

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN GRAM NEGATİF ENTEROBAKTERİLERDE *bla*CTX-MBETA-LAKTAMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. İlkay BAHÇECİ

RİZE - 2013



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN GRAM NEGATİF ENTEROBAKTERİLERDE *bla*CTX-M BETA-LAKTAMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. İlkay BAHÇECİ

TEZ Danışmanı: Doç. Dr.Osman Birol ÖZGÜMÜŞ

RİZE–2013

Bu Tez, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Tarafından 2013.106.01.1 Numaralı Proje ile Desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Adı: GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN GRAM NEGATİF ENTEROBAKTERİLERDE *bla*CTX-MBETA-LAKTAMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. İlkay BAHÇECİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ekrem ALGÜN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç.Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç.Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ
2. Yrd. Doç. Dr. Aziz Ramazan DİLEK
3. Yrd. Doç.Dr. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Teşekkür

Özet

Summary

İçindekiler

Simge ve Kısaltmalar

Tablolar Şekiller ve Resimler Dizini

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

2.1. Beta-Laktam Antibiyotikler

2.1.1. Beta Laktam Antibiyotiklerin Yapısı

2.1.2. Beta-Laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

2.1.2.1. Penisilinler

2.1.2.2. Sefalosporinler

2.1.2.2.1. I.Kuşak Sefalosporinler

2.1.2.2.2. II.Kuşak Sefalosporinler

2.1.2.2.3. III.Kuşak Sefalosporinler

2.1.2.2.4. IV.Kuşak Sefalosporinler

2.1.2.3. Monobaktamlar

2.1.2.4. Karbapenemler

2.1.2.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri

2.1.3. Beta-Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

2.2. Beta- Laktamazlar

2.2.1. Beta-Laktamazların Sınıflaması

2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

2.2.2.1. CTX-M Tipi GSBL Enzimleri

2.2.3. GSBL Sürveyans Çalışmaları

İÇİNDEKİLER

3. Materyal ve Metod

3.1. Materyal

3.1.1. Klinik Bakteri Suşları

3.1.2. Standart Suşlar

3.1.3. Gereçler Besiyerleri, Ayraçlar, Kimyasallar

3.1.3.1. Besiyerleri, Ayraçlar

3.1.3.2. Kullanılan Antibiyotik Diskleri

3.1.3.3. PCR Ve Elektroforezde Kullanılan Cihazlar

3.1.3.4. Diğer Kullanılan Malzeme Ve Cihazlar

3.1.3.5. Kullanılan Kimyasallar

3.2. Metot

3.2.1. Suşların Toplanması Ve İdentifikasyonu

3.2.2. Antimikrobiyal Hassasiyet Testleri

3.2.2.1. Disk Difüzyon Yöntemi

3.2.2.2. Çift Disk Sinerji (ÇDST) İle GSBL Doğrulama

3.2.2.3. Kombine Disk Yöntemi İle GSBL Doğrulama

3.2.3. CTX-M İçeren Genlerin Moleküler Tespiti

3.2.3.1. DNA Ekstraksiyonu

3.2.3.2. Primer, dNTP ve Master Mixlerin Hazırlanması

3.2.3.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

3.2.3.4. Elektroforez Jelinin Hazırlanması

3.2.3.5. Suşların Jele Yüklenmesi, Yürütülmesi Ve Görüntülenmesi

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Sonuç ve Öneriler

7. Kaynaklar

8. Özgeçmiş

9. Etik Kurul Karar Formu

TEŞEKKÜR

Tamamen yabancı olduğum Rize şehri ve çelişkilerle başladığım Tıbbı Mikrobiyoloji Bölüm'üne başladığım ilk andan itibaren bölüm içi ve dışı her konuda desteğini ve varlığını hissettiğim, bildiği her şeyi öğretme gayesinde olan, anlayışı ve hoşgörüsü ile bana yol gösteren, tezimin başından sonuna kadar yoğun emek harcayan, bölüm başkanımız, eğitim sorumlum ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ'e, her konuda farklı tutumlar sergileyen ve tecrübesiyle bana katkıda bulunan sayın Doç. Dr. Zihni Açar YAZICI'ya, klinik öncelikleri belirleyip doğru kararlar almamı sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim, Mikrobiyoloji'yi çok seven ve bana da sevdiren Yrd. Doç. Dr.Aziz Ramazan DİLEK'e, aile sıcaklığındaki yaklaşımlarıyla her konuda desteklerini sonuna kadar sunan, bilgi ve birikimlerini paylaşan Yrd. Doç. Dr.Kazım ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Saliha EKŞİ'ye, laboratuar rutin işleyişi, kalite yönetimi ve mevzuat konusundaki derin birikimiyle kendisinden çok şey öğrendiğim sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK'e,

Kendileriyle çalışmaktan büyük zevk aldığım ve iyi ki hayatımdalar dediğim değerli asistan arkadaşlarım sayın Araş. Gör. Dr. Muhammed Ali MUTLU ve Araş. Gör. Dr. Sema KOÇYİĞİT'E, her zaman yardımlarını gördüğüm sayın Uzm. Dr. Deniz Zehra ULUSAN GÜNDOĞDU'ya, sorumlu teknisyenimiz Şevket ÇAKMAKÇI ve onun şahsında tüm mikrobiyoloji teknisyenleri ve çalışanlarına, Araştırma Laboratuarında beraber çalıştığımız sayın Bio. Nebahat AYDOĞDU ve Bio.Fatma TUFAN'a

Yeni eğitime başlayan bir fakültenin her türlü zorluğunu birlikte karşıladığımız, kendisini tanımaktan mutlu olduğum, ailemizin bir parçası olarak kabul ettiğimiz, tezimde bana yardımcı olan Uzm. Dr. Tarkan YAZICI ve onun şahsında tüm biyokimya çalışanlarına, ayrıca Araş. Gör. Dr.Hacer BİLGİN'e

Eğitim sürem boyunca, öncesi ve sonrasında her konuda yanımda olan, her türlü sıkıntıya birlikte göğüs gerdiğimiz, hayat arkadaşım, değerli eşim, Yrd. Doç. Dr. Bülent BAHÇECİ ve biricik kızlarıma, dualarını her zaman yanımda hissettiğim aileme, büyüklerime,

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Personeline, Eğitim - Araştırma Hastanesi çalışanlarına ve BAP Birimine teşekkürlerimle.

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1 CTX-M Enzim Tipinin Filogenetik Ağacı

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim 1 Dünyada CTX-M Pandemisi

Resim 2 Dünyada CTX-M Enzim Dağılımı
EARS (The European Antimicrobial Resistance Surveillance)

Resim 3 verilerine göre 2003-2008 yılları arasındaki 3.kuşak sefalosporin dirençli *E.coli*

Resim 4 Çift Disk Sinerji Yöntemi

Resim 5 Kombine Disk Yöntemi

Resim 6 *bla*CTX-M Grup 1-2 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı

Resim 7 *bla*CTX-M Grup 8-9 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı

Resim 8 *bla*CTX-M Grup 1-2-8-9 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1 Ambler Sınıflaması

Tablo 2 Bush-Jacoby-Medeiros Sınıflaması

Tablo 3 Klinik Suşlardan İzole Edilen GSBL(+) *Enterobacteriaceae* Türleri

Tablo 4 GSBL'lar İçin Tarama Testi Olarak Önerilen İnhibisyon Zon Çapları

Tablo 5 GSBL Doğrulamadaki Zon Çapları

Tablo 6 Kullanılan primerlerin DNA dizisi, Nükleotid pozisyonu, Ortalama boyutları

Tablo 7 CTX-M gen Amplifikasyonunda Primerlerin Tanıdıkları Enzim Grupları

Tablo 8 Grup1-2 için Mastermix Hazırlama Oranları

Tablo 9 PCR İşlemine Ait Program

Tablo 10 Genişlemiş-spektrumlu Beta-laktamaz Üreten Klinik Suşların Dağılımı

Tablo 11 *Enterobacteriaceae* Suşlarının Servis Dağılımı

Tablo 12 *Enterobacteriaceae* Suşlarının Klinik Örneklere Göre Dağılımı

Tablo 13 *Enterobacteriaceae* Suşlarının Poliklinik ve Servis Gelişlerine Göre Dağılımı

Tablo 14 *Enterobacteriaceae* Suşlarının Antimikrobik Hassasiyet Sonuçlarına Göre Dağılımı

Tablo 15 *Enterobacteriaceae* Suşlarının Antimikrobiyallere Dirençli Suşların Sayısı

Tablo 16 CTX-M İçeren Suşların Epidemiyolojik Özellikleri

Tablo 17 276 suşun *bla*CTX-M taşıma oranları

Tablo 18 276 suşun *bla*CTX-M subgrup dağılımı

Tablo 19 Suşların İzole edildiği kliniklere Göre *bla*CTX-M Subgrup Dağılımı

Tablo 20 Klinik kökenlere göre CTX-M- 1 Subgrubunun Dağılımı

Tablo 21 Klinik kökenlere göre CTX-M- 2 Subgrubunun Dağılımı

Tablo 22 Klinik kökenlere göre CTX-M- 9 Subgrubunun Dağılımı

KISALTMALAR VE SİMGELER

GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
bla	Beta-Laktamaz Kodlayan Genler
G(-)	Gram Negatif
CLSI	Clinical And Laboratory Standards Institute
AMP	Ampisilin
AMC	Amoksisilin/Klavulonik Asit
TZP	Piperasilin/Tazobaktam
CXM	Sefuroksim
CTX	Sefotaksim
CAZ	Seftazidim
CRO	Seftriakson
FEP	Sefepim
ATM	Aztreonam
MEM	Meropenem
IPM	İmipenem
FOT	Fosfomisin Trimetamol
FOX	Sefoksitin
GN	Gentamisin
AK	Amikasin
CİP	Siprofloksasin
F	Nitrofurantoin
SXT	Trimetoprim/Sulfametoksazol

ÖZET

Giriş ve Amaç: Son yıllarda toplum ve nazokomiyal enfeksiyonların en sık sebebi olarak kabul edilen *Enterobacteriaceae* ailesinde ki GSBL üretme ve beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sürekli artış göstermektedir. *Enterobacteriaceae* ailesinde tedavide karşılaşılan zorluklar sebebiyle beta-laktam direncinin doğru tespit edilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle son dönemde GSBL üreten *Enterobacteriaceae*' ler de en sık direnç geni olarak tanımlanan ve pandemilere yol açan *bla*CTX-M enzim tipini epidemiyolojik verilere de katkıda bulunabilecek şekilde bölgemizde tespit etmek amaçlandı.

Materyal ve Metot: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi rutin klinik mikrobiyoloji laboratuarına poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinden gelen klinik örnekler çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışmada ki klinik suşlar 27.10.2010 ile 28.02.2012 tarihleri arasında her hastadan tek örnek olacak şekilde toplandı ve tarama testi sonuçlarına göre GSBL olarak tanımlanan 276 suş çalışmaya alındı. GSBL tanısı kombine disk difüzyon yöntemi ve çift disk sinerji testi ile doğrulandı. Antimikrobiyal hassasiyet testleri disk difüzyon yöntemiyle CLSI kriterlerine göre yapıldı. Klinik suşlarda *bla*CTX-M beta-laktamaz direnç genleri, iki farklı primer seti içeren, multipleks polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 276 klinik izolatın 206 (%74,6)'ı *E.coli* iken ikinci sırada 61 suş (% 22,2) ile *Klebsiella* spp. idi. Çalışmaya dâhil izolatların poliklinik ve servis oranları birbirlerine eşit olarak saptandı. Antimikrobiyal duyarlılığında ise 3. Kuşak sefalosporinlere % 90 üzerinde direnç saptandı. Kinolonlardan siprofloksasin direnci ve trimetoprim/sulfametaksazole direnci % 50' nin üzerinde saptandı. Karbapenem dirençli izolata ise rastlanılmadı. Bu suşlardan 194 tanesinde (% 70,2) tanesinde *bla*CTX-M beta-laktamaz direnç genleri saptanmıştır. En sık saptanan CTX-M grubu 155 suş (% 79,8) ile *bla*CTX-M -1olurken *bla*CTX-M-8 grubuna hiç rastlanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Günümüzde; hem ülkemizde hem de dünyada artan GSBL pozitifliği üretimi ve bunlar içinde özellikle plazmid kökenli CTX-M direncinin yüksek oranda saptanması ve beta-laktam antibiyotiklere direncin dramatik boyutlara ulaşması bir takım önlemler almayı zorunlu kılmaktadır. Fenotipik ve genotipik olarak GSBL tiplerinin doğru tanımlanması önemlidir., antibiyotik kullanımında yeni politikalara ihtiyaç duyulması ve epidemiyolojik çalışmaların sürekli yapılarak veri tabanlarının oluşturulması kaçınılmazdır. Sonuç olarak bu konuda daha çok çalışma yapılması ve eğitimlerin devamlılığı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz, *bla*CTX-M Enterobacteriaceae,

SUMMARY

Introductıon and Aim: In recent years, the most frequently encountered causative agent of community and nosocomial infections is the extended spectrum beta lactamase (ESBL) producing bacteria belonging to the Enterobacteriaceae family. The resistance to the beta lactam has been progressively increasing. It is important to detect the beta-lactam resistance in the *Enterobacteriaceae* family because of the difficulties faced in the provision of therapy. For his reason, we decided to investigate the most frequently isolated resistance gene (blaCTX-M) bearing type of the ESBL-producing bacteria, which has caused recent pandemics, in order to contribute to the regional epidemiological database.

Materials and Methods: Clinical isolates included in this study were from the Clinical Microbiology Laboratory of the Medical School of the Recep Tayyip Erdogan University Hospital, which receives routine specimens from polyclinics, wards and ICU cases. The 276 tests included in this study were clinical isolates collected between 27 October 2010 and 28 February 2012, which were single samples from each patient and were defined as ESBL in accordance with the screening results. The ESBL diagnosis was confirmed by the combined disc diffusion method and the double disc synergy test, and the antibiotic susceptibility tests were carried out in line with the criteria of CLSI (Clinical And Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing) . The beta lactamase resistance blaCTX-M genes were amplified by multiplex PCR employing two different sets of primers.

Results: Of the 276 clinical isolates included in the study, 206 (74,6 %) were *E. coli* and 61 (22,2 %) were *Klebsiella* spp. The ward and polyclinic distribution of the isolates was found to be the same. 194 (70,2 %) of the isolates were found to contain blaCTX-M beta lactamase resistance genes. While the most frequent CTX-M group was CTX-M-1 (79,8 %), there was none of the CTX-M-8 type. In the antibiotic sensitivity tests, > 90 % resistance to third generation cephalosporins was detected. Resistance to ciprofloxacin (from Quinolones) and trimetoprim/sulfamethoxazole was found to be over 50%. No carbapenem-resistant isolate was found.

Discussion and Conclusion: In Turkey and in the world, the increase in the ESBL production in general and that of CTX-M resistance of plasmid origin in particular, and the dramatic increase in the resistance to the beta lactam antibiotics have necessitated some preventative actions. Accurate determination of the genotype and phenotype of ESBL, the requirement of the issueing of new policies on the use of antibiotics, and the conduction of epidemiological studies fort he constitution of databases is inescapable. In conclusion, more studies and continuous training in this subject are impotant requirements.

Key Words: Extended Spectrum Beta lactamase, CTX-M Enzymes, Enterobacteriaceae

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada ve ülkemizde gün geçtikçe antibiyotiklere karşı direnç artmakta, bu durum tedavide yeni yaklaşımlar geliştirmeyi kaçınılmaz hale getirmektedir. Keşfedilen yeni direnç genleri bu konudaki gelişmeleri sürekli takip etmeyi ve bilgilerimizi güncellemeyi hatta bazen yorumlarımızda değişiklik yapmayı zorunlu kılmaktadır. Antibiyotiklere direnci bir bütün olarak kabul edip; çevre insan ve mikroorganizma üçgeninde ele alınmalıdır.

Günümüzde antibiyotiklere karşı oluşan bu direnç tedavide karşılaşılan zorluklar sebebiyle morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Bakterilerde beta-laktamaz üretimi sık rastlanılan bir direnç mekanizmasıdır. Yeni antibiyotikler geliştirildikçe, bakteriler de aynı hızla yeni direnç mekanizmaları geliştirmektedir. Toplum ve hastane kökenli Gram negatif (G(-)) bakterilerde broad ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) gelişimi ve bunun bir sonucu olarak antibiyotiklere karşı oluşan direnç, son yıllarda ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamıştır (1,2). Beta-laktam antibiyotikler tedavide en çok tercih edilen antimikrobiyal grubu oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde ve dünyada GSBL oluşturan bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere direnç oranları değişiklik gösterdiğinden, tedavide de yeni planlamalar yapabilecek epidemiyolojik araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, antibiyotik direncini tüm boyutlarıyla ortaya koyarak alınacak önlemlerinin belirlenmesine imkân verecektir**.** Ülkemizde ve dünyada antibiyotik direncine yönelik bu çalışmalar düzenli veri tabanları oluşturarak araştırmacılara yeni ufuklar açacaktır.

Gr(-) bakterilerin çoğunluğu kromozomal veya plazmid kökenli kodlanan beta-laktamaz enzimleri üretirler. Bakterilerin beta-laktamaz üretimi aracılığı ile beta-laktam antibiyotiklerin enzimatik yıkımı tanımlanmış direnç mekanizmalarındandır. Beta laktamaz enzimi antibiyotiğin beta-laktam halkasındaki amid bağını parçalar ve bakteriye zarar vermesini engeller (3).

Beta-laktamaz kodlayan genlerin kromozom, plazmid ve hareketli genetik elemanlar üzerinde bulunması ve bunlarında konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyonla uzak akraba türlere bile transfer edilebilmesine olanak verir. Beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren beta-laktamaz enzim üretimi, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Bugüne kadar yaklaşık 450'ye yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır (3,http://www.lahey.org/Studies/webt.asp/accessed in 01.11.2013,). Bunların yaklaşık 150'si genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL, extended-spectrum beta-lactamases, ESBL) olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilir (4,5). GSBL'lerin büyük bir kısmı TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 grubu enzimlerdir. Geri kalanlar CTX-M tipi enzimler veya OXA tipi enzimlerden GSBL spektrumuna sahip olanlar veya henüz gruplandırılamayan GSBL enzimleri olarak bilinmektedir (3,4). GSBL'lar tüm dünyada her geçen gün sayılarını artırdığı için antibiyotik tedavilerinin planlanmasında etkenin GSBL tanımının doğru olarak yapılması büyük önem taşımaktadır (http://www.lahey.org/Studies/webt.asp/accessed in 01.11.2013).

Günümüzde, ilk tanımlanan GSBL tipi enzimler olan TEM- ve SHV- türevi enzimlerin sıklığı azalırken, CTX-M tipi enzimlerin sıklığı ve yayılımı hem ülkemizde hem de tüm dünyada artış göstermiştir. Bu durum bize CTX-M enzimleriyle çalışmanın ülkemizde ve dünyamızda epidemiyolojik verilere katacağı değer dikkate alındığında araştırma yapmayı zorunlu hale getirmiştir. Çünkü CTX-M enzimleri GSBL enzimlerinin önemli ve artan bir kolunu oluşturmaktadır. Bu enzim grubu özellikle 3. kuşak sefalosporinler başta olmak üzere pek çok beta-laktam grubu antibiyotiği hidroliz edebilme özelliğine sahiptir. GSBL' lar Gr(-) basillerde bulunan, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama karşı dirençten sorumlu olan enzimlerdir (6). Özellikle *Klebsiella* spp ve *Escherichiae coli* başta olmak üzere, bakteriler arasında GSBL üretimi ve yayılımı son yıllarda ciddi sorunlar oluşturmaktadır (7). Hastane enfeksiyonu

etkeni olarak görülme sıklığı giderek artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide güçlüklere yol açmaktadır (8).

Bu nedenle, öncelikle Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuarı'ndan izole edilen bakterilerden GSBL üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerini, fenotipik olarak tespit edip antimikrobiyal duyarlılığını disk difüzyon yöntemiyle belirleyip arkasından CTX-M enzimlerinin moleküler tiplendirmesi ve sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, ardışık tekrarlamayan GSBL üretimi fenotipik testlerle belirlenen 276 *Enterobacteriaceae* kökeninde, CTX-M tipi enzim kodlayan $bla_{\text{CTX-M}}$genleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırılmıştır.

Şubat 2016
Prof. Dr. Osman Birol ÖZGÜMÜŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Beta Laktam Antibiyotikler

2.1.1.Beta Laktam Antibiyotiklerin Yapısı

Molekülün antibakteriyal etkinlikten sorumlu çekirdek kısmında beta laktam halkası içeren antibiyotiklere beta-laktam antibiyotikler veya beta-laktamlar adı verilir. Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisid olmaları nedeniyle günümüzde en çok tercih edilen antibiyotik grubudur.

Beta-laktam antibiyotikler, bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak etki ederler. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (mürein) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü sağlar. Bu tabaka çapraz bağlanan kısa peptid zincirleri ile sağlamlaşır. Bu çapraz bağlantı N-asetil muramik asitin yapısında yer alan D-alanil D–alanin moleküllerinin transpeptidasyon reaksiyonu ile birleşmeleri sonucu oluşur. Transpeptidaz reaksiyonu oluşturan enzimlere penisilin bağlayan proteinler "PBP" adı verilir. Beta-laktam antibiyotiklerin temel hedefi işte bu penisilin bağlayıcı proteinlerdir. Beta-laktam antibiyotiklerin yapısı ve uzaydaki konfigürasyonları D-alanil D-alanin molekülüne çok benzemektedir. Bu benzerlik beta-laktam antibiyotiklerin PBP ile reaksiyona girmelerini ve D-alanil D-alanin molekülünün yerini alarak transpeptidasyonu engellemelerini sağlar (9). Hücre duvar yapısı bozulan bakteride ozmotik direnç kaybı ve ölüm meydana gelir (10). Beta-laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik göstermeleri için G(-) (Gram negatif) bakterilerde porin (Outer Membran Protein, OMP) adı verilen içi su dolu protein kanalcıklarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan beta-laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (11). Gram-pozitif bakterilerde dış membran tabakası bulunmayıp, sitoplazmik kalın bir peptidoglikan tabakası uzanmaktadır. Beta-laktamazlar bu tabakaya yapışık veya bakteri hücresi etrafında serbest olarak yer almaktadır (12).

2.1.2.Beta-laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

1. Penisilinler
2. Sefalosporinler

3. Karbapenamlar
4. Monobaktamlar
5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri

2.1.2.1.Penisilinler

Güçlü bakterisid etkileri yanında toksisiteleri düşük ve sık kullanılan doğal veya yarı sentetik antibiyotiklerdir. Alexander Fleming tarafından 1929 yılında *Penicillium notatum* suşundan izole edilmiştir (13). Bütün penisilinlerin temel yapısı bir beta-laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincir içerir (6-aminopenisillanik asit yani APA farmakolojik özellikleri farklı birçok penisilin türevi elde edilir) (14). Penisilinler esas olarak beta-laktam halkasının amino grubu üzerindeki yan zincirin türüne göre yedi gruba ayrılırlar (15).

1. Benzilpenisilin: Penisilin G
2. Fenoksipenisilinler: Penisilin V
3. Beta-laktamazlara dayanıklı penisilinler: Metisilin, Nafsilin, Oksasilin, Kloksasilin, Dikloksasilin ve Floksasilin.
4. Aminopenisilinler : Ampisilin ve Amoksisilin.
5. Karboksipenisilinler : Karbenisilin, Tikarsilin ve Karindasilin.
6. Asilüreidopenisilinler : Mezlosilin, Piperasilin ve Azlosilin.
7. Diğer penisilinler : Aminidopenisilinlerden Mesilinam ve Temosilin.

2.1.2.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler sürekli genişleyen, sefalosporin C den türemiş beta-laktam sınıfı antibiyotiklerdir. Bu prototip 1953 yılında Newton ve Apraham tarafından *Cephalosporium acremonium* mantarından izole edilmiştir (16). Diğer sefalosporinden farklı olarak sefoksitin, *Streptomyces* türlerinden elde edilir. Kimyasal yapısı, antibakteriyel etki mekanizması ve spektrumları bakımından penisilinlere benzerler. İlaç olarak kullanılan sefalosporinler, 7-amino-sefalosporanik asit (7-ASA)'dan türetilen yarı sentetik ilaçlardır. Bunların temel yapısı olan 7-amino-sefalosporanik asit, bir beta laktam halkası ile buna bağlı altılı dihidrotiazin halkasının birleşmesinden oluşmuştur. Değişik yan ürünlerin bu yapıya bağlanmasıyla sefalosporinlerin antibakteriyel aktivite ve farmakokinetik özellikleri değişir. Sefalosporinler de bakteri hücre duvarının

peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir (17,18). Sefalosporinler kronolojik esasa dayanan ve antibakteriyel spektrumdaki gelişmeyi yansıtması yönünden pratik değeri olan bir sınıflama şekline göre dört kuşağa ayrılırlar:

2.1.2.2.1 I.Kuşak Sefalosporinler

Bu kuşağın etki spektrumları göreceli olarak dardır ve öncelikli olarak metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus,* koagülaz negatif stafilokoklar, penisiline duyarlı *Streptococcus pneumoniae ve* diğer *streptoccocus* spp. gibi Gram pozitif bakterileri etkilerler. Çoğu, stafilokoklar tarafından üretilen beta laktamazlara dayanıklı iken, Gram negatiflerin ürettikleri beta-laktamazlar ile hidrolize olur. Bu yüzden Gram negatif etkinlikleri beta-laktamaz üretmeyen *E.coli, Proteus mirabilis'*de *ve Klebsiella pneumoniae* gibi bakterilerle sınırlıdır. Ayrıca *Bacteroides fragilis* hariç anaeroblara etkilidirler (17,18).

Bu kuşaktakiler :

1. Sefaleksin
2. Sefadroksil
3. Sefalotin
4. Sefazolin
5. Sefasetril
6. Sefradin
7. Sefapirin
8. Sefaloglisin

2.1.2.2.2 II.Kuşak Sefalosporinler

Bu kuşak iki grup olarak incelenebilir; gerçek sefalosporinler ve sefamisinler. Gerçek sefalosporinler, metisiline duyarlı stafilokoklara ve enterokok dışı streptokoklara karşı birinci kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir. Ek olarak *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae'*ye de etkileri önemli ölçüde geliştirilmiştir. Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri birinci kuşaklara göre artmıştır.

Sefamisinler ise *Bacterioides* cinsine karşı en etkili sefalosporin olmaları yanında *E.coli* ve *K.pneumoniae* gibi Gram negatiflere karşı birinci kuşaklardan daha etkilidir. Ayrıca sefoksitinin mikobakterilere çok etkili olması, stafilokoklara ve

streptokoklara karşı da birinci kuşaklardan daha etkili, ikinci kuşaklardanda daha az etkili olmalarıyla gerçek sefalosporinlerden ayrılır (19).

Sefamisinler :

1. Sefoksitin

2. Sefotetan

3. Sefmetazol

Diğerleri ise :

1. Sefaklor
2. Sefuroksim
3. Seftibuten
4. Sefprozil
5. Sefiksim
6. Lorakarbef
7. Sefamandol
8. Sefonisid
9. Sefotiam
10. Sefetamet

2.1.2.2.3 III.Kuşak Sefalosporinler

İkinci kuşak sefalosporinlerin etkinliğine ek olarak, indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz ya da genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalar dışındaki Gram negatif bakterilere karşı mükemmel etkindirler. Ama *Enterobacter* ve *Serratia* türleri gibi etkenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Bir diğer farklılıksa *Pseudomonas aeruginosae'*da seftazidim ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim bu patojene karşı güvenilir klinik etkinliği olan yegane sefalosporinlerdir. Gram pozitif koklara birinci kuşak sefalosporinlerden daha az etkindirler. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefotaksim ise Gram pozitif etkinliği en iyi olan sefalosporindir (17,18,20).

Bu kuşaktakiler:

1. Seftazidim
2. Sefoperazon
3. Sefsulodin
4. Sefotaksim
5. Seftizoksim
6. Seftriakson
7. Sefditoren
8. Sefmenoksim
9. Sefozidim
10. Sefpodoksim
11. Moksalaktam
12. Seftibüten

2.1.2.2.4.IV.Kuşak Sefalosporinler

Bu kuşağın özelliği, etki mekanizması bakımından Gram pozitiflere karşı birinci kuşak sefalosporinler gibi etki göstermesi, Gram negatiflere ise AmpC, TEM, SHV'ye bağımlı genişlemiş spektrumlu beta laktamazlara etkili olması dışında, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi etki göstermesidir. Anaeroplara karşı etkileri oldukça zayıftır (17). Bu kuşakta yer alanlar ise :

1. Sefepim
2. Sefpirom

2.1.2.3.Monobaktamlar

Aztreonam ilk sentetik monobaktam antibiyotiktir ve klinik kullanımdaki tek monobaktamdır. Beta-laktam halkasına birleşik bir başka halka içermediğinden dolayı penisilin ve sefalosporinlerden ayrılırlar. Aztreonam, G(-) bakterilerde PBP3'e bağlanarak duvar sentezini bozar. Gram-pozitif bakterilerin PBP'ine bağlanamaz. Anaerobik bakterilerin PBP'ine de düşük affinite gösterir. Bu yüzden etki alanı Gram negatif aerob bakteriler ile sınırlıdır. Aztreonam, parenteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. *K.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis* gibi sık rastlanan G(-) patojenlere etkilidir (10).

2.1.2.4.Karbapenemler

Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Karbapenemler de PBP'lere bağlanarak hücre duvarı sentezini engellerler. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur. Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısındaki bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlar ayrılır. Mikobakteriler, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir nonfermentatifler ve *Aeromonas* dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir. Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen birçok beta-laktamaza karşı stabiliteye sahiptir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten G(-) bakterilere karşı etkinliklerini korurlar (21). Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlar dahil, karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidroliz edebilmektedir. Çok geniş etki spektrumu, iyi klinik etkinliği, uygun güvenlik profili ile karbapenemler, ağır infeksiyonların başlangıç tedavisinde ilk tercih edilecek olan antibiyotikler içinde oldukça değerlidir (22). Karbapenemler aktivitelerine göre 3 gruba ayrılır. Birinci grup karbapenemler özellikle toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ikinci grup karbapenemler ise güçlü nonfermantatif etkinlikleri nedeniyle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Üçüncü grup karbapenem ise ikinci grubun etkinliğine ek olarak MRSA (Metisiline Rezistans *Stafilococcus aureus*) karşı da aktivite göstermektedirler (23) :

I.Grup: Ertapenem

- Panipenem

II.Grup: İmipenem

- Doripenem
- Meropenem
- Biapenem

III. Grup: CS-023

2.1.2.5.Beta-laktamaz inhibitörleri

Beta-laktamaz inhibitörleri tek başlarına çok az antibakteriyel aktiviteye sahipken, beraber kullanıldıkları beta-laktam antibiyotiklerin etkinliklerini artırırlar. Bu

moleküller beta-laktam yapısında moleküllerdir. Beta-laktamazları inhibe eden ve bakteri çeperinde penisilin bağlayan proteinlere dokunmayan maddelerdir. 1981 yılında ilk olarak klavulanik asit kullanıma girmiş, daha sonra sulbaktam ve tazobaktam bunlara eklenmiştir. Bu ajanların ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, sefaperazon gibi penisilin ve sefalosporin türevi moleküllerle aynı preparat içinde birleştirilmesiyle beta-laktamaz salgılayan bakterileri de etki spektrumu içine alan ilaçlar geliştirilmiştir. Fakat bu kombine preparatlar çoğunlukla *Staphylococcus* spp. *Haemophilu s*spp., *Bacterioides* spp., *Klebsiella* spp., *E.coli* gibi bakterilerin beta-laktamazlarını inhibe ederler. Tüm beta-laktamazları inhibe edemezler (24). Bu grupta yer alanlar ise;

- Klavulanik asit
- Sulbaktam
- Tazobaktam

2.1.3.Beta-laktam antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotiklere direnç temelde 3 yolla gelişir:

1. Hücre içinde beta-laktam antibiyotiğin konsantrasyonunun azalması

- girişinin kısıtlanması (porin kaybı)
- dışarı atılması (efflux mekanizması)

Hücre zarının geçirgenliğinin azalması Gram negatif bakteriler için özellikle önem taşır. Bu bakterilerin membranları gram-pozitif bakterilerin membranlarına nazaran daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotikler, dış membrandaki ‘outer mebrane protein’(OMP) adı verilen porlar yolu ile hücreye girmektedir. Beta-laktam antibiyotikler dış membrandan porin F ve porin C adı verilen başlıca 2 kanal aracılığı ile geçerler (10).

2. Hedef bölgede penisilin bağlayan proteinlerde ilaca karşı affinitenin değişmesi

- Mevcut penisilin bağlayan proteinlerde değişim
  - Mozaik Penisilin bağlayan proteinlerin oluşması

- Penisilin bağlayan proteinlerin genlerinin mutasyonu

- Yeni penisilin bağlayan proteinlerin dışardan alınması

N.gonorrhoeae, N.meningitidis, H.influenzae ve S.pneumoniae'da gözlenen penisilin direnci ve metisiline dirençli *S.aureus*'da gözlenen direnç penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler ile oluşmaktadır (25). Bu tür direnç Gram negatif bakterilerde nadirdir.

3. Beta-laktam antibiyotiğin beta-laktamaz enzimiyle parçalanması

- Beta-laktamaz üretiminin artması
- Beta-laktamaz yapısının mutasyonla değişimi
- Farklı spektrumlu yeni beta-laktamazların alınması

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasındaki siklikamid bağlarını parçalayarak beta-laktamajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Yapısal olarak penisilin bağlayan proteinlere benzerler. Beta-laktamazlar, Gram-pozitif, Gram negatif ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenir. Gram pozitif bakteriler arasında beta laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır (10,17). Anaeroblardan; *Clostridium* ve *Fusobacterium*'ların beta-laktamazları, esas olarak penisilini parçalarken *Bacteriodes*'ler tarafından üretilen beta-laktamazlar ise sıklıkla sefalosporinaz etkinliği göstermektedir. Gram negatif bakteriler, daha çok sayıda beta-laktamaz üretirler.

Başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-laktam direncinde ki en önemli mekanizma, beta-laktamaz üretimidir (26).

2.2.Beta Laktamazlar

Beta-laktamaz enzimi ilk olarak 1929' da bazı bakterilerin penisilinler tarafından inhibe edilmediği şeklinde Fleming tarafından tespit edilmiştir. 1940 yılında Abraham ve Chain *E.coli*'den elde ettikleri enzime "penisilinaz" adını vermişlerdir. Plazmid kökenli penisilinazların yaygınlaşması ve penisilin kullanımının artmasına bağlı olarak penisilinaz enzimi *S. auerus'* da görülmüş ve diğer stafilokok türleri arasında hızla yayılmıştır (27). Gram negatif bakterilerdeki ilk plazmid, aracılı beta-laktamaz olan TEM-1, 1960'lı yılların başında tanımlanmıştır. Bu enzim Yunanistan'da Temoniera adlı bir hastanın kan kültüründen izole edilen *E.coli*' de bulunmuştur. Plazmid ve transpozon aracılı olması bu enzimin diğer bakteri türlerine yayılımını kolaylaştırmıştır

ve bu enzimin bulunuşundan itibaren on yıl içinde pek çok *Enterobacteriaceae* üyesinde geniş spektrumlu beta-laktamazlara dünya genelinde rastlanılmıştır. Bu plazmidik enzimler yoluyla, temosilin dışında tüm penisilinler ve 1. kuşak sefalosporinler aktive edilmiştir. Bununla birlikte, 1970'lerin sonunda ve 1980'li yılların başında, önce sefamisinler ve 2. kuşak sefalosporinler bulunmuş, ardından, Gram negatiflere karşı daha etkili 3. kuşak sefalosporinler kullanıma girmiştir. Geçen zamanla birlikte Gram negatif bakteriler, beta-laktamazlarını modifiye etmiş, TEM-1, TEM-2, SHV-1'de bir veya birkaç aminoasidi değiştirerek bu enzimlerin etki spektrumlarını biraz daha genişletmiş ve genişlemiş etkili beta-laktamazları (GSBL) üretmeye başlamışlardır. GSBL enzimlerinin büyük çoğunluğu TEM–1, TEM–2 ve SHV–1 enzimlerinden köken alan mutant enzimlerdir (28).

Bütün bunların sonunda ilk GSBL pozitif suş, *K. pneumoniae* olarak 1983' de Almanya'dan bildirilerek, literatürdeki yerini almıştır (27). Ülkemizde ise 1992 yılından itibaren GSBL'la ilgili çalışmalara başlanmıştır.

Son yıllarda özellikle Gram-negatif bakterilerde sefalosporinlere dirençte öne çıkan mekanizma olan ve klinikte önemli bir sorun haline gelen (GSBL), *Klebsiella* spp. ve *E.coli* ler de daha sık bulunmakla birlikte *Salmonella* spp. ve *Shigella flexneri* de dahil, birçok enterik bakteride bildirilmiştir. Özellikle *Klebsiella* türleri ve *E.coli* başta olmak üzere, GSBL üretiminin patojen bakteriler arasında hızla yayılması ciddi sorunlar oluşturmaktadır (7).

2.2.1.Beta-Laktamazların Sınıflaması

Beta-laktamaz kodlayan genler (*bla*); bakteriyel kromozom, plazmid veya transpozonlar üzerinde bulunabilmekte ve integronlar üzerinde artan sayıda tanımlanmaktadır. İntegronlar, hareketsiz olmakla birlikte hareketli genetik elemanlar (plazmidler ve transpozonlar) üzerinde bulunmaktadırlar (29). Günümüzde, beta-laktamazların sayı ve çeşitliliği her geçen zamanda artmakta olup yaklaşık 450 bakteriyel beta-laktamaz tanımlanmıştır. Bu enzim bolluğunun sınıflandırılması temel konulardandır ve iki güncel şema vardır. Ambler sınıflandırma sistemi aminoasit sekanslarındaki benzerlikleri temel alırken, Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma sistemi substrat/inhibitör profilini temel almaktadır (30).

Ambler, ß-laktamazları nükleotid dizilerine göre moleküler olarak sınıflandırmıştır (Tablo 1). Buna göre; A,C,D grupları aktif bölgesinde serin, B grubu ise çinko bulundurur.

Tablo 1. Ambler Sınıflaması

Sınıf	Beta-laktamaz	Aminoasit	Örnekler	İnhibitör
A	Penisilinazlar	Serin	TEM-1, SHV, KPC, CTX-M, SME-1a	Klavulanat
B	Metallo β-Laktamazlar	Çinko	IMP-1, VIM-1	EDTA
C	Sefalosporinazlar	Serin	AmpC	
D	Oksasilinazlar	Serin	OXA-1	Sodyum klorür

A Sınıfı: Plazmid kontrolünde olan penisilinaz
B Sınıfı: Metallo-enzimdir (Zn içerir). Karbapenemlere etkilidir.
C Sınıfı: Kromozom kontrolünde sefalosporinaz
D Sınıfı: Oksasilinazlar'ı içerir.

Bush ve arkadaşları, ß-laktamazları substrat profilleri ve ß-laktamaz inhibitörlerine göre 4 grupta toplamışlar, ancak bu grupların içerisinde bazı alt gruplar da yer almışlardır (31). Tablo 2' de Bush-Jacoby-Medeiros Sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2. Bush-Jacoby-Medeiros Sınıflaması

Sınıf	Beta Laktamaz	Örnekler
1	Sefalosporinazlar	AmpC
2a	Penisilinazlar	PC1
2b	Genişlemiş-Spektrumlu Penisilinaz	TEM-1, SHV-1
2be	Genişlemiş Spektrumlu β-Laktamazlar	TEM-10, SHV-2, CTX-M Tipleri
2br	İnhibitöre Dirençliler	TEM'ler, IRT'ler, TEM-30,31
2c	Karbenisilini Hidrolizleyenler	PSE-1
2d	Oksasilini Hidrolizleyenler	OXA-1'den 11'e, PSE-2
2e	Sefalosporinazlar	FEC-1
2f	Karbapenemazlar	KPC-1, KPC-2, SME-1
3	Metallo β-Laktamazlar	IMP-1, VIM-1, SPM-1
4	Diğer	

2.2.2.Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar

GSBL'lar sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiimino sefalosporinleri hidroliz edebilen, aktif bölgelerinde serin bulunan ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörler ile inhibe olan beta-laktamazlardır (32,33). Karbapenemler ve sefamisinler bunlara dayanıklıdır (34, 35). Bu enzimler 1-2 aminoasit değişikliği ile dar spektrumlu beta-laktamazlardan köken almıştırlar (35). GSBL'ların susbtrat özgüllükleri farklı olabilmektedir. Örneğin TEM-3, TEM-4, SHV-4 ve SHV-5 gibi bazı enzimler sefotaksim ve seftazidimi aynı hızda hidroliz etmekte, bazı beta-laktamazlar ise

seftazidimi diğer sefalosporinlere oranla daha hızlı hidroliz etmektedir. GSBL üreten bakteriler, her zaman aminopenisilinlere (ampisilin veya amoksisilin), karboksipenisilinlere (karbenisilin veya tikarsilin), ve üreidopenisilinlere (piperasilin, mezlosilin) dirençlidir. TEM-52 ve TEM-88 gibi bir iki enzim dışında GSBL'lar sefamisinlere (sefoksitin ve sefotetan) karşı aktivite göstermemektedir (32, 36). Bu mikroorganizmalar çoğu kez aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi diğer gruptaki antibiyotiklere de dirençlidir (32,37, 38).

GSBL'ların çoğu TEM, SHV, OXA enzimlerinden köken alırken, yakın tarihten itibaren CTX-M, PER, VEB, gibi enzimler büyük artış göstermiştir (32).

TEM grubu beta-laktamazlar *E.coli* ve *K.pneumoniae* ilk olmak üzere *Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus rettgeri* ve *Salmonella* spp.gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır. *P.aeruginosa*'da da bildirilmiştir, ancak daha nadirdir. Bunun nedenleri arasında, *P.aeruginosa*'da geniş spektrumlu beta-laktamazlara direnç oluşturan başka direnç mekanizmalarının bulunması olabilir (27, 39).

Beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının klinikte kullanılmasıyla bu antibiyotiklere karşı dirençli *E.coli*'ler bildirilmeye başlanmış ve bu enzimlerin TEM beta-laktamazlarından köken alan beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli varyantların olduğu belirlenmiştir (40). Nadiren üçüncü kuşak sefalosporinleri hidroliz etmekte, buna karşın TEM veya SHV türü enzimlerden köken aldıkları için GSBL'lar ile birlikte ele alınmaktadırlar (32,27). Bu enzimler önceleri IRT (inhibitör resistant TEM) olarak adlandırılmış, ancak daha sonra köken aldıkları TEM ya da SHV 'de sıralamaya girmişlerdir. Örneğin, IRT-1 TEM-31, IRT-2 TEM-44, IRT-3 TEM-32, olarak yeniden isimlendirilmiştir. Günümüzde inhibitörlere dirençli enzimlerin sayısı yaklaşık 22 civarındadır (http://www.lahey.org/studies/webt.htm 01.11.2013). IRT'ler en sık olarak *E.coli'*de bulunmakla birlikte *K.pneumoniae, K.oxytoca, P.mirabilis* ve *Citrobacter freundii*'de de bildirilmektedir. IRT türevleri klavulanik asit ve sulbaktama ve bunların klinik kullanımda olan kombinasyonlarına dirençli, tazobaktam ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonuna duyarlıdırlar (27).

SHV grubu enzimlerin köken aldığı SHV-1 enzimi, en sık *K.pneumoniae'*da bulunmaktadır ve sıklıkla kromozomal bir enzimdir. Ampisilin, tikarsilin ve piperasiline

direnç oluşturmaktadır; oksiiminosefalosporinlere karşı aktivitesi yoktur (32,36). SHV türü enzimlerin geniş spektrumlu ilk türevi 1983 yılında bulunmuş ve SHV-2 olarak tanımlanmıştır (41). SHV grubu enzimler *K.pneumoniae'*dan başka *Citrobacter diversus E.coli* ve P.*aeruginosa'*da da bildirilmiştir (27). Bazı SHV türlerinin bazı ülkelerde daha yaygın olduğu bildirilmektedir; örneğin SHV-5 Yunanistan'da yaygındır (41). Ülkemizde *K. pneumoniae* izolatlarında SHV-5 ve SHV-12 bildirilmesine rağmen bu enzimlerin sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (42,43).

OXA grubu enzimler Ambler grup D'de yer alan ve daha çok *P.aeruginosa'*da bulunan GSBL' lardır. Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10' a kadar olanları dar spektrumlu ve tercih ettikleri moleküller oksasilin ve kloksasilindir (32,36). TEM ve SHV türevlerinde olduğu gibi amino asit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiiminosefalosporinleri hidroliz edebilen geniş spektrumlu enzimler haline gelmişlerdir (36,44). Geniş spektrumlu OXA enzimlerinden ilki Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden bildirilen OXA-11 enzimidir (45). Yine aynı hastane tarafından OXA-14, OXA-15, OXA-16 ve OXA-17 enzimleri bildirilmiştir (46, 47). OXA-11,14,15 ve 16 seftazidim direncine yol açarken, OXA-17 sefotaksim direncine neden olmaktadır (27). Bu enzim genlerinin çoğu plazmid, transpozon veya integron kontrolündedir (32,27, 44).

Son yıllarda GSBL'ların arasına yeni bir grup olarak katılan ve CTX-M olarak tanımlanan bu grup, beta-laktamazlardan substrat olarak sefotaksimi tercih etmektedir (32, 27). Seftazidimi bir miktar hidroliz etmekle birlikte, klinikte dirence yol açacak miktarda değildir. Bu enzimlerin önemli bir özelliği bunlara karşı tazobaktamın inhibitör etkisinin klavulanik aside ve sulbaktama göre fazla olmasıdır. Beta-laktamaz 1989 yılında Almanya'dan *E.coli*'de bildirilmiş ve o tarihten bugüne kadar *Salmonella* spp. başta olmak üzere bir çok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır. 1995 yılından itibaren büyük bir artış gösteren CTX-M ailesinde yaklaşık 150 enzim bulunmakta ve bunlar aminoasit dizilerindeki benzerliklere göre CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 olarak tanımlanan 5 gruba ayrılmaktadır (32, 27,48). Bunların içinde CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 en yaygın olan enzimlerdir. Yayılmalar hem plazmidler hem de ISEcp1 gibi hareketli genetik yapılarla olmuştur. CTX-M enzimlerini üreten mikroorganizmalar çoğunlukla hastane enfeksiyonlarından izole edilmelerine karşın son zamanlarda toplum kökenli enfeksiyonlarda da direnç

saptanmıştır. Ayrıca SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *Vibrio cholerae*, tifo dışı *Salmonella* ve *Shigella* spp. gibi toplumdaki enfeksiyon etkenlerinde de bildirilmektedir. Sefotaksim ve seftriaksonun tedavide yaygın kullanımının CTX-M enzimlerinin ortaya çıkmasında önemli katkısı olduğu düşünülmektedir (48).

CTX-M tipleri coğrafyaya bağlı olarak değişmekle beraber elde edilen veriler Türkiye'de Grup-1 enzimlerin, bunların arasında da CTXM-15 tipi enzimlerin yaygın olduğunu göstermiştir (49). Ayrıca son zamanlarda GSBL sıklığında SHV tipi beta-laktamazlar daha az görülürken CTX-M tipi beta-laktamazlarda ciddi artışlar olduğu bildirilmektedir.

PER-1 olarak adlandırılan enzimler ise TEM ve SHV türevi olmayıp önce kromozomal bir enzim olarak tanımlanmış, ancak kısa zaman içinde Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, 14 *P. Aeruginosa* suşunda belirlenmesiyle, plazmid kontrolünde bir enzim olduğu saptanmıştır (50). PER-l enzimi içeren *P. aeruginosa'*nın en belirgin özellikleri, suşların seftazidime çok dirençli olmalarına karşın piperasilin için daha düşük direnç göstermeleridir. Bu enzimler klavulanik asit ve tazobaktama duyarlıdır (50).

Ayrıca BES-1, FEC-1, GES-1, CME-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1 gibi enzimler de GSBL grubunda yer almaktadır (27).

2.2.2.1 CTX-M Tipi GSBL Enzimleri

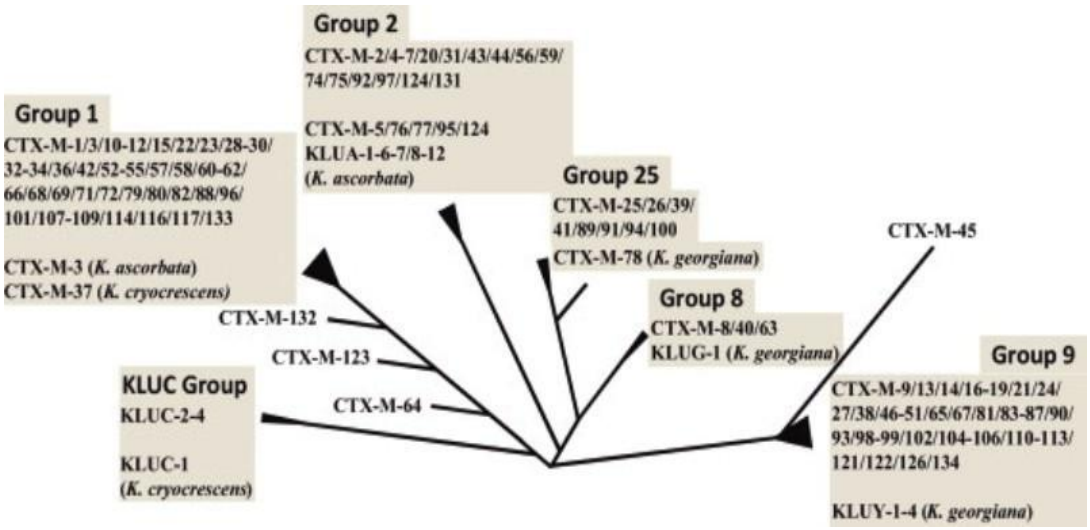
CTX-M tipi enzimlerin en önemli özelliği şuan itibariyle en yaygın görülen ve en ayrıntılı şekilde takip edilen GSBL tipi olmasıdır. İlk CTX-M tipi beta-laktamaz, 1980'li yıllarda Japonya, Avrupa ve Arjantin'den bildirilmiştir (51,52). CTX-M enzimleri yaygın olarak *E. coli* ve *K.pneumoniae* kökenlerinden bildirilirken bunların dışında tifoidal ve nontifoidal *Salmonella, Shigella* spp. *Citrobacter freundii, Enterobacter* spp. ve *Serratia marcescens* kökenlerinde de bulunduğu bildirilmiştir (29).

Enterobacteriacae ailesinde yer alan *Kluyvera cryocrescens* kökeninde bulunan KLUC-1 beta-laktamaz, CTX-M-1grubu ile %77,4-99,7 oranında aminoasit benzerliği gösterir. Bu yüzden CTX-M-1 grubu enzimlerin orijini olarak kabul edilirken; *Kluyvera ascorbata* kökeninde ki kromozomal kökenli beta-laktamaz, CTX-M-2 grubu ile %95-

100 homoloji göstermekte ve bu enzimlerin muhtemel progenitörü olarak kabul edilmektedir (53). CTX-M-8 ve CTX-M-9 enzimlerini kodlayan genlerin prekürsörleri ise *Kluyvera georgiana* kökenlerinde saptanmıştır (52), bu durum CTX-M enziminlerinin *Kluyvera* spp.'lerinden köken alabileceğine kanıt oluşturmuştur.

Günümüzde CTX-M ailesi içinde yaklaşık olarak 150 çeşit enzim bulunmaktadır (www.lahey.org/studies 01.11.2013) ve aminoasit yapısına göre 5 gruba ayrılmaktadır. Her grup, ilk tanımlanan grup üyesinin adını almaktadır. Her grubun üyeleri kendi aralarında >%94 benzerlik, diğer gruplarla <%90 benzerlik gösterir. Şekil 1 de CTX-M enzim tipinin filogenetik ağacı gösterilmiştir.

Şekil 1. CTX-M Enzim Tipinin Filogenetik ağacı



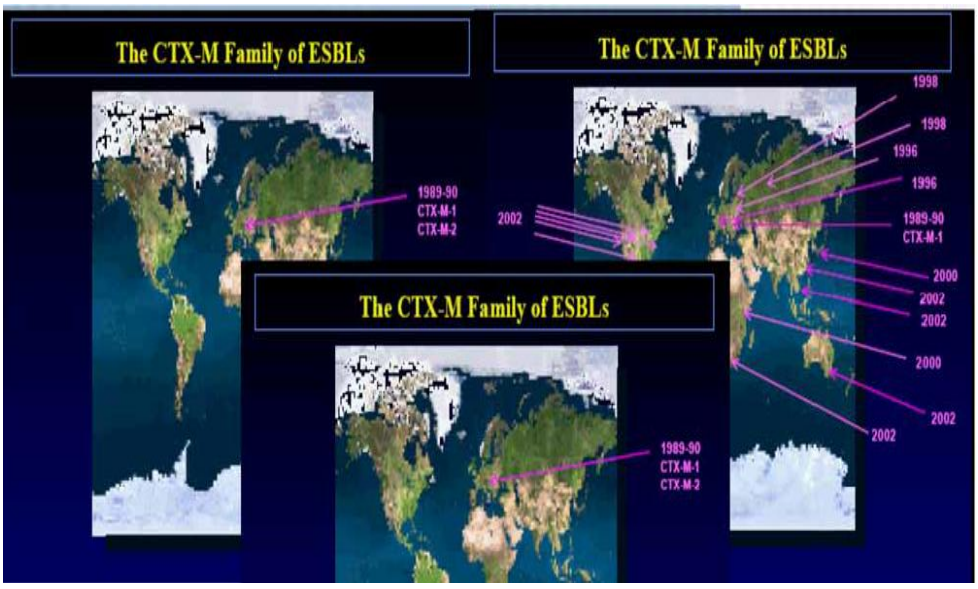
Ayrıca CTX-M Grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmışlardır.

- CTXM-1 grubu; CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10, CTX-M-12, CTX-M-15, CTX-M-28,CTX-M-30 ve FEC-1 enzimlerini ve diğerlerini
- CTX-M-2 grubu; CTX-M-2, CTX-M-4, CTXM-5, CTX-M-6, CTX-M-7, CTX-M-20 ve CTX-M-44 ve diğerlerini enzimlerini,
- CTX-M-8 grubu; sadece CTX-M-8 enzimini,

- CTX-M-9 grubu; CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-16, CTX-M-17, CTX-M-19, CTX-M-21, CTX-M-24, CTX-M-27 ve diğerlerini
- CTX-M-25 grubu; CTX-M-25, CTX-M-26 enzimlerini,
- CTX-M-45 grubu bazı kaynaklarda ayrı bir grup olarak kabul edilmekle birlikte bazı kaynaklarda da CTX-M-9 grubu içinde yer almaktadır ve sadece CTX-M-45 enzimini içermektedir.

CTX-M geni taşıyan plazmidler invitro ortamda konjugasyon yoluyla aktarılabilmektedir. Bu özellikleri CTX-M genlerinin kolay yayılımını açıklamaktadır. Bu özelliğine paralel olarak son 20-25 yıl içinde, CTX-M tipi GSBL taşıyan suşlardan oluşan enzimler hızlı ve küresel yayılım göstermiş olup, pandemilere yol açmışlardır. Aynı anda bir çok ülkede ortaya çıktı. CTX-M pandemisi Resim 1 'de gösterilmiştir.

Resim 1. CTX-M Pandemisi (Z.Gülay 2010 Gülhane Antimikrobik Günleri CTX-M Direnç Genleri ,Sunusundan)

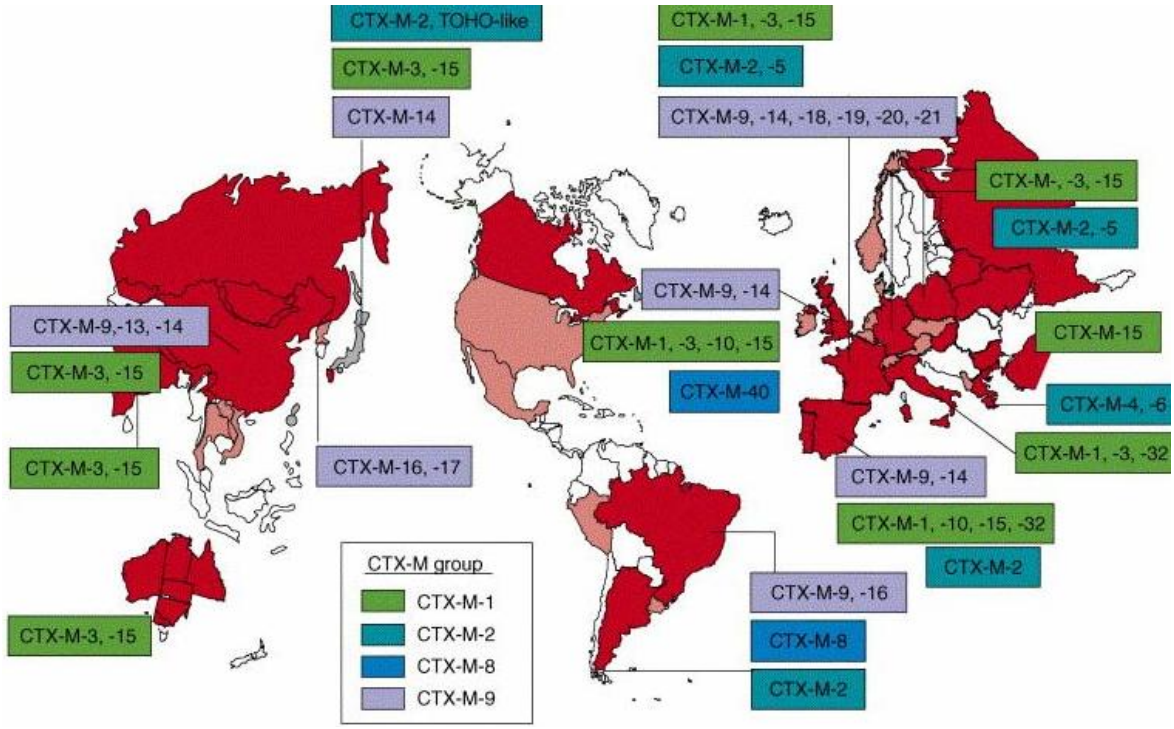


1990'ların ortasında Rusya ve sınır komşularında CTX-M-4 ve CTX-M-5 enzimleri üreten *Salmonella typhimurium* kökenlerinin neden olduğu büyük salgınlar sürerken, Avrupa'da CTX-M tipi GSBL'lar nadiren gözlenmekteydi.

Günümüzde ise, CTX-M enzimleri birçok Avrupa ülkesinde yaygınlaşmıştır (54,55). Fransa'da *Enterobacteriaceae* kökenlerinde yaygın olarak bulunan enzimin CTX-M-15 olduğu İspanya ve birçok Avrupa ülkesinde epidemik kökenlerde başlıca CTX-M-1 subgrubu enzimlerin yaygın olduğu ve bunların içinde tür olarak CTX-M-10, CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-15 enzimlerinin en sık izole edilen enzimler olduğu bildirilmiştir (56, 57,58). Uzak Doğu'da ilk CTX-M enzimi, 1993 yılında Japonya'da bir *E. coli'*de saptanan TOHO-1enzimidir (59). Bunun ardından 1995 ve 2000 yılları arasında bu ülkede beş farklı CTX-M beta-laktamaz, *E. coli* suşundan izole edilmiştir. Bu enzimler CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-15, TOHO-2 ve CTX-M-14 enzimleridir. Uzakdoğu'nun bir başka ülkesi Çin'de ise CTX-M-3, CTX-M-9, CTX-M-13 ve CTX-M-14 enzimleri *E. cloacae*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bildirilmiştir (60). Çin'de yapılan bir çalışmada CTX-M-3 ve CTX-M-15'in en yaygın enzimler olmasına karşın *K.pneumoniae* kökenlerinden izole edilen iki yeni enzim CTX-M-80 ve CTX-M-81'i rapor etmişlerdir (61). Afrika kıtasında yapılan çalışmalarda ise *E. coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında CTX-M-15 ve ilk CTX-M-16 enzimini izole ettiklerini bildirmişlerdir (62).

CTX-M Grup enzimleri ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte kıtalar bazında değerlendirildiğinde Avrupa'da en sık CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9 ve CTX-M-25 Grupları, Amerika'da CTX-M-1, CTX-M-25, CTX-M-9, CTX-M-2, CTX-M-8 Grupları, Asya'da CTX-M-1 ve CTX-M-2 ve CTX-M-9 Grupları, Uzakdoğu'da ise CTX-M-1, CTX-M-2, CTXM-8, CTX-M-9 ve CTX-M-45'Grupları en sık görülenlerdir (52). Dünyada CTX-M dağılımı Resim 2'de gösterilmiştir

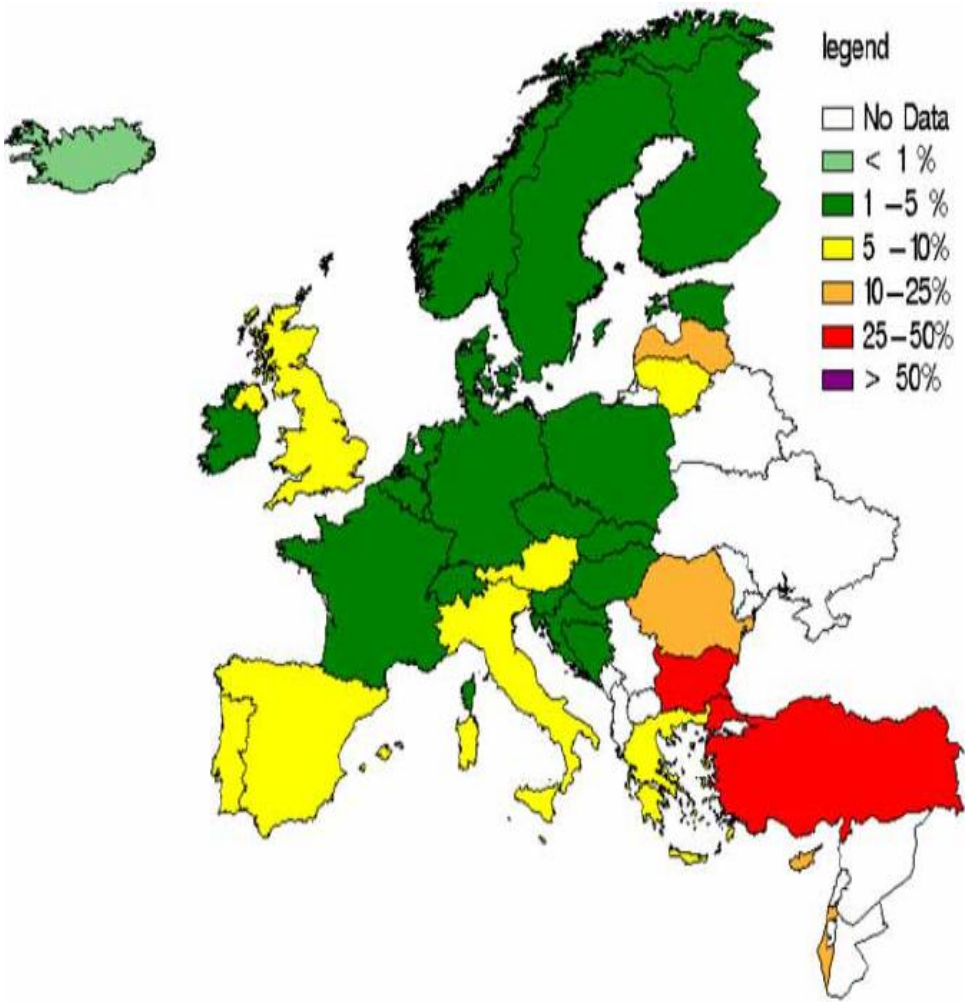
Resim 2. Dünyada CTX-M enzim dağılımı



2.2.3.GSBL Surveyans Çalışmaları

GSBL'ları doğru saptamanın ve raporlamanın önemi bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşan artan direnç oranlarını gördükçe daha da önemli hale gelmiştir**.** EARSS (EuropeanAntimicrobialSurveillance System) ve ARMED (AntibioticResistance in theMediterranean Region) sürveyans çalışmalarının sonuçlarına göre (2008); ülkemizde izole edilen 3. Kuşak sefalosporin ve kinolon dirençli invaziv *E. coli* kökenlerine, % 25-50 oranları arasında rastlanmaktadır. Resim 3 de bu direnç gösterilmiştir.

Resim : 3 EARSS (EuropeanAntimicrobialSurveillance System) verilerine göre 2003-2008 yılları arasındaki 3.kuşak sefalosporin dirençli *E.coli*
(http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/arhai/presentations2011 / 01.11.2013)



GSBL üreten patojen bakteriler beta-laktam antibiyotiklerle tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. Tedavi başarısızlığa uğrayabileceğinden GSBL üreten bakteriler tüm beta-laktam antibiyotiklere invitro duyarlı gözükseler bile invivo etkisiz olacağından dirençli olarak rapor edilmelidirler. Ancak sefamisin grubu sefalosporin ve karbapenemler bunun dışındadır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları; Amerika'nın klinik laboratuarlar için Standartları Belirleme Komitesi [Clinical Laboratory Standart Institute (CLSI)] önerilerine göre rapor edilmelidir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1.Klinik Bakteri Suşları

B çalışma Ekim 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ), Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

RTEÜ 600 yataklı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yatak ve poliklinik hastalarının çeşitli materyallerinden 27.10.2010 ile 29.02.2012 tarihleri arasında yaklaşık 16 ay boyunca Merkez Rutin Mikrobiyoloji Laboratuarı'nda toplanan ardışık tekrarlamayan (her hastadan tek suş, toplamda 276) *Enterobacteriaceae* kökenleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu suşlarda, GSBL üretimi tanımlanıp doğrulandıktan sonra suşların tür düzeyinde identifikasyonları, konvansiyonel yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada kontrol amacıyla kullanılan suşlar Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nden temin edilmiştir. Tablo 3'de bakteri izolatlarının izolat kodu, izolat türü, izole edildiği tarih, izole edildiği materyal, örneğin geldiği hastane birimi gösterilmiştir.

Tablo 3.Klinik Örneklerden İzole Edilen GSBL Üreten *Enterobacteriaceae* Türleri

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
1	IB3	*Klebsiella pneumoniae*	27.10.2010	İdrar	Çocuk Servisi
2	IB11	*E.coli*	31.12.2010	İdrar	Çocuk Servisi
3	IB14	*E.coli*	05.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi
4	IB15	*E.coli*	06.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi
5	IB19	*Klebsiella oxytoca*	07.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi
6	IB21	*E.coli*	07.01.2011	İdrar	Çocuk Polk.
7	IB26	*E.coli*	10.01.2011	Yara	Cer. Y.B.S.
8	IB27	*E.coli*	10.01.2011	İdrar	Çocuk Polk.
9	IB29	*E.coli*	10.01.2011	İdrar	Üroloji Polk.
10	IB30	*E.coli*	10.01.2011	İdrar	Çocuk Cer. Servisi

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
11	IB32	*E.coli*	12.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi
12	IB34	*E.coli*	12.01.2011	İdrar	Hemodializ Polk.
13	IB37	*E.coli*	12.01.2011	İdrar	Üroloji Polk.
14	IB42	*E.coli*	17.01.2011	İdrar	Enfeksiyon Servisi
15	IB48	*Klebsiella oxytoca*	09.02.2011	Kan	Cer. Y.B.S.
16	IB54	*E.coli*	16.02.2011	İdrar	Çocuk Servisi
17	IB56	*E.coli*	01.02.2011.	İdrar	Çocuk Cer. Servisi
18	IB57	*E.coli*	11.02.2011	İdrar	Çocuk Cer. Servisi
19	IB62	*E.coli*	01.02.2011	İdrar	Çocuk Polk.
20	IB66	*E.coli*	10.02.2011	İdrar	Çocuk Servisi
21	IB74	*E.coli*	21.01.2011	Yara	Göğüs Cerrahi Servisi
22	IB76	*E.coli*	29.01.2011	Kan	Dâhiliye Servisi
23	IB77	*E.coli*	18.02.2011	İdrar	Çocuk Polk.
24	IB78	*E.coli*	18.02.2011	İdrar	FTR Servisi
25	IB79	*E.coli*	21.02.2011	İdrar	Üroloji Polk.
26	IB87	*E.coli*	25.02.2011	İdrar	Çocuk Cer. Servisi
27	IB88	*Klebsiella oxytoca*	24.02.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
28	IB90	*E.coli*	28.02.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S
29	IB91	*E.coli*	25.02.2011	İdrar	Çocuk Servisi
30	IB92	*E.coli*	01.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
31	IB94	*E.coli*	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.
32	IB95	*E.coli*	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.
33	IB97	*Klebsiella pneumoniae*	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.
34	IB99	*Klebsiella pneumoniae*	03.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
35	IB104	*E.coli*	02.03.2011	İdrar	Kadın Doğum Servisi
36	IB110	*E.coli*	09.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
37	IB111	*E.coli*	08.03.2011	İdrar	Çocuk Polk.
38	IB114	*E.coli*	10.03.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi
39	IB115	*Klebsiella oxytoca*	07.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
40	IB116	*E.coli*	08.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
41	IB120	*E.coli*	07.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
42	IB122	*E.coli*	10.03.2011	Kan	Cer Y.B.S.
43	IB124	*E.coli*	15.03.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
44	IB125	*E.coli*	15.03.2011	İdrar	Üroloji Polk.
45	IB126	*E.coli*	17.03.2011	İdrar	Çocuk Polk.
46	IB128	*E.coli*	16.03.2011	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
47	IB129	*Klebsiella pneumoniae*	16.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
48	IB132	*E.coli*	21.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Servisi
49	IB133	*E.coli*	22.03.2011	İdrar	FTR Servisi
50	IB136	*E.coli*	29.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
51	IB138	*E.coli*	28.03.2011	İdrar	Çocuk Servis
52	IB139	*E.coli*	28.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
53	IB141	*E.coli*	28.03.2011	İdrar	Çocuk Polk.
54	IB142	*E.coli*	29.03.2011	Yara	Enfeksiyon. Polk
55	IB144	*E.coli*	30.03.2011	İdrar	Acil Polk.
56	IB145	*E.coli*	30.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
57	IB148	*E.coli*	31.03.2011	İdrar	Üroloji Polk.
58	IB151	*E.coli*	30.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
59	IB152	*Klebsiella pneumoniae*	30.03.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi
60	IB154	*E.coli*	29.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi
61	IB158	*Klebsiella pneumoniae*	04.04.2011	Tak	Cer Y.B.S.
62	IB163	*E.coli*	05.04.2011	İdrar	Çocuk Servisi
63	IB167	*E.coli*	11.04.2011	İdrar	Üroloji Polk.
64	IB168	*E.coli*	11.04.2011	İdrar	Üroloji Polk.
65	IB189	*Klebsiella pneumoniae*	18.04.2011	Tak	Cer Y.B.S.
66	IB194	*E.coli*	15.04.2011	Yara	Ortopedi Polk.
67	IB195	*E.coli*	12.04.2011	İdrar	Çocuk Polk.
68	IB200	*E.coli*	18.04.2011	İdrar	Üroloji Servisi
69	IB201	*E.coli*	18.04.2011	İdrar	Çocuk Polk.
70	IB210	*E.coli*	19.04.2011	İdrar	Dermatoloji Servisi

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
71	IB225	*Enterobacter spp.*	26.04.2011	Abse	Üroloji Polk.
72	IB227	*E.coli*	26.04.2011	Yara	Kardiyoloji Servisi
73	IB232	*E.coli*	30.04.2011	İdrar	Kar. Y.B.S.
74	IB233	*E.coli*	02.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi
75	IB239	*E.coli*	05.05.2011	İdrar	Üroloji Polk.
76	IB240	*E.coli*	06.05.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
77	IB254	*E.coli*	09.05.2011	İdrar	Üroloji Polk.
78	IB256	*E.coli*	17.09.2011	İdrar	Çocuk Servisi
79	IB257	*E.coli*	16.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi
80	IB263	*E.coli*	16.05.2011	Yara	Kalp Damar Cer. Servisi
81	IB265	*E.coli*	30.05.2011	İdrar	Kadın Doğum Servisi
82	IB269	*Klebsiella oxytoca*	30.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi
83	IB274	*E.coli*	24.05.2011	İdrar	Üroloji Polk.
84	IB275	*E.coli*	24.05.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
85	IB281	*E.coli*	24.05.2011	İdrar	Çocuk Polk.
86	IB284	*Klebsiella pneumoniae*	30.05.2011	Tak	Cer Y.B.S.
87	IB288	*E.coli*	03.06.2011	İdrar	Çocuk Polk.
88	IB290	*Klebsiella oxytoca*	03.06.2011	İdrar	Çocuk Polk.
89	IB294	*Klebsiella oxytoca*	06.06.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
90	IB305	*E.coli*	15.06.2011	İdrar	Nefroloji Polk.
91	IB306	*E.coli*	14.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.
92	IB308	*E.coli*	10.06.2011	Kan	Çocuk Cer. Servisi
93	IB309	*E.coli*	13.06.2011	İdrar	Çocuk Polk.
94	IB313	*E.coli*	10.06.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
95	IB314	*Klebsiella pneumoniae*	16.06.2011	Kateter	Cer Y.B.S.
96	IB316	*E.coli*	16.06.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
97	IB329	*E.coli*	21.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.
98	IB332	*E.coli*	19.06.2011	Kan	Kar. Y.B.S.
99	IB333	*E.coli*	21.06.2011	Tak	Kar. Y.B.S.
100	IB335	*E.coli*	17.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
101	IB338	*E.coli*	21.06.2011	Kan	Üroloji Servis
102	IB339	*Klebsiella pneumoniae*	23.06.2011	Balgam	Göğüs Cerrahi Servis
103	IB349	*E.coli*	01.07.2011	Kan	Cer Y.B.S.
104	IB352	*Klebsiella pneumoniae*	28.06.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S
105	IB356	*Klebsiella pneumoniae*	28.06.2011	Tak	Dah. Y.B.S.
106	IB358	*E.coli*	27.06.2011	İdrar	Üroloji Servisi
107	IB362	*E.coli*	05.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.
108	IB365	*Klebsiella spp.*	05.07.2011	Abse	Üroloji Polk.
109	IB373	*E.coli*	28.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.
110	IB378	*E.coli*	27.06.2011	İdrar	Çocuk Cer. Servisi
111	IB384	*E.coli*	07.07.2011	İdrar	Kadın Doğum Polk.
112	IB394	*E.coli*	19.07.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
113	IB395	*E.coli*	18.07.2011	Kan	Üroloji Servisi
114	IB397	*Enterobacter spp.*	18.07.2011	İdrar	Dâhiliye Servisi
115	IB398	*Klebsiella oxytoca*	19.07.2011	Yara	Yeni Doğan Y. B.S
116	IB403	*E.coli*	18.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.
117	IB404	*E.coli*	20.07.2011	İdrar	Kadın Doğum Polk.
118	IB409	*E.coli*	12.07.2011	Yara	Yeni Doğan Y. B.S
119	IB411	*E.coli*	20.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.
120	IB413	*E.coli*	19.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.
121	IB417	*E.coli*	22.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.
122	IB418	*Klebsiella oxytoca*	22.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.
123	IB420	*E.coli*	22.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.
124	IB424	*E.coli*	02.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.
125	IB432	*Klebsiella pneumoniae*	03.08.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S
126	IB437	*E.coli*	03.08.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
127	IB439	*Enterobacter spp.*	02.08.2011	İdrar	Çocuk Polk.
128	IB441	*E.coli*	27.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.
129	IB446	*Klebsiella oxytoca*	28.09.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi
130	IB447	*E.coli*	11.08.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
131	IB449	*Enterobacter spp.*	05.08.2011	Yara	Dâhiliye Servisi
132	IB456	*E.coli*	10.08.2011	İdrar	Enfeksiyon Polk
133	IB457	*E.coli*	10.08.2011	İdrar	Enfeksiyon Polk
134	IB461	*E.coli*	08.08.2011	İdrar	Kadın Doğum Servisi
135	IB463	*E.coli*	10.08.2011	Tak	Cer Y.B.S.
136	IB464	*Klebsiella oxytoca*	11.08.2011	Yara	Dermatoloji Servisi
137	IB467	*E.coli*	10.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.
138	IB468	*E.coli*	11.08.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
139	IB470	*E.coli*	12.08.2011	İdrar	Dâhiliye Servisi
140	IB473	*Klebsiella pneumoniae*	08.08.2011	Tak	Dah. Y.B.S.
141	IB474	*E.coli*	10.08.2011	İdrar	Çocuk Servisi
142	IB475	*Klebsiella oxytoca*	05.08.2011	İdrar	Çocuk Servisi
143	IB476	*Klebsiella pneumoniae*	08.08.2011	Tak	Dah. Y.B.S.
144	IB478	*E.coli*	12.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.
145	IB481	*E.coli*	15.08.2011	Kan	Nefroloji Servisi
146	IB483	*E.coli*	06.09.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi
147	IB484	*E.coli*	07.09.2011	İdrar	Üroloji Polk.
148	IB490	*Klebsiella oxytoca*	06.09.2011	İdrar	Çocuk Servisi
149	IB495	*Klebsiella oxytoca*	17.19.2011	İdrar	Üroloji Polk.
150	IB496	*E.coli*	07.09.2011	Balgam	Göğüs Cerrahi Servisi
151	IB497	*E.coli*	07.09.2011	İdrar	Ortopedi Servisi
152	IB506	*E.coli*	13.09.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
153	IB512	*Klebsiella pneumoniae*	16.09.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S
154	IB513	*E.coli*	16.09.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
155	IB517	*Klebsiella pneumoniae*	19.09.2011	İdrar	Dah. Y.B.S.
156	IB518	*Enterobacter spp.*	19.09.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
157	IB520	*E.coli*	14.09.2011	İdrar	Beyin Cerrahi Servisi
158	IB521	*E.coli*	19.09.2011	İdrar	Çocuk Polk.
159	IB522	*E.coli*	19.09.2011	İdrar	Çocuk Polk.
160	IB529	*Klebsiella oxytoca*	06.10.2011	İdrar	Çocuk Servisi

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
161	IB540	*E.coli*	30.09.2011	İdrar	Acil Polk.
162	IB542	*Klebsiella oxytoca*	30.09.2011	İdrar	Çocuk Polk.
163	IB543	*Enterobacter spp.*	03.10.2011	Balgam	Göğüs Cerrahi Servisi
164	IB549	*E.coli*	04.10.2011	İdrar	FTR Servisi
165	IB555	*E.coli*	05.10.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
166	IB565	*E.coli*	18.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
167	IB566	*E.coli*	18.10.2011	Yara	Genel Cerrahi Servisi
168	IB567	*E.coli*	18.10.2011	İdrar	Dâhiliye Polk.
169	IB571	*E.coli*	19.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
170	IB573	*E.coli*	18.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
171	IB577	*Enterobacter spp.*	21.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
172	IB580	*E.coli*	21.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
173	IB581	*E.coli*	25.10.2011	İdrar	Gastoroloji Servisi
174	IB584	*E.coli*	24.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
175	IB587	*Klebsiella pneumoniae*	24.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
176	IB589	*E.coli*	24.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.
177	IB591	*E.coli*	25.10.2011	Yara	Enfeksiyon Polk
178	IB595	*E.coli*	25.10.2011	İdrar	Ortopedi Servisi
179	IB599	*Klebsiella pneumoniae*	27.10.2011	Tak	Çocuk Polk.
180	IB605	*E.coli*	31.10.2011	Yara	Dah. Y.B.S.
181	IB617	*E.coli*	08.11.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
182	IB626	*E.coli*	04.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
183	IB627	*E.coli*	11.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
184	IB628	*Klebsiella pneumoniae*	10.11.2011	Kateter	Çocuk Servisi
185	IB643	*E.coli*	21.11.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
186	IB644	*Klebsiella oxytoca*	21.11.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
187	IB646	*E.coli*	22.11.2011	İdrar	Üroloji Polk.
188	IB649	*E.coli*	22.11.2011	İdrar	Üroloji Polk.
189	IB652	*E.coli*	23.11.2011	Kan	Üroloji Polk.
190	IB653	*E.coli*	24.11.2011	İdrar	Dah. Y.B.S.

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
191	IB658	*E.coli*	25.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
192	IB659	*E.coli*	23.11.2011	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
193	IB665	*E.coli*	23.11.2011	İdrar	Enfeksiyon Polk
194	IB666	*E.coli*	23.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
195	IB667	*E.coli*	23.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
196	IB674	*E.coli*	23.11.2011	İdrar	Üroloji Servisi
197	IB681	*E.coli*	29.11.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
198	IB686	*E.coli*	29.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
199	IB688	*E.coli*	01.12.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
200	IB689	*E.coli*	01.12.2011	İdrar	Göğüs Cerrahi Servisi
201	IB690	*E.coli*	30.11.2011	İdrar	Nefroloji Servisi
202	IB691	*E.coli*	28.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.
203	IB699	*E.coli*	30.11.2011	İdrar	Üroloji Polk.
204	IB702	*E.coli*	07.12.2011	Balgam	Onkoloji Servisi
205	IB703	*E.coli*	06.12.2011	İdrar	FTR Servisi
206	IB704	*E.coli*	07.12.2011	Parasetez	Onkoloji Servisi
207	IB707	*E.coli*	02.12.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
208	IB709	*E.coli*	02.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.
209	IB710	*E.coli*	02.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.
210	IB713	*Klebsiella oxytoca*	06.12.2011	İdrar	Üroloji Servisi
211	IB720	*Klebsiella pneumoniae*	10.12.2011	İdrar	Cer Y.B.S.
212	IB721	*E.coli*	09.12.2011	İdrar	Nefroloji Polk.
213	IB724	*E.coli*	09.12.2011	İdrar	Üroloji Servisi
214	IB737	*E.coli*	19.12.2011	Yara	Kardiyoloji Servisi
215	IB739	*E.coli*	16.12.2011	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
216	IB746	*E.coli*	13.12.2011	Tak	Kar. Y.B.S.
217	IB750	*Klebsiella pneumoniae*	21.12.2011	İdrar	Gastoroloji Servisi
218	IB751	*E.coli*	21.12.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
219	IB753	*Klebsiella pneumoniae*	21.12.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk
220	IB755	*E.coli*	22.12.2011	Yara	Kardiyoloji Servisi

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
221	IB757	*E.coli*	22.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.
222	IB759	*E.coli*	22.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.
223	IB766	*E.coli*	27.12.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S
224	IB767	*E.coli*	27.12.2011	Tak	Kardiovasküler C.Y.B.Ü.S
225	IB779	*E.coli*	29.12.2011	İdrar	Çocuk Servisi
226	IB780	*Klebsiella pneumoniae*	23.12.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
227	IB781	*E.coli*	24.12.2011	Tak	Cer Y.B.S.
228	IB783	*Klebsiella oxytoca*	28.12.2011	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
229	IB790	*Klebsiella pneumoniae*	30.12.2011	İdrar	Üroloji Polk.
230	IB797	*E.coli*	03.01.2012	İdrar	Cer Y.B.S.
231	IB799	*E.coli*	03.01.2012	Tak	Cer Y.B.S.
232	IB801	*E.coli*	03.01.2012	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
233	IB803	*Klebsiella oxytoca*	05.01.2012	İdrar	Çocuk Polk.
234	IB804	*E.coli*	05.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.
235	IB805	*Klebsiella pneumoniae*	05.01.2012	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
236	IB807	*E.coli*	04.01.2012	İdrar	Çocuk Polk.
237	IB809	*Klebsiellae pneumoniae*	04.01.2012	Kateter	Endokrin Servisi
238	IB810	*E.coli*	04.01.2012	İdrar	Plastik Cer. Polk
239	IB816	*Klebsiella pneumoniae*	07.01.2012	İdrar	Yeni Doğan Y. B.
240	IB827	*Klebsiella oxytoca*	13.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.
241	IB829	*E.coli*	13.01.2012	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
242	IB840	*E.coli*	11.01.2012	İdrar	Çocuk Polk.
243	IB846	*E.coli*	16.01.2012	İdrar	Çocuk Servisi
244	IB848	*E.coli*	16.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.
245	IB865	*Klebsiella pneumoniae*	21.01.2012	İdrar	Kar. Y.B.S.
246	IB871	*Klebsiella oxytoca*	17.01.2012	İdrar	Çocuk Polk.
247	IB874	*E.coli*	19.01.2012	İdrar	Enfeksiyon. Polk
248	IB875	*E.coli*	19.01.2012	İdrar	Acil Polk.
249	IB883	*E.coli*	25.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.

NO	İzolat Kodu	Bakteri türü	İzolasyon Tarihi	Materyal	Birim
250	IB884	*E.coli*	24.01.2012	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
251	IB903	*E.coli*	02.02.2012	İdrar	Nefroloji Polk.
252	IB905	*E.coli*	02.02.2012	İdrar	Çocuk Servisi
253	IB907	*Klebsiella pneumoniae*	03.02.2012	İdrar	Çocuk Hematoloji Polk.
254	IB910	*E.coli*	02.02.2012	İdrar	Enfeksiyon. Polk
255	IB915	*Klebsiella pneumoniae*	06.02.2012	Tak	Cer Y.B.S.
256	IB917	*Klebsiella pneumoniae*	06.02.2012	Kan	Cer Y.B.S.
257	IB920	*E.coli*	06.02.2012	İdrar	Enfeksiyon Sevisi
258	IB927	*E.coli*	06.02.2012	İdrar	Üroloji Polk.
259	IB938	*Klebsiella pneumoniae*	08.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
260	IB939	*Klebsiella oxytoca*	08.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
261	IB942	*Citrobacter freundii*	10.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
262	IB952	*E.coli*	09.02.2012	İdrar	Üroloji Polk.
263	IB953	*Klebsiella oxytoca*	08.02.2012	İdrar	Çocuk Servisi
264	IB954	*E.coli*	10.02.2012	İdrar	Hemodializ Polk.
265	IB959	*E.coli*	09.02.2012	Tak	Dah. Y.B.S.
266	IB965	*Enterobacter spp.*	14.02.2012	İdrar	Çocuk Servisi
267	IB971	*E.coli*	09.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
268	IB972	*Klebsiella oxytoca*	13.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
269	IB973	*E.coli*	13.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
270	IB995	*E.coli*	27.02.2012	İdrar	Üroloji Servisi
271	IB1003	*E.coli*	22.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.
272	IB1011	*E.coli*	29.02.2012	Tak	Dah. Y.B.S.
273	IB1013	*E.coli*	29.02.2012	İdrar	Enfeksiyon. Polk
274	IB1015	*Klebsiella oxytoca*	28.02.2012	Balgam	Göğüs Polk.
275	IB1016	*Klebsiella oxytoca*	28.02.2012	İdrar	Çocuk Cer. Polk.
276	IB1030	*E.coli*	02.03.2012	İdrar	Çocuk Cer. Servisi

3.1.2 Standart Suşlar

ATCC *Escherichia coli* 25922

ATCC *Klebsiella pneumoniae* 700603

3.1.3.Besiyerleri, Ayıraçlar, Gereçler ve Kimyasallar

3.1.3.1.Besiyerleri ve Ayıraçlar

Bakteri suşlarının üretilmesinde, identifiye edilmesinde ve antibiyotik duyarlılığının tespit edilmesinde kullanılan besiyerleri; Koyun Kanlı Agar, Eozin Metilen Blue, Citrat Agar, TSI Agar, Üre Agar, İndol Üretme Testi kullanıma hazır şekilde ticari olarak temin edildi (Orbak, Türkiye).

Luria Bertani Buyyon (LB Buyyon) sıvı besiyeri; % 1 tryptone, % 0,5 maya özütü, % 0,5 NaCl (pH 7,4) olacak şekilde distile suda hazırlandı. Besiyeri pH'sı yoğunlaştırılmış sodyum hidroksit ile ayarlandı. 121ºC 1 atm basınçta 15 dakika otoklavla steril edildi. Kullanılmak üzere 5ml olacak şekilde steril kapaklı tüplere dağıtıldı. Kullanılana kadar oda sıcaklığında muhafaza edildi.

Kovacs Ayıracı ; % 75 isoamyl alcohol, % 25 konsantre HCL, % 5 p-dimethyl aminobenzaldehyde hazırlandı ve 4 ºC,' de saklandı.

Gliserol; LB buyyonda üretilen bakterilerin daha sonraki çalışmalar için -20 ve – 80 'de stoklanmasında direkt ticari olarak elde edilen haliyle kullanıldı.

3.1.3.2.Antibiyotik Diskleri

Ampisilin (10µg), amoksisilin/klavulanik asit (30µg,) sefuroksim (30µg), sefoksitin (30µg), seftriakson (30µg), sefotaksim (30µg), seftazidim(30µg), sefepim (30µg), aztreonam (30µg), piperasilin/tazobaktam (100/10µg), imipenem (10µg), meropenem (10µg), gentamisin (10µg), amikasin (30) siprofloksasin (5µg), trimetoprim/sulfametoksazol (25µg), nitrofurantoin (300 µg) disk, fosfomisin trimetamol (150 µg), diskleri (Oxoid, England) kullanıldı.

3.1.3.3.Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Elektroforezde Kullanılan Cihazlar

Ependorf tüpleri, 96 örnek kapasiteli termal döngüleme cihazı TECHNE TC-5000, THERMO SCIENTIFIC EC 1000XL Güç Kaynağı ve Elektroforez Tankı, ultraviyole translüminatörü (görüntüleme için) DNR Bio-Imagıng Systems Mini Lumi, 2 µl PCR ürünü (DNA), 10 µl DNA ladder, . Agaroz (Vivantis), sırasıyla agaroz jel ve elektroforez tankında yürütme yapmak için; 100 ml. ve 500 ml. TAE (Tris-glacial asetik asit-EDTA) buffer.

3.1.3.4.Diğer Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Steril eküvyonlu çubuk, bek alevi, iğne öze, öze, gram boyama seti (kristal viyole, lügol, alkol-aseton, sulandırılmış fuksin), hassas terazi, etüv, çalkalayıcı etüv, ısıtıcı blok, vorteks, santrifüj, mikrosantrifüj, mikroskop, 2 ve 0,2 ml.'lik steril tek kullanımlık kapaklı ependorf tüpleri, değişik ölçülerde otomatik pipetler ve pipet uçları, soğutucu, dondurucu, steril pudrasız tek kullanımlık eldiven, pH metre, mikrodalga fırın, buz makinesi, distile su cihazı, otoklav kullanılmıştır.

3.1.3.5.Agaroz Jel Elektroforezi İçin Kullanılan Kimyasallar

TAE Elektroforez Tamponu: 50 X Konsantre olarak hazırlandı.% 24,2 Tris base, % 5.71 glacial asetic acid, % 3.72 EDTA (Ph yaklaşık 8,5) olacak şekilde deiyonize su kullanılarak hazırlandı. pH ayarı için NaOH peletleri kullanıldı. Çalışma solüsyonu olarak distile su ile 1/10 oranında sulandırılarak kullanıldı.

Etidium Bromide Solüsyonu: 10mg/ml stok solüsyon olacak şekilde distile su kullanılarak hazırlandı. Işıktan muhafazalı olarak saklandı.

Yükleme Tamponu (Loading Tampon-Orange G): 10 gr sucrose 20 ml distile suda karıştırılıp, çözünmesi sağlandıktan sonra vortexlendi. Homojen hale gelen solüsyonun içine 50 mg orange G katılarak iyice çözünmesi sağlandı. Üzerine 5 ml distile su katılan solüsyon sıcaklığa dayanmaması nedeniyle 0.45 mikrometre pora sahip bakteriyolojik bir filtreden süzülerek steril hale getirildi. 1,5ml'lik. ependorflara konarak kullanılana kadar – 20 de saklandı.

Lurıa Bertani Buyyon (LB Buyyon): % 1 tryptone, % 0,5 yeast extract, % 0,5 NaCl Ph 7,4 olacak şekilde distile suda hazırlandı. Besiyeri Ph 'sı konsantre sodyum hidroksit

ile ayarlandı. 121°C 1 atmosfer basınçta 15 dakika otoklavlanarak kullanılmak üzere 5ml olacak şekilde steril kapaklı ependorf tüplere dağıtıldı.

3.2. METOT

3.2.1. Suşların Toplanması ve İdentifikasyonu

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Rutin Laboratuarına polikliniklerden ve servislerden gelen GSBL üreten suşların toplanmasıyla başlanmıştır. Bu çalışmaya 206 tane *E.coli*, 52 tane *Klebsiella* spp. 6 tane *Enterobacter* spp. 1 tane *Citrobacter* spp. olmak üzere toplam 276 örnek dâhil edilmiştir. EMB agarda üretilmiş olarak sağlanan klinik enterobakterilerden steril bir öze yardımıyla tek koloni alınarak taze EMB agar besiyerine pasaj yapıldı. İnkübatörde atmosferik koşullarda 37 °C 18-24 saat üretilip saflaştırıldıktan sonra koloni özellikleri, karbonhidratlara etkileri, hidrojen sülfür yapımı, sitrat kullanımı, üreaz, indol üretme ve hareket yetenekleri değerlendirilerek, fermantasyon sonucu gaz oluşturması, oksidaz aktivitesi göz önünde tutularak tür identifikasyonları yapıldı (64).

İdentifikasyonu gerçekleştirilen bakterilerden CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute **)** kriterlerine göre değerlendirilip GSBL olarak tanımlananlar seçilerek çalışmada kullanılmak üzere EMB agardan steril özeyle tek koloni alınarak 5ml olarak hazırlanan LB buyyona ekildi. Çalkalayıcı inkübatörde atmosferik ortamda 37 °C 200 rpm de 18-20 saat zamanla üremesi beklendi. Üreyen bakteriler bulanık bir görünüme sahip oldu. Daha sonraki deneylerde kullanılmak üzere % 20 gliserol ortamında -20 ve -80 derin dondurucuda saklandı. Saklama işlemi steril 1,5 ml'lik ependorf tüplere 200 mikron % 20 lik gliserol üzerine 800 mikron üreme gerçekleşmiş LB buyyon eklenip vortekste iyice karışması sağlanarak gerçekleştirildi. Üremeyen bakteriler çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2.2 Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Antimikrobiyal hassasiyet testleri disk difüzyon yöntemiyle CLSI 2010 kriterlerine uygun olarak yapıldı. GSBL doğrulama testleri ise çift disk sinerji testi ve kombine disk yöntemiyle gerçekleştirildi.

3.2.2.1 Disk Difüzyon Yöntemi

Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI 2010 kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlerlendirildi. 18- 20 saatlik taze kültür pasajlarından elde edilen bakteri kolonileri ticari olarak elde edilen 4mm'lik kalınlıkta Mueller Hinton agara yüzeyi kurutulduktan sonra 0,5 MacFarland bulanıklığındaki bakteri süspansiyonu steril eküvyonlu çubuk ile ekim yapılmamış yer kalmayacak şekilde çevrilerek yayıldı. En geç 30 dakika içinde, diskler aralarında en az 24 mm olacak şekilde ve 150 mm'lik çaptaki plaklara en fazla 12, 100 mm'lik çaptaki plaklara en fazla 5 disk olacak şekilde yerleştirildi. Yerleştirilen antibiyotik diskleri şunlardı: Ampisilin (10µg), amoksisilin/klavulanik asit (30µg) sefuroksim (30µg), sefoksitin (30µg), seftriakson (30µg), sefotaksim (30µg), seftazidim (30µg), sefepim (30µg), aztreonam (30µg), piperasilin/tazobaktam (100/10µg), imipenem (10µg), meropenem (10µg) gentamisin (10µg), amikasin (30µg), siprofloksasin (5µg), trimetoprim/sulfametoksazol (25µg), nitrofurantoin (300 µg) disk, fosfomisin trimetamol (200 µg), 35-37 °C etüvde 18-24 saat arasında inkübe edildi.

Antibiyogramların, 18-24 saatlik inkübasyonu sonunda zon çapları CLSI standartlarına göre ölçülerek duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak rapor edilmiştir. Kontrol suşu olarak *E.coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı. Antibiyogram sonuçlarına göre zon çapları tabloda belirtilenlerden eşit ve küçük olanlar GSBL kabul edilip doğrulamaya tabi tutuldu (65). 2010 CLSI verilerine göre:

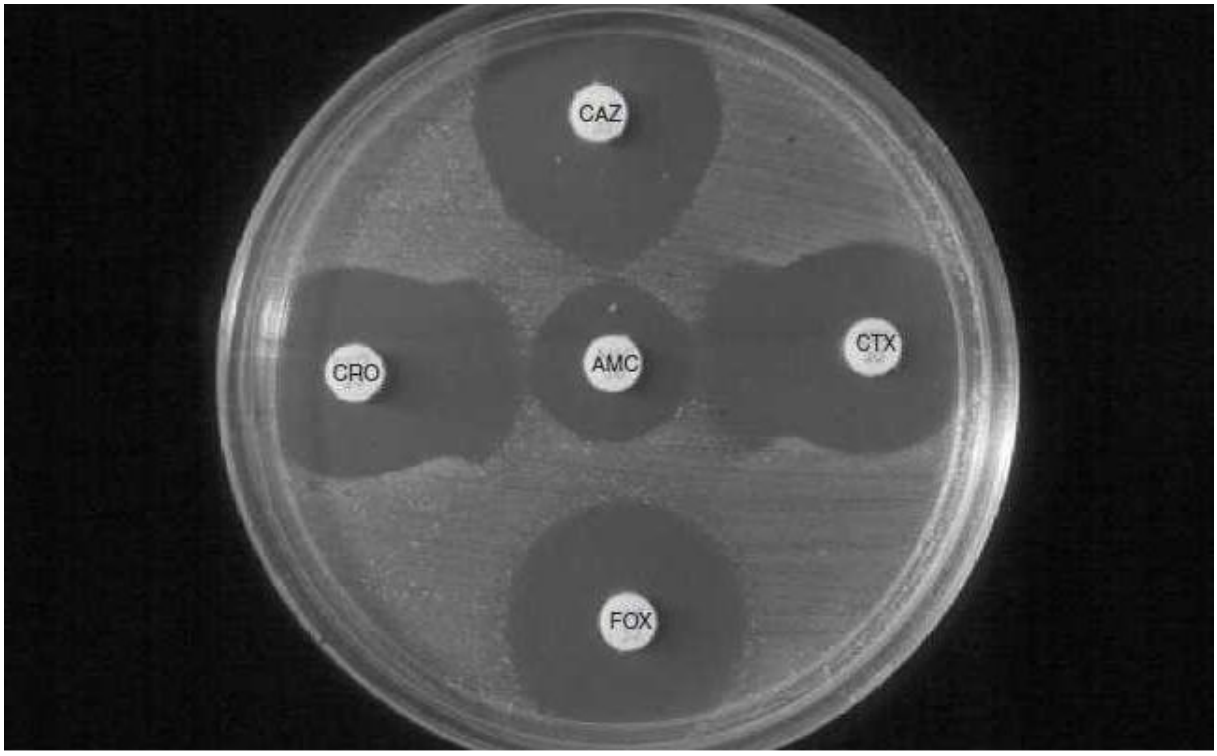
Tablo 4. GSBL'lar İçin Tarama Testi İnhibisyon Zon Çapları (2010 CLSI)

GSBL Saptanmasında CLSI Kriterleri	
Antibiyotik	Disk Tarama mm
Seftazidim	≤ 22
Sefotaksim	≤ 27
Seftriakson	≤ 25
Aztreonam	≤ 27

3.2.2.2 Çift Disk Sinerji (ÇDST) ile GSBL Doğrulama Tayini

GSBL üretiminin fenotipik taranmasında çift disk sinerji testi kullanılmıştır. Bulanıklığı 0,5 MacFarland olarak ayarlanmış bakteri süspansiyonu Müller-Hinton agar besiyerine yayılmıştır. Petrinin merkezine amoksisilin/klavulanik asit diski ve bu diskin 25-30 mm uzağına sefoksitin, seftazidim, sefotaksim ve seftriakson diskleri yerleştirilmiştir. Agarlar 35°C 18-20 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirmeye alındı. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin, disklerinin amoksisilin/klavunat diskine doğru belirgin olarak genişlemesi ve üreme olan bölümlerde alansal inhibisyonların görülmesi GSBL üretimi olarak kabul edilmiştir.

Resim 4. Çift Disk Sinerji Testi. GSBL üreten suşlarda amoksisilin/klavulonik asit



Diskinin etrafına (20-30 mm) yerleştirilen seftazidim, sefotaksim, sefoksitin, seftriakson İnhibisyon zon çaplarının genişlemesi.

3.2.2.3. Kombine Disk Yöntemi İle GSBL Doğrulama

Kombine disk olarak seftazidim (30mg) diski, sefotaksim (30mg) ve 10mg klavulonik asit eklenmiş seftazidim ile sefotaksim diski kullanıldı. 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu yayılan Mueller-Hinton Agar plaklarına klavulonik asit içeren ve içermeyen seftazidim ve sefotaksim diskleri 20-25 mm aralıklarla yerleştirildi. Bir gece 35 °C derecede 18-20 saatlik inkübasyondan sonra klavulonik asit içeren ve içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon onları ölçülerek, aradaki farkın klavulonik asit içeren disk lehine tablodaki gibi olması GSBL tanısını koydurdu (63).

Tablo 5. GSBL Doğrulamadaki Zon Çapları (2010 CLSI)

Antibiyotik	Disk içeriği	Yorum
Seftazidim	30 mikrogram	
Seftazidim / Klavulonik asit	30 / 10 mikrogram	≥ 5 mm ve üzerinde olması GSBL tanısı koydurur
Sefotaksim	30 mikrogram	
Sefotaksim/ Klavulanik asit	30/ 10 mikrogram	≥ 5 mm GSBL koydurur

Resim 5.Kombine Disk Yöntemi



3.2.3. CTX-M İçeren Genlerin Moleküler Tespiti

Yapılan tüm tür tayinleri ve antibiyogram doğrulamalarının ardından, bir sonraki aşamada örnekler moleküler yöntemlerle CTX-M genleri açısından değerlendirilmiştir.

3.2.3.1. DNA ekstraksiyonu

GSBL olarak tanımlanan kökenler DNA izolasyonu için öncelikle EMB ‘deki taze pasajdan saf koloni alarak LB buyyona ekim yapıldı. 18-20 saat 37 °C atmosferik koşullarda çalkalayıcı etüvde inkübe edildi. Oluşan bulanıklık üreme olarak değerlendirildi. LB Buyyon vortexlenerek homojenizasyonu sağlandı. 1,5 ml. ependorf tüplere 1 ml koyarak 13.000 rpm de 45 saniye santrifüjlendi. Oluşan süpernatant (üstteki berrak kısım) kısım atılarak üzerine 500 mikron steril distile su eklendi, tekrar vortexlenen karışım yeniden 13.000 rpm de 45 saniye santrifüjlendi. Oluşan süpernatant kısım atılıp distile su eklenerek işlem bir daha tekrarlandı. Böylece yıkama işlemi gerçekleştirilmiş oldu. Karışım vortexlenip 99 °C 10 dakika ısıtıcı blokta (HLC marka çalkalayıcılı, ısıtıcı blok) kaynatılarak hücre duvarının parçalanması sağlandı. Oda sıcaklığına gelen ependorflar tekrar 13.000 rpm de 4°C santigrat 10 dakika santrifüjlenerek oluşan süpernatant kısım steril ependorflara konarak çalışmaya dâhil edildi, hemen çalışılmayanlar ise -20 de stoklandı.

3.2.3.2. Primer, dNTP ve Master Mixlerin Hazırlanması

IDT marka konsantre haldeki 28.9nm=0,19 mg miktarındaki primerler 1/9 oranında sulandırılarak yani 10 mikron primer alınıp steril ependorfa konup üzerine 90 mikron oran ında steril distile su eklenerek reaksiyonda kullanacağımız primerler elde edilmiş oldu. Bu şekilde sulandırılan primer tüpleri, hafif parmak darbeleriyle karıştırılarak istenilen homojenizasyon sağlandı. Reaksiyonda kullanılmayan primerler daha sonraki deneyler için – 20 de saklandı. Kullanılan primerler özellikleriyle tablo 6’da şeklinde sunulmuştur.

Tablo 6. Kullanılan primerlerin DNA dizisi, nükleotid pozisyonu, ortalama boyutları

CTX-M Sub Grupları	Primerler	DNA Dizisi	Nükleotid Pozisyonu	Ortalama boyut(bp)
Grup 1	CTX-M7	GCGTGATACCACTTCACCTC	540-559	260
	CTX-M8	TGAAGTAAGTGACCAGAATC	780-779	
Grup2	CTX-M17	TGATACCACCACGCCGCTC	543-561	341
	CTX-M18	TATTGCATCAGAAACCTGGGG	863-883	
Grup8	CTX-M19	CAATCTGACGTTGGGCAATG	582-601	207
	CTX-M20	ATAACCGTCGGTGACAATT	855-873	
Grup9	CTX-M11	ATCAAGCCTGCCGATCTGGTTA	298-319	293
	CTX-M12	GTAAGCTGAACGCAACGTCTGC	570-590	293

CTX-M gen amplifikasyonunda primerlerin tanıdıkları enzim grupları aşağıdaki tabloda detaylı şekilde verilmiştir

Tablo 7. CTX-M gen amplifikasyonunda primerlerin tanıdıkları enzim grupları

Primerler	**CTX-M 7-8/ CTX-M 17-18**		**CTX-M 11-12/ CTX-M 19-20**	
Gruplar	**CTX-M -1**	**CTX-M-2**	**CTX-M 8**	**CTX-M-9**
Enzimler	CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
	CTX-M-3	CTX-M-4	CTX-M-40	CTX-M-13
	CTX-M-10	CTX-M-5	CTX-M-41	CTX-M-14
	CTX-M-11	CTX-M-6		CTX-M-16
	CTX-M-12	CTX-M-7		CTX-M-17
	CTX-M-15	CTX-M-20		CTX-M-18

CTX-M-22	CTX-M-31	CTX-M-19
CTX-M-23	CTX-M-35	CTX-M-21
CTX-M-27	CTX-M-44	CTX-M-24
CTX-M-28		CTX-M-38
CTX-M-29		CTX-M-45
CTX-M-30		
CTX-M-32		
CTX-M-33		
CTX-M-34		
CTX-M-36		
CTX-M-37		
CTX-M-42		

dNTP Mixler 10 mM oranında hazırlanarak kullanılmış hemen kullanılmayanlar ise -20'de muhafaza edilmiştir.

Kullanılan buffer, MgCL ve Tag polimeraz ise Promega firmasından temin edilmiştir.

Multiple Polimeraz Zincir Reaksiyonuyla çalışılırken CTX-M subgrubları Grup 1ve 2' nin primerleri birlikte, diğer çalışılan supgrup Grup 8 ve 9 'un primerleri birlikte kullanılarak iki ayrı mastermix hazırlanmış ve oranlar aşağıdaki tablolardaki gibi belirlenmiştir ve Thermocyclar yüklenmiştir.

Tablo 8. Grup1-2 için Mastermix hazırlama oranları

Reagent	**1X**
5XTag Buffer	10 µl
25Mm MgCL2	3 µl
dNTPmix	2.5 µl
Primer (F)	2 µl
Primer (R)	2 µl
Tag Polimeraz	0.4 µl
Distile Su	28 µl
DNA	2 µl

Grup 8-9 için sadece primerlerde değişiklik yapılarak aynı oranda hazırlanarak reaksiyon başlatılmıştır.

Bu çalışma sterilite açısından kabinde gerçekleştirilmiş, kullanılan malzemeler buzda muhafaza edilerek ve karışıma en son, Tag Polimeraz eklenerek küçük devirde spinlenip, 0,2 mililitrelik ependorf tüplere her bir örnek için hesaplandığı üzere 48 µl mastermix konulmuştur. Mastermix üzerine 2 µl daha önceden hazırladığımız DNA eklenmiştir. İşlemimizin başından sonuna kadar tüplere numara verme işi dikkatlice yapılmıştır.

3.2.3.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction – PCR)

Hazırladığımız 50 µl hacmindeki karışımlar termal döngüleme cihazına (Techne TC-5000) yerleştirilerek programlanmıştır. Program basamakları aşağıdaki tablodaki gibidir.

Tablo 9. PCR işlemine ait program

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
1-İlk denatürasyon	1	95 °C	2 dk
2- a-Denatürasyon		95 °C	1 dk
b-Primerin bağlanması	30	55 °C	1 dk
c-Primerin uzaması		72 °C	1 dk
3-Uzatma fazı	1	72 °C	10 dk.

Termal döngü cihazındaki program yaklaşık olarak 3 saat sürmüştür. Cihazdan örnekler elektroforezde yürütme işlemi için alınmıştır.

3.2.3.4. Elektroforez Jelinin Hazırlanması

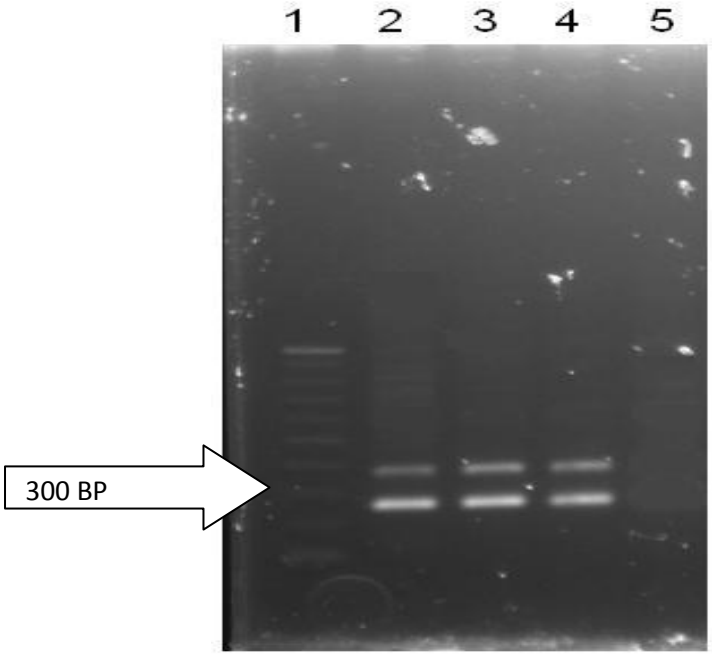
Kullanılacak olan jeli hazırlamak için; hassas terazide % 1'lik 1 gr. Agaroz tartılıp, 500 ml. lik bir balonjoje içerisine konulmuştur. Ardından; bir dereceli silindir kapta 100 ml. ölçülen TAE (Tris-glicial Asit-EDTA) Buffer, şişe içerisindeki agarozun ilk başta az miktarda üzerine ilave edilerek karıştırılmış sonra ise tamamı konarak karıştırılmış ve sonra mikrodalga fırında 180°C'de yaklaşık 4-5 dk. Kaynatılan karışım soğuması için oda sıcaklığında beklenmiştir. Kaba dokunduğuz da eli yakmayacak kıvama gelen sıvı haldeki karışımın içine 3 µl etidium bromide eklenip iyice karıştırılarak, içerisine yükleme kuyucuklarını oluşturacak olan taraklar yerleştirilmiş jel kalıbına, kabarcık bırakmayacak şekilde yavaşça dökülmüş ve 20-30 dk. Oda ısısında bırakılarak donması sağlanmıştır. Donan jel, kalıptan çıkarılarak elektroforez tankına dikkatlice yerleştirilmiştir.

3.2.3.5. Örneklerin Yüklenmesi, Yürütülmesi ve Görüntülenmesi

Loading buffer-orange g boyasından pipetin ucuna 4 µl alınıp örnek miktarınca karıştırma kâğıdına konmuş, elde edilen PCR ürünlerinden de 13 µl alarak karıştırılmıştır. Oluşturulan karışım alınarak, jeldeki uygun pozisyondaki kuyucuğa yüklenmiştir. Markerlarıda yüklenen jel elektroforez tankının kapağı kapatılıp, elektrotlar uygun pozisyonlara bağlanarak, 250 amper, 100 Volt (V)'luk akımda 30 dk yürütülmüştür. 30 dk'lık elektroforez zamanının ardından elde edilen jel, dikkatli bir şekilde bilgisayara bağlı durumdaki transilluminatör cihazındaki uygun odacığa yerleştirilerek, UV ışığı altında fotoğraflanıp, değerlendirilmiştir. PCR görüntüleri resimlerde verilmiştir.

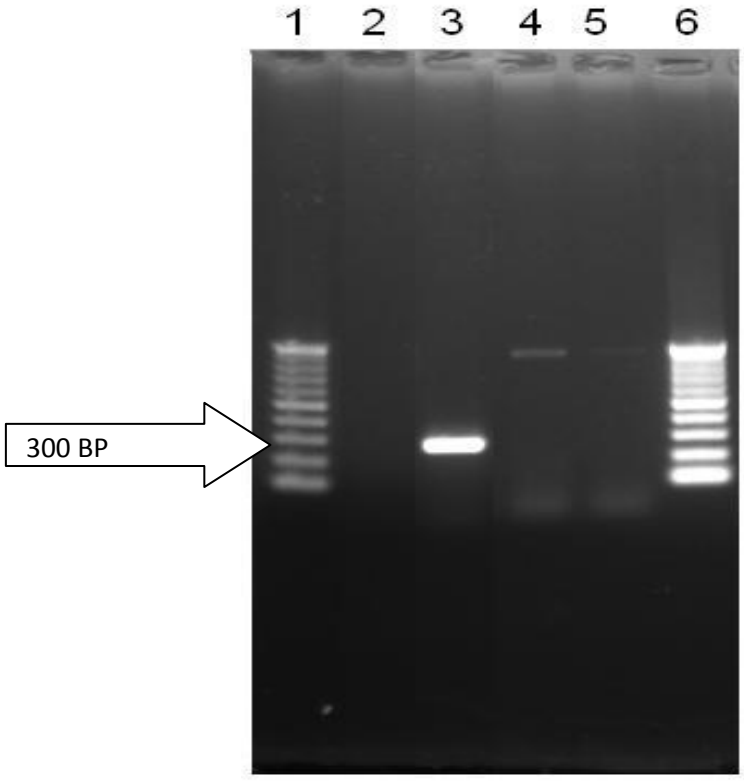
Kullanılan DNA Ladder 100bp ayrımı yapabilen 4002 lot numaralı Vivantis firmasına ait DNA Ladder 'dir.

Resim 6. *bla*CTX-M Grup 1-2 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı



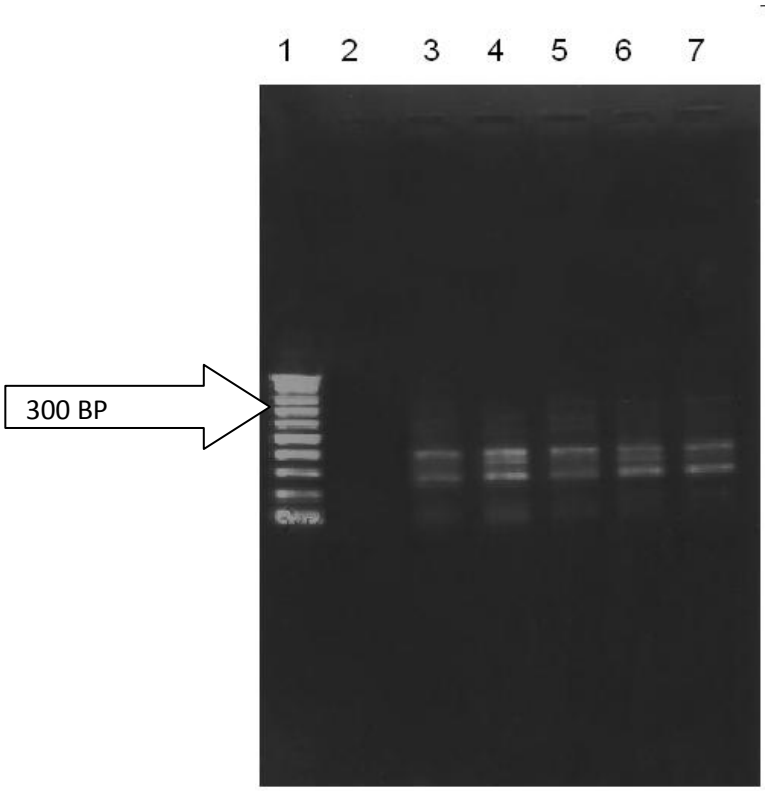
1. 100 bp ayırımı yapan moleküler marker
2. 260 bp *bla*CTX-M Grup 1 ve 341 bp *bla*CTX-M Grup 2 pozitif E.coli kökeni
3. 260 bp *bla*CTX-M Grup 1 ve 341 bp *bla*CTX-M Grup 2 pozitif E.coli kökeni
4. 260 bp *bla*CTX-M Grup 1 341 bp *bla*CTX-M Grup 2 pozitif çalışma E.coli kökeni
5. Dİstile su

Resim 7. *bla*CTX-M Grup 8-9 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı



1. 100 bp ayırımı yapan moleküler marker
2. Distile su
3. 293 bp *bla*CTX-M Grup 9 pozitif çıkmış çalışma suşu Klebsiella pneumoniae
4. negatif kotrol
5. negatif kotrol
6. 6- 100 bp DNA ladder

Resim 8.*bla*CTX-M Grup1-2-8-9 saptanması amacıyla yapılan PCR reaksiyonunun agaroz jel fotoğrafı



1. 100 bp ayırımı yapan moleküler marker
2. Distile su
3. 260 bp *bla*CTX-M Grup 1 341 bp *bla*CTX-M Grup 2 pozitif çalışma E.coli kökeni
4. *bla*CTX-M Grup 1-2-9 pozitif çıkan çalışma E.coli kökenleri
5. 260 bp *bla*CTX-M Grup 1 341 bp *bla*CTX-M Grup 2 pozitif çalışma E.coli kökeni
6. *bla*CTX-M Grup 1-2-9 pozitif kontrol suşları
7. *bla*CTX-M Grup 1-2-9 pozitif
8. 6-pozitif kontroller

3. BULGULAR

İzole edilen 276 *Enterobacteriacea*e suşunun tür tayinleri için uygulanan biyokimyasal test sonuçlarına göre % 74,6 E. *coli*, % 22, 2 *Klebsiella* spp. % 2,9 *Enterobacter* spp. % 0.4 *Citrobacter freundii* izole edildi. İzolatların türlere göre dağılımı Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 10. Genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz üreten klinik suşların dağılımı.

Mikroorganizma	**n**	**(%)**
Escherichia coli	206	(74,6)
Klebsiella pneumoniae* spp. *ozaenae	1	(0,4)
Kelbsiella oxytoca	27	(9,8)
Klebsiella pneumoniae	33	(12,0)
***Enterobacter* spp**	8	(2,9)
Citrobacter	1	(0,4)
Toplam	276	(100)

Örneklerde en sık izole edilen mikroorganizma % 74,6 oranıyla *E.coli*, % 22,2 oranıyla *Klebsiella* spp. ve diğerleri gelmektedir.

Enterobacteriaceae kökenlerinin servislere göre dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Suşların hastane birimlerine göre dağılımı

Birim	n	%
Çocuk Polk.	51	18,5
Çocuk Servis	34	12,3
Göğüs Polk.	1	0,4
Dah. Y.B.S.	8	2,9
Cer Y.B.S.	23	8,3
Kar.Y.B.S.	5	1,8
EnfeksiyonPolk	15	5,4
Enfeksiyon Servisi	6	2,2
Çocuk Cer. Polk.	11	4,0
Çocuk Cer.Servis	8	2,9
Üroloji Polk.	37	13,4
Üroloji Servis	8	2,9
Kadın Doğum Polk.	2	0,7
Kadın Doğum Servis	3	1,1
Hemodializ Polk.	2	0,7
Acil Polk.	3	1,1
Çocuk Hematoloji Polk.	9	3,3
Dâhiliye Polk.	1	0,4
Dâhiliye Servis	3	1,1
Yeni Doğan Y. B.	8	2,9
Göğüs Cerrahi Servis	5	1,8
FTR Servis	4	1,4
Ortopedi Polk.	1	0,4
Ortopedi Servis	2	0,7
Nefroloji Polk.	3	1,1
Nefroloji Servis	7	2,5
Dermatoloji Servis	2	0,7
Kardiyoloji Servis	3	1,1
Kalp Damar Cer. Servis	1	0,4
Endokrin Servis	1	0,4

Birim	n	%
Genel Cerrahi Cerrahi Servis	1	0,4
Beyin Cerrahi Servis	1	0,4
Onkoloji Servis	2	0,7
Gastoroloji Servis	2	0,7
Kardiovasküler C.Y.B.Ü.	1	0,4
Plastik Cer.Polk	1	0,4
Kardiyoloji Polk	1	0,4
Toplam	276	100,0

En çok örnek gönderen klinik % 18,5 ile pediatri polikliniği olurken, ikinci sırada yaklaşık % 17 ile yoğun bakım üniteleri, üçüncü sırada % 13,5 ile üroloji polikliniği, dördüncü sırada % 12,3 ile pediatri servisi olmuştur. Hastanenin her birimden, poliklinik ve servisler olmak üzere, toplum ve nazokomiyal kökenler mikrobiyoloji laboratuarına gönderilip çalışılmıştır.

Enterobacteriaceae kökenlerinin klinik örneklere göre dağılımı incelendiğinde büyük çoğunluğunu % 79,7 ile idrar örnekleri oluşturmaktadır. İkinci sırada % 6,5 ile yara örnekleri ve diğerleri takip etmektedir. Klinik örnekler ve detayları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 12.Suşların klinik örneklere göre dağılımı

NUMUNE	n	%
İdrar	220	79,7
Abse	2	0,7
Trakeal Aspirat Örneği	16	5,8
Yara	18	6,5
Kan	11	4,0
Kateter	3	1,1
Balgam	5	1,8
Parasentez	1	0.4
Toplam	276	100,0

Klinik örnekler poliklinik ve servislerden kabul edilenler, olarak gözden geçirildiğinde birbirine eşit sayıda örnek kabul edildiği görülecektir. Poliklinik ve servislerden en çok kabul edilen örnek ise 206 (% 75) tane örnekle *E.coli* olmuştur. Detayları Tablo 14' de verilmiştir**.**

Tablo 13. Suşların Poliklinik ve Servislere Göre Dağılımı

Mikroorganizma	**Poliklinik**	**Servis**	**Toplam**
E. coli	117 (% 56,7)	89 (% 43,3)	206
Klebsiella pneumoniae* spp.*ozaenae	1 (% 100)	0 (% 0)	1
Kelbsiella oxytoca	14 (% 51,8)	13 (% 48,2)	27
Klebsiella pneumoniae	7 (% 21,2)	26 (% 78,2)	33
***Enterobacter* spp.**	5 (% 62,5)	3 (% 37,5)	8
Citrobacter freundii	1 (% 100)	0 (%0)	1
Toplam	138 (% 50)	138 (%50)	276

Çalışmaya dâhil edilen 276 kökenin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları bütünüyle Tablo 14'de gösterilmiştir. GSBL üreten klinik izolatlarımız % 100 oranında ampisiline (amp) dirençli saptanmışlardır. Amoksisilin/Klavulonik asit (amc) ve piperasilin/tazobaktama (tzp) yaklaşık olarak % 75-80 oranında direnç saptanmıştır. Sefuroksim (cxm) direnci ise % 100 oranında saptanmıştır. 3.Kuşak sefalosporin direnci ise % 90 üzerinde saptanmıştır. Karbapenem direnci % 0 iken aminoglikozid direnci gentamisin ve amikasinde değişiklik göstermektedir. Fosfomisin direnci ise % 7'ler civarındadır. Trimetoprim/sulfametaksazol direnci ise % 50'nın üzerindedir. Tablo 14'de detaylı bir şekilde verilmiştir.

Tablo 14.Suşlarınantimikrobiyal test sonuçları

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB3	K. P	R	S	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB11	EC	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB14	EC	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB15	EC	R	S	S	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB19	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB21	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB26	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R
IB27	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB29	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB30	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB32	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB34	EC	R	R	S	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB37	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB42	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB48	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB54	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB56	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB57	EC	R	R	S	R	R	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB62	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
IB66	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB74	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB76	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB77	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB78	EC	R	S	S	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R	I	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB79	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB87	EC	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB88	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB90	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	R
IB91	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB92	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB94	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB95	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	R	R	R
IB97	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB99	KP	R	R	R	R	R	S	I	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB104	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB110	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
IB111	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB114	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB115	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	I	R	R
IB116	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB120	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB122	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB124	EC	R	I	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S	R	R	R
IB125	EC	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB126	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB128	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB129	KP	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	I	S	S
IB132	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB133	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB136	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB138	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	R
IB139	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB141	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB142	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	S
IB144	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB145	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB148	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB151	EC	R	I	I	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB152	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB154	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB158	KP	R	I	S	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB163	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB167	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB168	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB189	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	I	R	R
IB194	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB195	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB200	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB201	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
IB210	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB225	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	R	R	R
IB227	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB232	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB233	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB239	EC	R	I	S	R	R	S	I	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB240	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB254	EC	R	I	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB256	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB257	EC	R	I	I	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB263	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	R	R	R
IB265	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
IB269	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB274	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB275	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	R
IB281	EC	R	R	R	R	R	S	I	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB284	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB288	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB290	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB294	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB305	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB306	EC	R	S	S	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB308	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	R
IB309	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB313	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
IB314	KP	R	I	I	R	R	S	R	R	R	S	S	R	S	R	S	I	R	S
IB316	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	I	S	R
IB329	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB332	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB333	EC	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB335	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB338	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB339	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB349	EC	R	R	R	R	R	I	I	I	R	S	S	S	R	R	R	S	R	R
IB352	KP	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	I	S	I	R
IB356	KP	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB358	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	I	S	R	R	R
IB362	EC	R	I	S	R	R	R	I	I	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB365	KPO	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	I	R	R
IB373	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB378	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S
IB384	EC	R	I	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
IB394	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB395	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S
IB397	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB398	KO	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB403	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB404	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB409	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB411	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB413	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB417	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	R
IB418	KO	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	S
IB420	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB424	EC	R	I	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
IB432	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB437	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB439	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	S	S	R
IB441	EC	R	I	I	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB446	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB447	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB449	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S
IB456	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	I	S	S	S	S	S	R
IB457	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	R	S	S
IB461	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB463	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB464	KO	R	I	I	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB467	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB468	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB470	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
IB473	KP	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB474	EC	R	I	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R
IB475	KO	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB476	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB478	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB481	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB483	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB484	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB490	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB495	KO	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB496	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB497	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB506	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB512	KP	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S
IB513	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	I	S	R	I	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB517	KP	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB518	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	S	R	R
IB520	EC	R	S	S	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB521	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB522	EC	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB529	KO	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB540	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB542	KO	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	I	I	R
IB543	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S
IB549	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB555	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB565	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB566	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB567	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB571	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB573	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB577	EB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S
IB580	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
IB581	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB584	EC	R	S	S	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB587	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB589	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	I	R
IB591	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
IB595	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB599	KP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB605	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB617	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB626	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB627	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB628	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB643	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	S
IB644	KO	R	I	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB646	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB649	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB652	EC	R	I	S	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB653	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB658	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB659	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB665	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB666	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB667	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB674	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB681	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB686	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB688	EC	R	R	S	R	R	S	R	R	S	S	S	R	S	R	S	R	S	R
IB689	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	R	R	R	S	R
IB690	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB691	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB699	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB702	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB703	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB704	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB707	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB709	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB710	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	R	S	R
IB713	KO	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	R	S	S	R	S	S
IB720	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB721	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB724	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	I	S	R
IB737	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB739	EC	R	R	I	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB746	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB750	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R
IB751	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	R
IB753	KP	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S
IB755	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB757	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB759	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB766	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
IB767	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB779	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB780	KO	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB781	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB783	KO	R	S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB790	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB797	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R
IB799	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	S	R
IB801	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB803	KO EC	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB804	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB805	KP	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB807	EC	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB809	KP	R	S	S	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S	S	R	I	S
IB810	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB816	KP	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	S	R	S	S
IB827	KO	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB829	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB840	EC	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	S	I	R
IB846	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB848	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	S
IB865	KP	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	S	S	R	S	S
IB871	KO	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB874	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB875	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB883	EC	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB884	EC	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB903	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB905	EC	R	S	S	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB907	KP	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	R
IB910	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB915	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB917	KP	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB920	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	R	R	R
IB927	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S

SUŞ NO	TÜR	AMP	AMC	TZP	CXM	CTX	CAZ	CRO	FEP	ATM	MEM	IPM	FOT	FOX	GN	AK	CİP	F	SXT
IB938	KP	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB939	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB942	CF	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	I	R
IB952	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB953	KO	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB954	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	I	R
IB959	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	S	R	I	R
IB965	EB	R	S	S	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
IB971	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
IB972	KO	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	R	R
IB973	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	R	R
IB995	EC	R	I	I	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	S
IB1003	EC	R	I	I	R	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB1011	EC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	R	S	R
IB1013	EC	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	R	S	R
IB1015	KO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	I	R
IB1016	KO	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S
IB1030	EC	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S

Kısaltmalar: EC: *Escherichia coli,* KO: *Klebsiella oxytoca,* KP: *Klebsiella pneumoniae* KPO: *Klebsiella pneumoniae* spp. *ozaenae,* EB: *Enterobacter* spp, CF*: Citrobacter freundii* R:Dirençli, S:Duyarlı, I:Orta Duyarlı, AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin/klavulonik asit, TZP: Piperasilin/tazobaktam, CXM: Sefuroksim, CRO: Seftriakson, CAZ Seftazidim, CTX: Sefotaksim, FEP: Sefepim, ATM: Aztreonam, MEM: Meropenem, IPM: İmipenem, FOX: Sefoksitin, FOT: Fosfomycintremetamol, GN: Gentamisin, AK: Amikasin, CIP: cıprofloksasin F:Nıtrofurontain, SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol

Tablo 15'de sadece antibiyotiklere dirençli kökenlerin sayısı verilmiştir. Antibiyotik direnci ortalama oranında saptanmıştır.

Tablo 15. Antibiyotiklere dirençli suşların sayısı

Tür	Sayı %	Amp	Amc	Tzp	Cxm	Ctx	Caz	Cro	Fep	Atm
EC	206)	206 (% 100)	65 (%31,5)	47 (%22,8)	206 (%100)	206 (%100)	84 (%40,7)	198 (%96,1)	191 (%92,7)	194 (%94,1)
KPO	1	1 (%100)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)
KP	33	33 (%100)	17 (%51.3)	13 (%48.7)	33 (%100)	33 (%100)	26 (%78)	32 (%96)	29 (%87,8)	30 (%90,9)
KO	27	27 (%100)	11 (%40,7)	9 (%33,3)	27 (%100)	27 (%100)	20 (%74,7)	26 (%96,2)	26 (%96,2)	27 (%100)
EB	8	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	8 (%100)
CF	1	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)	1 (%100)
∑	276	276	102	77	276	276	132	266	256	261
%	%100	%100	%37	%28	%100	%100	%48	%96	%93	%94

Tablo 15. Antibiyotiklere dirençli kökenlerin sayısı devamı

Tür	Sayı %	Atm	Ipm	Mem	Fox	Fot	Gn	Ak	Cıp	F	Sxt
EC	206)	194 (%94,1)	0 (%)	0 (%0)	8 (%3,8)	5 (%2,4)	74 (%36)	13 (%6,3)	104 (%50,4)	31 (%15)	130 (%63,1)
KPO	1	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)
KP	33	30 (%90,3)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%6)	2 (%6)	12 (%36,3)	0 (%0)	13 (%39,3)	10 (%30,3)	19 (%57,5)
KO	27	27 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%25,9)	0 (%0)	10 (%37,3)	7 (%25,9)	19 (%70)
EB	8	8 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	0 (%0)	3 (%37,5)	2 (%25)	5 (%62,5)
CF	1	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)
∑	276	261	0	0	18	8	98	13	131	49	175
%	%100	%94	%0	%0	%7	%3	%36	%5	%47	%18	%63

Kısaltmalar Tablo 14'nın alt notunda verilmiştir.

Antimikrobiyal hassasiyet test sonucuna göre penisilin türevlerine, 2.kuşak sefalosporinlerden sefuroksime ve üçüncü kuşaktan sefotaksime suşların bütününde direnç saptanmıştır. Kökenlerin büyük çoğunluğu % 95'lere varan oranda seftriakson ve aztreonama dirençli iken seftazidim direnci %50 dolayındadır. Sefepime direnç ise % 90

civarındadır. Suşlar % 100 oranında imipenem ve meropeneme duyarlı iken sefoksitin duyarlılığı % 93'ler dolaylarındadır. Yine fosfomycin/trimetamol duyarlılığı % 97'ler dolayındadır. Gentamisin % 60, amikasin ise % 90 civarında duyarlıdır. Kinolon direnci % 50'ler civarındadır. Nitrofurontain duyarlılığı trimetoprim/sulfametaksazole göre daha yüksek bulunmuştur. Sırasıyla % 80'e %37 civarındadır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına duyarlılık ise amoksisilin/tazobaktam %60 iken piperasilin/tazobaktam % 70 dolayındadır. Direnç sıklığı hesaplamasında orta duyarlı kökenler duyarlı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 16'ise bu çalışmada GSBL içeren 276 kökenden CTX-M direnç genine sahip 194 kökenin epidemiyolojik özellikleri ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 16. GSBL ÜretenCTX-M Taşıyan İzolatların Epidemiyolojik Özellikleri

						CTX-M Grup			
Suş kodu	**Tür**	**İzolasyon tarihi**	**Klinik örnek**	**Ünite**	**Antibiyotik direnç profili**	**CTX-M-1**	**CTX-M-2**	**CTX-M-8**	**CTX-M-9**
IB3	K.pneumoniae	27.10.2010	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,TZP,CXM,CRO,CTX,ATM,FEP,F,SXT	+			
IB11	E.coli	31.12.2010	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CRO,ATM,GN,CIP,F,SXT	+			
IB15	E.coli	06.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CRO,ATM				+
IB19	Klebsiella oxytoca	07.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM	+			
IB26	E.coli	10.01.2011	Yara	Cer. Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM,GN,AK,CIP,F,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB27	E.coli	10.01.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM	+			
IB29	E.coli	10.01.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CRO,FEP,ATM	+			
IB32	E.coli	12.01.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CRO,FEP,ATM,CP	+			
IB34	E.coli	12.01.2011	İdrar	Hemodializ Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO,CIP,F,SXT	+			
IB37	E.coli	12.01.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO,ATM,FeP				+
IB42	E.coli	17.01.2011	İdrar	Enfeksiyon Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO,ATM,FEP,CIP,F,SXT	+			
IB48	Klebsiella oxytoca	09.02.2011	Kan	Cer. Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM,CIP,F,SXT	+			
IB54	E.coli	16.02.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB56	E.coli	01.02.2011.	İdrar	Çocuk Cer.Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO,FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB57	E.coli	11.02.2011	İdrar	Çocuk Cer.Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, ATM,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB62	E.coli	01.02.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO,ATM,FEP,GN,AK,CIP	+			
IB74	E.coli	21.01.2011	Yara	Göğüs Cerrahi Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO,FEP,ATM	+			
IB77	E.coli	18.02.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC,, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,F,SXT	+			
IB79	E.coli	21.02.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,	+			
IB87	E.coli	25.02.2011	İdrar	Çocuk Cer.Servisi	AMP,AMC,, CXM,CTX,, CRO.FEP,ATM,		+		
IB88	Klebsiella oxytoca	24.02.2011	İdrar	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB90	E.coli	28.02.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,F		+		+
IB91	E.coli	25.02.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC,, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,,CIP,,SXT	+	+		
IB92	E.coli	01.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+	+		

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB94	E.coli	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,CIP,F, SXT	+			
IB95	E.coli	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,F,SXT	+	+		
IB97	Klebsiella pneumoniae	01.03.2011	Yara	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,CIP,F, SXT	+			
IB99	Klebsiella pneumoniae	03.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,ATM,,CIP,,SXT	+			+
IB114	E.coli	10.03.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT		+		
IB116	E.coli	08.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+	+		
IB122	E.coli	10.03.2011	Kan	Cer Y.B.S.	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,F,SXT	+	+		
IB128	E.coli	16.03.2011	İdrar	Çocuk Hemotoloji Polk.	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB129	Klebsiella pneumoniae	16.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,,CRO.FEP,ATM,GN,	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB132	E.coli	21.03.2011	İdrar	Çocuk Cer.Servisi	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB133	E.coli	22.03.2011	İdrar	FTR Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+	+		
IB136	E.coli	29.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,F,SXT	+	+		
IB138	E.coli	28.03.2011	İdrar	Çocuk Servis	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB139	E.coli	28.03.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,,CXM, CTX,,CRO. FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB145	E.coli	30.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB148	E.coli	31.03.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP	+			
IB151	E.coli	30.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,,CXM, CTX,,CRO., ATM,GN,,SXT	+			
IB154	E.coli	29.03.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB158	Klebsiella pneumoniae	04.04.2011	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CRO,F,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB163	E.coli	05.04.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC,,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP	+			
IB167	E.coli	11.04.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,CIP,,SXT	+	+		
IB189	Klebsiella pneumoniae	18.04.2011	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,AMC,TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,,F,SXT	+			
IB194	E.coli	15.04.2011	Yara	Ortopedi Polk.	AMP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,,SXT	+			
IB195	E.coli	12.04.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB200	E.coli	18.04.2011	İdrar	Üroloji Servisi	AMP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB201	E.coli	18.04.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC,TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP	+			
IB210	E.coli	19.04.2011	İdrar	Dermatoloji Servisi	AMP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB227	E.coli	26.04.2011	Yara	Kardiyoloji Servisi	AMP,AMC,TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,,F,SXT	+	+		

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB232	E.coli	30.04.2011	İdrar	Kar.Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,	+			
IB233	E.coli	02.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB239	E.coli	05.05.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX.FEP,	+			
IB257	E.coli	16.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,,CRO. FEP,ATM,		+		
IB263	E.coli	16.05.2011	Yara	Kalp Damar Cer. Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,F,SXT,FOT	+	+		
IB265	E.coli	30.05.2011	İdrar	Kadın Doğum Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN	+	+		
IB269	Klebsiella oxytoca	30.05.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB274	E.coli	24.05.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC,, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,,CIP,SXT	+			
IB275	E.coli	24.05.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB281	E.coli	24.05.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,ATM,GN,SXT	+	+		
IB284	Klebsiella pneumoniae	30.05.2011	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,F,SXT	+			
IB288	E.coli	03.06.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,F,SXT	+			
IB290	Klebsiella oxytoca	03.06.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,F,SXT		+		
IB294	Klebsiella oxytoca	06.06.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB305	E.coli	15.06.2011	İdrar	Nefroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB306	E.coli	14.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,,CRO. FEP,ATM,GN,AK,CIP,F, SXT		+		
IB313	E.coli	10.06.2011	İdrar	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,F,SXT	+			
IB314	Klebsiella pneumoniae	16.06.2011	Kateter	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, CXM,CTX, CRO.FEP,ATM, FOX,GN,F,	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB316	E.coli	16.06.2011	İdrar	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB329	E.coli	21.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,SXT	+			
IB332	E.coli	19.06.2011	Kan	Kar.Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB333	E.coli	21.06.2011	Tak	Kar.Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,,CRO,ATM,GN,F,SXT		+		
IB335	E.coli	17.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB338	E.coli	21.06.2011	Kan	Üroloji Servis	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB349	E.coli	01.07.2011	Kan	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,ATM,GN,AK,F,SXT,FOT	+			
IB352	Klebsiella pneumoniae	28.06.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT		+		
IB356	Klebsiella pneumoniae	28.06.2011	Tak	Dah. Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB358	E.coli	27.06.2011	İdrar	Üroloji Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,CI P,F,SXT	+			
IB362	E.coli	05.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,SXT	+			
IB365	Klebsiella spp.	05.07.2011	Abse	Üroloji Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,F,SXT	+			
IB373	E.coli	28.06.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,C TX,CAZ,CR O.FEP,ATM ,CIP,F,SXT	+			
IB378	E.coli	27.06.2011	İdrar	Çocuk Cer.Servi si	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,CIP,F ,SXT	+			
IB384	E.coli	07.07.2011	İdrar	Kadın Doğum Polk.	AMP,CXM, CTX.FEP,,A K,CIP,F,SX T	+			
IB394	E.coli	19.07.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,F,SX T	+			
IB395	E.coli	18.07.2011	Kan	Üroloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,CIP,F,SX T	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB398	Klebsiella oxytoca	19.07.2011	Yara	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,F,SXT		+		
IB403	E.coli	18.07.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M	+			
IB404	E.coli	20.07.2011	İdrar	Kadın Doğum Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,AK,C IP	+			
IB409	E.coli	12.07.2011	Yara	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,AK,C IP,F	+			
IB418	Klebsiella oxytoca	22.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,AK,CIP,F, SXT		+		
IB420	E.coli	22.07.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M		+		
IB424	E.coli	02.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CRO.F EP,ATM,G N,AK,CIP	+			
IB432	Klebsiella pneumoniae	03.08.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,AMC, TZP,CXM,C TX,CAZ,CR O.FEP,ATM ,GN,F,SXT		+		

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB439	Enterobacter spp.	02.08.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB446	Klebsiella oxytoca	28.09.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,F,SXT		+		
IB456	E.coli	10.08.2011	İdrar	Enfeksiyon Polk	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB463	E.coli	10.08.2011	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB467	E.coli	10.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB468	E.coli	11.08.2011	İdrar	Nefroloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,F,SXT	+			
IB470	E.coli	12.08.2011	İdrar	Dahiliye Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP	+			
IB473	Klebsiella pneumoniae	08.08.2011	Tak	Dah. Y.B.S.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB474	E.coli	10.08.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CRO.FEP,ATM,F,SXT		+		
IB475	Klebsiella oxytoca	05.08.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,F,SXT	+			
IB476	Klebsiella pneumoniae	08.08.2011	Tak	Dah. Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB478	E.coli	12.08.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB481	E.coli	15.08.2011	Kan	Nefroloji Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB483	E.coli	06.09.2011	İdrar	Enfeksiyon Sevisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB484	E.coli	07.09.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB490	Klebsiella oxytoca	06.09.2011	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB495	Klebsiella oxytoca	17.19.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CRO.FEP,ATM,GN, AK,CIP,F,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB496	E.coli	07.09.2011	Balgam	Göğüs Cerrahi Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB497	E.coli	07.09.2011	İdrar	Ortopedi Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB506	E.coli	13.09.2011	İdrar	Enfeksiyon. Polk	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB517	Klebsiella pneumoniae	19.09.2011	İdrar	Dah. Y.B.S.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB518	Enterobacter spp.	19.09.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,FOT,F, SXT	+			
IB542	Klebsiella oxytoca	30.09.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB566	E.coli	18.10.2011	Yara	Genel Cerrahi Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB567	E.coli	18.10.2011	İdrar	Dahiliye Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB571	E.coli	19.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB584	E.coli	24.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX.FEP,ATM,,CIP,SXT				+
IB587	Klebsiella pneumoniae	24.10.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB591	E.coli	25.10.2011	Yara	Enfeksiyon Polk	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN				+
IB599	Klebsiella pneumoniae	27.10.2011	Tak	Çocuk Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB628	Klebsiella pneumoniae	10.11.2011	Kateter	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,,CIP, SXT	+			
IB653	E.coli	24.11.2011	İdrar	Dah. Y.B.S.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB658	E.coli	25.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB666	E.coli	23.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM				+

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB667	E.coli	23.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT				+
IB674	E.coli	23.11.2011	İdrar	Üroloji Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT		+		
IB681	E.coli	29.11.2011	İdrar	Nefroloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT		+		
IB689	E.coli	01.12.2011	İdrar	Göğüs Cerrahi Servisi	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,FOX, ATM,GN,AK,CIP,,SXT		+		
IB690	E.coli	30.11.2011	İdrar	Nefroloji Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB691	E.coli	28.11.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB699	E.coli	30.11.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB702	E.coli	07.12.2011	Balgam	Onkoloji Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB703	E.coli	06.12.2011	İdrar	FTR Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB704	E.coli	07.12.2011	Parasetez	Onkoloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,,SXT	+			
IB707	E.coli	02.12.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB709	E.coli	02.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB710	E.coli	02.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB721	E.coli	09.12.2011	İdrar	Nefroloji Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			
IB724	E.coli	09.12.2011	İdrar	Üroloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB737	E.coli	19.12.2011	Yara	Kardiyoloji Servisi	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB739	E.coli	16.12.2011	İdrar	Çocuk Hemotoloji Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CRO.FEP,ATM,GN,AK, CIP,F	+			
IB746	E.coli	13.12.2011	Tak	Kar.Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB751	E.coli	21.12.2011	İdrar	Enfeksiyon. Pol	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP,SXT	+			
IB759	E.coli	22.12.2011	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,SXT	+			
IB766	E.coli	27.12.2011	İdrar	Yeni Doğan Y. B.S	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,	+			
IB767	E.coli	27.12.2011	Tak	Kardiovasküler C.Y.B.Ü.S	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP,SXT		+		
IB780	Klebsiella pneumoniae	23.12.2011	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB781	E.coli	24.12.2011	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,CIP	+			
IB783	Klebsiella oxytoca	28.12.2011	İdrar	Çocuk Hemotoloji Polk.	AMP,CXM, CTX,ATM	+			
IB790	Klebsiella pneumoniae	30.12.2011	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM	+			
IB797	E.coli	03.01.2012	İdrar	Cer Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,FOX,CIP, SXT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB804	E.coli	05.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,SXT	+			
IB807	E.coli	04.01.2012	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,TZP,C XM,CTX,C AZ,CRO.FE P,ATM,CIP,	+			
IB810	E.coli	04.01.2012	İdrar	Plastik Cer.Polk	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,CIP,SXT	+			
IB829	E.coli	13.01.2012	İdrar	Çocuk Hemotol oji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,SXT	+			
IB846	E.coli	16.01.2012	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,CIP,S XT	+			
IB848	E.coli	16.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,CIP,F	+			
IB883	E.coli	25.01.2012	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CRO.F EP	+			
IB910	E.coli	02.02.2012	İdrar	Enfeksiy on. Polk	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,CIP,F ,SXT				+
IB915	Klebsiella pneumoniae	06.02.2012	Tak	Cer Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,CIP,S XT	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB917	Klebsiella pneumoniae	06.02.2012	Kan	Cer Y.B.S.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,CIP,S XT	+			
IB938	Klebsiella pneumoniae	08.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,AMC, CXM,CTX, CAZ,CRO.F EP,ATM,G N,F,SXT	+			
IB952	E.coli	09.02.2012	İdrar	Üroloji Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,CIP	+			
IB953	Klebsiella oxytoca	08.02.2012	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,CIP,SXT	+			
IB954	E.coli	10.02.2012	İdrar	Hemodia liz Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,CIP,SXT	+			
IB965	Enterobacter spp.	14.02.2012	İdrar	Çocuk Servisi	AMP,CXM, CTX,CRO.F EP,ATM	+			
IB971	E.coli	09.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,SXT	+			
IB972	Klebsiella oxytoca	13.02.2012	İdrar	Çocuk Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,GN,AK,C IP,F,SXT	+			
IB995	E.coli	27.02.2012	İdrar	Üroloji Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,C RO.FEP,AT M,CIP	+			

Suş kodu	Tür	İzolasyon tarihi	Klinik örnek	Ünite	Antibiyotik direnç profili	CTX-M Grup			
						CTX-M-1	CTX-M-2	CTX-M-8	CTX-M-9
IB1011	E.coli	29.02.2012	Tak	Dah. Y.B.S.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB1013	E.coli	29.02.2012	İdrar	Enfeksiyon. Polk	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,CIP,SXT	+			
IB1015	Klebsiella oxytoca	28.02.2012	Balgam	Göğüs Polk.	AMP,AMC, TZP,CXM,CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,SXT	+			
IB1016	Klebsiella oxytoca	28.02.2012	İdrar	Çocuk Cer. Polk.	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN,AK,CIP	+			
IB1030	E.coli	02.03.2012	İdrar	Çocuk Cer.Servisi	AMP,CXM, CTX,CAZ,CRO.FEP,ATM,GN	+			

Bu çalışmada GSBL üreten 276 klinik kökenin 194 tanesinde CTX-M pozitifliği %70,2 oranında saptanmıştır.

Tablo 17 . 276 suşun *bla*CTX-M taşıma oranları

	***bla*CTX-M n**	***bla*CTX-M %**
POZİTİF	194	% 70,2
NEGATİF	82	% 29,8
TOPLAM	276	% 100

GSBL üreten klinik örneklerden izole edilen suşlardaki *bla*CTX-M subgrup saptanmasında ise şu sonuçlarla karşılaşıldı. CTX-M subgrublarına bakıldığında 155 klinik kökenin CTX-M-1 subgrubu taşıdığı görülür CTX-M-1 %56 ile en sık saptanan subgrup iken CTX-M-8 pozitifliğine hiç rastlanmadı. Detayları Tablo 19'da verilmiştir**.**

Tablo 18. 276 suşun *bla*CTX-M subgrup dağılımı

	CTX-M- 1	CTX-M-2	CTX-M- 8	CTX-M-9
POZİTİF	155(% 56)	30 (% 10)	0(%0)	9(%3,2)
NEGATİF	121(% 44)	246(% 90)	276(%100)	267(%96,8)
TOPLAM	276	276	276	276

Örneklerin izole edildiği birimlere göre pozitif saptanan suşun *bla*CTX-M subgrub dağılımına bakıldığında servislerden gelen örneklerde 83 (%54) ile polikliniklerden gelen örneklerden 71 (%46) ile daha fazla pozitiflik göze çarpmaktadır (Tablo 19).

Tablo 19.Örneklerin izole edildiği kliniklere göre*bla*$_{\text{CTX-M}}$ subgrub dağılımı

CTX-M Subgrubları	**Poliklinik**	**Servis**	**Toplam**
CTX-M-1	71(%46)	84 (%54)	155 (%100)
CTX-M-2	7 (%39)	23 (%61)	30 (%100)
CTX-M-8	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
CTX-M-9	3 (%44,4)	6 (%55,6)	9 (%100)
TOPLAM	81 (%43,2)	113 (%55,8)	194 (%100)

Mikroorganizmalara göre CTX-M subgrubları gözden geçirildiğinde en fazla CTX-M-1 beta-laktamaz içeren tür *E. coli* olarak tespit edildi. Suşların dağılımı Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Klinik kökenlere göre CTX-M-1 subgrubunun dağılımı

		CTXMG1		**Toplam**
		POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF
Mikroorganizma	***E.coli***	118	89	206
	Klebsiella pneumoniae* spp. *ozaenae	1	0	1
	Kelbsiella oxtyca	14	13	27
	Klebsiella pneumoniae	20	13	33
	***Enterobacter* spp.**	2	6	8
	Citrobacter freundii	0	1	1
Toplam		155	122	276

Enzim grubunda, 118 tane *E.coli*, 20 tane *Klebsiella pneumoniae,* 14 tane *Klebsiella oxytoca*, 1 tane *klebsiella pneumoniae* spp. *ozaenae*, 2 tane *Enterobacter spp*.'in enzim taşıdığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmada GSBL içeren klinik örneklerden CTX-M-2 direnç genini taşıyanlar ise 276 köken içinde % 10 iken, CTX-M grubunda ise % 15 olmuştur. CTX-M-2 Subgrubunda en çok 24 köken ile *E.coli*'de pozitiflik saptanmıştır. Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21.Klinik kökenlere göre CTX-M- 2 Subgrubunun dağılımı

		CTXMG2		Toplam
		POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF
Mikroorganizma	*E.coli*	24	182	206
	Klebsiella pneumoniae spp. *ozaenae*	0	1	1
	Kelbsiella oxtyca	4	23	27
	Klebsiella pneumoniae	2	31	33
	Enterobacter spp.	0	8	8
	Citrobacter freundii	0	1	1
Toplam		30	246	276

CTX-M- 8 ve 25/26 Sup grubunda hiç bir suş kökende pozitiflik saptanmamıştır. CTX-M-9 Subgrubunda ise 276 klinik suşun sadece 9 tanesinin direnç geni taşıdığı saptanmıştır. Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22.Klinik kökenlere göre CTX-M- 9 Subgrubunun dağılımı

		CTXMG9		**Toplam**
		POZİTİF	NEGATİF	
Mikroorganizma	***E.coli***	8	198	206
	Klebsiella pneumoniae* spp. *ozaenae	0	0	0
	klebsiella oxytoca	0	27	27
	klebsiella pneumoniae	1	32	33
	***enterobacter* spp.**	0	8	8
	citrobacter freundii	0	1	1
Toplam		9	267	276

CTX-M-9 Subgrubunda ise 8 tane *E.coli* suşunda, 1 tanede *klebsiella pneumoniae* suşunda pozitiflik saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Yaşadığımız zaman diliminde antimikrobiyallerin kullanımının artışı yeni birçok molekülün geliştirilmesine neden olmaktadır. Bunun karşılığı olarak mikroorganizmalar da karşı atakta bulunarak bu antimikrobiyallere direnç geliştirmektedir

1980 'lerde oksiimino-beta–laktam ajanların tedavide yerini almasıyla birlikte 1983'te Almanya'da bir *Klebsiella pneumoniae* kökeninin ürettiği SHV-2 enziminin saptanması ve arkasından pek çok Enterobacteriaceae kökeninde ve gram negatif basilde ortaya çıkan ve ürettikleri beta-laktam antibiyotiklere direnç nedeniyle ismi GSBL olarak tanımlanan enzimler tedavide karşılaşılan zorluklar sebebiyle hala araştırmacıların en çok ilgi gösterdikleri ve çalıştıkları konuların başında gelmektedir (66,67,68,69).

GSBL'lar bir direnç tanımlamasının çok daha ötesinde tüm dünyada ampirik ve nazokomiyal enfeksiyonların tedavisinde en çok tercih edilen beta-laktam antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç nedeniyle ciddi bir halk sağlığı ve çevre sorunu olmasının yanı sıra hasta güvenliğini tehdit eder hale gelmiştir

Beta-laktamazlar ve beta-laktam antibiyotiklerin yıllar içindeki serüveni incelendiğinde antibiyotik baskısı altında olan mikroorganizmaların, Darwin'in - en güçlü olan hayatta kalır- teorisini destekler nitelikte hareket ettikleri görülebilir (70).

Son yıllarda GSBL'lar da ki artış bunlar içinde de özellikle CTX-M tipindeki artış bu durumun pandemi olarak tanımlanması gerektiğini yönünde zorunluluk doğurmuştur (71). GSBL'lerin ilk tanımlandığı dönemlerde TEM, SHV enzimleri yoğun olarak bildiriliyorken günümüzde CTX-M enzimleri, dünyada en yaygın bildirilen GSBL enzimleri olmuştur (2,54,48). GSBL sayısının bugünlerde yaklaşık 450' leri bulduğu, bunlar içinde de 150'ye ulaşan sayısıyla CTX-M tipi enzimlerin en fazla görülen enzim tipi olduğu görülmektedir (http://www.lahey.org/Studies/other.asp 1.11.2013).

CTX-M tipi beta-laktamazların bu dramatik yayılımında, plazmid ve hareketli genetik elemanların rol aldığı düşünülüyorken yakın tarihte Toleman ve arkadaşları yaptığı bir araştırma da bunların kromozomlara bütünleşmiş olmuş plazmidlerle olduğunu düşündüren bir çalışma gerçekleştirdiler (71,72,73). Bununla birlikte bu enzimlerin yayılmasının plazmidler, hareketli genetik elemanlar dışında kromozom kaynaklı olduğunu düşündüren bazı çalışmalar da mevcuttur (74). Ancak bütün bunlara karşın dünya genelindeki CTX-M enziminin dramatik yayılımının sebepleri henüz tam olarak tespit edilebilmiş değildir (52). Bununla birlikte CTX-M enziminin yayılımının plazmidler aracılığıyla tüm dünyada yaygın bir hal almasına neden olmuştur. Ülkeler arası seyahatler, ticari olarak alınan satılan ürünler, göçler yayılımda bu faktörlerin önemli olabileceğini göstermiştir.

2013 yılında Hindistan'da yapılan, vantilatöre bağlı gelişen enfeksiyonlarda ki GSBL sıklığı ve moleküler karakterizasyonu ile ilgili bir çalışmada GSBL sıklığı % 45'e varan oranlarda ve en fazla *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında saptanmış ve bunların taşıdıkları beta-laktamaz enzimi % 50 oranında en fazla CTX-M enzimi olmuştur (75). Bununla birlikte Udomsantisuk ve ark. yaptığı çalışmada TEM ve SHV içeren izolatlar % 90' lara varan oranlarda CTX-M enziminden daha fazla izole edilmişlerdir (76). Hiroi ve ark. , Dolejska ve ark. yaptıkları çalışmalarda, GSBL enzimlerinden en fazla CTX-M enzimleri bunlardan da CTX-M subgrup-1 ait CTX-M-15 ve CTX-M subgrup-9 ait CTX-M-14 hemen hemen tüm insan ve hayvanlara ait suşlarda yoğun şekilde izole edilen enzimler olmuşlardır (77,78).

Ülkemiz de ise Korten ve ark. dokuz merkezde 5208 *Enterobacteriaceae* izolatıyla yaptığı çalışmada GSBL oranını %48,7 olarak bildirmişlerdir (79). Sağlam ve ark. kan kültürlerinden izole edilen *E. coli'*lerde GSBL sıklığını araştıran bir çalışmada GSBL oranı % 39 dolaylarında saptanmıştır (80). Gür ve ark, ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmalarında CTX-M tipi beta laktamazların (%71,4) oranıyla TEM ve SHV' ye göre daha sık bulunduğunu belirlemişlerdir (81). Ülkemizde 2009 yılında İstanbul Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 150 klinik örnekte GSBL oranı % 21,3 bulunmuştur. Yapılan çalışmada GSBL üreten 32 bakterinin % 84,4 *E.coli*, %12,5 *K.pneumoniae*, %3,1 ise *K.oxytoca*'dır. Bunlarında % 90,6 'da CTX-M enzimi, % 68,7 TEM enzimi %34,3 ise SHV saptanmıştır (82). Bu çalışmada da 276 GSBL taşıyan

klinik suş içinde 194 kökende yani % 70 oranında CTX-M pozitifliği saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç literatür bilgileriyle bütünlük oluşturmaktadır.

CTX-M tipi beta-laktamazlar dünya genelinde *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında %76'lara varan oranlarda bildirilmektedir (84,85). Yapılan başka çalışmalarda da yine GSBL ve CTX-M üretimine en sık *Klebsiella* spp. ve *E. coli* suşlarında rastlanmıştır (71,85). Woodford ve ark. yaptığı çalışmada da enzimi en fazla taşıyan ve yayılıma en fazla neden olan klinik suşlar; E.*coli* ve *Klebsiella* spp. olarak tespit edilmişlerdir (74).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Ünver ve ark. genişlemiş spektrumlu beta-Laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının saptanması konulu çalışmalarında GSBL üreticisi 38 bakterinin 29'unu (%76,3) *Escherichia coli*, yedisini (%18,4) *Klebsiella pneumoniae*, ikisini ise (%5,3) *Klebsiella oxytoca* olarak bildirmişlerdir (86). Yine Gür ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada ise CTX-M enzimini en çok taşıyan klinik suşlar *E.coli* ve *K. pneumoniae* olarak tespit edilmişlerdir (81). Gülay ve ark. *K. pneumoniae* kökeninin dâhil olduğu çok merkezli bir çalışmada 23 tane *K. pneumoniae* kökeninde CTX-M prevalansını %82,6 arasında bulmuşlar, ülkemizde *Enterobacteriaceae* ailesine ait mikroorganizmalarda özellikle de *E.coli* ve *K.pneumoniae*türlerinde CTX-M enzimlerinin yaygın olduğunu bildirmişlerdir (87). Bu çalışmada da klinik izolat olarak E. *coli* ve *Klebsiella* spp. en fazla tespit edilenler olup sırasıyla oranları % 75 *E.coli* , % 22.5 ise *Klebsiella* spp.'dır. Bunların taşıdıkları CTX-M enzimlerinin oranları ise sırasıyla % 72,8 *E.coli* , %68,9 *Klebsiella* spp.'dır dır. Bu verilerde dünyadaki ve ülkemizdeki yapılan çalışmalar ve literatür bilgileriyle uyumluluk içindedir. Ancak şunu da vurgulamak gerekir ki genel olarak en çok rastlanan Enterobacteriaceae ailesine ait klinik suşlar *E.coli* ve *Klebsiella* spp.'dır.

CTX-M tipi beta-laktamazlar diğer beta-laktamaz tiplerinden farklı olarak ilk tanımlandığında sadece toplum kökenli suşlarda olduğu düşünülürken sonraki çalışmalar nazokomiyal kökenlerde de oldukça fazla olduğunu ortaya koymuştur (71,88). Nazokomiyal kökenlerde bulunmasının nedeni kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak gelişen, plazmidler vasıtasıyla bakteriler arası aktarım, özellikle *K. pneumoniae* başta olmak üzere diğer enterik bakterilerde de bu yayılıma bağlı olarak yüksek oranlarda CTX-M tipi beta-laktamazların saptanması şeklindedir (89). Yine ülkemizde

yapılan çok merkezli bir çalışmada da hastane servislerinden elde edilen hastane suşlarında CTX-M tipi beta-laktamazlar oldukça yüksek oranlarda saptamışlardır (81). Yine yapılan bir çalışma da nazokomiyal ve toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan suşların taşıdığı enzimlerin toplum kökenlilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (90). Yapılan bu çalışmada ise klinik izolatlarda tespit edilen CTX-M tipi GSBL'ların poliklinik ve servis oranları yaklaşık olarak % 46 ile % 54 arasında idi. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur. İlk tanımlandığında toplum kökenli olarak kabul edilen CTX-M tipi GSBL'laların daha sonra bakteriler arası aktarımla nazokomiyal olarak da geliştiği fikrini destekler niteliktedir.

Tayvan'dan Kung CH ve ark. yaptığı çalışmada GSBL üreten klinik izolatlar yüksek miktarda üriner enfeksiyon örneklerinden izole edilmişlerdir (91).Ülkemizde Dizbay ve ark, Eroğlu ve ark'nın yaptıkları çalışmalarda da GSBL içeren suşlar büyük oranda idrar örneklerinden izole edilmişlerdir (92,93). Gür ve ark. yaptığı çok merkezli, GSBL içeren bütün klinik örneklerin dâhil edildiği bir çalışmada da örneklerin büyük çoğunluğunu % 45 oranıyla idrar kültürleri oluşturmaktadır (81). Bu çalışmada ise GSBL enzimini içeren örneklerin % 79,7'sini poliklinik hastalarından izole edilenler, servisten izole edilenler ya da yoğun bakımdan izole edilenler olsun, idrar örnekleri oluşturmaktadır. Aynı zamanda CTX-M pozitifliğinin en fazla saptandığı klinik suşlar da idrar örnekleri olmuştur. Sonuçların bu şekilde çıkması ayaktan hasta olsun ya da nazokomiyal olsun en sık enfeksiyon kaynağının üriner sistem olduğunu bir kez daha doğrulamıştır.

GSBL tipleri içinde antibiyotik hidrolizi açısından farklılıklar göze çarpmaktadır. TEM, SHV tipleri seftazidimi hidroliz ederken CTX-M tipleri ise daha ziyade sefotaksimi hidroliz etmektedir (71). Bu çalışmada da klinik izolatların tümünde sefotaksim direnci saptanırken, seftazidim direnci ise % 95'ler civarında saptanmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmaların bir kısmında ise CTX-M üreten bazı kökenlerde yüksek düzey seftazidim direnci saptanmıştır(94).Bu açıdan bakıldığında antibiyotik direncini ve CTX-M sıklığını saptamada sadece seftazidimi göz önüne almak yanıltıcı olacaktır. Ayrıca şunu da değerlendirmede atlamamak gerekir ki klinik izolatlar sadece bir direnç genine sahip olmayıp birden fazla geni de aktarıyor olabilirler. Bu durumda sadece antibiyotik direncini fenotipik olarak yorumlamayıp mutlaka genotipik direnci saptamak zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Özellikle aralarında CTX-M ile benzerlik gösteren Amp C tipi direnci taşıyan kökenler fenotipik değerlendirmede üçüncü kuşak

sefalosporinler dışında sefamisinleri de parçalamaktadır (95). Buna karşın bu çalışmada sefoksitin direnci % 7'ler civarında saptanmıştır. Bu da plazmidler yoluyla aktarılan enzimlerin çoğunlukla CTX-M tipi beta-laktamazlar olduğunu gösterir. CTX-M tipi beta-laktamazların bu kadar çoğalmasında ve yayılmasında klinikte kullanılan sefotaksimin ve seftriaksonun önemli payı olduğu, yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (96). Bu çalışmada sefotaksim direnci izolatların bütününde varken seftriakson direnci ise % 98'ler civarında saptanmıştır. Sonuçların bu şekilde olması bize CTX-M içeren klinik kökenlerin özellikle subsrat olarak bu molekülleri tercih ettiğini gösterir.

CTX-M tipi GSBL'lar beta-laktamaz inhibitör molekülleri içinde özellikle tazobaktamla küçük miktarlarda bile inhibe olurken sulbaktam ve klavulonik asite karşı daha dirençli bir durum sergilemektedir (97). Bu çalışmada da piperasilin/tazobaktam direnci % 28 oranındayken amoksisilin/klavulonik asit direnci % 37 civarındadır. Oranların bu kadar yüksek olmasında orta duyarlı suşlarında duyarlı olarak kabul edilmesinin önemi vardır. Yapılan bu çalışmada beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık özellikle piperasilin/tazobaktam (TZP)'da amoksisilin/klavulonik asit (AMC)'den yüksek saptanmıştır. Buna karşın invitro koşullarda duyarlı gözükse bile tedavide direnç geliştirebileceği gözden kaçırılmamalıdır.

Siprofloksasin direnci bu çalışmada hem CTX-M üreten hem de CTX-M üretmeyen GSBL taşıyan *E.coli* ve *Klebsiella* spp. klinik suşlarında ortalama olarak % 50 ve % 37 oranında saptanmıştır. Pitout ve ark. yaptığı bir çalışmada ise çeşitli klinik örneklerden elde edilen *E.coli* kökenlerinde siprofloksasin direncini % 82 ile %88 oranlarında tespit etmişlerdir (99). GSBL taşıyan kökenlerde GSBL taşımayan kökenlere göre kinolon direncinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (101).

Bu yapılan çalışmada trimetoprim/sulfametaksazol direnci hem *E.coli* hem de *Klebsiella* spp. izolatların da % 70 'lerin üzerinde saptanmıştır. Nazik ve ark. çalışmasında *K.pneumoniae* için bu oran % 79 olarak tespit edilmiştir (101). Trimetoprim/sulfametaksazol direnci GSBL üreten *Enterobactericae* ailesinde GSBL üretmeyenlere göre daha sık gözlenmektedir

CTX-M tipinin de dâhil olduğu GSBL kodlayan enzimlerin aktarımı çoğunlukla plazmidler yoluyla olmaktadır. Plazmidler üzerinde beta-laktam, aminoglizokid, kinolon, makrolidler gibi pek çok antibiyotiğin direnç geni taşınmaktadır. Bakteriler

arası aktarıma bağlı olarak klinik izolatların bir kısmında ko-resistans saptanmıştır. En çok ko-resistans saptanan fenotipler SXT/CIP olmuştur. Yaklaşık % 35'ler civarındadır.

Yakın zamana kadar karbapenem direnci nadir görülmekle birlikte günümüzde *Enterobactericae* üyelerinde % 2 dolayında direnç geliştiği bildirilmiştir (102). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise *Klebsiella* spp. kökenlerin de ki karbapenem direnci % 0-11 arasında değişmektedir (103). Bu çalışmada ise poliklinikten kabul edilen örneklerde ve nazokomiyal örneklerde karbapenemlere dirençli köken saptanmamıştır. Bu durumda hastanemizde karbapenem molekülünün kontrollü kullanımıyla açıklanabilir.

Günümüzde birçok antimikrobiyal molekülün yüksek direnç oranlarından dolayı kullanılamadığı ve tedavi seçeneklerinin kısıtlandığı bir ortamda yeni moleküllere ihtiyaç hissedilmekte ve araştırmalara devam edilmektedir. Bir fosforik asit türevi olan fosfomisin ilk olarak 1969 yılında İspanya'da keşfedilmiş ve Avrupa ülkelerinin birçoğunda farklı enfeksiyonların tedavisinde uzun müddet kullanılmıştır. Ülkemizde ise son zamanlarda kullanıma giren bu molekül özellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde düşük direnç profilinden dolayı önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Bunun yanında çoklu direnç gösteren komplike bakteri enfeksiyonlarında da kullanılabilmesi dikkatleri bu molekülün üzerine çekmiştir (104).Ülkemiz de GSBL üreten *K. pneumoniae* kökenleri ile yapılan çalışmalar da Fosfomisintrimetamol direncinin özellikle idrar yolu enfeksiyonların da sıklıkla kullanılan siprofloksasin (CIP), nitrofruntoin (F), Trimetoprim/sulfametaksazol (SXT) ile karşılaştırıldığın da oldukça düşük oranlar da seyrettiği bildirilmektedir Bu çalışmada da CTX-M beta-laktamaz üreten *E.coli* ve *Klebsiella spp.* kökenlerinde fosfomisintrimetamol direnci % 3 civarında saptanmıştır. Klinik kullanıma bakıldığında fosfomisintrimetamol (FOT) molekülü en çok üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilmektedir.

CTX-M üreten-beta-laktamazların geneline bakıldığında; Asya, Güney Amerika Avrupa ülkelerinin birçoğun da endemik olarak bulunurken, Kuzey Amerika ve Amerika Birleşik Devletlerinden sporadik vakalar bildirilmiştir. Benzer enzimler birbirine uzak bölgelerden bildirilse de sonuçta her bölgede baskın olarak görülen enzim tipleri mevcuttur. Tüm dünyada yaygın olarak bildirilen enzim türü CTX-M subgrub 1'in bir türü olan CTX-M-15'dır. Genel olarak ülkemizin de içinde yer aldığı Akdeniz

bölgesinde CTX-M-3 VE CTX-M-15 yaygın olarak bildirilmektedir. Güney Amerika ülkeleri, Japonya, İsrail'den CTX-M-2 bildirilmiştir (89).

Kore'de yapılan toplum ve hastane kökenli GSBL üreten *E.coli*'lerin moleküler epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada yüksek oranda CTX-M-15 ve CTX-M-14 türünün yer aldığı CTX-M-1 ve CTX-M-9 subgruplarını tespit etmişlerdir (105). Dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77,78).

Ülkemizde ise Nazik ve ark. yaptığı bir çalışmada, GSBL üreten *K.pneumoniae* kökenlerinde ki CTX-M tipi beta-laktamaz pozitifliği % 85 oranında tespit edilmiştir (106). Yumuk ve ark. yaptığı toplum kökenli GSBL üreten E.coli suşlarında CTX-M araştırılmasında pandemilere de neden olan CTX-M-15 en sık izole edilen enzim olmuştur (107).

Çelik ve ark. yaptığı üç merkezli bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen GSBL taşıyan E.*coli* suşlarında CTX-M enzimi araştırılmış ve en çok saptanan CTX-M-15 ve CTX-M-3 türlerininde içinde olduğu CTX-M-1 subgrubunu tespit etmişlerdir (108). Çopur ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir Türkiye çalışmasında en çok GSBL üreten mikroorganizma *E.coli* olarak saptanırken en fazla dirence neden olan enzim tipi CTX-M ve subgrup olarak CTX-M -1 tespit edilmiştir (109). CTX-M ile ilgili bir gözden geçirmede aynı veriler üzerinde durulmuştur (110).

Bu çalışmada ise 276 klinik izolatın 194 tanesinde yani %70'ler de CTX-M enzimi tespit edilirken, en çok saptanan CTX-M subgrubu CTX-M- 15' in içinde yer aldığı CTX-M-1 grubudur. CTX-M pozitif saptanan 194 izolatın 155 tanesinde % 80'de oranında CTX-M-1 subgrubu saptanmıştır.

CTX-M enziminin yayılımının plazmidler aracılığıyla bakteriden bakteriye aktarılması, plazmidler dışında kromozom ve diğer hareketli genetik elemanlarla da aktarımın olması yayılıma uluslararası bir boyut kazandırmıştır. Bu yayılım da dünyanın her köşesine rahatlıkla ulaşabilme, seyahatler ve ticaretin yaygınlaşması, her türlü ürünün teknolojinin gelişimine bağlı olarak sınır tanımaksızın her bölgeye ulaşabilmesi önemlidir. Hastalara yanlış antibiyotik kullanımının yanında bilinçsiz antibiyotik kullanımı özellikle de antibiyotik kullanımının insan dışında hayvan ve bitkilerde de artması, antibiyotikli atıkların çevreye direkt olarak verilmesi, çevre kirliliği yayılımda

ki önemli faktörler olarak sayılabilir. CTX-M ve yeni GSBL'ların saptanmasında ve yayılmasının takibinde tüm dünyada yapılacak epidemiyolojik çalışmalara yoğun ilgi gösterilmelidir.

Bakterilerde dirence neden olan genetik mekanizmaların aydınlatılması ve takibinin dirence karşı alınacak önlemlere faydalı bilgiler ve zemin hazırlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada bölgemizde GSBL üreten Gram negatif enterobakterilerin antimikrobiyal hassasiyetleri ve CTX-M enzim tipini epidemiyolojik olarak belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya toplam 276 suş dâhil edildi. Bu çalışmanın verileri gözden geçirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır.

Bölgemizde GSBL üreten suşlar yaklaşık 16 aylık bir süre içinde toplanmışlardır. Yıllık tüm örnekler ve üreme olanlar göz önüne alındığında hastanemizde ki GSBL oranı % 23 civarındadır. (16 aylık üreme olan toplam kültür sayısı 1200 civarındadır.) Bu oran ülkemiz GSBL oranlarıyla paralellik göstermektedir.

Bu çalışmada antimikrobiyal hassasiyet sonuçları incelendiğinde bölgemizde 3. kuşak sefalosporin direnci % 90' lar üzerindedir. Özellikle sefotaksim ve seftriakson direnci % 100 yakındır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine karşı direnç ise piperasilin/tazobaktamda % 40 ile düşük düzeydedir. CTX-M enziminin bu moleküle inhibe olması şeklinde açıklanabilir.

Karbapenem dirençli suşa hiç rastlanmamıştır. Bölgede bu moleküllerin tedavide doğru planlamasının yapıldığı söylenebilir. Kinolon ve trimetoprim/sulfametaksazol direnci % 50 'nin üzerinde saptanmıştır. Ülkemiz verileri ile uyumluluk göstermektedir. Aminoglikozid direnci gözden geçirildiğinde gentamisin direnci % 40 civarında iken amikasın direnci % 7 oranındadır. Tüm bu veriler ülkemiz verileri ile paralellik göstermektedir.

Bölgede GSBL üreten suşlardaki CTX-M enzim direnci %70 ile yüksek olarak sayılabilecek bir oranda saptanmıştır. En fazla saptanan CTX-M grubu ise yaklaşık % 80 ile CTX-M-1 subgrubu olmuştur. CTX-M-8 subgrubuna hiç rastlanmamıştır. Bu sonuçlar ülkemizde ve ülkemizin dâhil olduğu Akdeniz bölgesindeki literatür sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Bölgemiz dışında sonuçlara genel olarak baktığımızda ise son yıllarda GSBL' a olan ilgi daha çok karbapenamaz direnç genlerine karşı olmakla birlikte CTX-M grubu hala araştırmacılar için popülerliğini korumaktadır. Çünkü CTX-M enzimlerinin

gelişmesi ve yayılması hatta bir pandemi olarak karşımıza çıkması olayın ilginçliğinin devam etmesine olanak sağlamaktadır. CTX-M grubunun yayılım şekli, dünyanın her yerinde görülmesi bu konuda daha çok çalışma yapılması ihtiyacını ve sağlam veri tabanları oluşturmayı zorunlu hale getirmiştir.

GSBL epidemisinin toplumdaki prevalansını ve tiplerini saptamak bu karmaşık ve çok önemli enzim ailesini tanımamıza yardımcı olacaktır. Bunu oluşturmanın ülkemiz ve dünya için önemi, tedavide kullanacağımız antimikrobiyal kemoterapötiklerin semtomatik ve spesifik olarak en doğru şekilde tercih edilmesini sağlayacaktır. Ayrıca tedavi başarısının artırılması, toplum ve nazokomiyal enfeksiyonlara bağlı gelişen mortalitenin en aza indirilmesi ve direncin önlenmesiyle ilgili çok disiplinli çalışmalar yapılarak bilgiler sürekli güncellenmelidir.

Antimikrobiyallerin kullanımıyla ilgili eğitimler tıp fakültelerinde ve ondan sonraki süreçte ciddi şekilde yapılmalı, devamlılık sağlanmalı ve denetlenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Paterson DL, Ko WC, Gottberg AV, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum ß-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol 2001; 39: 2206-12.

2. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum ß-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18

3. Spreading and mechanisms of antibiotic resistance of microorganisms, producing beta lactamases. Molecular mechanisms of resistance to beta-lactams of Klebsiella spp. strains, isolated in cases of nosocomial infections. Biomed Khim. 2008 Jan-Feb;54(1):104-13.

4. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important rezistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14:933-51.

5. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria. Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001; 32:1085-9.

6. Steward CD, Rasheed JK, Hubert SK, et al. Characterization of cli-nical isolates of Klebsiella pneumoniae from 19 laboratories using the National Committee for Clinical Laboratory Standards exten-ded-spectrum -lactamase detection methods. / Clin Microbiol 2001; 39(8):2864-72.

7. Sanders CC, Sanders WE Jr. Beta-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. Clin Infect Dis 1992; 15: 824-39.

8. Procop GW, Tuohy MJ, Wilson DA, Williams D, Hadziyannis E, Hall GS, Cross-class resistance to on beta-laktam antimicrobials in extended spektrum beta-lactamase producing Klebsiella pneumoniae. Am J Clin Pathol 2003;120(2):265-7.

9. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M(eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2002: 182-93.

10. Sarı H. Karbapenemlere dirençli gram-negatif basil izolatlarinda imipenem-EDTA / meropenem-EDTA disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul 2005

11. Kfoury JNS, Araj GF. Recent development in B-lactamases and extended spektrum Blactamases.British Journal Medicine 2003;327:1209-13

12. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005:253-70.

13. Fleming A (1929): On the antibacterial action of cultures of a penicillum, with special reference to their use in the isolation of H.influenza. J Exp Pathol: 10:226

14. Nathwani D,Wood M J (1993):Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs: 45: 866-894

15. Kayaalp, S. O. :Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji. VIII. Baskı. Hacettepe-Taş, Ankara, pp.201-239,1998.

16. Abraham E P, Newton G G F (1961) :The structure of cephalosporin C.Biochem J, 79:377-393

17. Çolak D (1999): Genel Bakteriyoloji: Antimikrobiyal ilaçlar ve etki mekanizmaları.''İçinde''Ustaçelebi Ş Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Güneş Kitabevi,81-89.

18. Ulusoy S (2002): Antibiyotikler. ''İçinde'' Ekim N., Uçan E S Solunum Sistemi İnfeksiyonları.Ankara: Toraks Kitapları,125.

19. Jantausch B A (2003): Peripheral brain: Cephalosporins. Pediatr Rev 24: 128-136.

20. Ramphal R, Hoban D J, Pfaller M A, Jones R N (2000): Comparasion of the activity of two broad-spectrum cephalosporins tested aganist 2,299 strains of Pseudomonas aeruginosa isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1998. Diagn Microbiol Infect Dis, 36: 125-12.

21. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? Curr Opin Microbiol 2000; 3: 489-95.

22. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. Expert Opin Investing Drugs 2002; 11 (4): 529-44.

23. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. Curr Med Chem. 2009;16(5):564-75. Epub 2009/02/10.

24. Chambers H F (2005): Penicillins. In: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infections Diseases Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churshill Livingstone Inc, 281-9.

25. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Scand J Infect Dis 1991; (Suppl 78): 7-16

26. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. Cell Mol Life Sci 2004; 61: 2200-23

27. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important rezistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14:933-51

28. Shah, A. A., Hasan, F., Ahmed, S., and Hameed: A. (2004. Characteristics epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram negative bacillproducing extended-spectrum β-lactamases, Research Microbiology, 155:409-42.

29. Babic, M., Hujer A.M., Bonomo R.A. (2006). What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resistance Updates, 9, 142-156.

30. Franklin, T.J. ve Snow, G.A. (2005). Biochemical mechanism of resistance to antimicrobial drugs. Içinde Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action (5th ed.). ABD, New York: Springer US.

31. Jacoby GA, Walsh KE, Walker VJ. Identification of extended-spectrum, AmpC, and carbapenem- hydrolyzing beta-lactamases in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae by disk tests. Journal of Clinical Microbiology 2006: 6: 1971-19762.

32. Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum ß-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect 2003; 47: 273-95

33. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for ß-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents chemother 1995; 39: 1211-33.

34. Livermore DM, Williams JD. ß-lactams: Mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In: Lorian V (ed). Antibiotics in Laboratory Medicine, Fourth ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1996; 502-78.

35. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended- spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 17-29.

36. Livermore DM. ß-lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-84.

37. Günseren F, Mamıkoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberoğlu K, Yuluğ N, Doğanay M, Sümerkan B, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S, Köksal Leblebicioğlu H, Günaydın M. A surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 373-8.

38. Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 183-9.

39. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extendedspectrum ß-lactamases in Pseudomonas aeruginosa: Novel developments and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2385-92.

40. Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant ß-lactamases. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 1-3.

41. Heritage J, M'Zali FH, Gascoyne-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum ß-lactamases in Gram negative bacteria. Antimicrob Chemother 1999; 44 (3): 309-18.

42. Paterson DL, Hujer KM, Hujer MA, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, Bonomo RA, and the International Klebsiella study group. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3554-60.

43. Ayhan Y, Gülay Z, Biçmen M, Gülfidan G, Meşe T, İnan S. Outbreak due to Salmonella enterica serovar Typhimurium producing SHV-12 and CTX-M-3 extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) at a children's hospital. Abstract no. 356. Microbiologica Balkanica 2003, İstanbul1999; 44: 309-18.

44. Nordmann P, Guibert M. Extended-spectrum ß-lactamases in Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 128-31.

45. Hall LMC, Livermore DM, Gür D, Akova M, Akal›n HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) b-lactamase from Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1637-44.

46. Danel F, Hall LMC, Gür D, Livermore DM. OXA-14, Another extendedspectrumvariant of OXA-10(PSE-)ß-lactamase from Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1881-4.

47. Danel F, Hall LMC, Duke B, Gür D, Livermore DM. OXA-17, a furtherextended-spectrum variant of OXA-10 ß-lactamase, isolated from Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1362-6.

48. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum ß-lactamases: the CTXMenzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14

49. Gonullu N, Aktas Z, Kayacan Cb, et al. Dissemination of CTX-M-15 beta-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of Escherichia coli in a university hospital in Istanbul, Turkey. J Clin Microbiol. 2008; 46:1110-2

50. Danel F, Hall LM, Gur D, et al. Liver Transferable production of PER-1 b-lactamase in Pseudomonas aeruginosa. J. Antimicrob Chemoter. 1995;35:281-294.

51. Denton, M. (2007). Enterobacteriaceae. International Journal of Antimicrobial Agents, 29 (3), 9-22.

52. Rossolini, G.M., D'Andrea, M.M. ve Mugnaioli, C. (2008). The spread of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases. Clinical Microbiology and Infection, 14(1), 33-41

53. Hawkey, P.M. ve Munday, C.J. (2004). Multiple resistances in gram-negativebacteria. Reviews in Medical Microbiology, 15, 51-61.

54. Livermore, D.M., Canton, R., Gniadkowski, M., Nordmann, P., Rossolini, G. M.,Arlet, G. ve ark. (2007). CTX-M: Changing face of ESBLs in Europe. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 59, 165-174.

55. Galas, M., Decousser, J.W., Breton, N., Godard, T., Allouch, P.Y., Pina, P. ve ark.(2008). Nationwide study of the prevalance, characteristics and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52(2), 786-189

56. Novais, A., Cantón, R., Moreira, R., Peixie, L., Baquero F., Coque, T.M. (2007). Emergence and dissemination of Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M-1-like enzymes in Spain are associated with IncFII (CTX-M-15) and broad-host35 range (CTX-M-1, -3, and -32) plasmids. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 51(2), 796-799.

57. Baraniak, A., Fiett, J., Sulikowska, A., Hryniewicz, W., Gniadkowski M. (2002).Countrywide spread of CTX-M-3 extended-spectrum beta-lactamase producing microorganisms of the family Enterobacteriaceae in Poland.Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 46(1), 151-159.

58. Eisner, A., Fagan, E.J., Feierl, G., Kessler, H.H., Marth, E., Livermore D.M. ve ark.(2006). Emergence of Enterobacteriaceae isolates producing CTX-M extendedspectrum beta-lactamase in Austria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy,50(2), 785-787.

59. Ishii Y, Ohno, A., Taguchi, H., et al.(1995). Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A ß-lactamase isolated from Escherichia coli, Antimicrob. Agents Chemother, 39:2269–227

60. Xiong Z., Zhu, D., Wang, F., et al.(2002). Investigation of extendedspectrumbeta-lactamase in Klebsiellae pneumoniae and Escherichia coli from China. Diagn, Microbiol. Infect. Dis, 44:195–200

61. Ho, P.L., Poon, W.N., Loke, S.L., Leung, M.S.T., Chow, K.H., Wong R.C.W. (2007).Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary Escherichia coli from women. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 60,140-144

62. Mamalouk, K., Boubaker, I.B.B., Gautier, V., Vimont, S., Picard B., Redjeb, S.B.(2006). Emergence and outbreaks of CTX-M b e ta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains in a Tunisian Hospital. Journalof Clinical Microbiology, 44(11), 4049-4056

63. Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri. In: Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ.(eds). Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 13-26.

64. Koneman E W, Winn W C, Allen S D, Janda W M, Procop G W, Schreckenberger P C, Woods G L (2009) : Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams/Wilkins, 960-961.

65. Clinical And Laboratory Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (2010).CLSI document M 100-S20, Wayne, Pensylvania, USA

66. Knothe E, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transfereble resistance tocefotaxime, cefoxitin, cefomandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. Infection 1983; 11: 315-7

67. Sirot D, Sirot J, Labia R, et al. Transfereble resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae: identification of CTX-1,a novel beta lactamase. J Antimicrob Chemother 1987; 20:323-34.

68. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, et al. Transfereble enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant Klebsiella pneumoniae. Lancet 1987; 2: 302-6

69. Jacoby GA, Medeiros AA, O'Brien TF, Pinto ME, Jiang J. Broad-spectrum teansmisible beta-lactamases. N Engl J Med 1989; 33: 1451-6.

70. Davies J and Davies D, Orıgıns and evolution of antibiotic resistance Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010; 74, 417-433

71. Cantón, R. ve Coque, T.M. (2006). The CTX-M beta-lactamase pandemic. Current Opinion in Microbiology, 9, 466-475.

72. Toleman,M.A.,andWalsh,T.R.(2011).Combinatorialeventsofinsertion sequencesandICEinGram-negative bacteria. FEMS MicrobiolRev. 35, 912–935.

73. Carattoli, A.(2011).PlasmidsinGram negatives: molecular typing of resistance plasmids. Int. J.Med. Micro- biol. 301, 654–658.

74. Woodford, N.Turton, J.F ,and Livermore,D.M.(2011).Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-riskclones inthe dissemination ofantibioticresistance. FEMS Microbiol. Rev. 35, 736–755.

75. Krishnamurthy V, Vijaykumar G.S., Sudeepa Kumar M., Prashanth H.V., Prakash R., and Nagaraj E.R. Phenotypic and Genotypic Methods for Detection of Extended Spectrum β Lactamase Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolated from Ventilator Associated PneumoniaJ Clin Diagn Res. 2013 September; 7(9): 1975–1978.

76. Udomsantisuk N, Nunthapisud P, Tirawatanapong T, Dansuputra M Molecular characterization of extended spectrum beta-lactamase among clinical isolates Escherichia coli and Klebsiella pneumoniaeJ Med Assoc Thai. 2011 Dec;94(12):1504-12

77. Dolejska,M,Frolkova,P,Florek,M.,Jamborova,I.,Purgertova,M.,Kutilova,I.,Cizek,A .,Guenther,S., and Literak,I.(2011).CTX-M-15- producing Escherichiacoli clone

B2- O25b-ST131 and Klebsiella spp.iso- latesinmunicipalwastewatertreat- ment planteffluents. J. Antimicrob. Chemother. 66, 2784–2790.

78. Hiroi,M.,Yamazaki,F.,Harada,T.,Takahashi,N.,Iida,N.,Noda,Y.,Yagi,M.,Nishio,T., Kanda,T.,Kawamori,F.,Sugiyama,K.,Masuda,T.,HaraKudo,Y.,andOhashi,N.(2012) Prevalenceofextended-spectrum β- lactamase-producing Escherichiacoli and Klebsiellapneumoniae in food- producinganimals. J. Vet. Med. Sci. 74, 189–195.

79. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, ve ark. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Sep 19.

80. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H, Atalay M. A.Erçal B D, Şarlı S, Perçin D,Kan kültürlerinden izole edilen escherıchıa colı suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri ANKEM Derg 2011;25(4):250-255

81. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, Aktaş Z, Bal Kayacan Ç, Çakıcı Ö, Eraç B, Gültekin M, Öğünç D, Söyletir G, Ünal N, Uysal S Resistance to Newer Beta-Lactams and Related ESBL Types in Gram-Negative Nosocomial Isolates in Turkish Hospitals: Results of the Multicentre Hitit Study (2008) Mikrobiyoloji Bülteni Cilt: 42 Sayı: 4

82. Küçükbasmacı Ö.Dışkıda Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz üreten Enterobactericaeüyelerinin prevalansının araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2009 (,39) 3-4: 85-88

83. Lartigue MF, Zinsius C, Wenger A, Bille J, Poirel L, Nordmann P. Extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M type now inSwitzeland. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(8):2855-60

84. Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. An tibioticco resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and invitro activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(8):2695-9

85. Falagas ME, Karageorgopoulos DE.Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms.J Hosp Infect. (2009) Dec;73(4):345-54.

86. Ünver D, Küçükbasmacı Ö, Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu Beta-Laktamaz üreten enterobacteriaceae üyelerinin prevalansının saptanması. Türk Mikrobiyol Cem Derg; 2008; 38 (3-4) : 126-131.

87. Gülay Z, Terek G, Eraç B ve ark. High prevalence of CTX-M type extended spectrum beta-lactamases in members of Enterobacteriaceae in Turkey [özet p-752]. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Kongre Kitabı, 2004: 187

88. Coque,T.M., Baquero,F.,andCantón, R. (2008a).Increasingprevalenceof ESBL-producingEnterobacteriaceae in Europe. EuroSurveill. 13, 19044.

89. Meglic, K.M., Koren, S., Palepou M.F.I., Karisik, E., Livermore, D.M., Pike, R. veark. (2009). Nationwide survey of CTX-M-Type extended-spectrum betalactamasesamong Klebsiella pneumoniae isolates in Slovenian hospitals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53(1), 287-291.

90. Han JH, Bilker WB, Nachamkin I, Zaoutis TE, Coffin SE, Linkin DR, Hu B, Tolomeo P, Fishman NO, Lautenbach E.The effect of a hospital-wide urine culture screening intervention on the incidence of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species.Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Nov;34(11):1160-6

91. Kung CH, Ku WW, Lee CH,Fung CP, Kuo SH,Chen TL, Lee YT. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study.J Microbiol Immunol Infect. 2013 Sep 21. pii: S1684-1182(13)00151-5.

92. Dizbay M, Karakus R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram- negatif bakterilerde genislemis spektrumlu beta laktamaz varlığının saptanması. Hast İnfek Derg 2004;8:40-4.

93. Eroğlu Ö, Beğendik Cömert F, Külah C, ve ark. Genislemis spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Klebsiella pneumoniae ve Klebsiella oxytoca kökenlerinde enzim tiplerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile belirlenmesi. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2007;37:76-84.

94. Cheng, J., Gao, W., Yin, J., Sun, Z., Ye, Y., Gao, Y.F. ve ark.. Phenotypic andmolecular characterization of two novel CTX-M enzymes carried by Klebsiellapneumoniae. Molecular Biology Reports,(2009) 36(3), 423-622.

95. Shahid, M. Ensor,V M., Hawkey, P.M. Emergence and dissemination of Enterobacteriaceae with plasmid-mediated CMY-6 a n d C T X -M-15

betalactamasesin community in North India. World journal of Microbiology andBiotechnology, (2009). 25, 1439-1446

96. Wei-Hua Zhao, Zhi-Qing Hu. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β-lactamases in Gram-negative bacteria Critical Reviews in Microbiology Feb (2013), Vol.39,No.1:79–101

97. Navarro, F. ve Miró, E.. Update on CTX-M-type beta-lactamases.Reviews in MedicalMicrobiology, (2002)13(2),63-73.

98. Pitout, J.D.D., Le, P., Church D.L., Gregson, D.B., Laupland, K.B..Antimicrobial susceptibility of well-characterised multiresistant CTX-Mproducing Escherichia coli: failure of automated systems to detect resistance to piperacillin/tazobactam, (2008)International Journal of Antimicrobial Agents, 32, 333-338

99. Bradford, P . A. ve Dean, C.R. Resistance of Gram-Negative toAntimicrobials. Içinde I.W. Fong ve K. Drlica (Ed.), Antimicrobial Resistance and Implications for the Twenty-First Century.(2008) ABD, New York: Springer US

100. Sharma M, Pathak S, Srivastava P. Prevalence and antibiogram of Extended Spectrum β-Lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella spp. J Clin Diagn Res. 2013 Oct;7(10):2173-2177

101. Nazik H, Ongen B, Kuvat N. Investigation of plasmid mediated quinolone resistan ceamong isolates obtained in a Turkish intensive care unit. Jpn J Infect Dis 2008;61(4):310-2

102. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev2007;20(3):440-58.

103. Delialioğlu N, Öcal ND, Emek taş G. [Rates of extended-spectrum beta-lactama se in Escherichia coli and Klebsiella species isolated from various clinical speci mens]. Ankem Derg2005;19(2):84-7.

104. Schi to GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents 2003;22(Suppl 2):79-83

105. Park SH, Byun JH, Choi SM, Lee DG, Kim SH, Kwon JC, Park C, Choi JH, Yoo JH. Molecular epidemiology of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in the community and hospital in Korea: emergence of ST131 producing CTX-M-15.BMC Infect Dis. 2012 Jun 29;12:149

106. Nazik H, Öngel B, Sarıkaya A, Kuvat N, İlktaç M,Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Klebsiella pneumoniae Suşlarında CTX-M Tipi Beta-Laktamaz Sıklığı ve Antibiyotik Ko-rezistansı Turkiye Klinikleri 300 J Med Sci 2011;31(2)

107. Yumuk Z, Afacan G, Nicolas-Chanoine MH, Sotto A, Lavigne JPTurkey: a further country concerned by community-acquired Escherichia coli clone O25-ST131 producing CTX-M-15.J Antimicrob Chemother. 2008 Aug;62(2):284-8

108. Celik A D, Yulugkurala Z, Kuloglu F, Cafer Eroglu C, Torol S, Vahaboğlu H, Akata F CTX-M Type Extended Spectrum b-Lactamases in Escherichia coli Isolates From Community Acquired Upper Urinary TractInfections at a University in the European Part of Turkey J Microbiol Immunol Infect 2010;43(2):163–167

109. Copur Cicek A, Saral A, Ozad Duzgun A, Yasar E, Cizmeci Z, Ozlem Balci P, Sari F, Firat M, Altintop YA, Ak S, Caliskan A, Yildiz N, Sancaktar M, Esra Budak E, Erturk A, Birol Ozgumus O, Sandalli C. Nationwide study of Escherichia coli producing extended-spectrum β-lactamases TEM, SHV and CTX-M in Turkey.J Antibiot (Tokyo). 2013 Nov;66 (11):647-50.

110. Rafael Cantón, José María González-Alba, and Juan Carlos Galán. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion front microbiol 2012; 3:110

8. ÖZGEÇMİŞ

GENEL

Unvanı, Adı SOYADI	Arş. Gör.Dr. İlkay BAHÇECİ	
Yazışma Adresi	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Mikrobiyoloji ABD	
Telefonu: 04642123009	**Faks:** 04642123015	**E-Mail:** bahceciie@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Öğrenim Dönemi	Üniversite	Öğrenim Alanı
1990-1996	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıp
2010 -	Rize Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Mikrobiyoloji ABD	Tıbbi Mikrobiyoloji

9. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
KARAR FORMU
(Approval Form of The University of Rize Ethics Committee for Clinical Research)

ÇALIŞMANIN ADI (Project Title)	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İzole Edilen Enterik Bakterilerdeki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Enzimlerinin Moleküler Karakterizasyonları			
SORUMLU ARAŞTIRMACI (Principal Investigator)	Yrd.Doç.Dr.Osman Birol ÖZGÜMÜŞ			
SOR. ARAŞT. UZMANLIĞI (Expertise/Specialisation of PI)	Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
DİĞER ARAŞTIRMACILAR (Other Researchers)	1.İlkay BAHÇECİ	2. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK		
SOR. ARAŞT. BULUNDUĞU MERKEZ/BÖLÜM/AB.D (Division/Unit of PI)	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER (Participating Centers)	TEK MERKEZ One (Establishment) ☒	ÇOK MERKEZLİ (Multicentre) ☐	ULUSAL (National) ☐	ULUSLARARASI (International) ☐

	BELGE ADI (Documentations)	TARİHİ (Date)	NO (Number)	DİLİ (Language)
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER (Documens Assessed)	Araştırma Protokolü (Study Protocol)	20.03.2012	76	Türkçe ☒ English ☐
	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Volunteer Approval Form)	Var (Available)	Yok (None)	Türkçe ☒ English ☐
		☒	☐	Türkçe ☒ English ☐
	Olgu Rapor Formu (Clinical Evaluation Form)	☒	☐	Türkçe ☒ English ☐
	Araştırma Broşürü (Research Pamphlet)	☐	☒	Türkçe ☐ English ☐
VARSA DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER (Other Assessed Documents, if available)	BELGE ADI (Nature of Documents)			
	Türkçe Etiket Örneği (Label Example in Turkish)	☐	☒	
	Sigorta (Insurance)	☐	☒	
	Araştırma Bütçesi (Project Cost)	☐	☒	
	Biyolojik Materyel Transfer Formu (Biologic Material Transfer)	☐	☒	
	Hasta Kartı/Günlükleri (Patient Record/Logs)	☐	☒	
	İlan (Decleration/Announcement)	☐	☒	
	Yıllık Bildirim (Annual Feedback)	☐	☒	
	Sonuç Raporu (Reporting of Results)	☐	☒	Çalışmanın bitiminden en geç üç ay içerisinde bildirilmelidir (Must be reportyed within three months of the end of the study)
	Güvenlilik Bildirimleri (Safety Documents)	☐	☒	
	Diğer: Other	☐	☒	

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
KARAR FORMU
(Approval Form of The University of Rize Ethics Committee for Clinical Research)

ÇALIŞMA ESASI (Essence of Study)	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (Guidance for Clinical Trials and Good Clinical Laboratuary Practice Guidelines)	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: (President)	Prof. Dr. Mustafa DURMUŞ	
KARAR BİLGİLERİ (Decision Explanations)	Karar No(Decision No): 2012/62	Tarih (Date):20.04.2012
	Yukarıda bilgileri verilen Yrd.Doç.Dr.Osman Birol ÖZGÜMÜŞ sorumluluğunda yürütülen (76) nolu **"Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İzole Edilen Enterik Bakterilerdeki Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Enzimlerinin Moleküler Karakterizasyonları"** başlıklı klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının **oy birliği/salt çoğunluğu** ile karar verilmiştir.	
VARSA ŞERH GEREKÇESİ (Declaratory Clause)	———	
DECISION INFORMATION	The above study has been approved by The University of Rize Medical School Ethics Committee for Clinical Research	
	Kabul ☒ Accepted	Kabul edilmedi ☐ Rejected

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Mustafa DURMUŞ	Göz Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Leyla KARAOĞLU	Halk Sağlığı	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Zihni ACAR YAZICI	Tıbbi Mikrobiyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr.Durdu ALTUNER	Tıbbi Farmakoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr.Ali ASLAN	Fizyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Aziz GÜMÜŞ	Göğüs Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Selim DERECİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Aynur KIRBAŞ	Tıbbi Biyokimya	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Kemal TÜRKYILMAZ	Göz Hastalıkları	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Orhan Ünal ZORBA	Üroloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Görevli
Yrd. Doç. Dr. Yıldıray KALKAN	Histoloji ve Embriyoloji	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Tolgahan ŞAFAK	Hukuk	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Müdür Temel LATİFOĞLU	İktisat	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hemşire Melek KAMACI	Hemşirelik	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hemşire Aynur YILMAZ	Hemşirelik	Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma: Yalnızca toplantıya katılan üyelerin imzası alınacaktır.