşlarla gelişen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve mortalite oranı yüksektir. Ayrıca üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere in vitro duyarlı olsa bile tedavide başarısızlık görülebilir (Demir 2006).

GSBL varlığının araştırıldığı bir çalışmada *K. pneumoniae*'ye bağlı 32 bakteriyemi olgusunda sefalosporin etkinliğini araştırılmıştır. Sefalosporinlere orta düzeyde duyarlı bakterilerle gelişen dört olguda sefalosporin tedavisi başarısız olurken, in vitro olarak sefalosporinlere duyarlı görünen suşlarla enfekte olguların 15/28 (%58)'inde tedavi başarısızlığı, 11 olguda tedavi değişikliği ve dört olguda ölüm gözlenmiştir (Paterson ve ark 2004).

Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli prospektif bir çalışmada, GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* ile gelişen bakteriyemilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve bakteriyeminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde uygulanan karbapenemin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı bulunmuştur. Diğer retrospektif bir araştırmada ise GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakteriyemilerinde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin ve karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Buna karşın amprik tedaviye uygun antibiyotik ile başlanmasa bile duyarlılık test sonuçlarına göre uygun antibiyotiğe geçildiğinde mortalitede bir fark olmadığı gözlenmiştir (Işık 2007).

Çeşitli kontrollü çalışmalar, GSBL üretimine ilişkin birbirinden bağımsız bazı risk faktörlerinin olduğunu göstermiştir. En sık belirlenmiş olan risk faktörleri, uzun süreli hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma veya daha önceden de hastanede kalma ve uzun süreli geniş spektrumlu sefalosporin kullanımıdır. Birçok çalışmada daha önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya aminoglikozid kullanımının GSBL üreten suşla kolonizasyon ve enfeksiyon için yaklaşık 18 kat risk taşıdığı gösterilmiştir. Transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlar GSBL için risk altındadır. Sık tanımlanan diğer risk faktörleri entübasyon ve mekanik ventilasyon, santral venöz, arteriyel veya üriner katater bulunması, acil intraabdominal cerrahi ya da ve kalp yetmezliğidir (Işık 2007).

Bu tez çalışmasında 2013-2015 yılları arasında Konya Anıt Hastanesi, Ankara Atatürk Hastanesinde izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları alınarak antibiyotiklere direnç oranları ile GSBL varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aralık 2013-Ağustos 2015 tarihleri arasında Ankara Atatürk Hastanesi ve Konya Anıt Hastanesi, üriner sistem enfeksiyonlu hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları alınarak Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu laboratuvarına getirilmiş ve tür teşhisleri doğrulanmaya çalışılmıştır.

2.1. Çalışmada kullanılan besiyerleri

2.1.1. EMB-Agar (Merck)

Besiyeri 36 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Otoklavda 121°C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Su banyosunda 50-55°C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.2. Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck)

Besiyeri 21 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplerde 5'er ml dağıtıldı ve otoklavda steril edildi. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.3. Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck)

Besiyeri 34 gr olarak tartılarak 1 litre distile suda süspanse edildi. Otoklavda steril edildi. Su banyosunda 50-55°C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.4. SIM medium (Merck)

Besiyerinden 30 gr tartılarak 1 litre distile suda süspanse edildi. Otoklavda steril edildi. Su banyosunda 50-55°C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.5. Tryptic Soy Agar (TSA) (Merck)

Tryptic Soy Broth'tan 30 gr olarak tartıldı, 15 gr agar (Merck) ilave edilerek, 1 litre distile suda süspanse edildi. Tamamen çözünene kadar kaynatıldı. Otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi. 50-55°C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.6. Triple Sugar Iron Agar (Merck)

Besiyeri 65 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 7'şer ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121°C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.7. MR/VP Broth (Merck)

Besiyeri 17 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplerde 5'er ml dağıtıldı ve otoklavda 121°C'de 1.2 atmosfer basıncında 15 dakika süre ile steril edildi. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.8. SIMMONS-Citrat-Agar (Merck)

Besiyeri 22,5 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 5'er ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121°C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.9. Lysin Iron Agar (Merck)

Besiyeri 32 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 7'şer ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121°C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

2.1.10. Laktoz Fermentasyonu İçin Besiyeri

Pepton	10 gr
Sığır eti özütü	3 gr
Sodyum klorür	5 gr
Laktoz	10 gr
Saf su	1000 ml

2.2. Gram Boyama Solüsyonları

Solüsyon 1:

Kristal viyole eriyiği:

Kristal viyole	1 gr
Asit fenik kristal	2 gr
%96‟lık etil alkol	10 ml
Distile su	100 ml

Bir cam havanda boya ezilerek yavaş yavaş alkol ve asit fenik kristalleri de atılarak karıştırılarak eritildi. Aynı şekilde karıştırılırken suyun 2/3‟ü eklendi. Eriyik dereceli bir mezüre konuldu. Artan su ile havan çalkalanarak mezüre aktarıldı. Bu şekilde hacim 100 ml‟ye tamamlandı. Eriyik 24 saat oda ısısında bekletildikten sonra süzgeç kağıtından süzüldü, renkli damlalıklı kullanma şişesine aktarıldı.

Solüsyon 2:

Gram eriyiği:

İyot	1 gr
Potasyum iyodür	2 gr
Saf su	300 ml

Bir cam havanda iyot ve potasyum iyodür kristalleri ezilerek karıştırıldı. Üzerlerine yavaş yavaş 300 ml saf su eklendi. Eriyik renkli şişelerde saklandı.

Solüsyon 3:

Ziehl Neelsen'in fenollu (Carbol fuchsine) fuksini:

Bazik fuksin	1 gr
Fenol kristalize	5 gr
Saf etil alkol	10 ml
Saf su	100 ml

5 gr fenol 100 ml saf suda eritilerek %5 eriyik hazırlandı. Bunun 50 ml'si 100 ml'lik bir balon jojeye aktarıldı. 1 gr bazik fuksin cam bir havanda ezildi ve 10 ml alkol ile yavaş yavaş eritildi. Bu eriyik balon jojedeki fenollu suya eklendi, arta kalmış olan fenollu su azar azar havana dölüp, boya tortusu yıkandı. Bu yıkantı suyu da balona aktarıldı. Bu şekilde balon jojedeki 100 ml işaretine kadar devam edildi. Eriyik 24 saat oda ısısında bekletildikten sonra, kâğıt süzgeçte süzüldü ve renkli şişede saklandı. Kullanılan boyanın içeriği şöyledir;

Ziehl Neelsen'in fenollu (Carbol fuchsine) fuksini	2 ml
Saf su	18 ml
%3 H_2O_2 solüsyonu	
%30'luk stok hidrojen peroksit solüsyonu	10 ml
Distile su	90 ml
Metil kırmızısı ayıracı	
Metil kırmızısı	0.05 g
Ethyl alcohol (%95)	150 ml
Saf Su	100 ml

Elde edilen suşlar %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) (merck) agar besiyerlerine kantitatif ekim yapılmıştır. Besiyerleri 37°C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilmiş, tek tip üremesi olan ve koloni sayısı 10^5 CFU/ml olan kültürler işleme alınmıştır. Kültürde üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi, Gram boyama özelliği, oksidaz testi ve çeşitli biyokimyasal testler TSI (Triple Sugar Iron) agar, Simmon's Citrate agar, Christensen's Urea agar, hareket besiyeri ve indol besiyerlerindeki reaksiyonlar gibi konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI (Clinical Laboratory Standard Instutite) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Mueller-Hinton agar (GBL, Türkiye) besiyeri yüzeyine McFarland 0,5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta bakteri süspansiyonu yayılarak 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları değerlendirilmiştir. Bakterilere göre antibiyotik disklerinin (Bioanalyse, Türkiye) seçiminde CLSI tarafından önerilen tablolardan yararlanılmıştır.

2.3. Çalışmada Kullanılan Antibiyotik Diskleri

Çalışmada; sefoksitin (30 mg), imipenem (10 mg), sefalothin (30 mg), streptomisin (10 mg), seftriaksone (30 mg), sefaleksin (30mg), moksalaktam (30 mg), nalidiksik asit (30 mg), sefazolin (30 mg) ve seftazidime/ klavulanik asit (40 mg) olmak üzere toplam 11 antibiyotik diski kullanılmıştır.

2.4. Gram Boyama

Preparat hazırlama: temiz bir lam üzerinde bir damla fizyolojik tuzlu su (%0,9) ile iyice karıştırılan bakteri oda ısısında kurutularak, alevde fikse edildi.

Gram Boyama: Preparat üzeri kristal viyole solüsyonu ile kaplanarak 2 dakika bekletildi. Daha sonra hafif akan çeşme suyu ile yıkanan preparatın üstü lugol solüsyonu ile kaplanarak 2 dakika bekletildi. Daha sonra hafif akan çeşme suyu ile yıkanan preparat alkol ile dekolorize edildi. Daha sonra hafif akan çeşme suyu ile yıkanan preparatın üstü karbol fuksin ile kaplanarak 1 dakika bekletildi ve bu sürenin sonunda, hafif akan çeşme suyu ile yıkanan preparat oda ısısında kurutuldu. Daha sonra immersiyon yağı damlatılan preparat 100'lük immersiyon objektifle incelendi (Bilgehan 2009).

2.5. Oksidaz Deneyi

TSA'da üretilmiş saf bakteri kolonilerinden öze ile alınarak "N,N-Dimethyl-phenylendiammoniumdichloride" emdirilmiş 4 nolu Whatman kâğıtları üzerine sürülerek oksidaz aktiviteleri araştırıldı. Pembe renk oluşumu oksidaz pozitif, renk değişikliğinin olmaması ise oksidaz negatif olarak değerlendirildi (Bilgehan 2009).

2.6. Katalaz Deneyi

TSA'da üretilmiş saf bakteri kolonilerinden öze ile alınarak temiz bir lam üzerine bırakıldı. Daha sonra üzerine %3'lük H_2O_2 solüsyonundan damlatılarak hava kabarcığı oluşumu gözlendi. Kabarcık oluşumu katalaz pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan 2009).

2.7. Hareket Testi

SIM (Sulfat Indol Motility) mediuma iğne uçlu öze ile ekilen bakteriler 37°C'de bir gece inkübe edildiler. İnkübasyon sonrasında sadece ekim hattında üreyen bakteriler hareketsiz, ekim hattı dışına yayılarak üreyen bakteriler hareketli olarak değerlendirildiler.

2.8. İndol Testi

Üre besiyerinde geliştirilmiş saf kültür üzerine 1 ml kovaks çözeltisi eklenir, karıştırılır ve tüp kendi halinde bırakılır. En geç 1-2 dakika içinde tüpün üzerinde vişneçürüğü renkli halka oluşması pozitif sonuç olarak değerlendirilir.

2.9. Kapsül Boyama

Bu amaçla çini mürekkebi kullanıldı. Temiz bir lam üzerine bir iki öze çini mürekkebi konuldu. Kanlı agarda üretilmiş kolonilerden öze ile alınarak çini mürekkebi ile karıştırıldı. Daha sonra üzeri lamel ile kapatıldı. Lamelin üzerine kurutma kâğıdı ile hafifçe bastırıldı. Preparatın kurumaması için lamelin etrafı sıvı parafin ile çevrelenerek kapatıldı. Kapsül varlığı immersiyon objektifle araştırıldı (Bilgehan 2009).

2.10. Voges Proskauer Testi

Bakteriler MR/VP Broth içerisinde 35°C'de bir gece inkübe edildi. Buradan temiz bir tüp içerisine 2 ml aktarıldı. Daha sonra aktarılan MR/VP broth üzerine %5'lik α-naftol solüsyonundan 6 damla damlatılarak çalkalandı. Bunun da üzerine %40'lık potasyum hidroksid solüsyonundan 2 damla damlatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 30 dakika süre ile çalkalanan karışımda pembe-kırmızı rengin oluşumu gözlemlendi, pozitif olarak değerlendirildi (Isenberg 2007).

2.11. Metil Kırmızısı Deneyi

MR/VP besiyerine saf kültürden ekim yapıldı. 35°C'de 48 saat inkübe edildi. Daha sonra kültür içerisine 5-6 damla metil red ayıraç damlatıldı. Kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan 2009).

2.12. Üreaz Deneyi

Bu amaçla hazır besiyeri (BIOPEN) kullanıldı. Saf olarak üretilen kolonilerden besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35°C'de 48 saat inkübe edildi. Pembe renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi.

2.13. Sitrat Deneyi

Saf olarak üretilen kolonilerden simmon's sitrat agar besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35°C'de 48 saat inkübe edildi. Mavi renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi.

2.14. Lizin Dekarboksilaz Deneyi

Saf olarak üretilen kolonilerden Lisin Dekarboksilaz Broth besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35°C'de 4 gün inkübe edildi. Kırmızımsı-mor renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan 2009).

2.15. Laktoz Fermentasyon Testi

Saf olarak üretilen kolonilerden %1 oranında laktoz içeren karbonhidrat fermentasyonu temel besiyerine inokulasyon gerçekleştirilerek 37°C'de 7 gün inkübe edildi. Durham tüpünde gaz oluşturan izolatlar laktoz fermentatif olarak değerlendirildi.

2.16. Antibiyotik Duyarlılık Testi

Antimikrobiyal duyarlılığın tespiti amacıyla disk difüzyon metodu kullanıldı. Bu amaçla Mueller-Hinton agar (Oxoid) yaklaşık 4 mm kalınlıkta olacak şekilde 9 cm çapında petrilere döküldü. Test mikroorganizmalarının TSA'da saf kolonileri elde edildi. Daha sonra test mikroorganizmalarının 0,5 McFarland standart bulanıklığında (10^8cfu ml-1) inokulumları direk koloni süspansiyonu metoduna göre Mueller-Hinton broth (Oxoid) içerisinde hazırlandı. Steril pamuk inokulum içerisine daldırılarak birkaç kez çevrildi ve fazla inokulumu uzaklaştırmak için, svap inokulum seviyesinin üzerinde tüpün iç duvarına sıkıca bastırıldı. İnokulumun eşit dağılımını sağlayacak şekilde yüzeyi kurumuş olan Mueller-Hinton agar (MHA) üzerine çizerek inokulasyon gerçekleştirildi. Petri kapakları aralık bırakılarak besiyerinin yüzeyinin kuruması için 3-5 dakika oda ısısında bekletildi. Antibiyotik diskleri, inokulasyon yapılan MHA petri kutuları üzerine yerleştirilerek, 35±2°C de 18-24 saat inkübe edildi. Daha sonra meydana gelen inhibisyon zonlarının çapı milimetre olarak ölçüldü. Zon çaplarına göre izolatlar her bir antibiyotik için; duyarlı (S), orta derecede duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi .

Çizelge 1: Kullanılan antibiyotik disklerinin kısaltmaları, etken madde miktarları, inhibisyon zonları ve anlamları (Bilgehan 2000).

Antibiyotikler	İçerik	Zon çapları(mm)		
		S	I	R
Piperasilin	100 mg	≥21	18-20	≤17
Sefoksitin	30 mg	≥18	15-17	≤14
Imipenem	10 mg	≥23	20-22	≤19
Sefalothin	30 mg	≥17	15-16	≤14
Streptomisin	10 mg	≥15	12-14	≤11
Seftriakson	30 mg	≥21	14-20	≤13
Sefaleksin	30 mg	≥18	15-17	≤14
Moksalaktam	30	≥17	12-16	≤11
Nalidiksik asit	30	≥23	20-22	≤19
Sefazolin	30	≥18	15-17	≤14
Seftazidim/ Klavulanik asit	40	≥21	18-20	≤17

2.17. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Çift disk sinerji testinde McFarland 0,5 bulanıklığına eşdeğer yoğunlukta hazırlanan bakteri süspansiyonları standart disk difüzyon yöntemine uygun olarak Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Besiyerinin merkezine ceftazidime/clavulanic acid (CZC, 40 mg) ve çevresine merkezler arası uzaklıklar 25 mm olacak şekilde piperacillin (PRL, 100 mg), sefoksitin (FOX, 30 mg), imipenem (IPM, 10mg), sefalothin (KF, 30mg), streptomisin (S, 10 mg), seftriakson (CRO, 30mg), sefaleksin (CL, 30 mg), moksalaktam (MOX, 30mg), nalidiksik asit (NA, 30 mg) ve sefazolin (CZ, 30mg) diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirilmiştir.

Piperasilin, Sefoksitin, Imipenem, Sefalothin, Streptomisin, Seftriakson, Sefaleksin, Moksalaktam, Nalidiksik asit ve Sefazolin diskleri çevresindeki inhibisyon zonunun CZC diskine doğru ≥5 mm genişlemesi ve/veya iki inhibisyon zonu arasında bakteri üreyen alanlarda üreme olmayan bir bölgenin varlığı GSBL pozitifliği olarak kabul edilmiştir (Çiçek ve ark, 2011, Manhas ve ark 2012, Öcal 2012).

3. BULGULAR

Çalışmada hastahanelerden elde edilen 250 adet suşlardan alınarak ekim yapıldı. EMB'de üreyen şüpheli kolonilerden; Gram negatif, hareketsiz, diplokok veya kısa zincirler oluşturan, basil şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, H_2S negatif, fermentatif, sporsuz, kapsüllü bakteriler *Klebsiella pneumoniae* olarak identifiye edildiler.

Gram negatif kısa çomak şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, fakültatif anaerob, glikozu ve birçok karbonhidratı fermente eden, Mac Conkey agar besiyerinde kültür mannitol fermantasyonu pozitif bakteriler *E. coli* olarak identifiye edildiler.

Bu testler sonucunda idrar örneklerinden 100 (%25; 100/250) adet *E. coli* 30 (%8.33; 30/250) adet *K. pneumoniae* izole ve identifiye edildi.

Çizelge 2: *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Suşların izole edildiği kaynak	Suşlar	ANTİBİYOTİKLER											GSBL
		Piperasilin	Sefaksitin	Imipenem	Sephalothin	Streptomisin	Seftriakson	Sephaleksin	Moksalaktam	Nalidiksik asid	Sefazolin	Seftazidim/Klavulanic asid	
		S/I/R											
Ankara *E.coli*	AE1	R	S	S	R	I	S	S	R	S	S	S	-
	AE2	S	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	-
	AE3	R	R	I	R	S	R	R	R	I	R	R	-
	AE4	I	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE5	R	S	S	R	S	R	R	R	S	R	I	-
	AE6	S	S	S	I	S	S	S	I	S	S	S	-
	AE7	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE8	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE9	R	S	S	R	S	R	R	R	S	R	I	-
	AE10	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE12	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE13	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE14	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE15	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S	I	-
	AE16	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE17	R	S	S	I	R	S	S	I	S	I	S	-
	AE18	R	R	I	R	S	R	R	R	I	R	I	-
	AE19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE20	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE21	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE22	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE23	R	R	I	R	I	R	R	R	I	R	R	-
	AE24	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE25	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE26	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE27	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE28	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE29	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE30	R	S	S	R	S	I	R	R	S	R	S	-
	AE31	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE32	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE33	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE34	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S	I	-
	AE35	R	S	S	R	S	S	R	R	S	R	R	-
	AE36	R	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE37	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE38	S	S	S	I	S	S	S	I	S	S	S	-
	AE39	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	R	-
	AE40	R	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE41	R	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE42	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE43	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE44	S	S	S	R	S	R	R	R	S	R	I	-
	AE45	I	I	S	R	S	S	R	R	S	I	R	-

Çizelge 2 (Devam). *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Suşların izole edildiği kaynak	Suşlar	ANTİBİYOTİKLER											
		Piperasilin	Sefaksitin	Imipenem	Sephalothin	Streptomisin	Seftriakson	Sephaleksin	Moksalaktam	Nalidiksik asid	Sefazolin	Seftazidim/Klavulanic asid	GSBL
		S/I/R											
Ankara *E.coli*	AE46	R	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE47	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	-
	AE48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE49	S	S	S	I	S	S	S	I	S	S	S	-
	AE50	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE51	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	I	-
	AE52	R	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE53	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE54	R	R	S	R	I	S	R	R	S	S	I	-
	AE55	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE56	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE57	R	S	S	I	R	S	S	I	S	S	S	-
	AE58	R	S	S	R	S	S	R	R	S	R	R	-
	AE59	R	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AE60	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE61	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AE62	R	R	S	R	S	S	S	R	S	R	R	-
	AE63	R	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE64	R	I	S	R	S	I	R	R	S	S	I	-
	AE65	I	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE66	R	R	S	R	R	S	S	R	S	S	R	-
	AE67	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE68	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE69	I	S	S	R	S	S	S	R	S	S	S	-
	AE70	S	S	R	S	I	R	R	S	R	S	I	-
	AE71	R	R	I	R	I	R	R	R	I	R	R	-
	AE72	S	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	-
	AE73	R	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	-
	AE74	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S	I	-
	AE75	R	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
Konya *E.coli*	AE1	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE3	S	S	S	S/I	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE4	S	S	S	S/I	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE6	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE7	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE8	I	S	S	R	R	R	R	S	S	S	S	-
	AE9	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE12	S	S	S	S/I	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE13	S	S	S	S/I	S	S	S	S	S	S	S	-

Çizelge 2 (Devam). *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Suşların izole ediliği kaynak	Suşlar	ANTİBİYOTİKLER											GSBL
		Piperasilin	Sefaksitin	Imipenem	Sefalotin	Streptomisin	Seftriakson	Sefaleksin	Moksalaktam	Nalidiksik asid	Sefazolin	Seftazidim/Klavulanic asid	
		S/I/R											
Konya *E.coli*	AE14	S	S	S	S/I	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE15	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	I	-
	AE16	S	I	S	S/I	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE17	S	S	S	S/I	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE19	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE20	S	S	S	I	R	S	S	S	S	S	S	-
	AE21	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE22	S	S	S	I	R	I	S	S	S	S	S	-
	AE23	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	-
	AE24	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AE25	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-

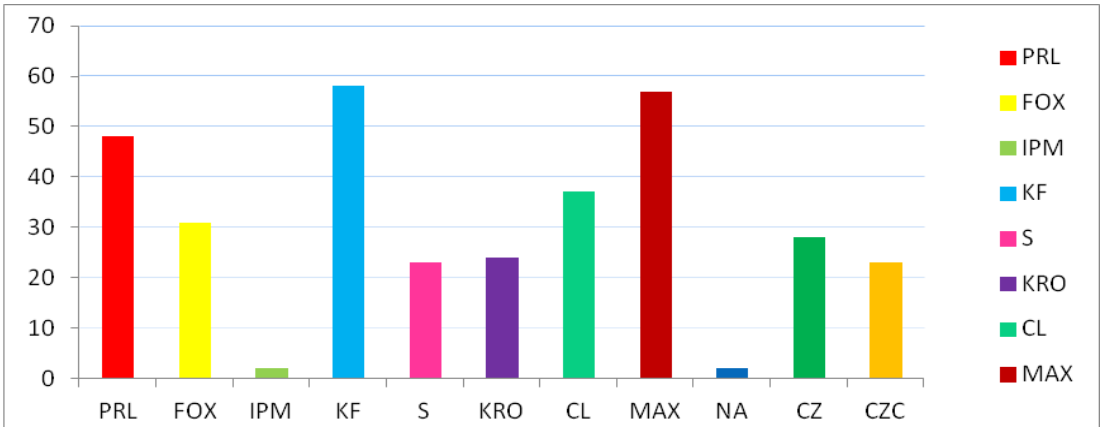
S: Duyarlı, I: Orta Duyarlı, R: Dirençli

Çizelge 3: *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri

E.coli	PRL	FOX	IPM	KF	S	KRO	CL	MOX	NA	CZ	CZC
Dirençli	48	31	2	58	23	24	37	57	2	28	33
Orta duyarlı	14	3	4	16	20	3	0	5	4	2	17
Duyarlı	48	66	94	26	57	73	63	38	94	70	60
Direnç oranı %	48	31	2	58	23	24	37	57	2	28	33

PRL:Piperacillin, FOX:Sefaksitin, IPM:İmipenem, KF:Sephalotin, S:Streptomisin CRO:Seftriakson, CL:Sephaleksin,MOX:Moksalaktam, NA:Nalidiksik acit, CZ: Sefazolin, CZC:Seftazidime/Klavulanik asit

Çizelge 4: *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları



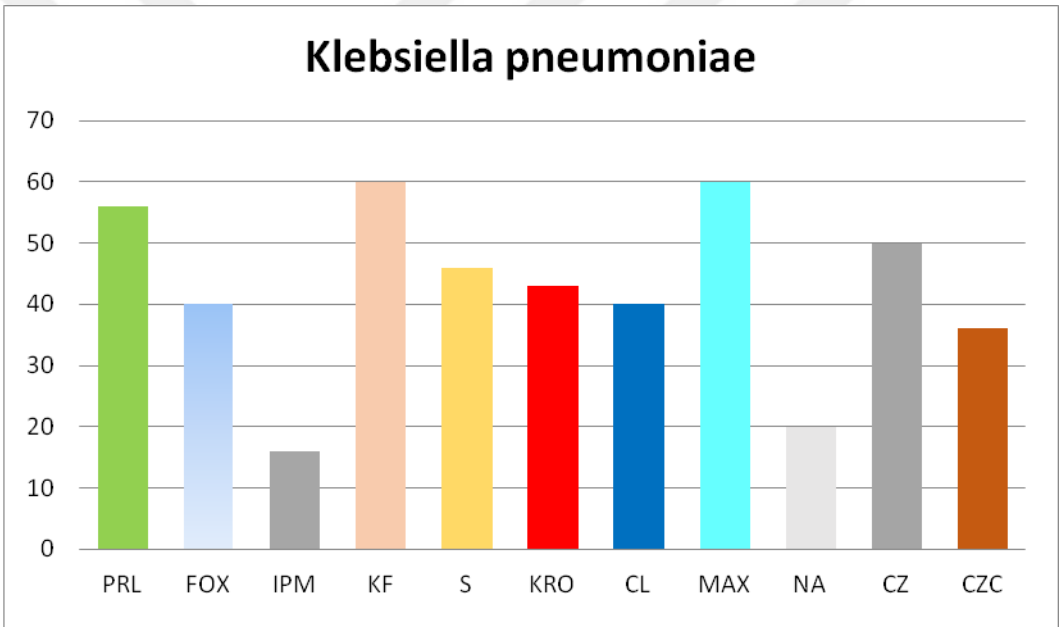
Çizelge 5: *K. pneumoniae* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçları

Suşların izole ediliği kaynak	Suşlar	Piperasilin	Sefaksitin	Imipenem	Sefalotin	Streptomisin	Seftriakson	Sefaleksin	Moksalaktam	Nalidiksik asit	Sefazolin	Seftazidim/Klavulanic asit	GSBL
Ankara Klebsiella	AK1	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	I	-
	AK2	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-
	AK3	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AK4	R	S	s	R	I	R	R	R	s	R	R	-
	AK5	S	R	S	S	R	I	I	S	S	S	I	-
	AK6	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	-
	AK7	S	R	I	R	R	R	R	R	I	R	R	-
	AK8	S	S	I	S	S	S	S	S	I	S	S	-
	AK9	R	S	R	R	S	I	I	R	R	S	I	-
	AK10	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	I	-
	AK11	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-
	AK12	S	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AK13	S	R	S	S	S	I	I	S	S	S	I	-
	AK14	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AK15	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R	S	-
	AK16	R	R	I	R	R	R	R	R	I	R	R	-
	AK17	R	S	S	R	I	R	R	R	S	R	R	-
	AK18	R	S	R	R	S	I	I	R	R	S	I	-
	AK19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
	AK20	I	S	S	S	S	S	I	S	S	S	I	-
Konya Klebsiella	AK1	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	I	-
	AK2	R	R	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AK3	S	R	S	S	R	I	I	S	S	S	I	-
	AK4	S	R	I	R	R	R	R	R	I	R	R	-
	AK5	R	S	R	R	S	I	I	R	R	S	I	-
	AK6	I	S	S	S	S	S	I	S	S	S	I	-
	AK7	S	R	S	R	S	R	R	R	S	R	R	-
	AK8	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	I	-
	AK9	R	S	S	R	R	R	R	R	S	R	R	-
	AK10	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	-

Çizelge 6. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık sayıları ve yüzdeleri

K. pneumoniae	PRL	FOX	IPM	KF	S	KRO	CL	MOX	NA	CZ	CZC
Dirençli	17	12	5	18	14	13	12	18	6	15	11
Orta duyarlı	2	0	4	0	2	8	10	0	3	0	12
Duyarlı	11	18	21	12	14	9	8	12	21	15	7
Direnç oranı %	56	40	16	60	46	43	40	60	20	50	36

Çizelge 7. *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları



4. TARTIŞMA

GSBL enzimlerinin son yıllardaki hızlı artışı bu enzimleri taşıyan bakteriler tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde güçlüklere neden olmaktadır. Bu nedenle bakterilerin β-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi tedavi başarısını artıracaktır. GSBL saptanması hem fenotipik hem genotipik olarak yapılabilmektedir. Mikrobiyoloji laboratuarlarında rutinde fenotipik yöntemler kullanılırken, araştırma veya referans laboratuvarlarında genotipik yöntemler de kullanılmaktadır. CLSI *(*2011) verilerine göre GSBL tespitinin uygulanması rutin olarak önerilmemektedir. Epidemiyolojik ya da enfeksiyon kontrol amacıyla GSBL tespitinin yararlı olabileceği vurgulanmıştır (Çiçek ve ark. 2011, Çalışkan ve ark 2011, Öcal 2012).

GSBL saptanmasında en sık sefpodoksin/sefotaksim/seftriakson/seftazidim/ aztreonama azalmış duyarlılığın belirlenmesiyle yapılan tarama testi ve indikatör bir sefalosporin ile β-laktamaz inhibitörü arasındaki sinerjik etkiyi gösteren fenotipik doğrulama testi kullanılmaktadır (Manhas ve ark 2012). GSBL tarama testinde sefpodoksim ve seftazidim en yüksek duyarlılığı göstermekte ve bu antibiotiklerin yanında, aztreonam, sefotaksim ve seftriaksondan birinin kullanılması duyarlılığı daha da artırmaktadır (Güdücüoğlu ark 2007). GSBL üreten suşların araştırılmasında E-test ve çift disk sinerji testi referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada, GSBL saptamada Çift Disk Sinerji testi (ÇDS) ve E-test arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak Çift Disk Sinerji testinin E-test'e göre daha ucuz ve uygulanabilir olması nedeniyle ÇDS testinin rutin laboratuarlar için daha uygun bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır (Wiegand ve ark 2007, Yurtman ve ark 2009). Wiegand ve arkadaşlarının 2010 çalışmasında ise Enterobacteriaceae türlerinde GSBL saptamada otomatize sistem ve konvansiyonel yöntemler karşılaştırılmış, en yüksek özgüllük çift disk sinerji yöntemiyle elde edilmiş (%97) ve testin duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir. GSBL en sık *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunmaktadır ve bu mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler oldukça kısıtlıdır (Karaoğlan ve ark 2008, Demiraslan ve ark 2010).Son yıllarda yapılan çalışmalarda hem toplum hem de hastane kaynaklı GSBL pozitif izolatların arttığı görülmektedir (Yılmaz ve ark 2009).

GSBL varlığı ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. Bu yöntemle Göker ve ark (2007), üriner sistemden izole ettikleri *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliğini sırasıyla %21 ve %39 olarak bulmuşlardır. Kart ve ark (2011) aynı yöntemle idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliğini %25 olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark (2011)'nın çalışmasında *E. coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş olup %29,9'dur. Uyanık ve ark (2009) idrar kültürlerinden izole ettikleri 139 *E. coli* suşunun GSBL üretimini kombine disk yöntemiyle araştırmışlar, 36'sında (%26) GSBL pozitifliği bildirmişlerdir. Demiraslan ve ark (2010)'nın çalışmasında GSBL pozitifliği minimum inhibitor konsantrasyon (MİK) duyarlılık farkları esas alınarak Vitek 2 otomatize sistemiyle saptanmış ve çift disk sinerji yöntemiyle kontrol edilmiş olup, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında sırasıyla %35,4 ve %35,5 olarak saptanmıştır. Güdücüoğlu ve ark (2007)'nın çalışmasında GSBL direnç mekanizması, otomatize sistemle buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmış, çeşitli klinik örneklerden izole edilen hastane ve toplum kaynaklı *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliği sırasıyla %29 ve %49 olarak bulunmuştur. Çeşitli yöntemlerle (çift disk sinerji, E-test, otomatize ve moleküler sistemler vb.) yapılan çok merkezli çalışmalarda ülke ve bölgelere göre GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir (Yetkin ve ark 2006, Deveci ve ark 2010).

Güney Amerika'da *K. pneumoniae* suşlarının %45'inin, *E. coli* suşlarının %8,5'inin GSBL oluşturduğu saptanmıştır. Asya'da ise bu oran ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte, *E. coli* için Kore'de %5'den, Endonezya'da %23,3'e kadar değişen oranlar bildirilmiştir. *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliği Kore'de %48,8 olarak bulunmuş, Güneydoğu Asya boyunca, Çin ve Japonya'da %20-40 arasında değiştiği belirtilmiştir. Avustralya'da ise GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin neden olduğu salgınlar bildirilmiştir (Rupp ve Fey 2003).

Yapılan birçok çalışmada poliklinik örnekleri ile kliniklerde yatan hastalardan alınan örnekler değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suş oranlarının poliklinik izolatlarından daha yüksek olduğu

görülmüştür (Güdücüoğlu ve ark 2007, Demiraslan ve ark 2010, Duman ve ark 2010). Pullukçu ve ark (2007) klinik ve poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında GSBL üretimini otomatize sistemle saptamışlar, yatan hastalarda %24,3, poliklinik hastalarında %21,4 olarak bulmuşlardır. Güdücüoğlu ve ark (2007) ise klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin (%47 ve %63) poliklinik izolatlarından (%18 ve %30) daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Çiçek ve ark (2011)'nın çalışmasında GSBL pozitifliği çift disk sinerji yöntemiyle saptanmış, *E. coli*'de %17, *Klebsiella* spp. suşlarında %21,1 olarak bulunmuş, her iki bakteride de GSBL üretiminin poliklinik hastalarında klinik hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise çift disk sinerji yöntemiyle *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları GSBL negatif olarak saptanmış olup, ülkemizde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla bu oranda benzerlik göstermemektedir.

Karbapenemler, günümüzde bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir. İmipenem ve meropenem, GSBL pozitif, Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (Yılmaz ve ark 2009, Çalışkan ve ark 2011).

Duman ve ark (2010) polikliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden izole ettikleri *E. coli* suşlarında imipeneme karşı dirence rastlamamış, yatan hastalardan izole edilen suşlardan ise sadece birinde direnç saptamışlardır. Kuzucu ve ark (2011) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri GSBL-pozitif *E. coli* suşlarında imipeneme direnç saptamazken, GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. suşlarında imipenem direnç oranını %5,1 olarak bulmuşlardır. İdrar kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarında imipeneme %11,1 oranında direnç gözlerken, özel bir hastanede yapılmış bir çalışmada GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında imipenem ve meropeneme direnç saptanmamıştır (Akyar 2008, Deveci ve ark 2010). Çalışmamızda GSBL-negatif *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemlere direnç oranı % 16, GSBL negatif *E. coli* suşlarında imipenem direnci %2 'dir. Bu oran, *E. coli* suşlarında ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan oranlarla benzerken, *K. pneumoniae* suşlarında yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan daha yüksektir.

K. pneumoniae suşlarının antibiyotik duyarlılığını belirlemeye yönelik diğer çalışmalarda Cantón ve ark (2011) imipeneme %99,6; amikasine %98,4; sefepime

%94,2; seftazidime %93 ve amoksisilin/klavulanik asite %87,4 oranınında duyarlılık olduğunu; Rammaert ve ark (2012) ise amikasin, imipenem, sefotaksim ve seftazidime %97,4; sefepime %96,7; amoksisilin/klavulanik asite %94,7; siprofloksasine %92,3 ve gentamisine %89,7 oranında duyarlılık olduğunu; Ertürk ve ark (2012) imipeneme %100 ve siproflaksasine %82 oranında duyarlılık olduğunu; Güner ve ark (2012) imipeneme %100, amikasine %98,9; sefepime %97,4; siprofloksasine %96,6; gentamisine %88,4; amoksisilin/klavulanik asite %87,8; sefotaksime %84,5 ve trimetoprim/sulfametoksazola %80 oranında duyarlılık olduğunu; Parlak ve ark (2012) imipeneme %99 ve amikasine %95 oranında duyarlılık olduğunu; Flamm ve ark (2012) gentamisine %94,3 ve seftazidime %90,2 oranında duyarlılık olduğunu; Aydın ve ark. (2012) imipeneme %95, siprofloksasine %89,7 ve amikasine %87,9 oranında duyarlılık olduğunu; Machado-Alba ve ark (2012) siprofloksasine %93,2, gentamisine %87,5 ve seftazidime %83,3 oranında duyarlılık olduğunu; Morfin-Otera ve ark (2012) imipeneme %98,4; sefepime %92,7; amikasine %84,1; gentamisine %82,6 ve siprofloksasine %80,8 oranında duyarlılık olduğunu; Magliano ve ark (2012) imipeneme %99,9; amikasine %97,1; siprofloksasine %93,6; gentamisine %92,9; trimetoprim/sulfametoksazola %89,8 ve amoksisilin/klavulanik asite %81,4 oranında duyarlılık olduğunu; Adams-Sapper ve ark (2012) imipenem, seftazidim, sefotaksim ve aztreonama %100, gentamisin, amikasin, tobramisin ve siprofloksasine %98, sefazoline %94, sefuroksime ve trimetoprim/sulfametoksazola %90 oranında duyarlılık olduğunu; Tao ve ark (2012) sefepime %100, seftazidime %95,8 ve siprofloksasine %91,7 oranında duyarlılık olduğunu; Galani ve ark (2012) tobramisine %93,8, siprofloksasine %90 ve amikasine %82,3 oranında duyarlılık olduğunu; Fernández-Canigia ve Dowzicky (2012) imipeneme %96, amikasine %94,9; sefepime %85,5 ve seftazidime %82,8 oranında duyarlılık olduğunu; Luvsansharav ve ark (2012) imipeneme %99,6 ve amikasine %99,3 oranında duyarlılık olduğunu; Güneş ve ark (2013) gentamisine, imipeneme ve amikasine %100, seftazidime ve trimetoprim/sulfametoksazola %85,7 oranında duyarlılık olduğunu; Sia ve ark (2013) imipeneme ve amikasine %100, siprofloksasine %89,3, amoksisilin/klavulanik asite %87,5, sefuroksim, seftazidim ve gentamisine %83,9 oranında duyarlılık olduğunu; Hastemi ve ark (2013) imipeneme ve siprofloksasine %93,3, seftazidime (%90), sefotaksime ve amikasine %83,3 oranında duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir.

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde çalışmamızda kullandığımız antibiyotiklerin dirençlilik oranlarının hem *E. coli* suşları için hemde *K. pneumoniae* suşları için diğer çalışmalarla büyük oranda benzerlik gösterdiği saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması sonucunda antibiyotikler için çeşitli oranlarda duyarlılık tespit edildi. İzolatlara en etkili antimikrobiyal ajanların (≥%58); sefalothin, moksalaktam ve piperasilin (%60); olduğu tespit edilmiştir. Yine bu tez çalışmasında antimikrobiyallere %0-60 oranında direnç tespit edilmiş olup, en yüksek direnç %60'lık oranla moksalaktam tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında GSBL üretimi tespit edilememiştir.

Çalışmamıza aldığımız *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç oranları piperacillin %48, sefoksitin %31, imipenem %2, sefalotin %58, streptomisin %23, seftriakson %24, sefaleksin %37, moksalaktam %57, nalidiksik asit %2, sefazolin %28, seftazidim/ klavulanik asit %23 olarak tesbit edildi. *E. coli* suşları daha çok toplum kökenli olarak elde edilmekle birlikte azımsanmayacak oranlarda direnç görülmesi üriner enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımının yaygın olması nedeniyledir.

Tüm *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnç oranlarını piperasilin %56, sefoxitin %40, imipenem %16, sefalotin %60, streptomisin %46, seftriakson %43, sefaleksin %40, moksalaktam %60, nalidiksik asit %20, sefazolin %50, seftazidim / klavulanik asit %36 olarak saptandı.

Sonuç olarak, üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında saptanan direnç oranlarının dikkate alınması gerektiği görülmektedir. Bu enfeksiyonların tedavisi kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak yapılmalı, her hastanenin çeşitli kliniklerinde antibiyotik direnç oranları periyodik olarak belirlenmeli, takip edilmeli ve ampirik tedavi seçiminde bu veriden yararlanılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

Adams-Sapper S, Sergeevna-Selezneva J, Tartof S, Raphael E, An Diep B, Perdreau-Remington F, Riley LW, 2012. Globally dispersed mobile drug-resistance denes in gram-negative bacterial isolates from patients with bloodstream infections in a US urban general hospital. J Med Microbiol., 61 (7), 968-74.

Akyar I, 2008. Özel bir hastanede idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen geniş spektrumlu be β-ta-laktamaz üreten *Escherichia colive Klebsiella* spp. suşlarının antibiyotik direnç oranları. Mikrobiyol Bul, 42, 713-715.

Andriole VT . The futureofthe quinolones. Drugs.1999;58 (suppl2):1-5.

Bayram Y, Eren H, Berktaş M, 2011. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *Escherichia coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobiyallere duyarlılık paterni. ANKEM Derg, 25 (4), 232-236.

Bilgehan H, 2000. Klinik Mikrobiyoloji. 10. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir, s. 230.

Bilgehan H, 2009. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir, s. 110.

Çalışkan E, Öztürk E, Ankaralı H, 2011. Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Düzce Tıp Fak Derg, 13, 13-17.

Çetin H, Öktem F, Örmeci AR, Yorgancıgil B, Yaylı G, 2006. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında *Escherichia coli* ve antibiyotik direnci. S.D.Ü. Tıp Fak Derg, 13 (2), 12-16.

Çiçek AÇ, Köksal ZS, Ertürk A, et al. 2001. Rize 82. yıl devlet hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen Escherichia colive Klebsiella suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antimikrobiklere direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg.

Demir N, 2006. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Uzmanlık Tezi, s. 6-16.

Demiraslan H, Demir NA, Kölgelier S, 2010. Adıyaman'da *Enterobacteriaceae* ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora, 15 (3), 112-117.

Deveci Ö, Yula E, Özer TT, Tekin A, 2011. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. Dicle Tıp Derg, 38 (3), 298-300.

Deveci Ö, Yula E, Tekin A, 2010. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. J Clin Exp Invest, 1 (3),182-186.

Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu MS, 2010. *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı. Fırat Tıp Derg, 15 (4), 197-200.

Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Şentürk Köksal Z, Özyurt S, 2012. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg, 26 (1), 1-9.

Fernández-Canigia L, Dowzicky MJ, 2012. Susceptibility of important gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 11, 29.

Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN, 2012. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. Antimicrob Agents Chemother, 56 (6), 2933-2940.

Foxman B, 2002. Epidemiology of urinary tract ınfections: Incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med, 113 (1A), 5-13.

Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psichogiou M, Panagea T, Argyropoulou A, Stefanou I, Plakias G, Giamarellou H, Petrikkos G, 2012. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterobacter* spp. from Athens, Greec. J Chemother, 24 (4), 191-194.

Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N, 2007. Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, Klebsiella ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması. ANKEM Derg, 21, 219-222.

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

Güner ŞN, Göktürk B, Bayrakçı US, Baskın E, 2012. Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. Türk Ped Arş, 47, 107-113.

Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B, Aydın M, Kaya DA, Topçu B. 2013. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. Cumhuriyet Tıp Derg, 35, 1-8.

Hashemi SH, Esna-Ashari F, Tavakoli S, Mamani M, 2013. The prevalance of antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* strains isolated in community and hospital acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, West of Iran. Journal of Research in Health Sciences, 13 (1), 75-80.

Isenberg HD, 2007. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Second Edition. ASM Press, Washington, DC.

Işık F, 2007. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella* pneumoniae suşlarında geniş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanmasında üç yöntemin (çift disk sinerji, kombine disk ve E-test) karşılaştırılması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, s. 3-10, 20-25.

Karaoğlan İ, Zer Y, Namıduru M, 2008. GSBL Pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında tigesiklinin invitro etkinliği. ANKEM Derg, 22, 69-71.

Kart YK, Pehlivanoğlu F, Şengöz G, 2011. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinin komplike üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarına etkinliği. ANKEM Derg, 25, 12-16.

Luvsansharav UO, Hirai I, Nakata A, Imura K, Yamauchi K, Niki M, Komalamisra C, Kusolsuk T, Yamamoto Y, 2012. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in rural Thai communities. J Antimicrob Chemother, 67 (7), 1769-1774.

Machado-Alba JE, Murillo-Munoz MM, 2012. Using an antibiotic sensitivity assay on urine cultures from patients mattending general practice healthcare institutions in Pereira. Rev Salud Publica, 14 (4), 710-719.

Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, Cocuzza CE, 2012. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. ScientificWorld Journal, 349597.

Manhas A, Aggarwal P, Bala M, Gupte S, 2012. ESBL detection: prevalence & comparison with new criteria. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences (JEMDS) 1, 209-214.

Morfin-Otero R. Tinoco-Favila JC, Sader HS, Salcido-Gutierrez L, Perez-Gomez HR, Gonzalez-Diaz E, Petersen L, Rodriguez-Noriega E, 2012. Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005–2010. BMC Res Notes, 5, 277.

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

Parlak M, Çıkman A, Bektaş A, Berktaş M, 2012. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç. Sakarya Medical Journal, 2 (1), 11-15.

Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL, 2004. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis, 39 (1), 31–7.

Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS. 2003 Cross-class resistance to non-beta-lactam antimicrobials in extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae.***Am*** *J Clin Pathol*

Pullukçu H, Aydemir Ş, Işıkgöz Taşbakan M, Sipahi OR, Çilli F, Ulusoy S, 2007. Nitrofurantoinin idrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* suşlarına in vitro etkinliği. İnfeksiyon Derg, 21, 197-200.

Rammaert B, Goyet S, Beauté S, Hem S, Te V, Try PL, Mayaud C, Borand L, Buchy P, Guillard B, Vong S, 2012. *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. BMC Infect Dis, 12, 3.

Rupp ME, Fey PD, 2003. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs, 63, 353-365.

Sia KJ, Tang IP, Prepageran N, 2013. Antibiotic sensitivity and spectrum of bacterial isolates in otorhinolaryngological infection: a retrospective study. Med J Malaysia, 68 (1), 6-9.

Tao LL, Hu BJ, He LX, Wei L, Xie HM, Wang BQ, Lı HY, Chen XH, Zhou CM, Deng WW, 2012. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China. Chin Med J, 125 (17), 2967-2972.

Tolun V, Akbulut DT, Çatal Ç, Turan N, Anğ-Küçükeker M, Anğ Ö, 2002. Yatan ve Ayaktan Hastalardan İzole Edilen Üriner Sistem İnfeksiyonu Etkeni Gram Negatif Çomakların Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg., 32: 69-74

Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, 2009. Üriner sistem enfeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarına fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. ANKEM Derg, 23, 172-176.

Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Seifert H, 2007. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol, 45, 1167-1174.

Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, 2006. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniv Tıp Fak Derg, 13, 249-252.

Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö, 2009. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 39, 80-84.

Yurtman AN, 2007. Gram negatif basillerde CTX-M tipi beta-laktamazların genotiplerinin araş-tırılması. Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, s. 1-13.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:**	Asiye Hilal ŞAHİN
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	KONYA / 1990
Telefon	**:**	0555 818 2926
Faks	**:**	
e-mail	**:**	a.hilal_olmez@hotmail.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	Mehmet Akif Ersoy Lisesi /Selçuklu /KONYA	2007
Üniversite	:	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü /selçuklu /KONYA	2012
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi Veterinerlik fakültesi Mikrobiyoloji ABD	
Doktora	:	-	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR