T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÜRİNER SİSTEM KAYNAKLI *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ ÜRETİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mohammed TAWFIQ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

Mayıs-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÜRİNER SİSTEM KAYNAKLI *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ VE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZ ÜRETİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mohammed TAWFIQ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2019, VIII+43 sayfa

Jüri
Prof. Dr. Yusuf DURAK
Prof. Dr. Birol ÖZKALP
Prof. Dr. Rüstem DUMAN

Bu çalışmada, idrar yolu enfeksiyonlarından izole ve identifiye edilen *E. coli* bakteri suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlilikleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) enzim üretimlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, Konya ve Kerkük (Irak)'teki çeşitli hastane ve sağlık merkezlerinde, üriner sistem kaynaklı materyallerden izole ve identifiye edilen toplam 100 *Escherichia coli* suşu incelenmiştir. *Escherichia coli* suşlarının 15 farklı antibiyotiğe karşı dirençlilikleri ve bu suşlardaki GSBL üretiminin belirlenmesi amacı ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından önerilen disk difüzyon ve çift disk sinerji yöntemleri uygulanmıştır. Suşların % 51'i GSBL negatif, % 49'u ise GSBL pozitif olarak saptanmıştır. Konya'dan toplanan suşların (n=55) GSBL pozitif oranı % 34.5, negatif oranı ise % 65.4 olarak tespit edilirken, Kerkük'ten toplanan suşların (n=45) GSBL pozitif oranı % 66.6, negatif oranı ise % 33.3 olarak belirlenmiştir. Bu suşların, meropenem'e % 100, amikacin'e % 99, nitrofurantoin'e % 98, Kloramfenikol'e % 91 oranlarında duyarlı oldukları gözlenmiştir. Ofloksasin'e %73, Nalidiksik asit'e % 49, cefotaxim'e % 49, Trimetoprim/sulfametoksazol ve ceftriaxon'e % 48 oranında dirençli oldukları belirlenmiştir. İncelenen suşların hiçbirinde Meropenem'e karşı direnç tespit edilememiştir. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde, kültür ve antibiyogram testleri birlikte, GSBL (+) ve (-) özelliklerinin belirlenmesi, antibiyotiklerle yapılacak tedavinin başarı oranını artıracağı, idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde ise meropenem'ın alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılık, Disk difüzyon, Çift-disk sinerji, *Escherichia coli*, GSBL

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE PRODUCTION OF URINARY SYSTEM DERIVED *ESCHERICHIA COLI* STRAINS

Mohammed TAWFIQ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN BIOLOGY

Advisor: Prof. Dr. Yusuf DURAK

2019, VIII+43 Pages

Jury
Prof. Dr. Yusuf DURAK
Prof. Dr. Birol ÖZKALP
Prof. Dr. Rüstem DUMAN

The aim of this study is to investigate the resistance of *E. coli* bacteria strains that isolated and identified from urinary tract infections to antibiotics and to investigate the production of Expanded Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) enzymes. A total of 100 *Escherichia coli* strains that isolated and identified from urinary system-derived materials were examined in various hospitals and health centers in Konya and Kirkuk (Iraq*). Escherichia coli* strains were tested by the disc diffusion and double disc synergy methods recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) in order to determine their resistance to 15 different antibiotics and ESBL production in these strains. 51 % of strains were ESBL negative, while 49 % were positive. The ESBL positive ratio of the strains collected from Konya (n = 55) were 34.5 % and negative rate were 65,4 %, while The ESBL positive ratio of the strains collected from Kirkuk (n = 45) were 66.6 % and the negative rate were 33.3 %. These strains were observed to sensitive to 100 % of meropenem, 99 % of amikacin, 98 % of nitrofurantoin and 91 % of Kloramfenikol. 73 % to Ofloksazin, 49 % to Nalidiksik asit, 49 % to cefotaxim, 48 % to Trimethoprim / Sulfametoxazole and ceftriaxon were determined as resistant. There was no resistance to Meropenem in any of the strains examined. In the treatment of urinary tract infections, culture and antibiogram tests together with ESBL (+) and (-) properties, determination of the success rate of treatment with antibiotics will be considered, and the meropenem use of urinary tract infections were thought to be as an alternative treatment

Keywords: Antibiotic susceptibility, Disc diffusion, Double-disc synergy, *Escherichia coli*, ESBL

ÖNSÖZ

Bu çalışma 2014-2018 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır. Araştırmada, üriner sistem kaynaklı materyallerden izole ve identifiye edilen *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotiklere karşı direnç durumları araştırılarak, direnç profilleri ve direnç oranlarının belirlenmesi ve bakteri suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz enzim üretimi yönünden de incelenmesi amaçlanmıştır. Laboratuvar çalışmaları S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışma konumun belirlenmesinde ve yürütülmesinde bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, bana her türlü desteği sağlayan danışmanım Sayın Prof. Dr. Yusuf DURAK'a (S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü), çalışmalarım sırasında maddi ve manevi desteğini gördüğüm, karşılaştığım zorlukları aşmak için bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocalarım Sayın Arş. Gör. Dr. Erdoğan GÜNEŞ (S.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü) ve Doç. Dr. Ahmet UYSAL'a (S.Ü. Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Laboratuvar Bölümü) en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, daima yanımda olduklarını sevgi ile hissettiren, ömrüm boyunca gurur duyacağım canım aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her daim yanımda olan arkadaşlarım Abdullah Salah, Ali Ahmed, Zainab Khalil ve Shaima Mohammed'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mohammed TAWFIQ
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **viii**

1. GİRİŞ **1**

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **3**

3. MATERYAL VE YÖNTEM **16**

3.1. Materyal 16
3.1.1. İncelenen mikroorganizmalar 16
3.2. Yöntem 18
3.2.1. *E. coli* suşlarının teşhisi 18

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA **22**

4.1. ARAŞTIRMA SONUÇLARI 22
4.1.1. *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumları 22
4.1.2. GSBL pozitif *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları 24
4.1.3. GSBL negatif *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumları 26
4.1.4. Konya ve Kerkük kaynaklı *E. coli* suşlarının GSBL üretim durumları 28
4.2. TARTIŞMA 30

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER **36**

5.1 Sonuçlar 36
5.2 Öneriler 36

KAYNAKLAR **37**

ÖZGEÇMİŞ **42**

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

β	: Beta
g/L	: gram/litre
^{o}C	: Santigrad Derece
pH	: hidrojen gücü
ml	: mililitre
mg/L	: miligram/litre
mg/mL	: miligram/mililitre
µg	: mikrogram
mm	: milimetre
µl	: mikrolitre

Kısaltmalar

CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü)
GSBL	: Genişlemiş-Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESBL	: Extended Spectrum Beta-Lactamase
EMB	: Eosin Metilen Blue
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MHI	: Mueller-Hinton Infusion
MHA	: Mueller-Hinton Agar
AMC	: Amoksasilin/klavulanik asit
CAZ	: Seftazidim
CRO	: Seftriakzon
CTX	: Sefotaksim
ATM	: Aztreonam
POD	: Sefpodoksim
MEM	: Meropenem
AK	: Amikasin
OFX	: Ofloksazin
CN	: Gentamisin
C	: Kloramfenikol
NOR	: Norfloksasin
NA	: Nalidiksik asit
CIP	: Siprofloksazin
STX	: Trimetoprim/sulfametoksazol
F	: Nitrofurantoin
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

1. GİRİŞ

Enterobacteriaceae grubunun dahil olduğu Gram-negatif bakteriler, doğada çeşitli ortamlarda yaygın olarak bulunurlar. Bu enterik Gram-negatif bakterilerin bazıları fırsatçı ve bazı zamanlarda insan patojenleri olarak; idrar yolu, kan dolaşımı, solunum, bağırsak ve karın içi enfeksiyonların oluşmasına neden olabilirler. Başta penisilin grubu olmak üzere, β-laktamlar, sefalosporinler ve karbapenemler hem insanlarda hem de hayvanlarda görülen enfeksiyonlara karşı en fazla önerilen antibiyotiklerdir. Antibiyotiklerin bazen gereksiz bazen de bilinçsiz olarak yaygın kullanımları sonucunda ve özellikle son yıllarda, antibiyotiklere karşı gittikçe yükselen bir direnç artışı vardır. Antibiyotiklere karşı dirençli enfeksiyon ajanlarının artması, enfeksiyon hastalıkları ile mücadeleyi etkisiz kılmakta ve önemli bir halk sağlığı problemi ile karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Mikroorganizmalar arasında, özellikle bakterilerde antimikrobiyal direnç düzeylerini doğru bir şekilde ölçülmeye aracılık edebilen bir dizi modern fenotipik ve genotipik standart metodun kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Durak ve Arıkan, 1987).

İdrar yolu enfeksiyonları; tüm yaş gruplarında, hastane ortamlarında ve toplumda en önde gelen enfeksiyon çeşitlerindendir. *Escherichia coli,* akut idrar yolu enfeksiyonlarından en çok izole edilen bir bakteri türüdür ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da sıklıkla görülmekle beraber, *Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter* türleri, enterokoklar ve stafilokoklar ise genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilirler.

Kinolon ve kotrimoksazol, İdrar yolu enfeksiyonlarında sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir, ancak bu antimikrobiyallere karşı da artan direnç oranları bildirilmektedir. Çok sayıda hastada kültür ve antibiyogram olmadan antibiyotik tedavisine başlanması, uzun süreli tedavilerle hasta direncinin azalması ve gereksiz antibiyotik kullanımı, son yıllarda yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç problemini ortaya çıkarmıştır. Spesifik olarak, geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi, Gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli bir mekanizmadır.

1983'ten beri geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmalar dünya çapında izole edilmiştir. GSBL ilk kez 1983 yılında Almanya'da bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanan SHV-2 (Sulfhydryl-Variable-2) enzimidir (Kliebe ve ark., 1985).

Bu organizmalar, beta-laktam antibiyotik halkasındaki amid bağını hidrolize edebilen beta-laktamazlarıdır. GSBL'lar özellikle tehlikelidir çünkü bunlar plazmit ile ilişkilidir ve plazmidler çeşitli bakteriyel türler arasında değiştirilebilirler.

*E. coli'*nin direnç geliştirmesi, 1960'ların sonlarında ampisilin ve diğer aminopenisilinlere karşı hastane enfeksiyonlarında büyük bir problem olmaya başlamıştır (Sanders, 1992).

Ampisiline dirençli *E. coli* suşları, 1965 yılında ilk kez izole edilmiş ve direnci sağlayan beta laktamaza TEM–1 adı verilmiştir (Datta ve Kontomichalou, 1965).

Antibiyotik duyarlılık testleri; bir antibiyotik veya kemoterapötiğin belirli bir bakteri türüne karşı, invitro ortamda etkinligini belirlemek amacıyla uygulanan testlerdir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde "difüzyon" ve "dilüsyon" olmak üzere baslıca iki metot kullanılmaktadır. Rutin ve araştırma laboratuvarlarında, çeşitli antibiyotiklere karşı mikroorganizma suşlarının duyarlılıklarının saptanmasında en sık kullanılan yöntem disk difüzyon yöntemidir (Çetin ve Gürler, 1989).

Beta-laktamaz enzim sentezi, enterik bakteriler grubuna ait gram negatifler yönünden en önemli antibiyotik direnç mekanizmalarından biridir. Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklik amid bağını parçalayarak etki gösterirler. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar arasında hızla yayılan yüksek ve çoklu antibiyotik direnç düzeylerinin doğru şekilde ölçülmesine hizmet eden yöntemlerin seçilmesi ve rutin laboratuvar testleri olarak uygulanmasının büyük bir önemi vardır (Demirpek, 2012).

Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suslarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi ve bu suşlardaki geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığının saptanması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Escherichia coli (*E. coli*) ilk kez 1885 yılında Theodor Escherich tarafından bir çocuğun dışkısından izole edilmiş ve önce *Bacterium coli* commune olarak, daha sonra 1919 yılında Castellani ve Chalmers tarafından *Escherichia coli* olarak adlandırılmıştır (Barnes, 1997).

Escherichia coli, Eubacteria domaininde, Proteobacteria bölümü, Gamma proteobacteria sınıfı, Enterobacteriales takımı, *Enterobacteriaceae* ailesi, *Escherichia* cinsi içinde bir türdür. Bu cins içinde diğer türler de tanımlanmıştır ancak *E. coli* bunlar arasında en yaygını ve en önemlisidir (Winn, 2006).

E. coli bakterileri; Gram boyama yöntemi ile boyandıklarında Gram negatif, 1.1-1.5 x 2.0-6.0 µm ölçütlerinde, çubuk şekilli, hareketli, sporsuz, fakültatif anaerob olmakla birlikte, hareketsiz bazı suşları da vardır. Adi agar, Buyyon, Nutrient agar, Kanlı agar ve enterobakteriler için selektif özellikteki besiyerlerinde (MacConkey, EMB agar, vs) 37 ^{o}C' de 18-24 saat arasında gözle görülebilen S tipi yuvarlak koloniler oluştururlar. MacConkey agarda pembe, EMB agarda metalik parlaklıkta rofle veren koloniler oluştururlar. Nutrient Broth ve Buyyon besiyerlerinde 37 ^{o}C' de ve 24 saatlık süre sonunda bulanıklık oluşturarak üreme yaparlar. *E. coli* birçok şekeri (laktoz, mannitol, glukoz vs.) asit ve gaz oluşturarak fermente eder. İndol (İ) ve Metil Red testleri pozitif, Sitrat (C) ve Voges-Proskauer (V) testleri ise negatiftir. Nitratları nitrite indirger. *E. coli*'lerin somatik O, Flagellar H, Kapsül K ve Fimbria (Pilus) F antijenleri bulunmaktadır. Pilus antijenleri suşların hemaglütinasyon özelliğini belirler ve Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)'lerde bulunur (Serter ve Bilgehan, 1978).

Tıbbi öneme sahip olmakla birlikte, insan ve bütün sıcakkanlı hayvanların bağırsaklarında kommensal olarak bulunan, bazı suşları insanlarda ve hayvanlarda bağırsak infeksiyonlarına yol açabilen, ayrıca bağırsak dışında da çok çeşitli infeksiyonlar oluşturabilen bir bakteridir. Bunun dışında besinlerde, suda, doğada, dışkı kontaminasyonunun indikatörü olarak araştırılan *E. coli*, genetik çalışmalarda en çok kullanılan bakteridir ve bakteri genetiğinin pek çok önemli bulgusu *E. coli* ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiştir (Öztelli, 2004).

Bağırsakta hastalık oluşturan *E. coli* suşları etki mekanizmalarına göre çeşitli gruplara ayrılırlar:

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC): Akut bakteriyel diyarenin dünya genelinde en sık saptanan nedenidir. ETEC, ısıya dirençli ve ısıya duyarlı olmak üzere iki çeşit

enterotoksine sahiptir. Diğer barsak patojeni *E. coli* suşları gibi, fekal-oral yolla ve kontamine su ve besinlerle bulaşır (Töreci, 2002). Gelişmekte olan ülkelerde en çok iki yaşın altındaki çocuklarda ciddi seyirli diyareye neden olurken, mikroorganizmanın sıkça bulunduğu geri kalmış ülkelerde erişkinlerde kolera benzeri tabloya neden olmaktadır. Bu ülkelerde toplumun önemli bir kısmı, kısmen de olsa bu bakteriye karşı bağışıktır. Ancak gelişmiş ülkelerden ziyaret amacıyla bu ülkelere gelenler infeksiyonlara duyarlı olduğundan, ETEC'e bağlı ishaller turist ishali olarak bilinmektedir (Brooks ve ark., 2004; Manning ve ark., 2010).

Enteropatojenik *E. coli* (EPEC): İlk kez 1955'de tanımlanmıştır. Bebeklerde ve iki yaş altındaki çocuklarda sık görülür. Hastanelerde, bebek servislerinde ve kreşlerde salgınlara yol açar. Erişkinlerde nadiren görülür, bu suşlara bağlı ishal ETEC'den daha karmaşıktır. EPEC bağırsakta etkili herhangi bir toksin üretmez; bağırsak hücrelerine yapışma-bozma (attaching-effacing) adı verilen özel bir mekanizma ile sıkı bir şekilde tutunarak ishale neden olur (Topçu ve ark., 2002). İnce barsak mukoza hücrelerine plazmit kontrolündeki pililer yardımıyla tutunarak o bölgedeki hücrelere (mikrovililere) zarar verir. İnflamatuar reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Berkiten, 2005).

Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC): Daha çok çocuklarda olmak üzere erişkinlerde de *Shigella*'ların yaptığı dizanteriye benzeyen, sürgünlere ve yüksek ateşe neden olan *E. coli* bakterileri bu grupta bulunurlar. Enterotoksin oluşturmazlar. Oluşturdukları hastalık; ateş, şiddetli karın krampları, kırıklık ve sulu diyare ile karakterize edilir. Sulu diyareyi takiben kanlı ve mukuslu dışkı ile seyreden ağır dizanteri oluşur. Kolon yüzeyindeki hücrelere saldırıp harabiyet yaptığından dolayı invaziv olarak adlandırılır (Töreci, 2002; Manning ve ark., 2010).

Enteroagregatif *E. coli* (EAggEC): Önceleri gelişmekte olan ülkelerde en çok çocuklarda görülen EAggEC, şimdilerde gelişmiş ülkelerde yeni yeni ortaya çıkan bir patojen olarak düşünülmektedir. EAggEC infeksiyonu geçiren çoğu insanda, ara sıra mukus ve kan ile birlikte görülen sulu diyare durumu gözlenmektedir. Bu *E. coli* suşları, Hep–2 (insan tek tabaka tümör hücresi) hücrelerine aderans özelliği olduğundan enteroaderan *E. coli* (EAEC) olarak da isimlendirilirler. İnvazyon özellikleri yoktur (Berkiten, 2005; Manning ve ark., 2010).

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC): Bu suş, diyareye, hemorajik kolite, öncesinde ateş ve mide kramplarıyla gelen şiddetli kanlı diyareye ve hemolitik üremik sendrom gibi ciddi bir komplikasyona yol açması nedeniyle gittikçe artan öneme

sahiptir (Topçu ve ark., 2002). Meydana getirdiği uzun süreli komplikasyonlar çocuklarda böbrek bozukluklarına ve ölüme yol açabilmektedir (Manning ve ark., 2010). İnvazyon yeteneği yoktur. Plazmit kontrolünde bir virulans faktörü ile *Shigella* toksinine benzeyen sitotoksin (Shiga toksin) sentezler [Shigella toksini üreten *E. coli* (STEC)] (Brooks ve ark., 2004; Berkiten, 2005). Bu grup içinde en çok çalışılan serotip, O157:H7 serotipidir. Bu suş tarafından salgılanan Shiga toksine; maymun böbrek hücre kültürü olan Vero hücre kültürüne sitotoksik etki gösterdiğinden, verotoksin de (VT) denir. Shiga toksin iç organların iç astarındaki dokularda bulunan, özellikle vasküler endotelyal hücrelere zarar vererek hastalık sürecini kolaylaştırır. Shiga toksin ürettiği halde O:157 serotipinde olmayıp diğer grupta bulunan suşlar O26:H11, O111:H8 ve O118:H16'dır (Manning ve ark., 2010).

Üriner sistem enfeksiyonları oldukça sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. ÜSE'ler tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber, bebekler, gebeler, yaşlılar, spinal kord hasarı ve/veya üriner kateteri olan hastalar, multiple sklerozu, immün yetmezliği olanlar, diyabetli hastalar ve altta yatan ürolojik anomalisi olan hastalar özel risk gruplarını teşkil etmektedir. Yaşamın ilk birkaç ayı dışında kadınlar erkeklere nazaran daha fazla ÜSE riskine sahiptir (Karadoğan, 2015).

Üriner sistemin herhangi bir yerinde mikrobiyal patojenlerin varlığı sonucu gelişen hastalık tablosu, ÜSE olarak tanımlanmaktadır. Tüm yaş gruplarında, her iki cinste, gerek hastane ortamında gerekse hastane dışında gelişebilen, hekimlerin en sık karşılaştıkları enfeksiyonlardır (Karadoğan, 2015). ÜSE'nin %95'inden fazlası tek bir bakteri türü ile gelişirken, akut ÜSE'de ve toplum kökenli enfeksiyonlarda en sık etken mikroorganizma *Escherichia coli*'dir. Özellikle yapısal anomalileri (obstrüktif üropati, konjenital anomaliler, nörojenik mesane v.b) olan hastalarda gelişen tekrarlayan ÜSE'de ve hastane kökenli enfeksiyonlarda ise, *Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter* türleri, Enterokok ve stafilokokların görülme sıklığı artar (Nicolle, 2008).

Hastane ve toplum kökenli ÜSE'de genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmaların oranı giderek artmaktadır. Hastane kaynaklı olarak karşımıza çıkan bu etkenler, son zamanlarda toplum kökenli ÜSE'den de izole edilmeye başlanmıştır. Hem toplum, hem hastane kökenli etkenler, ÜSE'de sık kullanılan çoğu antimikrobiyale dirençli olup, tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmalar penisilinlere, sefalosporinlere, aztreonama dirençlidir. Ayrıca sıklıkla kinolonlar, aminoglikozidler ve trimetoprim-sülfometoksazole dirençli olma eğilimindedirler (Meier ve ark., 2011).

Genişlemiş spektrumlu β-laktamazlar (GSBL) ilk olarak 1983 yılında tanımlanmış olup ilk hastane kaynaklı salgın 1985'de Fransa'dan bildirilmiştir. Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve bugün de tüm dünyada GSBL üreten suşlarla meydana gelen enfeksiyonlar bildirilmektedir. GSBL, kromozomal olarak kodlanabilir veya plasmid ve transpozonlar üzerinde bulunabilir ki plazmid ve transpozonlar üzerinde bulunanlar kolayca yayılabilirler (Falagas ve Karageorgopoulos, 2009).

Beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminde önceleri TEM ve SHV enzimleri tüm dünyada yaygın olarak bulunan tiplerken, günümüzde CTX-M tipi beta laktamazlar sık olarak görülmektedir. CTX-M'nin farklı varyantları, ülkelere göre değişiklik gösterirken, CTX-M 15 tüm dünyada en yaygın olarak bulunan tiptir. GSBL, 1980-1990 yılları arasında *K. pneumoniae* bakteri suşlarında sıklıkla belirlenirken, 2000'li yıllardan sonra *Escherichia coli* bakteri suşlarında da bulunma sıklıkları giderek artmaktadır. GSBL üreten *Klebsiella* cinsi bakteri suşları genelde nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilirken, *Escherichia coli* bakteri suşları ise sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda görülmektedir. GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin tanımlanması, bu suşlarla enfekte hastaların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi için önemlidir ve bu suşların oranının bilinmesi ampirik tedavide antibiyotik seçimi için yol göstericidir (Pitout ve ark., 2005).

Beta-laktamazlar; beta-laktam halkasında bulunan amid bağını parçalayarak bu tür antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlerdir. Penisilin, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından keşfedildikten sonra, 1940 yılında Abraham ve Chain *E. coli'*den elde ettikleri özütün penisilinin etkisini ortadan kaldırdığını göstermişlerdir. Bu araştırıcılar elde ettikleri enzime "penisilinaz" adını vermişlerdir. 1960'lardan sonra semisentetik penisilinler, metisilin ve ampisilin, 1. Kuşak sefalosporinlerden sefaloridin ve sefalotinin geliştirilmesiyle Gram negatif çomaklarda bulunan beta-laktamazlar önemli bir direnç mekanizması haline gelmiştir. Gram negatif bakterilerde çok daha fazla çeşitte beta-laktamaz bulunduğundan ve plazmid kontrolünde sentezlenebildiğinden çok kısa sürede dirençte artış gözlenmiştir. Beta-laktamazlarla hidrolize olmayan yeni β-laktamların geliştirilmesi 1980'li yıllarda 3. Kuşak sefalosporinlerin yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Almanya'da 1983 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda, 3. kuşak sefalosporinleri de parçalayan plazmid kaynaklı bir beta-laktamaz bulunmuştur. Bu yeni beta-laktamaz *Klebsiella spp.* türlerinde sık olarak bulunan SHV-1 β-laktamazından mutasyonla oluşan SHV-2 enzimidir. Ardından,

Fransa'da seftazidime dirençli *K. pneumoniae* suşlarında, seftazidimi hidrolize eden TEM-2 enziminden yalnız iki aminoasit farkı bulunan plazmid kaynaklı beta-laktamaz belirlenmiştir (Jacoby, 1994).

GSBL Türleri:

TEM grubu**:** Plazmid kökenli olarak bilinen en eski enzim olan TEM-1, ampisilin, penisilin ve birinci kuşak sefalosporin direncine neden olur. TEM-1, Gram negatif bakterilerde en sık kodlanan enzimdir ve ampisiline dirençli *E. coli*'lerin % 90'ında dirençten bu enzim sorumludur. TEM-1'in yapısında bir aminoasit değişikliğine (39. pozisyondaki glutamin yerine lizinin geçmesi) neden olan mutasyon sonucu TEM-2, bu enzimin yapısında iki aminoasit değişikliği ile de TEM- 3 ortaya çıkar (Stürenburg ve Mack, 2003).

SHV grubu: SHV-1 enzimi en sık *K. pneumoniae*'da bulunur ve bu bakterideki plazmid aracılı ampisilin direncinin yaklaşık %20'sinden sorumludur. Bu enzimin üretimi ile ampisilin, tikarsilin ve piperasiline karşı direnç oluşturmaktadır. Oksiimino-sefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur. SHV türü enzimlerin ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır, SHV grubu enzimler *K. pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus, E. coli* ve *P. aeuroginosa*'da bildirilmiştir.

CTX-M grubu: Bu grup enzimler substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir. CTX-M tipi β-laktamaz ilk olarak 1989 yılında Almanya'da *E. coli* suşunda saptanmıştır. Daha sonra, *Salmonella typhimurium* ve *E. coli* başta olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* türünde üretimi gösterilmiştir. Günümüzde yaklaşık 80'den fazla CTX-M enzimi bildirilmiştir (Livermore ve ark., 2007).

OXA grubu: OXA tip β-laktamazlar oksasilini hidrolize etme yeteneklerinden dolayı bu ismi almışlardır. Bu grup enzimler fonksiyonel grup 2d ve moleküler sınıf D'de yer almalarıyla TEM ve SHV enzimlerinden ayrılırlar. En sık *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmakla birlikte diğer Gram negatif bakterilerde de saptanmaktadır. En yaygın olanı OXA-1 β-laktamazıdır ve *E. coli* suşlarının %1-10'unda bulunmaktadır.

PER grubu: PER enzimleri ile TEM ve SHV tipi GSBL'ler DNA baz dizileri bakımından % 25-27 oranında homoloji gösterirler. İlk olarak Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen bir *P. aeruginosa* suşunda saptanmıştır. PER-1 enzimi penisilin ve sefalosporinleri hidrolize eder ve klavulanik asit ile inhibe olur. *P. aeruginosa* dışında *Salmonella typhimurium, Acinetobacter baumannii, Alcaligenes faecalis* ve *Proteus*

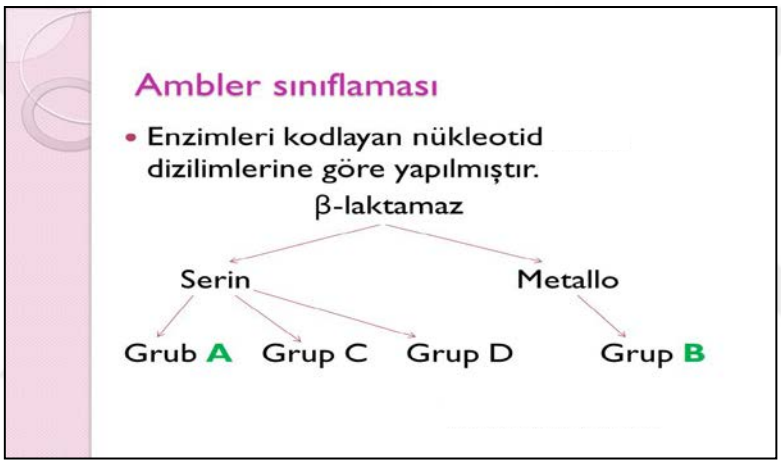
mirabilis suşlarında da gösterilmiştir. PER-1 ile % 86 oranında homoloji gösteren PER-2 enzimi sadece Güney Afrika'dan bildirilmiştir (Bauernfeind ve ark., 1996).

VEB grubu: VEB-1 enzimi; PER-1 ve PER-2 enzimleriyle % 38 oranında homoloji gösterir. Seftazidim, sefotaksim ve aztreonama yüksek düzeyde direnç gösterirler ve klavulanik asit ile inhibe olurlar. VEB-1 ilk olarak Vietnam'da bir *E. coli* suşunda saptanmıştır.

GES grubu: GES-1 ilk olarak Fransa'da *K. pneumonia* suşunda saptanmıştır.

Diğer gruplar: Geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize etme yeteneğine sahip BES-1, TLA-1, TOHO-1-2, BES, SFO, TLA ve IBC gibi GSBL'ler bildirilmiştir.

Çizelge 2.1. Beta-laktamazların Ambler sınıflaması (Ambler, 1980).



Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırması: 1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios, biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre β -laktamazları 4 gruba ayırmışlardır (Medeiros, 1997).

Grup 1**:** Bunların birçoğu kromozomal enzimlerdir ve indüklenebilme özelliğine sahiptirler. Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alırlar.

Grup 2**:** En geniş kategoriyi oluşturan bu grup substrat profilindeki farklılık nedeniyle birkaç alt gruba ayrılmaktadır. Tümü moleküler sınıf olarak A ve D'de yer almaktadır. Bu β -laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre altı alt gruba ayrılırlar

2a: Bu alt grupta penisilini hidrolize eden, klavulanik asite duyarlı enzimler bulunmaktadır. *S. aureus*'un enzimleri bu gruptadır.

2b**:** Oksiimino β -laktamlar ve monobaktamlar gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit

değişikliği ile genişlemiş spektrumlu β-laktamlara (seftazidim, Seftriakzon, sefotaksim veya aztreonam) da etki eden yeni TEM ve SHV- enzimleri gelişmiştir.

2br**:** Klavulanik asitten etkilenmeyen, geniş spektrumlu β-laktamazlar bu gruba alınmıştır. TEM-30 dan TEM-36'ya kadar olan TEM enzimleri ve TRC-1 enzimi bu gruptadır.

2c: Bu grup içinde karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler yer almaktadır.

2d: Bu grup, kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden β -laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu gruptadır.

2e: Bu grupta yer alan β-laktamazlar, sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asitle inhibe olmaktadırlar.

2f: Bu grupta, *Enterobacter cloacae*'nın indüklenebilen IMI-1 enzimi, *E.cloacae*'nın kromozomal NMC-A enzimi ve *Serratia marcescens*'in Sme-1 enzimi yer almaktadır. Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadırlar.

Grup 3 metallo- β -laktamazlar: B sınıfı olan bu β -laktamazlar, monobaktamlar hariç tüm β -laktamları ve karbapenemleri hidrolize ederler. Sıklıkla etki spektrumlarını genişleten bir diğer enzimle birlikte üretilirler. Diğer enzimlerden farklı olarak aktif bölgelerinde serin yerine bir Zn^{+2} iyonu bulunur. β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler fakat EDTA ile inaktive olurlar.

Grup 4: Bu grup, klavulanik asit ile pek de iyi inhibe olmayan küçük bir penisilinazlar grubundan oluşur. Biri dışında hepsi kromozomaldir. Yapıları henüz tam olarak saptanamamıştır ve molekül sınıfı henüz belirlenmemiştir.

Doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör, sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Sık olarak kullanılan yöntemler: 1. Kombine disk yöntemi, 2. Çift disk sinerji yöntemi, 3. E test yöntemi, 4. Mikrodilüsyon yöntemi, 5. Üç boyutlu test yöntemi, 6. Boronik asit yöntemi, 7. Otomatize sistemler yöntemidir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesın'de yapılan bir çalışmada, izole edilen tüm Gram negaif bakterilerden sadece *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL oranı % 44 olarak tespit edilmis, çalışılan diğer bakterilerde GSBL pozitifliğinin saptanmadığı görülmüştür (Akata ve ark., 1997).

1998 yılında yapılan bir çalışmada: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 51 *Escherichia coli* ve 46 *Klebsiella pneumoniae* suşunda ESBL varlığı çift disk sinerji ve üç boyutlu testle araştırıldı. Çift disk sinerji testi ile ESBL pozitifliği *E. coli* ve *K.*

pneumoniae suşlarında sırasıyla % 18, % 43 oranda saptandı. İstatistiksel değerlendirmede her iki test arasında bir fark bulunamadığı belirtildi (Hoşgör ve ark., 1998).

Celal Bayar Ünivirsitesin'de, 1996 - 2001 yıllarında yapılan bir çalışmada, hastane etkeni olarak izole ve identifiye edilen bakteri suşlarındaki β - laktamaz oranları; *E. coli*'de % 13.4, *K. Pneumoniae*'da % 41.7, *Enterobacter spp.de ise* % 4.8 olarak belirlenmiştir (Tünger ve ark., 2001). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesı'nde yapılan bir çalışmada hastane kaynaklı Gram negatif bakterilerde GSBL oranları; *E. coli'de* % 76.2 , *K.pneumoniae'da* % 64.7 olarak belirlenmiştir (Aktaş ve ark., 2001). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesin'de yapılan bir çalışmada hastane enfeksiyonu etkeni olan Gram-negatif bakteri suşlarındaki GSBL oranı; *K.pneumoniae'da % 50, E. coli'de* % 81 olarak tespit edilmiştir (Fındık ve ark., 2001). Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen Gram-Negatif bakterilerin GSBL oranlarının belirlenmeye çalışıldığı bir başka çalışmada ise bu oranlar; *Klebsiella spp.'de* % 45, *E. coli'de* % 32, *Enterobacter spp.'de* % 27, *Acinetobacter spp.'de* % 22, *Proteus spp.'de* % 14, *Pseudomonas spp.'de* % 13 şeklinde tespit edilmiştir (Ünlü ve ark., 2003). Senkel Jr ve ark. (2003), elma suyu üretimi yapan bir gıda tesisinden *E. coli* suşları izole etmişlerdir. Bu suşlar üzerinde yapılan antibiyogram çalışmasında 17 farklı antibiyotik kullanılmış ve en yüksek direnç tetrasiklin'e karşı belirlenmiştir. Yavuzdemir ve ark. (2003), yatan hastalardan izole edilen GSBL pozitif 50 *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığını belirlemişlerdir. Buna göre suşların imipenem'e, amikasin'e, piperasilin/tazobaktam'a ve sefepim'e duyarlı oldukları belirlenmiştir.

2004 yılında yapılan bir çalışmada; Yeni bir GSBL E test yönteminin performansı değerlendirildi. Sefepim ile klavulanat sinerjisinde sefotaksim-klavulanat ve seftazidim- klavulanat GSBL E test yöntemi, Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamazların (GSBL) saptanması için kullanıldı. Enterobacteriaceae türlerinin toplam 54 klinik izolatı için denendi. (*Klebsiella pneumoniae* (n=25), *Enterobacter cloacae* (n=10), *Escherichia coli* (n =10), *Enterobacter aerogenes* (n=3), *Klebsiella oxytoca* (n=3), ve *Proteus mirabilis* (n=3)). GSBL E test, sefepim-klavulanatla % 98, sefotaksim- klavulanat ile % 83, ve seftazidim-klavulanat ile % 74 oranında duyarlı bulunmuştur (Stürenburg ve ark., 2004).

Harakeh ve ark. (2006), Lübnan'da çeşitli su kaynaklarından elde edilen *E. coli* izolatlarının bazı antibiyotiklere karşı direnç durumlarını araştırmışlar ve en yüksek

direnci deniz sularında sefuroksim'e, en düşük direnç ise sefotaksim'e karşı; tatlı su örneklerinde ise en yüksek direnci sefuroksime, en düşük direnci ise gentamisin'e karşı belirlemişlerdir.

Ozgumus ve ark. (2007), bazı çeşme ve kaynak sularından izole edilen *E. coli* suşlarında antibiyotiklere karşı direnç durumunu araştırmışlar; en yüksek direnç ampisilin'e karşı, en düşük direnç ise kloramfenikol'e karşı belirlenmiştir.

Hastanede yatan hastalarda GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonları araştırılmış ve en sık enfeksiyon odağının üriner sistem olduğunu görülmüştür. Çalışmada GSBL üretmeyen *E. coli* enfeksiyonlarında mortalite oranı % 8, GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonlarında ise mortalite oranı % 24.3 olarak bulunmuştur. Bu veriler, GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonlarında, GSBL üretmeyen *E. coli* enfeksiyonlarına göre prognozun daha kötü ve mortalitenin daha yüksek olduğunun göstergesi olduğu belirtilmiştir (Demir ve ark., 2008).

Kalem ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada, idrardan izole edilen 178 *E. coli* suşunun, ampisilin, trimetoprim/sülfametoksazol, ampisilin/sulbaktam, sefuroksim, siprofloksasin, nitrofurantoin, amikasin, gentamisin ve imipeneme duyarlılıklarını araştırmışlardır. İmipenem'e 178 (% 100), amikasin'e 157 (% 88.2), nitrofurantoin'e 151 (% 84.8), gentamisin'e 129 (% 72.5), sefuroksim'e 124 (% 69.7), siprofloksasine 111 (% 62.4), ampisilin/sulbaktam'a 92 (% 51.7), trimetoprim/sülfametoksazol'e 79 (% 44.4) ve ampisilin'e 39 (% 21.9) suş duyarlı bulunmuştur.

Arslan ve Özdemir (2008), 2004-2007 yılları arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını araştırmışlardır. GSBL üreten suşların, meropenem'e % 100, amikasin'e % 84, siprofloksasin'e % 19, piperasilin-tazobaktam'a % 79, trimetoprim-sülfametaksazol'e % 32 gentamisin'e % 37 oranında duyarlı oldukları belirlenmiştir. GSBL üretmeyen suşların duyarlılıkları, meropenem'e % 100, amikasin'e % 90, siprofloksasin'e % 84, piperasilin-tazobaktam'a % 97, trimetoprim/sulfametoksazol'e % 55, gentamisin'e % 88 ve amoksisilin'e % 28 olarak saptanmıştır.

Escherichia coli'nin komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarından en sık izole edilen mikroorganizma olarak bildirilmiştir.Çalışmada toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından Ekim 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında izole edilen 139 *E. coli* suşunun fosfomisin trometamol dahil antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL üretimi araştırılmıştır. İncelenen 139 *E. coli* suşunun 36'sında (% 26) GSBL pozitif bulunmuştur. Fosfomisin; GSBL üreten ve üretmeyen suşların tümüne in-vitro olarak

etkili bulunmuştur. Fosfomisinin *E. coli* suşlarına etkinliği ile amikasin ve imipenem etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmamış; trimetoprim-sulfametoksazol ($p<0.01$), gentamisin, siprofloksasin, ampisilin, Seftriakzon, sefazolinden ($p<0.001$) ise anlamlı olarak daha etkin bulunmuş, bu antibiyotiklere GSBL pozitif suşlardaki direnç, negatif suşlardakine göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.01$). Sonuç olarak, bölgede saptanan yüksek direnç oranları da göz önünde bulundurulduğunda, fosfomisin - trometamol toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek bir antibiyotik olarak görülmüştür (Uyanık ve ark., 2009).

Jan ve ark. (2009), üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli*'lerin % 50'sinden fazlasında çoklu antibiyotik direnci görüldüğünü; izolatların % 52.6'sının plazmit taşıdığını belirtmişlerdir.

Hastanede yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarının % 54.4'ünde GSBL pozitifliğin saptanmış olmasının, ülkemizde GSBL üreten *E. coli* izolatlarının prevalansının artmakta olduğunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada izole edilmiş olan GSBL (+) *E. coli*'lerin % 83.7'sinin hastaneden, % 16.3'ünün ise toplumdan edinilmiş olduğunun belirlenmesi, GSBL üreten *E. coli*'nin toplumdan kazanılan enfeksiyon ajanları arasına katılmış olduğuna dikkat çekilmiştir (Çelebi ve ark., 2009).

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 3099 Gram negatif izolat, GSBL yönünden araştırılmış ve bunların % 35.5'i GSBL (+) olarak tespit edilmiştir. En yaygın GSBL (+) bakteri türleri *Escherecia coli* (% 44.8) ve *Klebsiella* pneumoniae (% 38.6) olarak belirlenmiştir. GSBL'lerin Gram negatif bakteriler tarafından üretildiği yaygın olarak ortaya çıkmıştır (Hafeez ve ark., 2009).

Lei ve ark. (2010), hayvansal gıda ürünlerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında yapılan antibiyogram çalışmasında, suşların en yüksek dirençli olduğu antibiyotiğin tetrasiklin olduğunu ve direnç oranının % 86.5 olarak belirlendiğini bildirmişlerdir.

Alzahrani ve Gherbawy (2011), Suudi Arbistan'ın Al-Ahsa bölgesinde bulunan kaynak sularından izole ettikleri *E. coli* suşlarında antibiyotik direncini araştırmışlardır. Araştırmacılar en yüksek direnci ampisilin'e karşı belirlemişlerdir.

Ryu ve ark. (2012), balık ve deniz ürünlerinden elde ettikleri *E. coli* suşlarında antibiyotik direncini araştırmışlardır. Buna göre suşların en fazla oranda ampisilin'e dirençli oldukları belirlenmiştir.

İdrar yolları enfeksiyonlarının en sık görülen bakteriyal enfeksiyonlar olduğu, Enterobacteriaceae familyası üyelerinin idrar yolları enfeksiyonlarında en sık rastlanan

ajanlar olarak belirlendiği bildirilmiştir. Toplam 152 Gram negatif bakteri suşu izole edilmiş ve bunların içinde idrar yolları enfeksiyon etkeni olanların çoğunlukta olduğu belirtilmiştir. İzolatların en yüksek direnç oranını % 82.4 ile ampisilin'e ve en düşük direnç oranını ise % 57.24 ile Norfloksasin'e karşı gösterdiği ileri sürülmüştür. GSBL üretenler ve % oranları sırası ile *E. coli* (% 11.57), *Klebsiella spp.* (%12.40), *Proteus spp*. (% 4.96) ve *pseudomonas spp.* (% 02.48) olarak tespit edilmiştir (Chellapandi ve ark., 2016).

Kamboçya'da yapılan bir çalışmada; Enterik bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık durumları, disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, E test yöntemi ise Minimum inhibisyon Konsantrasyonu'nu belirlemek için kullanılmıştır. En sık tespit edilen suşlar,; *Escherichia coli* (% 63.9) ve *K. pneumoniae* ise (%19.8)'dır. GSBL varlığı-E Test yöntemi ile araştırılmıştır. GSBL varlığı, *E. coli* suşlarında % 42.7 ve *Klebsiella pneumoniae'*da % 33.7' olarak tespit edilmiştir. GSBL üreten *E. coli* oranı 2012'de % 28.9 iken 2015'te % 48.2'ye yükselirken, *K. pneumoniae* için artış anlamlı olmamıştır (Caron ve ark., 2017).

Günümüzde, Gram-negatif bakteriler arasında en önemli direnç mekanizmalarından birinin, enzim üretimi ile sefalosporin ve karbapenem gibi antibiyotiklere karşı direnç oluştuğu, GSBL ve karbapenemaz üreten Gram – negatif bakterilerin en acil halk sağlığı problemi olduğu belirtilmiştir. PCR ve dizi analizi yöntemleri ile predominant beta-laktamaz gen oranları sırası ile , bla_{SHV} (% 41.1), bla_{NDM-1}(% 35.6), bla_{CTX} (% 35.6) ve bla_{KPC} (% 28.8) olarak belirlenmiştir (Haller ve ark., 2018).

β -laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisid olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Tüm β - laktam antibiyotiklerde, dört üyeli ortak bir β - laktam halkası bulunur. Monobaktamlar hariç bu halkaya ikinci bir halka eklenmiş durumdadır. Penisilin grubu antibiyotiklerde bu iki halkalı yapıya 6-amino penisilanik asit (6-APA), sefalosporinlerde ise 7-amino sefalosporanik asit (7-ASA) adı verilir.

Beta laktam antibiyotikler başlıca 4 grupta toplanırlar:

Penisilinler: Penisilinlerin temel yapısı, bir tiazolidin halkası, bir betalaktam halkası ve bir yan zincirden oluşmaktadır (6 amino penisiloik asit).

Sefalosporinler: Beta-laktam halkası yanında penisilindeki 5 üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde 6 üyeli bir dihidrotiazin halkası bulunur.

Monobaktamlar: Aztreonam ilk sentetik monobaktam antibiyotiktir. Betalaktam halkasına birleşik bir başka halka içermemelerinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar.

Karbapenemler: Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır. Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur.

Çizelge 2.2. Beta-laktam antibiyotik grupları



Çizelge 2.3. 2000 – 2006 Yılları Arasında Çeşitli Ülkelerde Belirlenmiş Olan GSBL (+) *E. coli* Suş Sayıları ve MİK Değerleri

Ülke	Yıl	Direnç Oranları (İncelenen bakteri köken sayısı)	
		E. coli	
		Sefalosporinler (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon ve aztreonam) MİK ≥ 2 mg/ml.	Karbapenemler (imipenem, meropenem) MİK ≥ 8 mg/ml.
ABD	2000 2006	2 (312) 7.2 (640)	0 (312) 0 (312)
Kanada	2000 2006	15 (33) 31.5 (73)	0 (33) 0 (73)
Meksika	2000 2006	31 (39) 72 (108)	0 (39) 1 (108)
Brezilya	2000 2006	8 (24) 16.5 (139)	0 (24) 0 (139)
Avustralya	2000 2006	8 (13) 0 (45)	0 (13) 0 (45)
Israil	2000 2006	15.8 (19) 21 (19)	0 (19) 5 (19)
Türkiye	2000 2006	27.6 (203) 45.2 (272)	1.5 (203) 0.4 (272)
Rusya	2000 2006	43 (16) 20 (20)	0 (16) 0 (20)
Polonya	2000 2006	47.4(19) 30 (20)	0 (19) 0 (20)
Çek Cumhuriyeti	2000 2006	0 (19) 5 (20)	0 (19) 0 (20)
Belçika	2000 2006	5 (166) 10.4 (182)	0 (166) 0 (182)
Almanya	2000 2006	3 (134) 13.2 (91)	0 (134) 1 (91)
İsveç	2000 2006	0 (20) 2.7(148)	0 (20) 0 (148)
İngiltere	2000 2006	6.5 (92) 15 (67)	0 (92) 1.5 (67)
İspanya	2000 2006	3.7 (63) 16 (113)	0 (63) 0 (111)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. İncelenen mikroorganizmalar

Çalışmada incelenen *Escherichia coli* bakteri suşları, Ocak 2016- Şubat 2018 yılları arasında Konya ve Kerkük (Irak)'teki çeşitli hastane ve sağlık merkezlerinde, üriner sistem kaynaklı materyallerden izole ve identifiye edilen suşlardır, toplam 100 adet *Escherichia coli* suşunun 55'i Konya , 45'i kerkük kaynaklıdır.

3.1.2. Besiyerleri

Deney suşlarının izolasyonları ve kültürlerinin hazırlanmasında, Brain Heart Infüzyon Broth (BHIB), Eosin Metilen Blue (EMB) Agar, Tryptone Bile X-glucuronide Agar (TBX) besiyerleri ticari olarak Difco (Becton Dickinson, NJ USA) ve Mueller-Hinton Agar (MHA) Merck (Darmstadt, Germany) firmasından sağlanmıştır.

- **Brain Hearth (Infusion) Broth (Merck)**

  1000 ml besiyeri:

  - BHI, 37 g
  - Distile Su, 1000 ml

Ticari hazır toz halindeki BH Broth besiyeri gerekli hacimdeki distile su içinde homojenize edildi. Otoklavda 121 ^{0}C'de 15 dakika sterilize edildi. Sterilizasyon sonrası 25 ^{0}C'de pH'sı 7,4±0,2' olarak ölçüldü. Hazırlanmış besiyeri berrak ve kahverengidir.

- **Eosin Methylene-Blue Lactose Agar (Merck)**

  1000 ml besiyeri:

  - EMB, 36 g
  - Distile Su, 1000 ml

Ticari hazır toz halindeki EMB agar gerekli hacimdeki saf su içinde homojenize edildi. Otoklavda 121 ^{0}C'de 15 dakika süre ile sterilize edildi ve 45-50 ^{0}C'ye

soğuduğunda steril Petri kutularına 15'er mL miktarda dağıtıldı . Hazırlanmış besiyeri berrak ve kahve-kırmızı renklidir, pH'sı 25 ^{0}C'de 7,0±0,2 olarak ölçüldü.

- **Tryptone Bile X-glucuronide Agar (Merck)**

  1000 ml besiyeri:

  - TBX, 36.6 g
  - Distile Su, 1000 ml

TBX agar gerekli hacimdeki saf su içinde ısıtılarak eritildi ve otoklavda 121 ^{0}C'de 15 dakika sterilize edildi. Steril Petri kutularına 15'er mL miktarda dağıtıldı. Sterilizasyon sonrası hazırlanmış besiyeri berrak ve sarımtırak renktedir. 25 ^{0}C'de pH'sı 7,2±0,2'dir.

- **Mueller-Hinton Agar (Merck)**

  1000 ml besiyeri:

  - MHA, 34 g
  - Distile Su, 1000 ml

MHA agar gerekli hacimdeki damıtık su içinde ısıtılarak eritildi. Otoklavda 115 ^{0}C'de 10 dakika sterilize edildi. Steril Petri kutularına 15'er mL miktarda dağıtıldı . 25 ^{0}C'de pH'sı 7,2±0,2'dir.

3.1.3. Kullanılan antibiyotik diskleri ve duyarlılıkları

GSBL için kullanılan antibiyotikler; Amoksasilin/klavulanik asit (AMC), Seftazidim (Rodriguez-Avial ve ark.), Seftriakzon (CRO), Aztreonam (ATM), Sefotaksim (CTX).

Disk difüzyon metotu için kullanılan antibiyotikler; Meropenem (MEM), Amikacin (AK), Ofloksazin (OFX), Gentamisin (CN), Kloramfenikol (C), Norfloksasin (NOR), Nalidiksik asit (NA), Siprofloksazin (CIP), Trimetoprim/sulfametoksazol (STX), Nitrofurantoin (F), (Tıbbi Malzeme San. Tic. Ltd. Şti, Türkiye) firmasından sağlanmıştır.

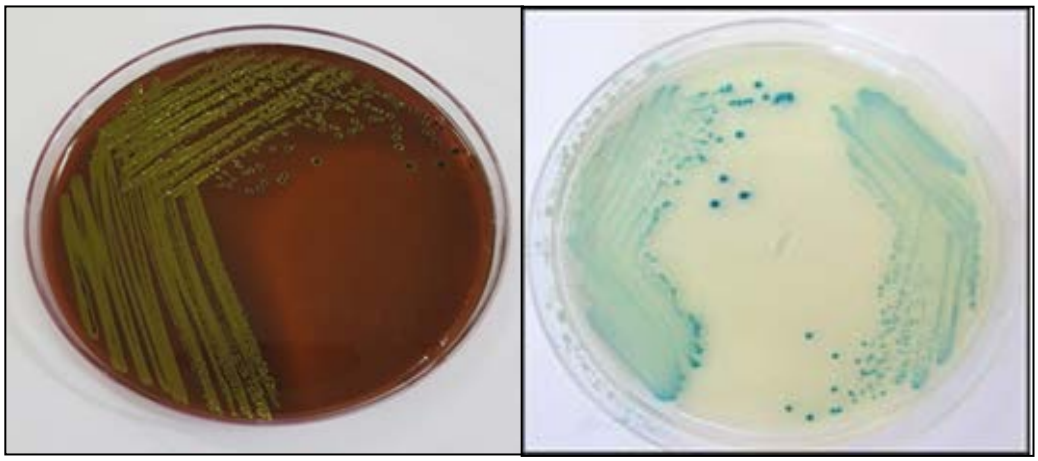
Çizelge 3.1. Üriner sistem kaynaklı *E. coli* suşlarının antibiyotik disklerine karşı duyarlılık durumlarını değerlendirme standartları (Franklin ve Cockerill III, 2011).

Antibiyotikler	Duyarlılık durumu		
	Duyarlı (zon çapı mm)	Ortaduyarlı (zon çapı mm)	Dirençli (zon çapı mm)
Meropenem 10 µg.	≥ 23	20–22	≤ 19
Aztreonam, 30 µg.	≥ 21	18–20	≤ 17
Ciprofloxacin 5 µg.	≥ 21	16–20	≤ 15
Ofloxacin 5 µg.	≥ 16	13–15	≤ 12
Gentamicin 10 µg.	≥ 15	13–14	≤ 12
Amoxicillin/clavulanic acid 30 µg.	≥ 18	14–17	≤ 13
Ceftazidime 30 µg.	≥ 21	18–20	≤ 17
Ceftriaxon 30 µg.	≥ 23	20–22	≤ 19
Cefotaxime 30 µg.	≥ 26	23–25	≤ 22
Amikacin 30 µg.	≥ 17	15–16	≤ 14
Nalidixic acid 30 µg.	≥ 19	14–18	≤ 13
Norfloxacin 10 µg.	≥ 17	13–16	≤ 12
Trimethoprim/sulfametoxazole 25µg.	≥ 16	11–15	≤ 10
Chloramphenicol 30 µg.	≥ 18	13–17	≤ 12
Nitrofurantoin 300 µg	≥ 17	15–16	≤ 14

3.2. Yöntem

3.2.1. *E. coli* suşlarının teşhisi

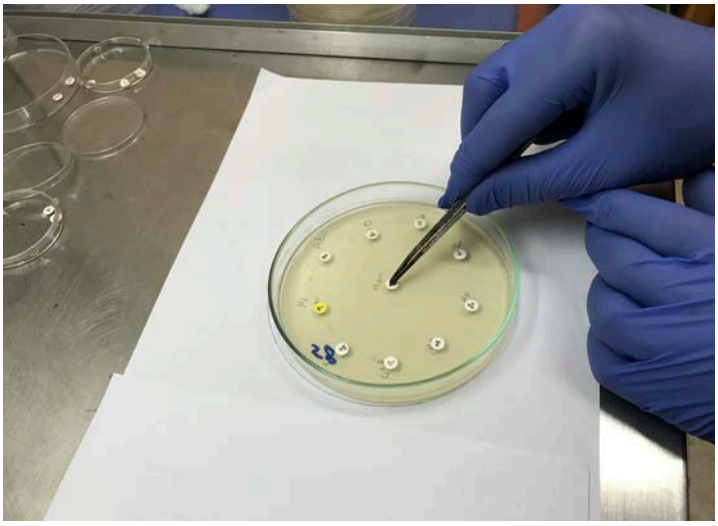
İzole ve idenifiye edilen üriner sistem kaynaklı *E. coli* bakteri suşlarının doğrulamak amacı ile Brain Heart Infusion Broth besiyerine inoküle edilerek sıvı kültürleri hazırlandı. Bu zenginleştirilmiş sıvı ortamda gelişen kültürden, halka öze yardımı ile EMB agar besiyerine ekildi. Bu besiyerinde gelişme gösteren metalik parlaklıktaki koloniler, doğrulama amacı ile TBX besiyerine tek koloniden azaltma metodu ile transfer edilerek ekildi. Plaklar önce 35 ^{0}C'de 4 saat ön inkübasyona ve sonra, 44 ^{0}C' de 20 saat süre ile inkübasyona bırakıldı. Besiyerinde gelişen ve mavi-yeşil renk gösteren koloniler *E. coli* türü olarak doğrulandı.



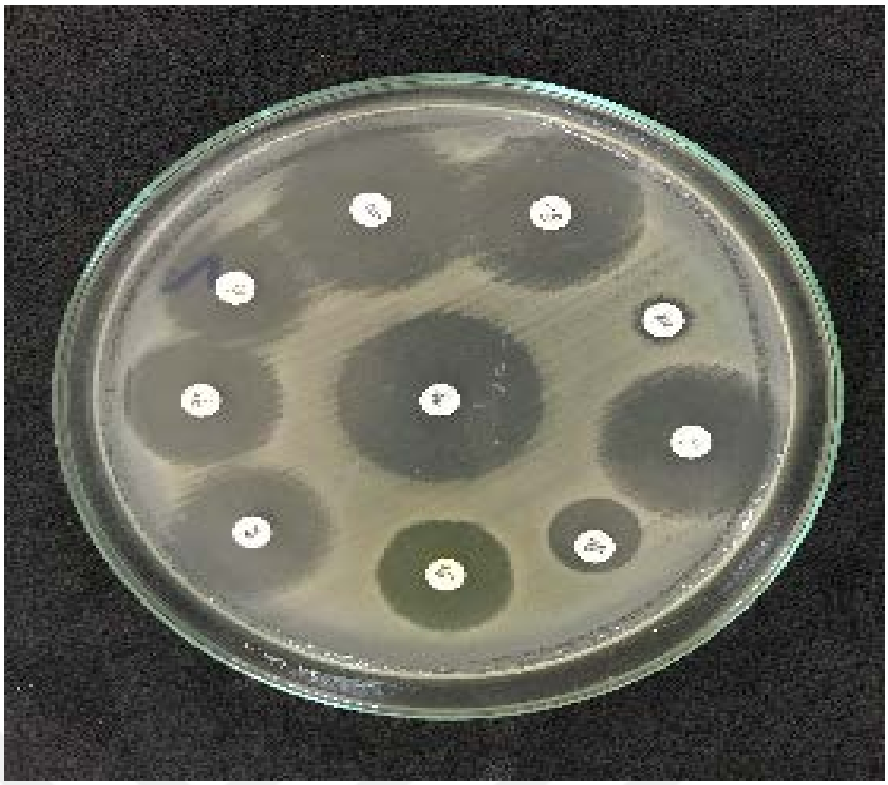
Şekil 3.1. A) EMB Agar besiyerinde *E. coli* kolonilerinin genel görünümü, **B)** TBX Agar besiyerinde *E. coli* kolonilerinin genel görünümü

3.2.2. *E. coli* bakteri suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi

E. coli bakteri suşları, üretilmiş oldukları BHI broth besiyerinden 650 µL sıvı kültür ve 650 µL gliserin alınarak 1.5 mL hacimli ependorf tüpleri içinde homojenize edildikten sonra (–) 22 ^{0}C'de saklandı. Saklama ortamından alınan suşlar yeniden çoğaltıldı. Üreme yoğunlukları 0.5 McFarland bulanıklığında olacak şekilde süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan 0.1 ml kadar alındı ve steril pamuklu swap ile Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine yayıldı. Steril pens yardımıyla diskler besiyerine yerleştirildi. 37 0C'lik etüvde 16-18 saat süre ile inkübe edildi. İnhibisyon zonlarının üst üste gelmemesi için disk merkezleri arasında 30 mm aralık bırakılarak, disklerin Petri kabı kenarından da aynı uzaklıkta olmalarına dikkat edildi. Bir milimetrik kumpas veya cetvel yardımı ile antibiyotik disklerinin çevresinde oluşan şeffaf inhibisyon zon çapları ölçüldü. Zon çapları CLSI 2011 standartlarına göre değerlendirildi (Wayne).



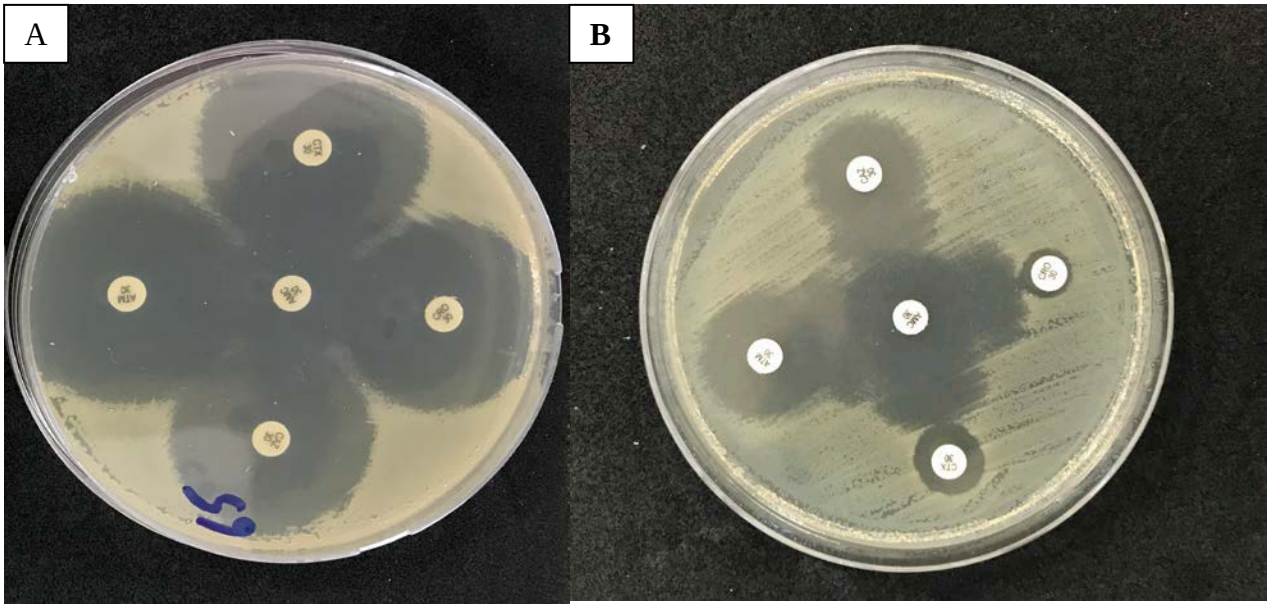
Şekil 3.2. MHA besiyerinde antibiyotiklerin yerleştirilmesi



Şekil 3.3. MHA besiyerinde inhibisyon zon çaplarının ölçülmesi.

3.2.3. GSBL ve *E. coli* belirlenmesinde çift disk sinerji yöntemi

Jarlier ve ark. (1988), tarafından geliştirilen ve GSBL'nin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. McFarland 0,5 bulanıklık standardına eşdeğer olacak şekilde MHI broth içinde hazırlanan bakteri sıvı kültürleri, Mueller-Hinton besiyerine yayıldı. Plağın ortasına bir amoksisilin-klavulanik asit diski (AMC 20/10µg) ile disk merkezleri arasındaki uzaklık 30 mm olacak şekilde seftazidim, Seftriakzon (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirildi. 18-24 saat süre ile 35 ^{0}C'deki inkübasyondan sonra test edilen sefalosporin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL (+) olarak değerlendirildi.



Şekil 3.4. Çift disk sinerji yöntemi. A) GSBL negatif *E. coli* suşu, B) GSBL pozitif *E. coli* suşu

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. ARAŞTIRMA SONUÇLARI

4.1.1 *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumları

Bu çalışmada, izolasyon ve identifikasyonları yapılan toplam 100 *E. coli* suşunun 15 farklı antibiyotiğe karşı direnç durumları araştırıldı. Sonuçları Çizelge 4.1'de verildi.

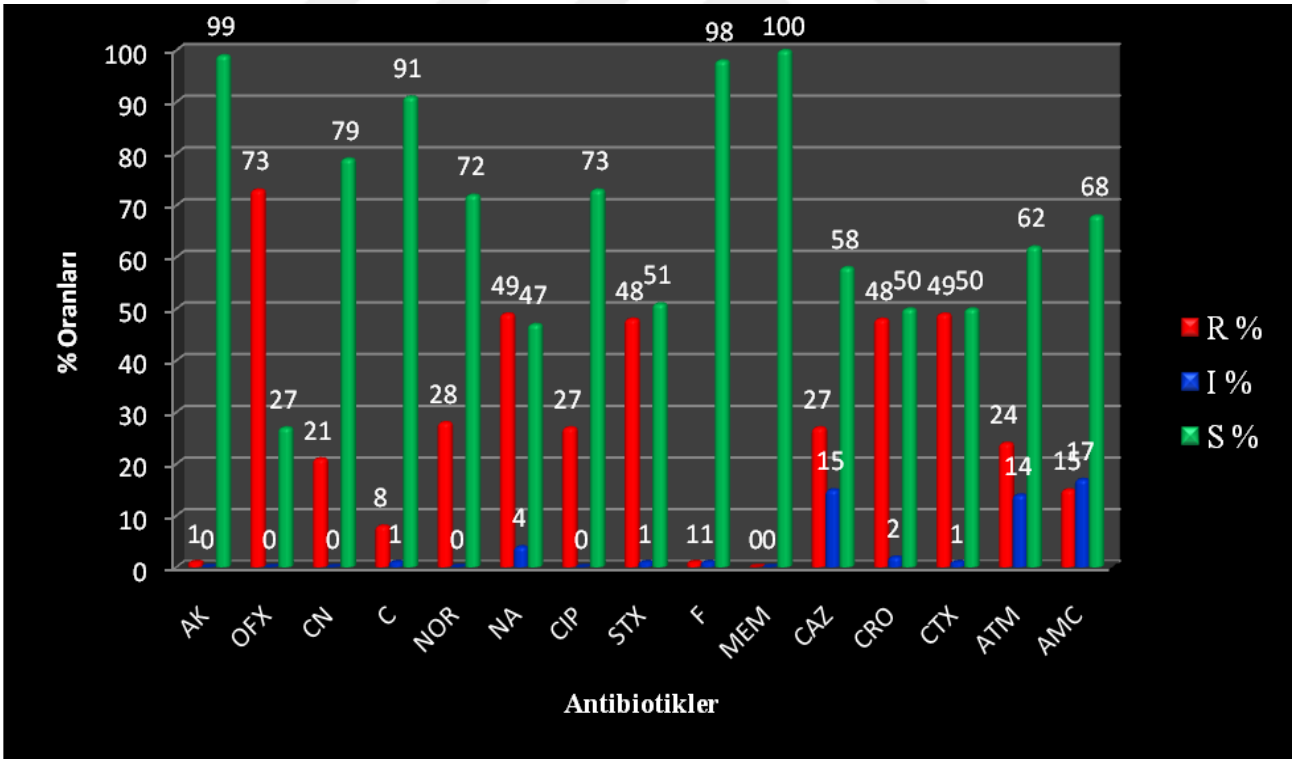
Çizelge 4.1. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli (R), orta duyarlı (I) ve duyarlı (S) % oranları

	R	I	S
	%	%	%
AK	1	0	99
OFX	73	0	27
CN	21	0	79
C	8	1	91
NOR	28	0	72
NA	49	4	47
CIP	27	0	73
STX	48	1	51
F	1	1	98
MEM	0	0	100
CAZ	27	15	58
CRO	48	2	50
CTX	49	1	50
ATM	24	14	62
AMC	15	17	68

Buna göre; suşların β - laktam grubu antibiyotiklerden Amoksisilin/klavulanik asit'e (AMC) karşı % 15 dirençli, % 17 orta duyarlı ve % 68 ise duyarlı olarak belirlendi. Aynı gruptan Sefotaksim (CTX)'e karşı % 49 dirençli olarak belirlenirken, % 1 orta duyarlı, geri kalan % 50 ise duyarlı bulundu. β - laktam grubundan Seftriakzon (CRO)'a karşı suşların % 48'i dirençli, % 2'si orta duyarlı, geri kalan % 50 ise duyarlı bulundu. Yine aynı gruptan diğer bir antibiyotik olan Seftazidim'e karşı % 27 dirençli

olarak belirlenirken, % 15 orta duyarlı ve geri kalan % 58 ise duyarlı bulundu. Bir diğer β - laktam grubu antibiyotiklerden Aztreonam (ATM)'a karşı % 24 suş dirençli olarak belirlenirken, % 14 orta duyarlı, geri kalan % 62 ise duyarlı bulundu (Çizelge 4.1).

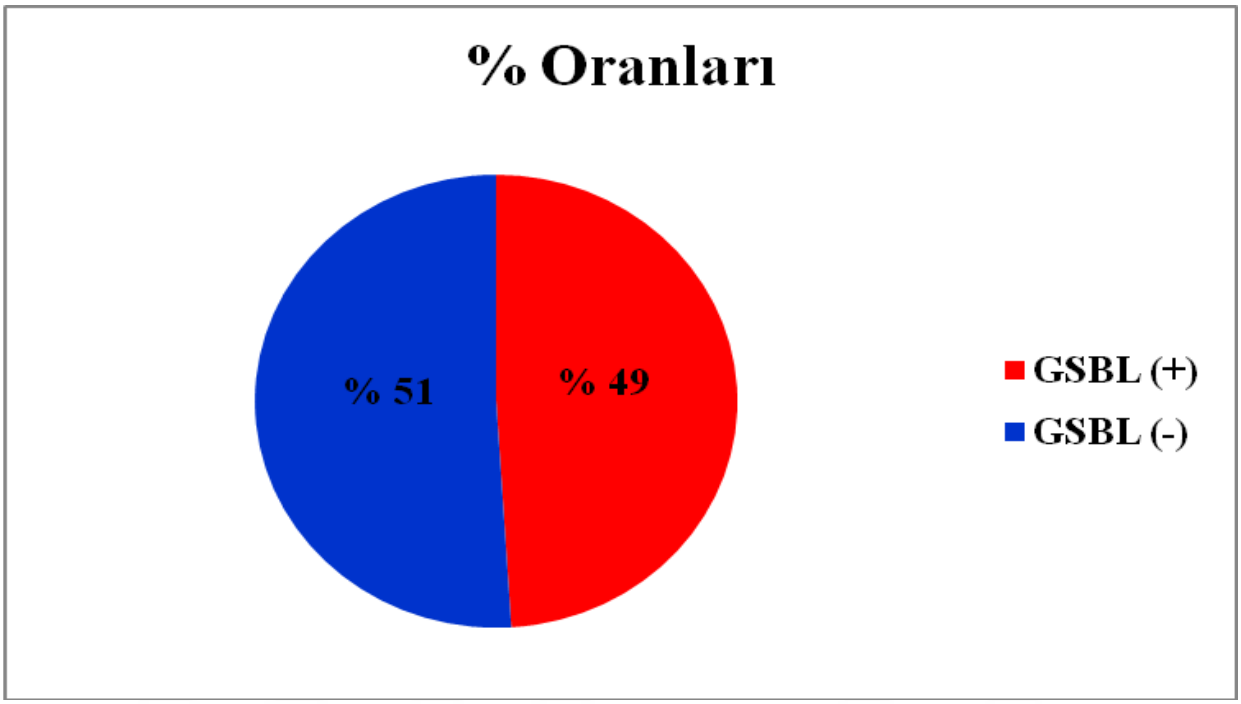
Deney suşlarının tümünün (% 100), beta laktam sınıfı antibiyotiklerden karbapenem grubunun ikinci üyesi olan meropenem (MEM)'e duyarlı olduğu görüldü. Amikacin (AK)'e karşı % 1 oranında direnç belirlenirken, geri kalan % 99 ise duyarlı bulundu. Ofloksazin (OFX)'e karşı % 73 oranında direnç belirlenirken, % 27 oranında duyarlılık görüldü. Gentamisin (CN)'e dirençli % 21, duyarlı % 79. Kloramfenikol (C)'e dirençli % 8, orta duyarlı % 1, duyarlı ise % 91. Norfloksasin (NOR)'e dirençli % 28, duyarlı % 72. Nalidiksik asit (NA)'e dirençli % 49, orta duyarlı % 4, duyarlı % 47. Siprofloksazin (CIP)'e dirençli % 27, duyarlı % 73. Trimetoprim/sulfametoksazol (STX)'e dirençli % 48, orta duyarlı % 1, duyarlı % 51, ve Nitrofurantoin (F)'e dirençli % 1, orta duyarlı 1, duyarlı % 98 olarak saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli (R), orta duyarlı (I) ve duyarlı (S) % oranlarının karşılaştırılması.

4.1.2. GSBL pozitif *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumları

Çift disk sinerji yöntemiyle *E. coli* suşların GSBL pozitif ve negetif durumları incelendi. Suşların % 49'u GSBL pozitif, % 51 ise GSBL negatif olarak belirlendi.



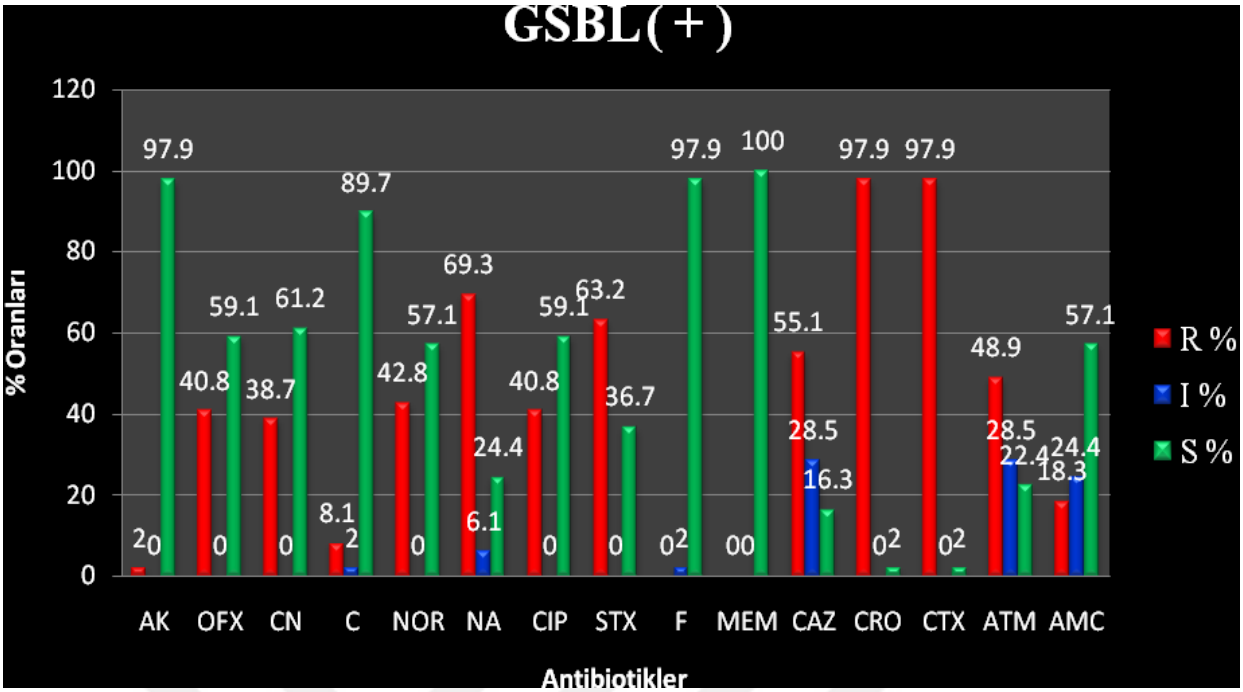
Şekil 4.2. *E. coli* suşlarının GSBL pozitif ve negatif % oranları

GSBL pozitif olan *E. coli* suşlarının (n=49) kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık durumları Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. GSBL pozitif *E. coli*'lerin kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli (R), orta duyarlı (I) ve duyarlı (S) suş sayıları ve % oranları

	R	**I**	**S**
	% (n)	% (n)	% (n)
AK	2 (1)	0	97.9 (48)
OFX	40.8 (20)	0	59.1 (29)
CN	38.7 (19)	0	61.2 (30)
C	8.1 (4)	2 (1)	89.7 (44)
NOR	42.8 (21)	0	57.1 (28)
NA	69.3 (34)	6.1 (3)	24.4 (12)
CIP	40.8 (20)	0	59.1 (29)
STX	63.2 (31)	0	36.7 (18)
F	0	2 (1)	97.9 (48)
MEM	0	0	100 (49)
CAZ	55.1 (27)	28.5 (14)	16.3 (8)
CRO	97.9 (48)	0	2 (1)
CTX	97.9 (48)	0	2 (1)
ATM	48.9 (24)	28.5 (14)	22.4 (11)
AMC	18.3 (9)	24.4 (12)	57.1 (28)

Buna göre; *E. coli* deney suşlarının tümünün (% 100) meropenem (MEM)'e duyarlı olduğu belirlendi. Suşların yüksek oranda duyarlı, dirençli ve orta duyarlı oldukları antibiyotikler sırası ile; Amikacin (AK)'e % 97.9, Nitrofurantoin (F)'e % 97.9 ve Kloramfenikol (C)'e % 89.7 oranında duyarlı, Seftriakzon (CRO)'a % 97.9, Sefotaksim (CTX)'e % 97.9, Nalidiksik asit (NA)'e % 69.3 ve Trimetoprim/sulfametoksazol (STX)'e % 63.2 oranında dirençli., Seftazidim'e % 28.5, Aztreonam (ATM)'a % 28.5 ve Amoksisilin/klavulanik asit (AMC)'e % 24.4 oranında orta duyarlı olarak belirlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. GSBL pozitif *E. coli* suşlarının dirençli, orta duyarlı ve duyarlı % oranlarının karşılaştırılması

Buna göre; GSBL pozitif *E. coli*'lerin en çok duyarlı oldukları antibiyotikler sırası ile ; Meropenem (MEM)'e % 100 , Amikacin (AK)'e % 97.9, Nitrofurantoin (F)'e 97.9 ve Kloramfenikol (C)'e % 89.7' dır. Buna karşılık en çok dirençli oldukları antibiyotikler ise; Sefotaksim (CTX) ve Seftriakzon (CRO)'a % 97.9'dır (Şekil 4.3).

4.1.3. GSBL negatif *E. coli* suşlarının kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumları

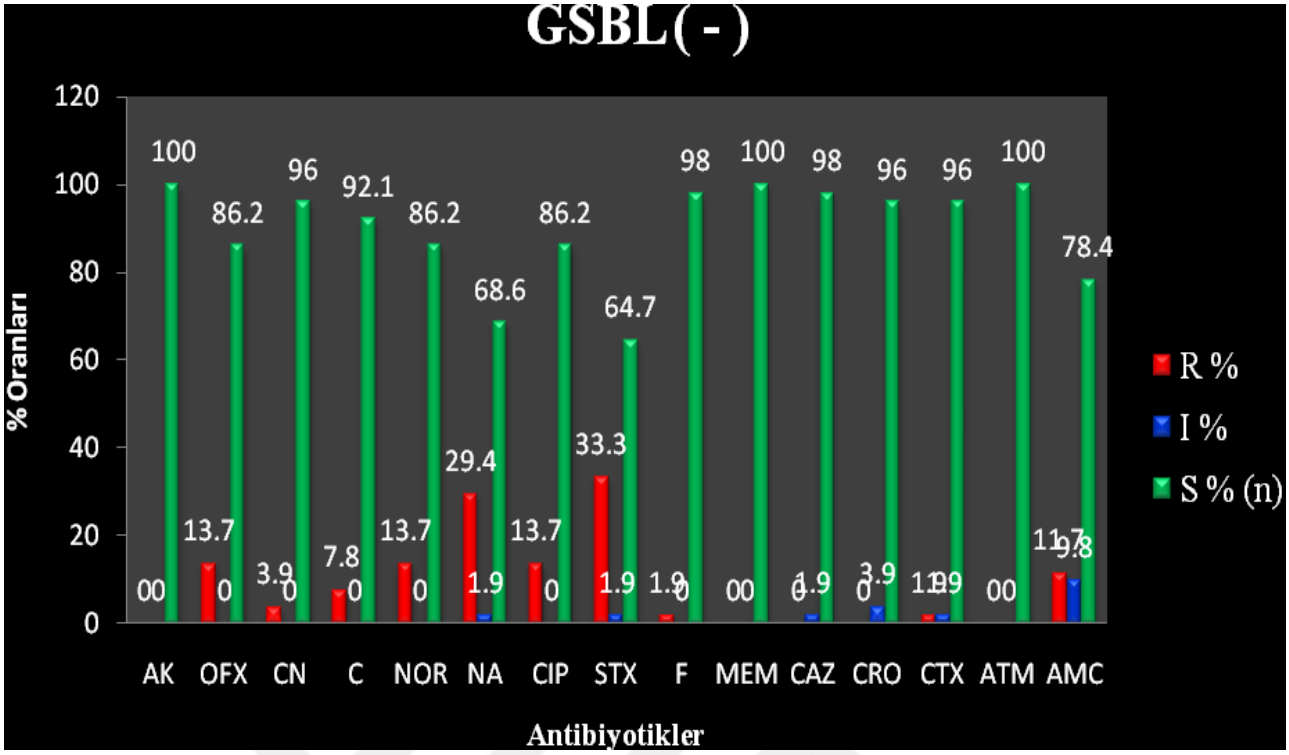
GSBL yönünden negatif olan *E. coli* suşlarının (n=51) kullanılan antibiyotiklere karşı dirençlilik, orta duyarlılık ve duyarlılık durumları Çizelge 4.3'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. GSBL negatif *E. coli*'lerin kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli (R), orta duyarlı (I) ve duyarlı (S) suş sayıları ve % oranları

	R	**I**	**S**
	% (n)	% (n)	% (n)
AK	0	0	100 (51)
OFX	13.7 (7)	0	86.2 (44)
CN	3.9 (2)	0	96 (49)
C	7.8 (4)	0	92.1 (47)
NOR	13.7 (7)	0	86.2 (44)
NA	29.4 (15)	1.9 (1)	68.6 (35)
CIP	13.7 (7)	0	86.2 (44)
STX	33.3 (17)	1.9 (1)	64.7 (33)
F	1.9 (1)	0	98 (50)
MEM	0	0	100 (51)
CAZ	0	1.9 (1)	98 (50)
CRO	0	3.9 (2)	96 (49)
CTX	1.9 (1)	1.9 (1)	96 (49)
ATM	0	0	100 (51)
AMC	11.7 (6)	9.8 (5)	78.4 (40)

Deney suşlarının tümünün (n=51) Amikacin (AK)'e, meropenem (MEM)'e ve Aztreonam (ATM)'a % 100 oranında duyarlı olduğu belirlendi. Suşların diğer antibiyotiklere sırası ile; Nitrofurantoin (F)'e (% 98), Seftazidim'e (% 98), Gentamisin (CN)'e (% 96), Seftriakzon (CRO)'a (% 96) ve Sefotaksim (CTX)'e (% 96) oranında duyarlı oldukları görüldü. Trimetoprim/sulfametoksazol (STX)'e % 33.3, Nalidiksik asit (NA)'e % 29.4, Ofloksazin (OFX) ile Norfloksasin (NOR)'e % 13.7 oranında dirençli oldukları saptandı (Çizelge 4.3).

GSBL negatif *E. coli* suşlarının dirençli, orta duyarlı ve duyarlı sayıları ile % oranları, karşılaştırmalı olarak Şekil 4.4'te verildi.

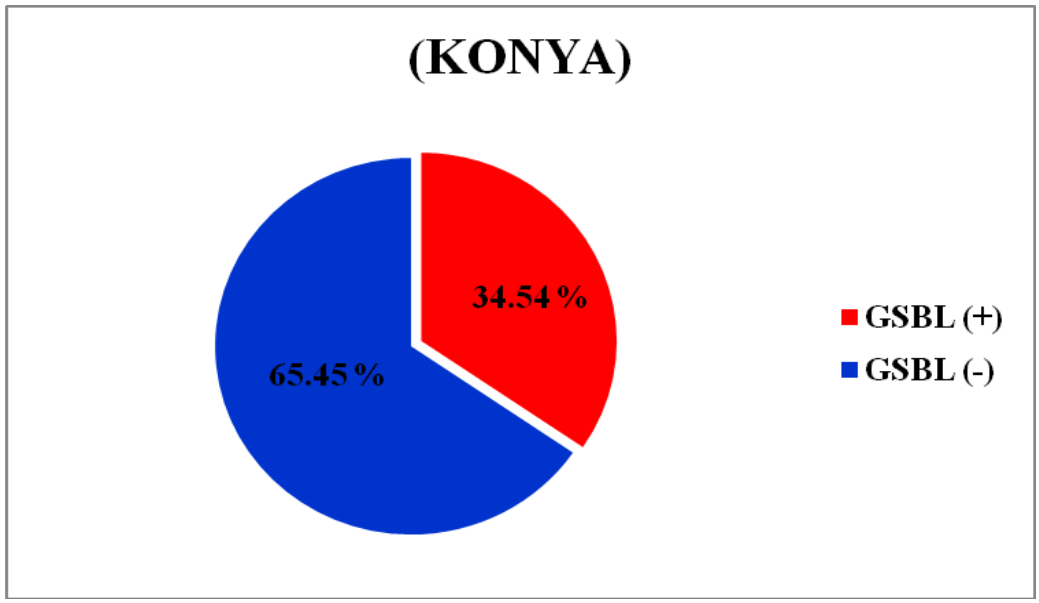


Şekil 4.4. GSBL negatif *E. coli* suşlarının dirençli, orta duyarlı ve duyarlı % oranlarınınm karşılaştırılması

Buna göre; GSBL negatif *E. coli*'lerin en fazla duyarlı oldukları antibiyotikler sırası ile Amikacin (AK), meropenem (MEM) ve Aztreonam (ATM)'e % 100, Nitrofurantoin (F) ile Seftazidim'e % 98, Gentamisin (CN), Sefotaksim (CTX) ve Seftriakzon (CRO)'a % 96. Buna karşılık en fazla dirençli oldukları antibiyotikler ise; Trimetoprim/sulfametoksazol (STX)'e % 33.3, Nalidiksik asit (NA)'e % 29.4' dır (Şekil 4.4).

4.1.4. Konya ve Kerkük kaynaklı *E. coli* suşlarının GSBL üretim durumları

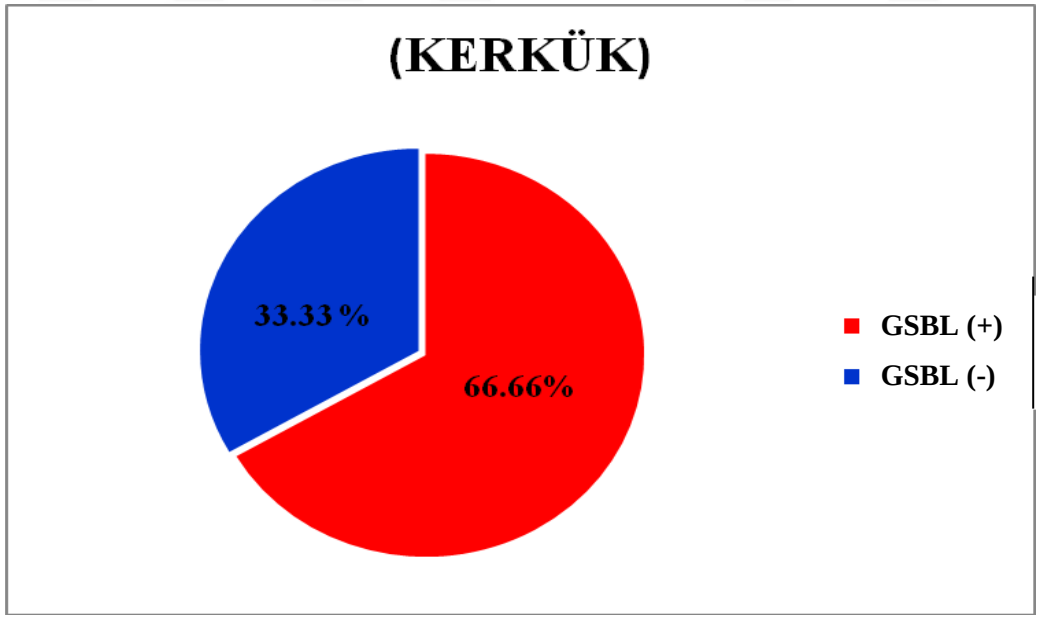
Konya'da toplanan suşların (n=55) GSBL pozitif ve negatif % oranları Şekil 4.5'te verildi.



Şekil 4.5. Konya kaynaklı *E. coli* suşlarının GSBL pozitif ve negatif % oranları

Buna göre; *E. coli* suşlarının (n=55) 19'u (% 34.5) GSBL pozitif olarak belirlenirken 36'sı (% 65.4) negatif olarak belirlendi.

Kerkük'te toplanan suşların (n=45) GSBL pozitif ve negatif % oranları Şekil 4.6'da verildi.



Şekil 4.6. Kerkük kaynaklı *E. coli* suşlarının GSBL pozitif ve negatif % oranları

Buna göre; *E. coli* suşlarının (n=45) 30'u (% 66.6) GSBL pozitif ve 25'i (% 33.3) negaif olarak belirlendi.

4.2. TARTIŞMA

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), toplumda en sık karşılaşılan enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Her yıl tüm dünyada yaklaşık 150 milyon kişide İYE vakası görülmektedir. İYE, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ikinci sırada, hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar arasında ise ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda tüm yaş gruplarında erkeklerden daha sık görülmektedir (Akata, 2001).

Enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların, antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları arasında β-laktamaz enzimlerin üretimi önemlidir. B - laktamazlar arasında ise GSBL ailesi önemli bir yere sahiptir. Uzun süre hastanede kalmak, katater kullanımı, cerrahi işlem uygulanması, sefalosporin ve aminoglikozid gibi antibiyotiklerin kullanımı ve yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi görmek gibi nedenler, GSBL pozitif mikroorganizmalar ile meydana gelen enfeksiyonların oluşmasında önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Doğru ve ark., 2014).

Toplum kökenli ve hastanede kazanılmış İYE'de en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli*'dir. Ayrıca *Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter* türleri, *Acinetobacter, Citrobacter, Serratia, enterokok* ve stafilokoklar da diğer etkenlerdir (Akata, 2001).

Bu çalışmada Ocak 2016- Şubat 2018 yılları arasında Konya ve Kerkük (Irak)'teki çeşitli hastane ve sağlık merkezlerinde, üriner sistem kaynaklı materyallerden toplam 100 *E. coli* suşu izole edilmiştir.

GSBL üreten suşlar önceleri hastane kaynaklı enfeksiyonlarda saptanırken zamanla dünyanın çeşitli bölgelerinde toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak da bildirilmeye başlanmıştır. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etkenin GSBL üretmesi ciddi bir sorun olarak varlığını sürdürürken, toplum kökenli enfeksiyonlarda da artan GSBL pozitifliği tedavi başarısını ciddi ölçüde olumsuz olarak etkilemektedir (Bradford, 2001). Türkiye'de GSBL sentezleyen izolatlar ilk olarak 1992'de bildirilmiştir (Gür ve ark., 1992). Bu tarihten sonra türkiye'de yapılan birçok çalışmada GSBL üreten bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar ve son zamanlarda da toplum kökenli enfeksiyonlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalar sıklıkla toplum kökenli İYE üzerine yapılan çalışmalardır.

GSBL, ülkeden ülkeye, farklı şehirlerde, farklı bölgelerde ve hatta farklı sağlık merkezleri arasında bile değişkenlik gösterebilmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda toplum kökenli İYE'den izole edilen *E. coli* suşlarında farklı oranlarda GSBL pozitifliği bildirilmiştir (Ertuğrul, 2004). Pullukçu ve ark. (2006), *E. coli*'lerde GSBL sıklığını % 17.7 olarak bildirmişlerdir. Delialioğlu ve ark. (2005), çalışmalarında; çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* suşlarında % 7,7 oranında GSBL pozitifliği saptamıştır. Rodriguez-Avial ve ark. (2013), İspanya'da yaptıkları araştırmada idrar kültürlerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını araştırmışlardır. Buna göre 2005, 2009 ve 2011 yıllarında GSBL oranlarını sırasıyla % 3.9, % 7.3, % 8.7 olarak saptamışlardır. Yıllar içerisinde GSBL görülme sıklığındaki artış dikkat çekicidir. Karlowsky ve ark. (2011), Kanada Ulusal Surveyans çalışmasında 2007-2009 yılları arasında idrar kültürlerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarında GSBL (+) sıklığını % 3 olarak bildirmişlerdir. Abreu ve ark. (2013), Brezilya'da yaptıkları çalışmada idrar yolu enfeksiyonlarında GSBL sıklığını % 7.6 olarak saptamışlardır. Al Otaibi ve Bukhari (2013), Suudi Arabistan'da üçüncü basamak bir sağlık merkezinde yaptıkları çalışmada bu oranı % 33.3 olarak bildirmiştir. Luzzaro ve ark. (2006), İtalya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada GSBL üreten enterobakteriyel izolatların prevalansını yatan hastalarda % 7.4, ayakta tedavi gören hastalarda ise % 3.5 olarak saptamışlardır. Habeeb ve ark. (2013), Pakistan'da yaptıkları çalışmada idrar kültürlerinde üreyen *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını 2005 yılında % 31.8 ve 2009-2010 yıllarında ise % 62.9 olarak saptamışlar ve yıllar içerisindeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Hindistan'da yapılan bir araştırmada idrar kültürlerinden izole edilen GSBL pozitif *E. coli* prevalansını % 60 olarak saptamışlardır (Narayanaswamy ve Mallika, 2011). İskandinav ülkelerinde ise GSBL görülme sıklığının dünya ortalamasından daha düşük olmasına rağmen, pozitif suşların sayısının yıllar içerisinde artış gösterdiği bildirilmiştir (Brolund, 2014). Badura ve ark. (2007), Avusturya'da yaptıkları çalışmada GSBL üreten *E. coli'* ye 1997 yılında hiç rastlanmamıştır. Ancak 1998-2002 yılları arasında % 0.06-0.13, 2003 ve 2006 yıllarında ise bu oran sırasıyla % 0.3 ve % 2.6 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* suşlarının yıllar içerisinde artış göstermesi dikkat çekicidir. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL sıklığı % 51 olarak belirlendi ve buna göre GSBL'de yıllar içerisinde görülen artış tarafımızdan da önemli olarak değerlendirildi.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan araştırmalar göz önüne alındığında; gelişmekte olan ülkelerde GSBL sıklığının gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastanın doktora başvurmadan antibiyotik kullanması, antibiyotik duyarlılık testi yapılmadan antibiyotiğin reçete edilmesi ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların ampirik tedavide sıkça ve uygunsuz kullanılması gelişmekte olan ülkelerde daha sık gözlenmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında, direnç gelişiminde ve artışında geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının başlıca neden olabileceği öne sürülmektedir (Uğur ve ark., 2013).

Uğur ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının GSBL oranı % 32 olarak bildirilmiştir. Doğru ve ark. (2014), farklı yıllarda yaptıkları benzer çalışmalarda bu oranı % 12.6 ve % 14 olarak bildirmişlerdir. Karagöz ve ark. (2013), izole ettikleri *E. coli* suşlarında GSBL sıklığını 2010 yılında % 21.9 ve 2011 yılında ise % 25 olarak saptamışlardır. Türkiyenin farklı bölgelerinde yapılan başka çalışmalarda da idrar kültürlerinden izole edilen suşlarda GSBL sıklığı %13 ile %29.9 arasında bildirilmiştir (Deveci ve ark., 2010). Çalışmamızda, Konya'da izole edilen *E. coli* suşlarındaki GSBL (+)'lik oranı % 34.5 olarak belirlendi.

Aykan ve Çiftci (2013), 1996-2012 yılları arasında idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyotik direnç durumlarını incelemişlerdir. Araştırmaya toplam 101 bilimsel çalışma dahil edilmiştir. Araştırmanın sonucunda; idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının 1996-2001, 2002-2007 ve 2008-2012 yılları arasındaki antibiyotik direnç oranlarını sırasıyla % 8.09, % 10.61 ve % 28.17 olarak saptamışlardır. GSBL oranlarının yıllar içerisindeki bu artışı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

GSBL üretimi, önceleri yalnızca hastane enfeksiyonlarından üretilen izolatlarda görülmekteydi. Fakat 2000'li yılların ortalarından itibaren dünya genelinde ve giderek artan sıklıkta toplum kökenli izolatlarda da saptanmaya başlanmıştır. Toplum kökenli GSBL üreten başta *E. coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* izolasyonların sıklığı, farklı ülkelerde, farklı coğrafi bölgelerde ve sosyo-kültürel yapıya göre değişiklikler göstermektedir (Çelikbilek ve ark., 2015).

GSBL üreten suşlarda, diğer antibiyotiklere direnç oranları da yüksektir. Çoklu antibiyotik dirençli olan bu suşlar diğer antimikrobiyal direnç genlerini de taşımaktadırlar. Bu konuda antibiyotik duyarlılığı en fazla çalışılan antimikrobiyal ajanlardan birisi de siprofloksasindir.. Doğru ve ark. (2014), GSBL üreten *E. coli* suşlarında siprofloksasin direncini % 89.6 olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark. (2011),

GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnç oranlarını sırasıyla % 63 ve % 11 olarak saptamışlardır. Uğur ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada, GSBL üreten suşlarda siprofloksasine ve levofloksasine direnci % 76, GSBL üretmeyen suşlarda ise % 21 olarak saptamışlar, ayrıca kinolonlara olan direnç ile GSBL üretimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yaşar ve ark. (2011), siprofloksasin direncini GSBL pozitif suşlarda % 85.6, GSBL negatif suşlarda ise % 41.3 olarak saptamışlar ve siprofloksasin direnci ile GSBL üretimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda GSBL pozitif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnç oranı % 40.8, GSBL negatif *E. coli* suşlarında siprofloksasin direnç oranı ise % 13.7 olarak saptanmıştır. Tüm bu bilgilerin ışığında GSBL pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kinolonların uygun bir tedavi seçeneği olmadığı bildirilmiştir (Rodriguez-Avial ve ark., 2013).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, toplum kaynaklı alt üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık tercih edilen antimikrobiyal ajanlar arasında yer almaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü antimikrobiyal ajan amoksisilin-klavulanattır. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda GSBL üreten *E. coli* suşlarında amoksisilin-klavulanat duyarlılık oranları % 0-% 53.7 arasında değişmektedir (Deveci ve ark., 2010). Çalışmamızda GSBL üreten *E. coli* suşlarında amoksisilin-klavulanat duyarlılık oranları 57.1 olarak sapanmıştır. Bu oran Türkiye ortalmasının üzerinde görülmüş, Duman ve ark. (2010), sonuçları ile farklı bulunmuştur. Yine çalışmamızda, amoksisilin-klavulanat gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonların direnç oranları, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında GSBL negatiflere göre daha yüksek olarak saptanmış ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Normal şartlarda GSBL enzimlerinin beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olması beklendiğinden, bu suşlarda diğer direnç genlerinin de bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu sonuç toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide amoksisilin-klavulanatın iyi bir seçenek olmadığını da göstermektedir.

Türkiye'de polikliniklere üriner sistem enfeksiyonu şikayetleri ile gelen hastaların çoğu zaman ampirik tedavi uygulanmaktadır. Bunlar arasında sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlardan bir tanesi de nitrofurantoindir. Bu antibiyotiklerin toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında ampirik tedavi seçeneği olarak kullanılabilmeleri için direnç oranlarının belirlenmesi gerekmektedir (Uğur ve ark.,

2013). Türkiye'de farklı merkezlerde yapılan çeşitli çalışmalarda GSBL üreten *E. coli* suşlarında nitrofurantoin duyarlılık oranları % 61.1 ile % 97 arasında değişmektedir (Yetkin ve ark., 2006; Deveci ve ark., 2010; Bayram ve ark., 2011; Uğur ve ark., 2013; Çalgın ve ark., 2014; Doğru ve ark., 2014). Uluğ ve Gül (2012), yaptıkları bir çalışmada toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan yaşlı hastaların idrar kültürlerini değerlendirmişler ve sonuç olarak yaşlı hastalarda gelişen üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde nitrofurantoinin güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda GSBL pozitif ve negatif *E. coli* suşlarının nitrofurantoin duyarlılıkları sırasıyla % 97.9 ve % 98 bulunmuştur. Ayrıca GSBL pozitif ve GSBL negatif suşlarda nitrofurantoin duyarlılığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak bu araştırmada yüksek duyarlılık oranlarına sahip olan nitrofurantoinin, üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde uygun hastalarda, kültür sonuçları tamamlanıncaya kadar kullanılabilecek antimikrobiyal ajanlar arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda GSBL pozitif *E. coli* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajanların sırasıyla meropenem (% 100) ve amikasin (% 97.9) olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Duman ve ark., 2010; Bayram ve ark., 2011; Uluğ ve Gül, 2012; Doğru ve ark., 2014). Bu sonucun, karbapenemlerin GSBL'lere karşı dayanıklı olmasına ve amikasinin önceki yıllara göre daha az kullanılıyor olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak karbapenemlerin çok geniş spektrumlu olmaları ve hastaneye yatışı gerektirmeleri nedeniyle ilk seçilecek antibiyoktikler değildir. Amikasin ise toksik etkilerinden ve parenteral uygulama gerekliliğinden genellikle ilk tercihler arasında yer almamaktadır. Bu durumda bu çalışmanın sonuçlarına göre, üçüncü. en etkili antibiyotik olan nitrofurantoin, GSBL riski olan toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında, uygun hastalarda ampirik tedavide en uygun seçenek olarak görünmektedir.

Antimikrobiyal direnç sorunu son yıllarda tüm dünyada kritik bir noktaya ulaşmıştır. Mikroorganizmalar, karşılaştıkları antibiyotiklere karşı çeşitli savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Antimikrobiyal ajanların uygun olmayan kullanımları, mikroorganizmaların direnç geliştirmesinin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Çoklu dirençli mikroorganizmaların son yıllarda ciddi oranlara ulaşması hatta bilinen tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve tüm bunlarla birlikte yeni ve etkili antimikrobiyal ajanların geliştirilemiyor olması büyük bir sorun olarak

karşımızdadır. Bu durumu “antibiyotik çağı”nın sonu olarak yorumlayanlar da bulunmaktadır (Gülmez, 2013).

GSBL üretimi, mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdikleri önemli direnç mekanizmalarından bir tanesidir. GSBL aracılığıyla gelişen direnç, plazmidlerle türler arasında aktarılmakta, hastanelerde salgınlar oluşturabilmekte ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Çalışmamızda; kullanılan antimikrobiyal ajanların direnç oranları, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında, negatiflere göre daha yüksek bulundu. Ayrıca amoksisilin klavunat, siprofloksasin ve sefotaksim gibi antibiyotiklerin direnç oranlarının, GSBL pozitif *E. coli* suşlarında, negatiflere göre daha yüksek olarak bulunması, anlamlı olarak değerlendirildi.

GSBL varlığında diğer antibiyotik gruplarında da direnç artışının nedeni, GSBL enzimini bakteriler arasında taşıyan plazmidlerin, çoğunlukla diğer antibiyotiklere karşı direnç genlerini de taşıması şeklinde yorumlanmıştır (Tükenmez-Tigen ve Mülazimoglu, 2012).

GSBL pozitif bakteriler tüm dünyada olduğu gibi türkiye’de de yaygın olarak bulunmakta ve GSBL üreten Gram negatif bakteri enfeksiyonları önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında GSBL görülme oranı yüksek olan ülkeler arasında yer almaktadır. GSBL’lerin son yıllardaki hızlı artışı ve salgınlar oluşturabilmesi tedavide başarısızlığa ve mortalitede artışa neden olabileceği konusundaki kaygılar çok önemlidir. Diğer taraftan, tedavi maliyetinde artışa da neden olmaktadır. Hem pahalı antibiyotikler kullanılmakta, hem de hastanede yatışı gerektirmektedir. Tüm bu nedenlerle, toplumda GSBL üreten bakterilerin sıklığının izlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması zorunludur (Dağlar ve Öngüt, 2012).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Çalışmamızda; köken ve GSBL üretim durumları gözetilmeden toplam 100 *E. coli* bakteri suşlarının en dirençli oldukları antibiyotik OFX (%73) ve en duyarlı oldukları antibiyotikse ise MEM (% 100) olarak belirlendi (Çizelge 4.1).

GSBL (+) *E. coli* bakteri suşları; CRO ve CTX'e karşı % 97.9 oranında dirençli ve MEM' karşı ise % 100 oranında duyarlı bulundu (Çizelge 4.2). GSBL (-) *E. coli* bakteri suşları; STX'e karşı % 33.3 oranında dirençli, AK, MEM ve ATM'ye karşı % 100 oranında duyarlı görüldü (Çizelge 4.3). Konya kaynaklı *E. coli* bakteri suşlarının (n=55) 19'u (% 34.5) GSBL (+), 36'sı (% 65.4) GSBL (-) olarak tespit edildi (Şekil 4.5). Kerkük kaynaklı *E. coli* bakteri suşlarının (n=45) 30'u (% 66.6) GSBL (+) , 25'i (% 33.3) GSBL (-) olarak gözlendi (Şekil 4.6).

5.2 Öneriler

GSBL grubu enzimler; gerek dünyada ve gerekse ülkemizde sıklıkla rastlanmakta ve GSBL sentezleyen Gram–negatif bakteri türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar, ciddi sağlık problemlerinin artışına hizmet etmektedir. Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde β – laktam grubu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılması, GSBL–pozitif bakteri suşlarının artışına ve yeni tip enzimlerin üretilmesine neden olmaktadır.

GSBL-pozitif bakteri suşlarının artışı ve yeni tip enzimlerin üretilmesi, dünyada farklılıklar göstermekle beraber, GSBL pozitifliği ve üretilen enzim tiplerinin tanımlanması, enfeksiyonlarla mücadelede ve toplum sağlığının korunmasında büyük katkılar sağlıyacağı görüşü gün geçtikçe daha fazla kabul görmektedir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

KAYNAKLAR

Abreu, A. G., Marques, S. G., Monteiro-Neto, V. ve Gonçalves, A. G., 2013, Extended-spectrum β-lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil, *Brazilian Journal of Microbiology*, 44 (2), 469-471.

Akata, F., Otkun, M., Teker, B., Karabay, O. ve Öğütlü, A., 1997, *İnfeksiyon Dergisi*, 11 (3), 255-259.

Akata, F., 2001, Üriner sistem infeksiyonlarında uygun antibiyotik kullanımı, *Klimik Derg*, 14 (3), 114-123.

Aktaş, A., Doğruman, A. F., Şahin, A., Yiğit, N. ve Ayyıldız, A., 2001, *İnfeksiyon Dergisi*, 15 (3), 315-318.

Al Otaibi, F. E. ve Bukhari, E. E., 2013, Clinical and laboratory profiles of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in a tertiary care center in central Saudi Arabia, *Saudi medical journal*, 34 (2), 171-176.

Alzahrani, A. M. ve Gherbawy, Y. A., 2011, Antibiotic resistance in Escherichia coli strains isolated from water springs in Al-Ahsa Region, *African Journal of Microbiology Research*, 5 (2), 123-130.

Ambler, R. P., 1980, The structure of β-lactamases, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 289 (1036), 321-331.

Arslan, S. ve Özdemir, F., 2008, Extended spectrum beta-lactamases in Escherichia coli strains isolated from homemade white cheeses: prevalence and antibiotic susceptibility, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24 (10), 2361-2364.

Aykan, Ş. B. ve Çiftci, İ. H., 2013, Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz, *Mikrobiyol Bul*, 47 (4), 603-618.

Badura, A., Feierl, G., Kessler, H. H., Grisold, A., Masoud, L., Wagner-Eibel, U. ve Marth, E., 2007, Multidrug-resistant bacteria in southeastern Austria, *Emerging Infectious Diseases*, 13 (8), 1256.

Barnes, H. J., 1997, Colibacillosis, *Diseases of poultry*, 131-141.

Bauernfeind, A., Stemplinger, I., Jungwirth, R., Mangold, P., Amann, S., Akalin, E., Anğ, O., Bal, C. ve Casellas, J., 1996, Characterization of beta-lactamase gene blaPER-2, which encodes an extended-spectrum class A beta-lactamase, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40 (3), 616-620.

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

Berkiten, R., 2005, Escherichia, In, Eds: Bozkaya, E., 2. Ed: Nobel Tıp Kitabevi, p. 65-69.

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

Brolund, A., 2014, Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective, *Infection ecology & epidemiology*, 4 (1), 24555.

Brooks, G., Butel, J., Ornston, L., Jawetz, E., Melnick, J. ve Adelberg, E., 2004, Enteric gram-negative rods (Enterobacteriaceae), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 23rd ed. USA: McGraw-Hill*, 248-261.

Çalgın, M. K., Çetinkol, Y. ve Yıldırım, A. A., 2014, İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç oranları, *ODÜ Tıp Dergisi*, 1 (2), 36-40.

Caron, Y., Chheang, R., Nop, P., Meng, S., Boyer, S., Tarantola, A. ve Kerléguer, A., 2017, Beta-Lactam resistance among Enterobacteriaceae in Cambodia: The four-year itch, *International Journal of Infectious Diseases*.

Çelebi, S., Yüce, N., Çakır, D., Hacımustafaoğlu, M. ve Özkaya, G., 2009, Çocuklarda genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üreten E. coli enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma, *Çocuk Enf Derg*, 3 (1), 5-10.

Çelikbilek, N., Gözalan, A., Özdem, B., Kırca, F. ve Açıkgöz, Z. C., 2015, Ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinde üretilen enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi: Yedi yıllık izlem sonuçları, *Mikrobiyol Bul*, 49 (2), 259-265.

Çetin, T. ve Gürler, N., 1989, Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık deneyinin yapılması, *Kükem dergisi*, 12 (2), 54-55.

Chellapandi, K., Ralte, L., Basumatari, M., Devi, K. A. ve Sangma, R. M., 2016, Occurrence of Multi Drug Resistant, ESBL and Carbapenemase Enzymes Producing Gram Negative Urinary Pathogens in Aizawl, Mizoram, India, *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 5 (8), 233-247.

Dağlar, D. ve Öngüt, G., 2012, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri.

Datta, N. ve Kontomichalou, P., 1965, Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae, *nature*, 208, 239-241.

Delialioğlu, N., Öcal, N. ve Emekdaş, G., 2005, Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları, *Ankem Derg*, 19 (2), 84-87.

Demir, N., Gençer, S., Özer, S. ve Doğan, M., 2008, Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz üreten gram negatif bakteri infeksiyonları için çeşitli risk fakörlerinin araştırılması, *Flora*, 13 (4), 179-188.

Demirpek, U., 2012, Antimikrobiyal duyarlılık testleri, http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf.

Deveci, Ö., Yula, E. ve Tekin, A., 2010, İdrar kültürlerinden izole edilen Escherichia coli suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 1 (3).

Doğru, A., Üçışık, A. C., Sargın, F., Aydın, Ö., Ergen, P. ve Tükenmez Tigen, E., 2014, İdrar örneklerinde üretilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları, *MEDENİYET MEDICAL JOURNAL*, 29 (4), 219-224.

Duman, Y., Güçlüer, N., Serindağ, A. ve Tekerekoğlu, M. S., 2010, Escherichia coli Suşlarında Antimikrobiyal Duyarlılık ve Genişlemiş Spektrumlu-Beta Laktamaz (GSBL) Varlığı, *Fırat Tıp Dergisi*, 15 (4), 197-200.

Durak, Y. ve Arıkan, E., 1987, Çeşitli materyalardan soyutulan Escherichia coli suçlarında bulaşıcı tipte antibiyotik direnc genlerinin (Resistance Transfer factor:RTF) saptanması ve bunun insan sağlığındaki önemi, *Doğa Türk Tıp Ve Eczacılık Dergisi*, 11 (1), 30-38.

Ertuğrul, M., 2004, Çolak N. İdrardan izole edilen toplum kökenli Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *Ankem Derg*, 18 (3), 161-165.

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

Fındık, D., Tuncer, İ., Ural, O. ve Arslan, U., 2001, *İnfeksiyıon Dergisi*, 5 (4), 489-493.

Franklin, R. ve Cockerill III, M., 2011, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-First Informational Supplement M100-S21, *Clinical and Laboratory Standard Institute*, 31, 68-80.

Gülmez, D., 2013, Bakterilerde Saptanan Yeni Direnç Mekanizmalarinin Yansimalari, *Ankem Derg*, 27 (3), 158-166.

Gür, D., Pitt, T., Hall, L., Akahn, H. E. ve Livermore, D., 1992, Diversity of klebsiellae with extended-spectrum β-lactamases at a turkish university hospital, *Journal of hospital infection*, 22 (2), 163-167.

Habeeb, M. A., Sarwar, Y., Ali, A., Salman, M. ve Haque, A., 2013, Rapid emergence of ESBL producers in E. coli causing urinary and wound infections in Pakistan, *Pakistan journal of medical sciences*, 29 (2), 540.

Hafeez, R., Aslam, M., Mir, F., Tahir, M., Javaid, I. ve Ajmal, A. N., 2009, Frequency of extended spectrum beta lactamase producing gram negative bacilli among clinical isolates, *Biomedica*, 25 (2), 112-115.

Haller, L., Chen, H., Ng, C., Le, T. H., Koh, T. H., Barkham, T., Sobsey, M. ve Gin, K. Y.-H., 2018, Occurrence and characteristics of extended-spectrum β-lactamase- and carbapenemase-producing bacteria from hospital effluents in Singapore, *Science of The Total Environment*, 615, 1119-1125.

Harakeh, S., Yassine, H. ve El-Fadel, M., 2006, Antimicrobial-resistant patterns of Escherichia coli and Salmonella strains in the aquatic Lebanese environments, *Environmental pollution*, 143 (2), 269-277.

Hoşgör, M., Özkan, F., Yapar, N., Tünger, A. ve Özinel, M., 1998, Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde çift diskli sinerji testi ile üç boyutlu yöntemin karşılaştırılması, *Klimik Derg*, 11 (2), 59-60.

Jacoby, G., 1994, Genetics of extended-Spectrum beta-lacta-Imases, *Eur J Cl [n Microbiol Infect Dis, 1994, 1 3 (Sup—D1): 2—7*.

Jan, N., Meshram, S. U. ve Kulkarni, A., 2009, Plasmid profile analysis of multidrug resistant E. coli isolated from UTI patients of Nagpur City, India, *Romanian Biotechnological Letters*, 14 (5), 4635-4640.

Jarlier, V., Nicolas, M.-H., Fournier, G. ve Philippon, A., 1988, Extended broad-spectrum β-lactamases conferring transferable resistance to newer β-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns, *Clinical Infectious Diseases*, 10 (4), 867-878.

Kalem, F., Gündem, N. S., Arslan, U. ve Tuncer, İ., 2008, İdrar örneklerinden İzole edilen Escherichia coli suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı, *Ankem Derg*, 22 (4), 193-197.

Karadoğan, E., 2015, Toplum ve hastane kökenli genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla oluşan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları, *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*.

Karagöz, G., Kadanalı, A., Dede, B., Çomoğlu, Ş., Muhterem Yücel, F. ve Fatih Bektaşoğlu, M., 2013, Escherichia Coli Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta–Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Direnç Oranları, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 12 (3).

Karlowsky, J. A., Lagacé-Wiens, P. R., Simner, P. J., DeCorby, M. R., Adam, H. J., Walkty, A., Hoban, D. J. ve Zhanel, G. G., 2011, Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, AAC. 00066-00011.

Kliebe, C., Nies, B., Meyer, J., Tolxdorff-Neutzling, R. ve Wiedemann, B., 1985, Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 28 (2), 302-307.

Lei, T., Tian, W., He, L., Huang, X.-H., Sun, Y.-X., Deng, Y.-T., Sun, Y., Lv, D.-H., Wu, C.-M. ve Huang, L.-Z., 2010, Antimicrobial resistance in Escherichia coli isolates from food animals, animal food products and companion animals in China, *Veterinary microbiology*, 146 (1-2), 85-89.

Livermore, D. M., Canton, R., Gniadkowski, M., Nordmann, P., Rossolini, G. M., Arlet, G., Ayala, J., Coque, T. M., Kern-Zdanowicz, I. ve Luzzaro, F., 2007, CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 59 (2), 165-174.

Luzzaro, F., Mezzatesta, M., Mugnaioli, C., Perilli, M., Stefani, S., Amicosante, G., Rossolini, G. M. ve Toniolo, A., 2006, Trends in production of extended-spectrum β-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey, *Journal of clinical microbiology*, 44 (5), 1659-1664.

Manning, S. D., Babcock, H. ve Heymann, D. L., 2010, Escherichia coli infections, *New York*, Chelsea House Publishers, p. 1-99.

Medeiros, A. A., 1997, Evolution and dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics, *Clinical Infectious Diseases*, 24 (Supplement_1), S19-S45.

Meier, S., Weber, R., Zbinden, R., Ruef, C. ve Hasse, B., 2011, Extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy, *Infection*, 39 (4), 333-340.

Narayanaswamy, A. ve Mallika, M., 2011, Prevalence and Susceptibility of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates of Escherichia coli in a Tertiary Care Hospital, Chennai-South India, *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*, 6 (1).

Nicolle, L. E., 2008, Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis, *Urologic Clinics of North America*, 35 (1), 1-12.

Ozgumus, O. B., Celik-Sevim, E., Alpay-Karaoglu, S., Sandalli, C. ve Sevim, A., 2007, Molecular characterization of antibiotic resistant Escherichia coli strains isolated from tap and spring waters in a coastal region in Turkey, *JOURNAL OF MICROBIOLOGY-SEOUL-*, 45 (5), 379.

Öztelli, Y., 2004, Bayburt ili merkez ilçede içme sularında Enterohemorajik Escherichia Coli (o157: h7)'nin araştırılması, *Fen Bilimleri Enstitüsü, Süleyman Demirel Üniversitesi*.

Pitout, J. D., Nordmann, P., Laupland, K. B. ve Poirel, L., 2005, Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in the community, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56 (1), 52-59.

Pullukçu, H., Taşbakan, M., Aydemir, Ş., Sipahi, O., Turhan, A., Özinel, M. ve Ulusoy, S., 2006, İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Ankem Derg*, 20 (1), 26-30.

Rodriguez-Avial, C., Rodríguez-Avial, I., Hernández, E. ve Picazo, J. J., 2013, Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli urinary isolates (2005-2009-2011), *Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 26 (1), 43-46.

Ryu, S.-H., Park, S.-G., Choi, S.-M., Hwang, Y.-O., Ham, H.-J., Kim, S.-U., Lee, Y.-K., Kim, M.-S., Park, G.-Y. ve Kim, K.-S., 2012, Antimicrobial resistance and resistance genes in Escherichia coli strains isolated from commercial fish and seafood, *International journal of food microbiology*, 152 (1-2), 14-18.

Sanders, C. C., 1992, β-Lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs, *Clinical Infectious Diseases*, 14 (5), 1089-1099.

Senkel Jr, I. A., Jolbitado, B., Zhang, Y., White, D. G., Ayers, S. ve Meng, J., 2003, Isolation and characterization of Escherichia coli recovered from Maryland apple cider and the cider production environment, *Journal of food protection*, 66 (12), 2237-2244.

Serter, F. ve Bilgehan, H., 1978, Klinik Mikrobiyoloji, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Matbaası, Bornova, İzmir*.

Stürenburg, E. ve Mack, D., 2003, Extended-spectrum β-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control, *Journal of infection*, 47 (4), 273-295.

Stürenburg, E., Sobottka, I., Noor, D., Laufs, R. ve Mack, D., 2004, Evaluation of a new cefepime–clavulanate ESBL Etest to detect extended-spectrum β-lactamases in an Enterobacteriaceae strain collection, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 54 (1), 134-138.

Topçu, A. W., Söyletir, G. ve Doğanay, M., 2002, İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel Tıp, p.

Töreci, K., 2002, Escherichia türleri, *Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel tıp kitapevleri*, 2, 1564-1574.

Tükenmez-Tigen, E. ve Mülazimoglu, L., 2012, Toplum Kökenli Infeksiyonlarda Genislemis Spektrumlu [Beta]-Laktamazlar ve Klinik Önemi/Extended-Spectrum [Beta]-Lactamases and Their Clinical Importance in Community-Acquired Infections, *Klimik Dergisi*, 25 (3), 94.

Tünger, Ö., Arısoy, A., Özbakkaloğlu, B. ve Gazi, H., 2001, Nozokomiyal gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz varlığının araştırılması, *Flora*, 6, 37-41.

Uğur, A., Türk Dağı, H., Tuncer, İ., Fındık, D. ve Arslan, U., 2013, İdrar kültürlerinden izole edilen Esherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oranı, *Ankem Derg*, 27 (1), 13-18.

Uluğ, M. ve Gül, İ., 2012, Toplum Kökenli Üriner Sistem İnfeksiyonu Tanısı Alan Yaşlı Hastalarda İdrar Kültürü Sonuçlarının ve Ampirik Antibiyotik Tedavisi Yaklaşımının İrdelenmesi, *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 25 (2).

Ünlü, G., Ünlü, M., Bakıcı, M. ve Gür, D., 2003, *İnfeksiyon Dergisi*, 17 (4), 459-463.

Uyanık, M. H., Hancı, H. ve Yazgı, H., 2009, Üriner sistem infeksiyonlarından soyutlanan toplum kökenli Escherichia coli suşlarına Fosfomisin trometamolün ve bazı antibiyotiklerin in-vitro etkiliği, *Ankem Derg*, 23 (4), 172-176.

Wayne, P., CLSI; 2011, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*.

Winn, W. C., 2006, Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, Lippincott williams & wilkins, p.

Yaşar, K. K., Pehlivanoğlu, F. ve Şengöz, G., 2011, Alternatif Tedavi Seçeneği Olarak Fosfomisinin Komplike Üriner Sistem İnfeksiyonlarindan İzole Edilen GSBL Pozitif Escherichia coli Suşlarina Etkinliği, *Ankem Derg*, 25 (1), 12-16.

Yavuzdemir, Ş., Aysev, A. D. ve Güriz, H., 2003, Genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz yapan E. coli suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 33 (2), 126-129.

Yetkin, G., Kuzucu, Ç. ve Çalışkan, A., 2006, İdrarda üreyen Escherichia coli'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi, *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 13 (4).

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mohammed TAWFIQ
Uyruğu : İrak
Doğum Yeri ve Tarihi : Kerkük 1985
Telefon : 0534693810
Faks :
e-mail : m.akram8585@yahoo.com

EĞİTİM

Derece		Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	:	**Al-Taemem Al-Markaziye, Kerkük**	**2003**
Üniversite	:	**Kirkuk Technical Collage**	**2007**
Yüksek Lisans	:		
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR