

**ANKARA'DA TÜKETİME SUNULAN SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDEN
KLEBSİELLA TÜRLERİNİN İZOLASYONU, BAZI VİRULANS
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ**

Ufuk YAKAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2006
ANKARA**

**ANKARA'DA TÜKETİME SUNULAN SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDEN
KLEBSİELLA TÜRLERİNİN İZOLASYONU, BAZI VİRULANS
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ**

Ufuk YAKAR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2006
ANKARA**

Ufuk YAKAR tarafından hazırlanan ANKARA'DA TÜKETİME SUNULAN SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDEN *KLEBSIELLA* TÜRLERİNİN İZOLASYONU, BAZI VİRULANS FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Neslihan Gündoğan
Tez Yöneticisi

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yavuz BEYATLI

Üye : Prof. Dr. Gönül DÖNMEZ

Üye : Prof. Dr. Belma ASLIM

Üye : Doç. Dr. Nurten ALTANLAR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Neslihan GÜNDOĞAN

Tarih : 08 / 06 / 2006

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ufuk YAKAR

**ANKARA'DA TÜKETİME SUNULAN SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİNDEN
KLEBSİELLA TÜRLERİNİN İZOLASYONU, BAZI VİRÜLANS
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇLİLİKLERİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Ufuk YAKAR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2006**

ÖZET

Araştırmamızda Şubat 2005 - Mart 2006 tarihleri arasında Ankara'daki bir süt işletmesinden temin edilen 20 adet çiğ süt, çeşitli marketlerden değişik markalara ait 20 adet pastörize süt ve 20 adet beyaz peynir, pastanelerden alınan 10 adet sade ve 10 adet çikolatalı dondurma olmak üzere 80 adet örnek ile çalışılmıştır. Örneklerden *Klebsiella*'ların izolasyonu amaçlanmış, isolatlar biyokimyasal testleri yapılarak tür düzeyinde tanımlanmışlardır. Tanımlanan türler virülans faktörlerinden siderofor üretimi, serum direnci ve hemolitik aktivite bakımından incelenmiş, ayrıca geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi üretimleri ve antibiyotik dirençlilikleri araştırılmıştır. Elde edilen 47 *Klebsiella* izolatından 43 izolatin tür tanımlanması yapılmış olup bunların 25'i (% 58) *Klebsiella pneumoniae*, 11'i (% 26) *Klebsiella oxytoca* ve 7'si (% 16) *Klebsiella rhinoscleromatis* olarak tanımlanmıştır. Farklı türlere ait 4 izolatin tür düzeyinde tanımlanması yapılmamıştır. 43 izolatin siderofor üretimi Chrome Azurol Sulphate Agar'da araştırılmış ve bu isolatların 27'sinde (% 63) siderofor üretimi tespit edilmiştir. İzolatların serum direnci 56°C'de inaktive edilmiş insan serumu kullanılarak araştırılmış ve isolatların 30'unda (% 70) serum direnci belirlenmiştir. İzolatların hemolitik aktivitelerinin belirlenmesinde kanlı agar kullanılmış olup

25'inin (% 58) hemolitik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. İzolatların geniş spektrumlu beta laktamaz üretimleri çift disk sinerji testi ile araştırılmış ve 15'inde (% 35) geniş spektrumlu beta laktamaz tespit edilmiştir. Bu türlerin yeni nesil sefalosporinlere ve monobaktamlara direnç gösterdikleri belirlenmiştir. İzole edilen *Klebsiella* türleri meropenem, imipenem ve amikasin % 100 duyarlı olarak saptanmış olup, türlerin tamamı ampisilin ve amoksisiline dirençli olarak bulunmuştur.

Bilim Kodu : 203.1.037
Anahtar Kelimeler : Süt, süt ürünleri, *Klebsiella*, siderofor, serum direnci, hemolitik aktivite, geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL), antibiyotik dirençliliği
Sayfa Adedi : 84
Tez Yöneticisi : Yrd. Doç. Dr. Neslihan Gündoğan

**DETERMINATION OF SOME OF THE VIRULANCE FACTORS AND
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF KLEBSIELLA SPECIES ISOLATED FROM
MILK AND MILK PRODUCTS OFFERED FOR CONSUMPTION IN
ANKARA
(M.Sc. Thesis)**

Ufuk YAKAR

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
June 2006**

ABSTRACT

In this study 80 samples of milk and milk products, which consist of 20 samples of raw milk obtained from a dairy farm in Ankara, 20 samples of pasteurized milk and 20 samples of white cheese of different brands from different dairies, 10 samples of vanilla ice cream and 10 samples of chocolate ice cream bought from different pastry shops, were analyzed between February 2005 and March 2006. *Klebsiella* species were isolated and identified by means of biochemical tests. Identified species were further characterized and analyzed in terms of virulence factors such as siderophore production, serum resistance and hemolytic activity. Furthermore, the production of extended spectrum beta Lactamase and antibiotic resistance characteristics were also analyzed. Among 47 *Klebsiella* isolates, 43 isolates were identified as *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Klebsiella rhinoscleromatis* in 25 (58 %), 11 (26 %) and 7 (16 %) isolates respectively. 4 isolates which belong to the different *Klebsiella* species were not identified. Production of siderophore among 43 isolates was studied through Chrome Azurol Sulphate Agar and it was determined that 27 (63 %) isolates were siderophore producers. Their serum

resistance was determined using human serum inactivated at 56°C and 30 (70 %) isolates were found to be resistant to the human serum. Blood agar was used for the determination of the haemolytic activity of the isolates and 25 (58 %) of them were determined as haemolysin producers. All of the isolates were established for the production of extended spectrum beta Laktamases (ESBL) by the double disc diffusion method. 15 (35 %) of them were found as producers of ESBL. ESBL producer species were determined to be resistant to the new generation sefalosporins and monobaktams. All the *Klebsiella* isolates were found as susceptible to meropenem, imipenem and amicasin and resistant to ampicilin and amoxicillin.

Science Code : 203.1.037
Key Words : Milk, milk products, *Klebsiella*, siderophore, serum
resistance, hemolytic activity, extended spectrum
: beta lactamase (ESBL), antibiotic resistance
Page Number : 84
Adviser : Assoc. Doc. Dr. Neslihan Gündoğan

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Neslihan Gündoğan'a, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım sayın Dr. Remzi Kuleoğlu'na, beni en yoğun dönemlerimde destekleyen ve anlayış gösteren Yiğit Kuleoğlu'na teşekkür ederim.

Sevgili babam Bumin AYDIN, bıkmadan çalışmayı, başladığım işi bitirmenin önemini, akademik kariyerin ne kadar gerekli olduğunu bana sen öğrettin. Öğrencilik hayatım boyunca hep senin üstün başarılarını ve çalışma azmini örnek aldım. Bana gösterdiğin yoldan gitmeye devam edeceğim. Bana öğrettiğin tüm değerler ve daima yanımda olduğun için teşekkür ederim.

Canım annem Reyhan AYDIN, sen olmasan buralara gelemezdim. En yoğun ve zor zamanlarımda sonsuz destek verdin ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmadın. Hedeflerime ulaşabilmem için benden daha fazla emek harcadın. Benim için yaptığın tüm fedakarlıklar ve emeklerin için teşekkür ederim.

Birtanecik kardeşim Dilruba Başak AYDIN, hayatımıza katıldığın günden beri benim için çok özelsin. En olumsuz anlarımda beni motive ederek çalışmaya sevkettiğin ve her zaman yanımda olduğun için teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden beri yardıma ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, akademik çalışmalarımıdaki en büyük destekçim, canım eşim Tolga YAKAR, bana analitik düşünmeyi ve problemlere farklı açılardan bakabilmeyi öğrettin. Seninle evli olduğum için çok şanslıyım. Herşey için teşekkür ederim.

Tatlı oğlum Utku YAKAR, dünyadaki en güzel duyguyu, annelik duygusunu bana tattırdın. Benim en büyük ve en özel moral kaynağımsın. Oğlum olduğun ve hayatımda bulunduğun için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiv
RESİMLERİN LİSTESİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Sütün Bileşimi	3
2.2. Süt ve Süt Ürünlerine Bulaşma Kaynakları	3
2.3. Sütte Mikroorganizmaların Neden Olduğu Bozukluklar	4
2.4. Sütte Bulunan Mikroorganizmalar ve İnsanda Meydana Getirdikleri Hastalıklar.....	5
2.5. Araştırmada İzole Edilen <i>Klebsiella</i> Türlerinin Genel Özellikleri.....	6
2.5.1. <i>Klebsiella</i> türü bakterilerin özellikleri	7
2.5.2. <i>Klebsiella</i> ların virülans faktörleri	12
2.5.3. <i>Klebsiella</i> ların hemolitik aktivitesi	18
2.5.4. <i>Klebsiella</i> ların bakteriyosinleri	19
2.5.5. <i>Klebsiella</i> larda antibiyotik direnci ve geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi	20

Sayfa

3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Örneklerin alınması	22
3.2. Metod	22
3.2.1. Süt örneklerinin analize hazırlanması	22
3.2.2. Dondurma örneklerinin analize hazırlanması	23
3.2.3. Peynir örneklerinin analize hazırlanması	23
3.3. Örneklerin Besiyerine İnokülasyonu	23
3.3.1. Eosin Metilen Blue Lactose Sucrose Agar (EMB) (MERCK)	24
3.4. <i>Klebsiella</i> Türlerinin İzolasyonu	24
3.5. <i>Klebsiella</i> Türlerinin Tanımlanması	24
3.5.1. İndol testi	25
3.5.2. Metil-Red testi (MR)	25
3.5.3. Voges-Proskauer testi (VP)	26
3.5.4. Sitrat testi	27
3.5.5. Laktoz testi	28
3.5.6. Üreaz testi	29
3.6. İzole Edilen <i>Klebsiella</i> Türlerinin Stoklanması	30
3.6.1. Triptoz Soy Agar (TSA) (Merck)	30
3.7. <i>Klebsiella</i> İzolatlarının Virülans Faktörlerinin Belirlenmesi	30
3.7.1. <i>Klebsiella</i> türlerinin hemolitik aktivitelerinin belirlenmesi	31
3.7.2. <i>Klebsiella</i> türlerinde siderofor tayini	31
3.7.3. <i>Klebsiella</i> türlerinin serum dirençliliklerinin belirlenmesi	33

Sayfa

3.8. İzole Edilen <i>Klebsiella</i> Türlerinin ESBL Tayini ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi	34
3.8.1. <i>Klebsiella</i> türlerinin ESBL tayini	34
3.8.2. Mueller Hinton Agar (Merck)	35
3.8.3. İzolatların Mueller–Hinton yüzeyine inokülasyonları	35
3.8.4. <i>Klebsiella</i> türlerinin antibiyotik direncinin araştırılması	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Örneklerden Elde Edilen <i>Klebsiella</i> İzolatlarının Kaynakları, Sayıları ve Tür Düzeyinde Tanımlanmaları.....	37
4.2. Tür Tayini Yapılmış İzolatların Virülans Faktörlerinin Araştırılması	42
4.2.1. Tür tayini yapılmış izolatların siderofor üretimlerinin saptanması	42
4.2.2. Tür tayini yapılmış izolatların serum dirençliliklerinin araştırılması	45
4.2.3. Tür tayini yapılmış izolatların hemoliz aktivitelerin belirlenmesi.....	49
4.3. Tür Tayini Yapılmış İzolatların Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) Tayinleri Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması	52
4.3.1. Tür tayini yapılmış izolatların ESBL tayinleri	52
4.3.2. Tür tayini yapılmış izolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi.....	57
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	84

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Çeşitli sütlerin temel besin öğelerinin ortalama miktarları (%).....	3
Çizelge 2.2. Çiğ sütte ml'deki bakteri sayısı.....	4
Çizelge 2.3. Sütle bulaşabilen patojen türler, neden oldukları hastalıklar ve belirtileri	6
Çizelge 2.4. <i>Klebsiella</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri	10
Çizelge 4.1. <i>Klebsiella</i> izolatlarının kaynakları, sayıları ve oranları.....	37
Çizelge 4.2. Tanımlanan <i>Klebsiella</i> türlerinin kaynaklara göre sayısal dağılımları ve yüzdeleri.....	38
Çizelge 4.3. <i>Klebsiella</i> izolatlarının tür ayrımında kullanılan biyokimyasal testler ve tanımlanan türler.....	39
Çizelge 4.4. Kaynaklara göre <i>Klebsiella</i> türlerinin siderofor üretimleri	42
Çizelge 4.5. <i>Klebsiella</i> izolatlarının siderofor üretimleri.....	44
Çizelge 4.6. Kaynaklara göre <i>Klebsiella</i> türlerinin serum dirençlilikleri.....	45
Çizelge 4.7. <i>Klebsiella</i> izolatlarının serum dirençlilikleri	48
Çizelge 4.8. Kaynaklara göre <i>Klebsiella</i> türlerinin hemoliz aktiviteleri.....	49
Çizelge 4.9. Adlandırılan <i>Klebsiella</i> izolatlarının hemoliz aktiviteleri	51
Çizelge 4.10. <i>Klebsiella</i> türlerinin siderofor üretimi, serum direnci ve hemolitik aktivite gösteren izolatlarının sayıları ve oranları	52
Çizelge 4.11. <i>Klebsiella</i> izolatlarının ESBL üretimlerine göre dağılımları	52
Çizelge 4.12. <i>Klebsiella</i> türlerinin geniş spektrumlu beta laktamaz üretim oranları.....	53
Çizelge 4.13. Kaynaklara göre <i>Klebsiella</i> türlerinin ESBL üretimleri	54
Çizelge 4.14. Adlandırılan <i>Klebsiella</i> izolatlarının ESBL tayinleri.....	56

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. CLSI M-100 S-15'e göre Enterobacteriaceae familyası için kullanılan antibiyotiklerin yorumsal zon değerleri	57
Çizelge 4.16. <i>K.pneumoniae</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları.....	58
Çizelge 4.17. <i>K.oxytoca</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları	59
Çizelge 4.18. <i>K.rhinoscleromatis</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları	59
Çizelge 4.19. <i>Klebsiella</i> izolatlarının kaynaklarına ve türlerine göre çalışılan antibiyotiklere dirençlilikleri	60
Çizelge 4.20. ESBL (+) <i>Klebsiella</i> izolatların çoklu dirençlilikleri	61
Çizelge 4.21. <i>Klebsiella</i> türlerine ait izolatların bazı antibiyotikler için Direnç-ESBL üretimi ilişkisi	62
Çizelge 4.22. ESBL (+) ve ESBL (-) <i>Klebsiella</i> türlerinin beta laktam antibiyotiklere karşı dirençlilik yüzdeleri	62

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. <i>Klebsiella</i> cinsi bakterilerin virülans faktörleri	13
Şekil 2.2. Gram (-) Hücre duvarında lipopolisakkaritler	14
Şekil 2.3. Sideroforlar aracılığı ile demir kazanımı	17
Şekil 4.1. Örneklerden izole edilen <i>Klebsiella</i> türlerinin oransal dağılımı	40
Şekil 4.2. İzolatların kaynaklara göre oransal dağılımı	40
Şekil 4.3. İzole edilen türlerin kaynak bazında oransal dağılımları	41
Şekil 4.4. <i>K.pneumonie</i> , <i>K.oxytoca</i> ve <i>K.rhinoscleromatis</i> türlerinin siderofor üretimlerine göre yüzde dağılımları	43
Şekil 4.5. <i>K.pneumonie</i> , <i>K.oxytoca</i> ve <i>K.rhinoscleromatis</i> türlerinin serum dirençliliklerine göre yüzde dağılımları	46
Şekil 4.6. İzole edilen <i>Klebsiella</i> türlerinin insan serumuna duyarlılıklarının karşılaştırılması	47
Şekil 4.7. <i>K.pneumonie</i> , <i>K.oxytoca</i> ve <i>K.rhinoscleromatis</i> türlerinin hemolitik aktivitelerine göre yüzde dağılımları	50
Şekil 4.8. <i>Klebsiella</i> izolatlarının ESBL üretimlerine göre yüzde dağılımları	53
Şekil 4.9. ESBL (-) ve ESBL (+) <i>Klebsiella</i> türlerinin karşılaştırılması	54
Şekil 4.10. ESBL (+) Ve ESBL (-) <i>Klebsiella</i> türlerinin beta laktam antibiyotiklere karşı dirençlilik yüzdelerinin karşılaştırılması	63
Şekil 4.11. <i>K.pneumoniae</i> 'nin ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları	63
Şekil 4.12. <i>K.oxytoca</i> 'nın ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları	64
Şekil 4.13. <i>K.rhinoscleromatis</i> 'in ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları	64

Şekil	Sayfa
Şekil 4.14. <i>Klebsiella</i> türlerinin ESBL (+) izolatlarının beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları.....	65
Şekil 4.15. <i>Klebsiella</i> türlerinin ESBL (-) izolatlarının beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları.....	65

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Klebsiella</i> türü bakterilerin mikroskop altında görünümü.....	8
Resim 2.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nin Mac Concey agardaki görünümü.....	9
Resim 2.3. <i>K.pneumoniae</i> 'nin elektron mikroskoptaki görünümü.....	11
Resim 2.4. Kanlı plakta hemoliz yapmış <i>Klebsiella</i>	18
Resim 2.5. Çift disk sinerji testi ile ESBL üretimi tayini	20

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

°C

Santigrat derece

ml

Mililitre

g

Litre

β

Beta

mcg

Mikrogram

Kısaltmalar

Açıklama

FDA

U.S. Food and Drug Administration

CLSI

Clinical and Laboratory Standards
Institute

ATCC

American Type Culture Collection

TSE

Türk Standartları Enstitüsü

EMB

Eosin Methylene Blue Agar

CAS

Chrome Azurol Sulphate Agar

ESBL

Geniş spektrumlu beta laktamaz

1. GİRİŞ

İnsanların büyümesi, gelişmesi, sağlıklı ve uzun bir hayat sürebilmesi için gerekli besin maddelerinin başında süt ve süt ürünleri gelir. Süt, insan sağlığı için gerekli olan protein, kalsiyum, vitamin, mineral ve enzim gibi çok önemli gıda maddelerini içerir.

İnsan sağlığı için böylesine önemli gıda maddeleri olan süt ve süt ürünlerinin aynı zamanda birçok mikroorganizmanın üremesi için çok uygun bir gelişme ortamı olması nedeniyle tüketicilere sağlıklı bir şekilde iletilmesi kritik bir öneme sahiptir. Doğal durumlarda sütün meme bezinden direkt yavrunun ağız boşluğuna ulaştığı düşünülürse kontaminasyonun mümkün olmadığı düşünülebilir. Fakat bu durumda bile meme bezini terk eden sütün yaklaşık 100 ila 1000 bakteri/ml içerdiği bilinmektedir [1].

Süt, sağımından tüketiciye ulaşana kadar çeşitli aşamalarda kontamine olabilmektedir. Mikroorganizmalar sütün toplandığı ve işlendiği merkezlerde gerekli hijyenik koşullar sağlanmadığı takdirde süte bulaşabilir. Sağım aletleri ve depolama tankları, çiğ sütlerin mikroorganizmalar ile kontaminasyonu için önemli bir kaynaktır [1]. Sütün mikroorganizmaların üremesi için uygun bir üreme ortamı oluşturduğu düşünülürse, hijyen kuralları uygulansa dahi sağım sonrası bekleme süresinde süt içinde bulunan mikroorganizmaların hızlı bir şekilde çoğalması mümkündür.

Süt ürünlerinden dondurma ve peynir de besleyici gıdalar olmalarını yanı sıra kontaminasyon riski yüksek gıdalar arasındadır. Hijyenik yönden uygun olmayan hammaddelerin kullanılması, personel hijyeninin sağlanamaması ve üretim teknolojisinin yetersizliği gibi nedenlerle patojen mikroorganizmalar tarafından kontamine edilebilen bu gıdalar halk sağlığı açısından önemli sorunlara yol açabilmektedirler.

Ülkemizde süt, dondurma ve peynirin mikrobiyolojik kalitesi ile ilgili

standartlar TSE'nin hazırladığı İnek Sütü-Çiğ Standardı [2], İnek Sütü-Pastörize Standardı [3], Dondurma Standardı [4] ve Beyaz Peynir Standardı [5] ile belirlenmiştir. Türkiye'de ve yurtdışında süt ve süt ürünlerinin mikrobiyolojik kalitesi üzerine yapılan birçok çalışmada örneklerde önemli miktarlarda patojen mikroorganizmaların varlığı tespit edilmiş olup, örneklerin ilgili standartlara uygun olmadıkları belirlenmiştir [6, 7].

Enterobacteriaceae familyasına ait bakterilerin patojenitesi göz önüne alındığında süt ve süt ürünlerine bulunabilecek patojen *Klebsiella* bakterilerinin varlığı insan sağlığı açısından büyük tehlike yaratmaktadır. *K.pneumoniae* pnemoni etkeni olan üst solunum yolu hastalıklarına neden olan ve hastane enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilen önemli bir bakteridir. *K.oxytoca* hemorajik kolite neden olur. *K.rhinoscleromatis* ise solunum yolu enfeksiyonlarının etmenidir. Bu türlerin bazı suşları siderofor üretimi, serum direnci ve hemolitik aktivite gibi önemli virülans faktörlerine sahiptirler. Bunun dışında *K.pneumoniae* potansiyel bir genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üreticisidir. Bu nedenle de insan ve hayvanların kemoterapisinde sıklıkla kullanılan 3. kuşak sefalosporinlere dirençlidir [8, 9, 10].

Yapılan literatür araştırmasında *Klebsiella* türlerinin klinik örneklerden izolasyonuna ve bazı virülans özelliklerine dair çalışmalara sıklıkla rastlanmış ancak *Klebsiella*'ların süt ve süt ürünlerinden izolasyonu ile özellikle siderofor üretimi, serum dirençliliği, hemolitik aktivite gibi virülans özellikleriyle birlikte antibiyotik dirençlilikleri ve geniş spektrumlu beta laktamaz üretimi ilişkisine ait toplu bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Klebsiella cinsi bakterilerin sayılan tüm bu özelliklerinden dolayı bu çalışma kapsamında Ankara'da tüketime sunulan çiğ süt, pastörize süt, dondurma ve beyaz peynir gibi süt ve süt ürünleri *Klebsiella* türleri açısından incelenmiştir. İzole edilen türlerin en önemlileri olarak görülen *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* türü bakterilerin bazı virülans faktörleri, geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimleri ve antibiyotik dirençlilikleri incelenmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Sütün Bileşimi

Süt, Türk Standartları Enstitüsü tarafından inek, koyun, keçi ve mandaların meme bezlerinden salgılanan kendine özgü tat koku ve kıvamda olan, içine başka maddeler karıştırılmamış, içinden herhangi bir maddesi alınmamış, beyaz ya da krem renkli bir sıvı olarak tanımlanmaktadır. Her memelinin ürettiği süt, kendi yavrusu için en ideal besin maddesidir ve farklı miktarlarda besin öğeleri içerir [11]. Farklı memeli türlerinde üretilen sütlerin içerikleri Çizelge 2.1’de görülmektedir.

Çizelge 2.1. Çeşitli sütlerin temel besin öğelerinin ortalama miktarları (%) [1]

Süt Türü	Kuru madde	Yağ	Protein	Laktoz	Kül
İnsan	12,4	3,8	1	7	0,2
İnek	12,6	3,7	3,4	4,7	0,7
Koyun	19,3	7,4	5,5	4,8	1
Keçi	13,2	4,5	3,2	4,1	0,8
Manda	17,2	7,4	3,5	5,4	0,8

2.2. Süt ve Süt Ürünlerine Bulaşma Kaynakları

Süt çok besleyici olmasının yanı sıra mikroorganizmaların üremesi açısından da çok verimli bir ortamdır. Sağlıklı bir memenin sisternasında bulunan süt steril olsa bile meme kanalına ulaştıktan sonra daha önce bu bölgeye yerleşmiş bakterilerin kontaminasyonuna uğrar. Süt önlem alınmadığı takdirde hayvanın meme başı ve meme lobunun dış yüzeyi gibi yine hayvanın kendisinden gelen etmenler yolu ile de kontamine olabilir [12].

Ayrıca süt tüketiciye ulaştırılana kadar geçen aşamalarda sütün toplandığı ve işlendiği merkezlerde gerekli hijyenik koşullar sağlanmadığı takdirde

bakteriler süte bulaşabilir. Sağım aletleri ve depolama tankları, çiğ sütlerin mikroorganizmalar ile kontaminasyonu için önemli bir kaynaktır. Depolanan sütler iyi koşullar sağlanmış ve hatta temizlemede kullanılan sular klorlanmış olsa bile gene de mikroorganizmalar içerebilir [12].

Çiğ sütte kabul edilebilen mikroorganizmalar ve sayıları Çizelge 2.2’de gösterilmiştir [13].

Çizelge 2.2. Çiğ sütte ml’deki bakteri sayısı [73]

	Kabul Edilen	Şüpheli	Kabul Edilmeyen
Toplam	500	5000-50000	50000 ve üzeri
Termofilik	100	100-1000	1000 ve üzeri
<i>E.coli</i>	1	1-10	100 ve üzeri
<i>S.aureus</i>	10	10-100	100 ve üzeri
Sporlar	1	1-10	10 ve üzeri
<i>B.cereus</i>	0,1	0,1-1	1 ve üzeri
Patojen mikroorg.	Hiç bulunmamalı		

Alışarlı ve arkadaşları sağılan memenin düzenli olarak sağlık kontrolleri yapılarak, meme, sağım, personel ve ekipman hijyenine gerekli özenin gösterilmesi halinde sağımdan tüketim merkezlerine kadar soğuk zincirin sürekli korunabildiği durumlarda çiğ sütün tatmin edici mikrobiyal yüke sahip olabileceğini belirtmişlerdir [14].

2.3. Sütte Mikroorganizmaların Neden Olduğu Bozukluklar

Sütte çoğalan mikroorganizmaların enzimatik aktiviteleri sütün bileşiminin değişmesine ve sütün bozulmasına neden olmaktadır. Sütün uygunsuz

şartlarda muhafazası sütte doğal olarak bulunan ve mikroorganizma gelişimine karşı inhibitör özelliğe sahip maddelerin etkinliğini de azaltmaktadır.

Mikroorganizmaların sütte meydana getirdikleri bazı değişiklikler şöyle ifade edilebilir: Bakteriler tarafından salgılanan proteazlar sütteki kazeini hidrolize etmekte ve bunun neticesinde asit-peptidlerin salgılanmasına neden olmaktadır.

Bakterilerin lipaz enzimi etkisiyle ekşi tat ve koku ortaya çıkmakta olup bu durum yağ asitlerinin serbest kalmasına neden olmaktadır. Laktik asit üreten bakterilerin esas etkisi ise sütün tadını asitleştirme safhasında olmakta, ancak bu bakteriler sütte kokuya neden olmamaktadırlar [11].

2.4. Sütte Bulunan Mikroorganizmalar ve İnsanda Meydana Getirdikleri Hastalıklar

Hayvansal kaynaklı gıdalar insan patojeni olan birçok mikroorganizmayı barındırabilir. Bunlardan biri de çiğ sütüdür. Uygun şartlarda pastörizasyonu gerçekleştirilmemiş veya soğuk zincirde saklanmamış pastörize sütler de aynı riski taşırlar.

Ayrıca çiğ süttten elde edilen peynir ve dondurma gibi süt ürünlerinin elde edilmesinde gerçekleştirilen prosesler de bu tür bakterilerin elimine edilmesi için yeterli değildir ve bu ürünler de aynı patojen mikroorganizmalarla kontaminasyon riski taşırlar.

Süt ile bulaşan en önemli patojenler neden oldukları hastalıklar ve semptomları Çizelge 2.3'te kısaca özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. Sütle bulaşabilen patojen türler, neden oldukları hastalıklar ve belirtileri

Tür	Hastalık	Belirti
<i>Salmonella typhi</i>	Tifo	Bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı ateş
<i>Salmonella enteriditis</i>	Gastroenterit	Bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı ateş
<i>Brucella abortus</i>	Malta humması	Bulantı, ateş, depresyon
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tüberküloz	Göğüs ağrısı, öksürük, ateş, gece terlemeleri, iştah kaybı
<i>Campylobacter enteritis</i>	Gastroenterit	Bulantı, kusma, diyare
<i>Campylobacter jejuni</i>		İshal, karın ağrısı, mide bulantısı, ateş
<i>Staphylococcus aureus</i>		Kusma, ishal karın krampları
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis	Kusma, ishal, hamilelerde düşük
<i>E.coli O157</i>		Şiddetli ve kanlı ishal, şiddetli kramp
<i>Shigella</i>		Şiddetli ishal, ateş ve kramp
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pnemoni	Solunum yolları bronşit benzeri semptomlar, şiddetli balgam

Enterobacteriaceae familyasına ait türler insan sağlığı açısından en önemli gruplardan biridir. *Enterobacteriaceae* familyasında yer alan türler birçok hastalığın etmenidirler.

*Enterobacter*ler içinde yer alan *Klebsiella* türleri üriner yol enfeksiyonu, pnemoni ve bakteriyemi gibi birçok farklı hastalığa neden olurlar [8,9,10]. Hastane enfeksiyonlarından ikinci sıklıkla izole edilen bakteri türü olmaları yönünden insan sağlığı açısından çok önemlidirler.

2.5. Araştırmada İzole Edilen *Klebsiella* Türlerinin Genel Özellikleri

Klebsiella cinsi bakteriler doğada toprakta, suda ve bitkilerde yaygın olarak bulunduğu gibi insan ve hayvanların bağırsaklarında da yaşayabilmektedir.

Klebsiella bakterileri nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu tip enfeksiyonlara neden olan *K.pneumoniae* bu cinsin tıbbi açıdan en önemli ve tehlikeli türüdür. *K.oxytoca* ise hastalıklı örneklerden izole edilen diğer bir türdür [8].

K.pneumoniae sağlıklı bireylerin solunum yolu ve dışkılarında % 5-10 oranında bulunmaktadır. Bu bakteriyle hem hastane ortamında sıklıkla karşılaşılması hem de bu bakterinin toplumdan kolaylıkla kazanılan birçok hastalığın sebebi olmasından ötürü *K.pneumoniae* kaynaklı hastalıklar fırsatçı enfeksiyonlar olarak değerlendirilmektedir. *K.pneumoniae*'nin oluşturduğu pnemoni tipik olarak ağır seyreder ve bazı olgularda bronşit şeklinde gelişmektedir [8].

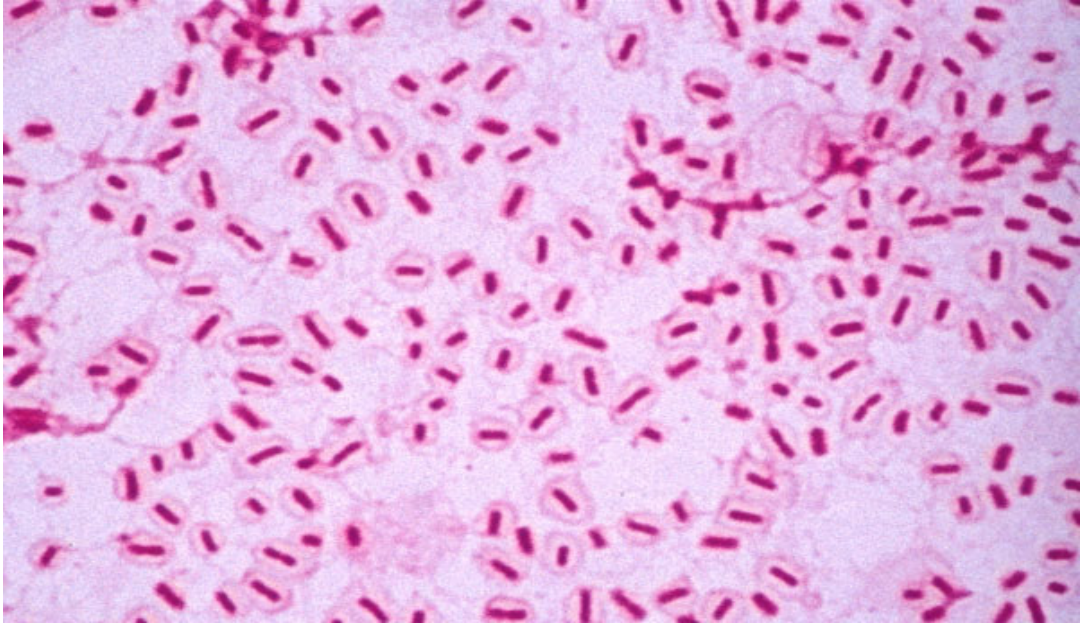
Klebsiella cinsi bakteriler A.B.D.' de nozokomiyal enfeksiyonların % 8'inin, üriner yol hastalıklarının ise % 17'sinin başlıca sebebi olarak belirlenmiştir. Bu bakımdan *Klebsiella* bakterileri nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan gram negatif bakteriler arasında *E.coli*'den sonra ikinci sırada gelmektedir [10].

Klebsiella pneumoniae ve *Klebsiella oxytoca* ürettikleri geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi ile birçok antibiyotiğe karşı direnç mekanizması geliştirmektedir [15]. Ayrıca *Klebsiella* türlerinde konak organizmadan demir iyonu sağlayabilen ve önemli bir virölans faktörü olan sideroforların varlığı tespit edilmiş, *Klebsiella*'nın insan serumuna direnç gösterdikleri ve hemolitik aktiviteye sahip oldukları da saptanmıştır [10,16].

2.5.1. *Klebsiella* türü bakterilerin özellikleri

Klebsiella türü bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesine üye olan mikroorganizmalardır. *Klebsiella* cinsi adını 19. yüzyılın sonlarında yaşamış olan Alman mikrobiyoloğu Edwin Klebs'ten almıştır.

Klebsiella cinsinin bazı türleri hareketli bazıları ise hareketsizdir. Gram negatif, kapsüllü, aerob veya fakültatif anaerob bakteriler olup hiçbiri H₂S üretmemektedirler. *Klebsiella* türleri *E.coli*'den IMVIC testi ile ayrılabilir (-, -, +, +) [1, 7].



Resim 2.1. *Klebsiella* türü bakterilerin mikroskop altında görünümü [95]

Klebsiella cinsi bakteriler gram boyama ile geniş görüntü vermektedir. Ayrıca kapsüllü olduklarından katı besiyerlerinde büyük, düzgün mukoid koloniler oluşturmaktadırlar. 37°C'de EMB, Mac Concey ve Endo besiyerlerinde üremektedirler. Başta laktoz ve sükroz olmak üzere birçok karbonhidratı fermantatif olarak parçalayabilmektedirler.



Resim 2.2. *Klebsiella pneumoniae*'nin Mac Concey agardaki görünümü [96]

Klebsiella türlerinin sahip oldukları antijenler arasında O, H ve K antijenleri bulunmaktadır. Serotiplendirilmeleri ise K antijenine göre yapılmaktadır.

Klebsiella türü bakterilerin geniş polisakkarit kapsülü özellikleri bakteri hücrelerini fagositozdan koruyan önemli bir virülans faktörüdür. Ayrıca bu kapsül infekte bölgeye lökosit göçünü de geciktirmektedir.

Klebsiella türü bakterilerde konak organizmadan demir iyonu sağlayan sideroforlar bulunmaktadır. Sideroforlar yayılcı sistemik enfeksiyon oluşturmada önemli bir faktör olan demir gereksinmesini karşılayarak mikroorganizmanın işini kolaylaştırmaktadır.

Klebsiella'ların iki önemli habitatı bulunmaktadır [10, 17, 18]. Doğada toprak, su ve bitkilerde sıkça rastlandıkları gibi, memelilerin mukozal yüzeylerinde, üriner yol ve solunum yollarının normal florasında da yer almaktadır [10].

Klebsiella türleri nozokomiyal ve fırsatçı enfeksiyonların en önemli etkenleri olup üriner yol enfeksiyonları, pnemoni ve bakteriyemi gibi kliniklere yol açmaktadır.

Klebsiella bakterilerinin taşınması ve bulaşmasında hijyenik olmayan ekipman ve kan ürünlerinin yanı sıra en önemli kaynaklar hastaların sindirim kanalları ve hastane personelinin elleridir [19]. Bu mikroorganizmaların özellikle yenidoğan ünitelerinde görülen hızla yayılabilme yetenekleri sıklıkla hastane salgınlarına neden olmaktadır [20]. Literatürde yayınlamış raporlara göre 1983-1991 yılları arasında bildirilen 145 salgın nozokomiyal enfeksiyonun 13 tanesine *Klebsiella* bakterileri neden olmuştur [21, 22]. *Klebsiella* bakterilerinin ABD’de görülen hastane enfeksiyonlarının % 3-7’sinden sorumlu oldukları tespit edilmiştir [22].

Klebsiella türlerinin tanımlanmalarında kullanılan önemli biyokimyasal özellikleri Çizelge 2.4’te verilmiştir [8, 9, 23].

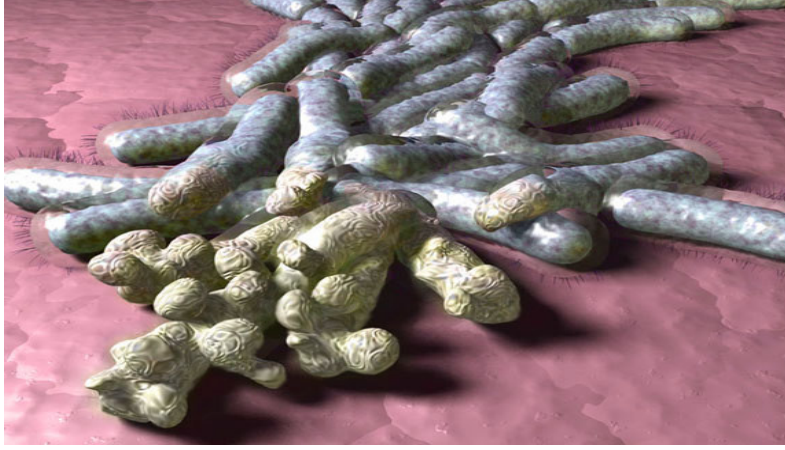
Çizelge 2.4. *Klebsiella* türlerinin biyokimyasal özellikleri [8]

Biyokimyasal Test	<i>K.pneumoniae</i>	<i>K.oxytoca</i>	<i>K.rhinoscleromatis</i>
İndol	-	+	-
Hareket	-	-	-
Lizin dekarboksilaz	+	+	-
Ornitin dekarboksilaz	-	-	-
Arjinin	-	-	-
Laktozdan gaz (44,5 °C’de)	+	-	-
10 °C’de üreme	-	-	+
Metil Red test	-	+	-
Voges-Proskauer reaksiyonu	+	+	-
Sitrat	+	-	-
Laktoz	+	+	+
Üreaz	+	+	-

Klebsiella pneumoniae

K.pneumoniae hareketsiz ve indol negatif bir bakteri olup laktozu fermente etme yeteneğine sahiptir [8]. *K.pneumoniae* sağlıklı bireylerin solunum yollarında ve dışkılarında % 5-10 oranında bulunmakla beraber doğada da çok yaygın olarak bulunmaktadır [8]. Bu bakteri geniş spektrumlu beta

laktamaz üretebilmekte olup birçok antibiyotik türüne karşı dirençlidir [15, 24].



Resim 2.3. *K.pneumoniae*'nin elektron mikroskoptaki görünümü [97]

K.pneumoniae tipik olarak pnemoni oluşturur. Pnemoni fırsatçı bir enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Bunun nedeni ise *Klebsiella* pnemoni'si solunum yollarının savunma sistemi bozuk olan alkolizm, kronik tıkalı akciğer hastalığı gibi ağır problemi olan kişilerde görülür. Bu hastalık oldukça ağır seyreder ve ölüm oranı yüksektir [8].

Pnemoni olgularından K_1 , K_3 , K_4 ve K_5 antijenine sahip serotipler sıklıkla izole edilmektedir. Ayrıca K_1 ve K_2 serotipleri sahip oldukları kapsül tiplerinden dolayı en fazla virülans etkiye sahip oldukları belirlenmiştir [8].

K.pneumoniae pnemoniden başka üriner yol enfeksiyonlarına ve bakteriyemiye yol açar. Yenidoğan ünitelerinde çoklu dirençli *Klebsiellalara* bağlı hastane enfeksiyonları görülür. *K.pneumoniae* ise *Klebsiella* türleri arasında en fazla hastane enfeksiyonuna neden olan türdür [8].

Baran ve arkadaşları Nisan-Ağustos 1993 tarihleri arasında İstanbul SSK Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde yaptıkları çalışmada, 18 yenidoğan sepsis olgusunda çoğul dirençli *Klebsiella pneumoniae* izole etmişlerdir. Bu vakaların görüldüğü

bebeklerin %72'si daha önce geniş spektrumlu antibiyotik kullanmıştır [25].

Klebsiella oxytoca

K. oxytoca ile *K. pneumoniae* arasında birçok benzerlik vardır. *K. oxytoca* mikrobiyolojik olarak indol yapabilmesi ile *K. pneumoniae*'den ayrılır [26].

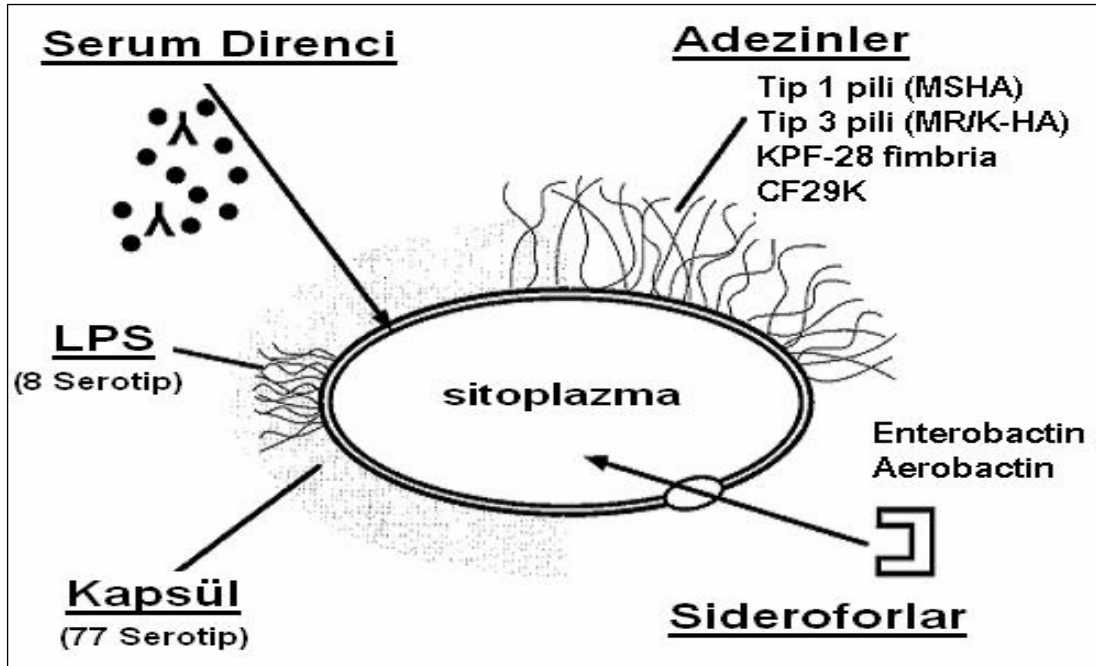
K. oxytoca oluşturduğu hastane enfeksiyonlarının yanı sıra antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen hemorojik kolit'in de nedenidir [27]. Chida ve arkadaşları Japonya'da yaptıkları çalışmada 11 hastada penisilin etkili Hemorojik kolit olgusu saptamışlardır [28]. Ayrıca geniş spektrumlu beta laktamaz ürettiği de kanıtlanmıştır [29, 30]. Bu sebeple birçok antibiyotiğe karşı dirençlidirler [31, 32].

Klebsiella rhinoscleromatis

K. rhinoscleromatis diğer türlerden sitrat negatif olmasıyla ayrılır. *K. rhinoscleromatis* üst solunum yolları hastalıklarına neden olur. Rhinosclerema denilen burun ve farinks mukozasını etkileyen hastalığın etkenidir. Burun boşluğunda tümör gibi granülotomoz kitleler meydana gelir. Bu nedenle havayolu tıkanıklığı gelişebilir [8].

2.5.2. *Klebsiella* ların virülans faktörleri

Klebsiella türü bakterilerin patojenite derecelerinin belirlenmesinde günümüzde 5 faktör kullanılır [10, 33]. Bunlar kapsül antijenleri, fimbria, lipopolisakkaritler, serum direnci ve siderofor üretimidir. Bunların dışında bakterilerin patojenitesini etkileyen diğer faktörler ise bakteriyosin üretimi, hemolitik aktivite ve geniş spectrumlu beta-laktamaz (ESBL) varlığıdır.



Şekil 2.1. *Klebsiella* cinsi bakterilerin virülans faktörleri [10]

Kapsül antijeni

Klebsiellaların polisakkarit yapılı kapsülü 4-5 şeker ve üronik asit ihtiva eder [10, 33]. Kapsül bakteriyi çevrenin zararlı etkilerinden, fagositozdan ve serumun bakteriyosit etkisinden korur. Ayrıca *Klebsiella* kapsül polisakkariti makrofajların fonksiyonel kapasitelerini azaltır [34, 35].

Klebsiella kapsülleri serolojik olarak K antijenlerine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre 77 kapsüler serotip belirlenmiştir [36,37]. Bu serotipler içerisinde özellikle K₁ ve K₂ en yüksek virülansa sahip serotiplerdir [38]. Kapsül yapısında mannoz bulunduran K₇ ve K₁₂ serotipleri daha düşük virülansa sahipken mannoz bulundurmayan K₁ ve K₂ serotiplerinde virülansın en yüksek düzeyde olduğu gözlemlenmiştir [39, 40]. Bu sebeple virülans derecesinin mannoz içeriğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Mannoz bulunduran kapsüler polisakkaritlere (CPS) sahip serotipler makrofajlar tarafından tanınıp fagositoza uğrarken, bulundurmayan serotipler fagositoza maruz kalmadıklarından virülans faktörleri yüksektir.

Fimbria (pili)

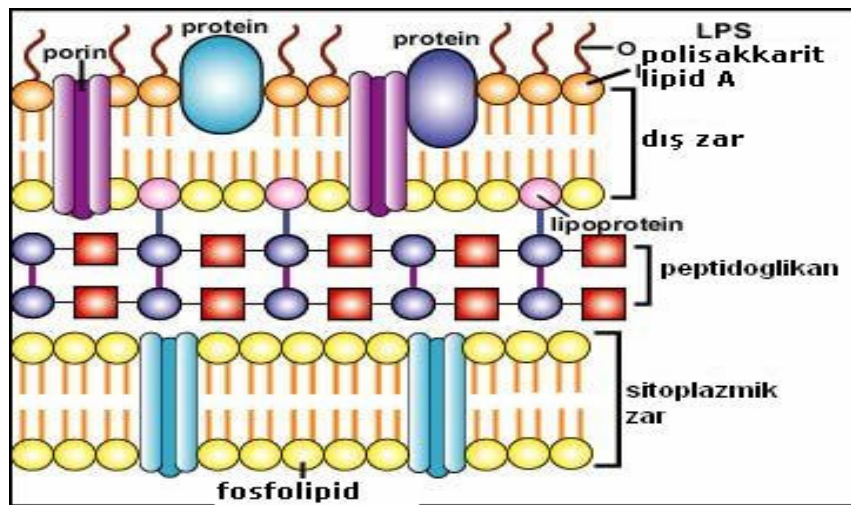
Fimbrialar pilin adı verilen basit protein ünitelerinin birleşmesinden meydana gelmektedir. Hücre yüzeyinin adezyonla bakterinin bulunduğu ortama kolonize olmasını sağlayarak patogeneizde önemli rol oynarlar. [8]. Değişik hayvan türlerinin eritrositlerine aglütine olabilmelerine göre sınıflandırılırlar.

Klebsiellalar iki tip fimbria bulundururlar. Biri tip 1 (normal fimbria), diğeri ise tip 3 pilidir. Tip 1 fimbrialar eritrositleri aglütine edebilirler. Uçlarında lektin yapısında yüksek yapışma kapasiteli adezin molekülleri bulunur. Tip 1 fimbrialar konak hücreye kolonizasyon için önemlidir [40, 41].

Tip 3 pili ise sadece tanin muamelesine maruz kalmış eritrositlere aglütine olur [42]. Patojenitedeki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır [10].

Liposakkaritler (LPS)

Lipopolisakkaritler gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapısında bulunurlar. Gram negatif bakteri liposakkaritleri ölen bakterilerin hücre duvarından veya üremekte olan bakterilerden ortama dağılır.



Şekil 2.2. Gram (-) Hücre duvarında lipopolisakkaritler [98]

Lipopolisakkaritler insanlar ve hayvanlar için oldukça toksiktir ve gram negatif bakterilerin enterotoksini olarak isimlendirilir.

Lipopolisakkarit molekülü; Lipid A, kor bölgesi ve polisakkarit olmak üzere 3 bölümden meydana gelir. Endotoksik etkili olan bölüm Lipid A'dır. Lipid A, makrofajlar ve monositleri uyarak sitokin salgılanmasına sebep olur. Sitokinler de kompleman mekanizmasını aktive ederler. Polisakkarit bölüm ise bakterinin O antijeni olarak isimlendirilen majör yüzey antijenidir. *Klebsiellalar* O antijenlerine göre sınıflandırıldıklarında 8 serotipe ayrılırlar.

Enterotoksinler ateş, şok ve hatta ölüme neden olabilirler.

Serum direnci

Konağın mikroorganizmalar tarafından istila edilmesine karşı ilk savunma şekillerinden biri serumun bakterisit etkisidir. Serum bakterisit etkisi temel olarak kompleman proteinlerle başlatılır ve bu kompleman sistemi sayesinde savunma mekanizması başlar. Bu mekanizmaya karşılık olarak patojenik mikroorganizmalar serumun bakterisit özelliğini etkisiz hale getirecek stratejiler geliştirmiştir [43].

Çoğu kommersal gram negatif bakteri insan serumunun bakterisit etkisine duyarlıdır. Oysa patojenik suşlar çoğunlukla serum direnç özelliği gösterir. İnsan serumunun bakterisit etkisine karşı dayanıklılık, birçok gram negatif bakteri için patojeniteyi indükler [44].

Serumun bakterisit etkisinin asıl rolünün mikroorganizmaların kanda bulunmasının ve yayılmasının önlenmesi olduğu düşünülse de bakteriyel seruma duyarlılığın derecesi mikroorganizmalar için patojenitenin derecesi ve enfeksiyonun ne kadar zamanda gerçekleştirilebileceğini de tayin eder [10].

Sideroforlar

Sideroforlar bakteriler ve bazı funguslar tarafından üretilen, düşük molekül ağırlıklı, spesifik ferrik demir yakalayıcılarına verilen isimdir.

Bakterinin konak dokudaki büyümesi konağın savunma mekanizmasıyla ilgili olduğu kadar ortamda mevcut olan demir miktarı ile de ilgilidir. Demir, bakterinin gelişimi açısından çok önemli bir faktördür. Proteinlerde gerçekleşen redoks reaksiyonlarında oksijen ve elektron taşınmasında görev alan demir bu işlem sırasında redoks katalizörü olarak davranır [45].

Konak organizmadaki demir miktarının enfeksiyonların patojenitesi üzerindeki etkisi çok çarpıcıdır. Hint domuzları üzerinde yapılan bir çalışmada domuzların derisinde bulunan demir iyonu miktarının zenginleştirilmesi neticesinde *K.pneumoniae* kaynaklı enfeksiyonların gözle görülür bir şekilde arttığı tespit edilmiştir [16].

Demir doğada sıklıkla bulunan bir element olmasına rağmen her zaman kullanıma hazır değildir. Doğada demir ferrous [Fe(II)] ya da ferrik [Fe(III)] şeklinde bulunabilir. Mikroorganizmalar tarafından kullanılabilmesi için demirin ferrous durumunda olması gereklidir. Bu indirgenmiş hali ile demir eriyebilir ve hücre duvarından difüzyon aracılığıyla rahatça alınabilir. Fakat aerobik koşullarda ferrous demir formu ferrik demire okside edilir ve bu formda demir zor eriyen oksid-hidroksit polimerler halinde bulunur [46].

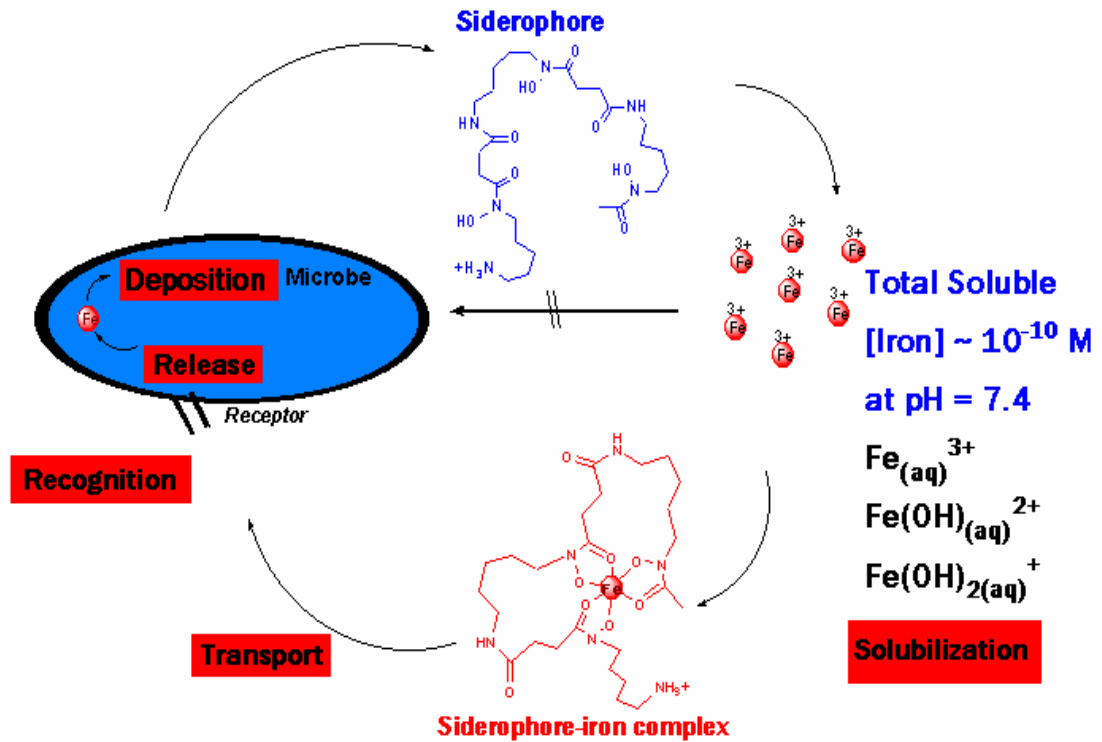
Mikroorganizmalar doğada ve konak canlılarda bol miktarda bulunan fakat biyolojik olarak kullanılamayan demir kaynaklarını kullanabilmek için çeşitli yollar geliştirmişlerdir. Bunlardan biri de siderofor üretimidir.

Siderofor sözcüğü demir kazanıcısı ya da demir taşıyıcısı anlamına gelir ve Yunanca bir kelimedir. Bakteri ve mantarlar tarafından üretilen yaklaşık 500 farklı siderofor tipi vardır. Sideroforlar yalnızca büyüme ortamında demir

oranı yetersiz olduğunda üretilerek ortama salınırlar. Sideroforların varlığı bakterilerin virölansı ile ilişkilendirilmiştir [47].

Çoğu bakteri konak organizma içerisindeki demir kaynaklarını siderofor denilen demir bağlama eğilimli ve düşük moleküler ağırlığa sahip olan demir kazanıcılarını kullanarak almaya çalışır [48]. Bu sideroforlar konak proteinlerinin demir bağlarını koparıp demiri serbest hale getirirler. Bu sayede bakteri için gerekli olan demiri hücrelerin içine taşınmaya hazır hale getirirler [49].

Sideroforların yakaladığı demir hücre duvarındaki özel dış zar proteinleri aracılığıyla hücre içine alınır. Demir düzenleyici dış zar proteinleri (iron regulated outer membrane proteins-IROMPs) genellikle demir-siderofor kompleksi için reseptör görevi yapar ve bakterilerin sideroforlar aracılığı ile demir alabilmesi için gereklidir. Demir kazanımı kısaca şu şekilde gerçekleşir:



Şekil 2.3. Sideroforlar aracılığı ile demir kazanımı [99]

Enterobakterler iki farklı kimyasal tipte siderofor sentezlerler. Bunlardan biri fenolat tipi sideroforlar, diğeri ise hidroksamat tipi sideroforlardır. Bunların arasında en yaygın grup fenolat tipi sideroforlardır. Bunların ise en çok bilinen türü enterobaktindir. Fakat bu sideroforun bakteriyel virülanstaki rolü henüz kesin olarak tespit edilebilmiş değildir [10, 50].

Hydroxomate türü sideroforlar arasında ise en önemlisi aerobaktindir. Aerobaktin üretimi bakteriyel virülans açısından oldukça önemlidir [10].

Klebsiella türünde hem enterobaktin hem de aerobaktin üretimi vardır. Enterobaktin hemen hemen tüm *Klebsiella* türleri tarafından üretilmesine rağmen, aerobaktin çok az tür tarafından üretilmektedir. *Klebsiella* türlerinde enterobaktinler aerobaktinlere göre ferrik demir alımında çok daha etkilidirler [45]. Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular göstermektedir ki aerobaktin sideroforu *Klebsiellaların* patojenitesinde önemli bir rol oynamamaktadır [10,51].

2.5.3. *Klebsiella* ların hemolitik aktivitesi

Enterobacterler ortama saldıkları hemolizin adı verilen toksinler vasıtası ile eritrositlerin hücre zarlarındaki lipid tabakalarını eriterek hemoglobinin ortama salınmasını sağlarlar.



Resim 2.4. Kanlı plakta hemoliz yapmış *Klebsiella* [100]

Hemolitik aktivite ile patojenlik arasındaki ilişki kesin olarak anlaşılabilmiş değildir. Bazı araştırmacılar hemolitik aktivitenin *Klebsiellalar*ın patojenitesinde kayda değer bir rol oynamağını belirtmişlerse de [10, 52, 53] birçok araştırmacı tarafından da hemolitik aktivite *Klebsiellalar* için bir virölans faktörü olarak ele alınmaktadır [54,55].

Petri kutularında hazırlanan kanlı jeloz besiyerinde bakterilerin kolonilerin etrafındaki eritrositlere etki etmesine bağlı üç tip hemoliz adlandırılmıştır. Bunlardan ilkin beta-hemoliz adı verilir. *Klebsiellalar* kanlı plakta beta hemoliz yaparlar.

2.5.4. *Klebsiella*'ların bakteriyosinleri

Bazı *Enterobacter*'ler bakteriyosin denen protein yapısında maddeler üretirler. Bunlar duyarlı bakterilerin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak ölümlerine yol açarlar. Genellikle yakın suş ve türlere karşı etkilidirler. Bakteriyosin yapan suşlar kendi bakteriyosinlerine karşı dirençlidirler [8]. Suşların tiplendirilmesi ve suşlar arasındaki farkların belirlenmesinde bakteriyosin özgünlüğü önemlidir.

Riley ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda bakteriyosinlerin sadece kendi türlerini değil, yakın türlerini de öldürebildiğini saptamışlardır [56].

Klebsiellalar'ın ürettikleri bakteriyosinlere "Klebosin" adı verilmektedir [57].

Podschun ve Ullman (1996) değişik kaynaklardan izole ettikleri *Klebsiella* türleri üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda *Klebsiella* suşlarından hepsinin farklı çeşitlerdeki bakteriyosinlere duyarlı olduklarını belirtmişlerdir [58].

Rebello ve arkadaşları (1997) Hindistan'da yoğun bakım ünitesindeki idrar yolları enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri *Klebsiella* suşları üzerindeki çalışmalarında bu türlerin % 72'sinin bakteriyosin ürettiğini bulmuşlardır [59].

2.5.5. *Klebsiellar*'da antibiyotik direnci ve geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi

Enterobacteriaceae ailesindeki birçok bakteri geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretir ve bunlardan en sık ESBL üreten türün *Klebsiella pneumoniae* olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan birtakım çalışmalarda *Klebsiella* türlerinden *K.oxytoca* ile *K.pneumoniae* türlerinin de geniş spektrumlu beta laktamaz enzimleri ürettikleri tespit edilmiştir. Bu ise önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır [15]. Bu bakteriler hem β -laktam hem de diğer antibiyotik türlerine karşı çoklu direnç gösterirler.



Resim 2.5. Çift disk sinerji testi ile ESBL üretimi tayini [101]

Klebsiella cinsi bakteriler hastane enfeksiyonlarından en fazla izole edilen bakteriler arasında yer alırlar ve çoğu üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterdiklerinden tedavileri güçtür.

Klebsiellalar için en etkin antibiyotikler imipenem ve meropenem olup, amikasin direnç kazanmışlardır.

Wang ve Chen 1996-2002 yılları arasında Çin'de yaptıkları çalışmada (2004) yoğun bakım ünitelerinden elde ettikleri 10,585 örneğin 1776'sının *Klebsiella* cinsine ait olduğunu belirtmişlerdir [60].

Zarnoyova ve arkadaşları (2005) 11 hastaneden izole ettikleri 11 farklı *Klebsiella* suşlarının hepsinin ESBL ürettiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının tamamının üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olduklarını bulmuşlardır [61].

Gür ve arkadaşları 1995 yılında Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada *Klebsiella* türlerinin ESBL ürettiğini tesbit etmişlerdir [62].

Şengöz ve arkadaşları (2003) İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Gebze Devlet Hastanesinde yaptıkları araştırmalarda identifiye edilmiş tüm *Klebsiella* izolatlarının meropenem, sefoksitin ve siprofloksasine duyarlı olduğunu bulmuşlardır [63].

Jones ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışma sonucu izole ettikleri *K.pneumoniae* türünün antibiyotik dirençliliklerini şu şeklide tesbit etmişlerdir. ampisilin sulbaktama % 66; seftriaksona % 92, sefepime % 94, sefotaksime % 89, seftazidime % 85, gentamisine % 85 ve imipeneme % 100 duyarlı oldukları bulunmuştur [64].

Kızırgil ve arkadaşları (2004) 99 *K.pneumoniae* üzerinde yaptıkları çalışmada bu türlerden 54'ünün ESBL ürettiğini, 45'inin ise üretmediğini gözlemlemişlerdir. Aynı araştırmada ESBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının % 26'sının siprofloksasine ve % 83'ünün ise amikasinine duyarlı olduklarını bulmuşlardır. Tüm *Klebsiella* suşları meropeneme duyarlı olarak tespit edilmiştir. Buna göre ESBL (+) enfeksiyonlarda meropenem'in en iyi seçim olduğu ortaya çıkmıştır [65].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Bu çalışma kapsamında Ankara'daki süt fabrikalarından ve süt çiftliklerinden temin edilen 20 adet çiğ süt örneği, marketlerden temin edilen farklı markalarda 20 adet pastörize süt örneği, çeşitli pastanelerden alınan 10 adet sade ve 10 adet çikolatalı olmak üzere 20 adet dondurma örneği ve farklı süper marketlerden alınan 20 adet peynir örneği ile çalışılmıştır.

3.1.1. Örneklerin alınması

Çalışmada kullanılan numunelerin tamamı FDA'da belirtilen esaslara göre steril cam kaplara alınarak ağızları kapatılmış ve soğuk zincir ile laboratuara getirilerek aynı gün analize alınmıştır [66].

3.2. Metod

3.2.1. Süt örneklerinin analize hazırlanması

Çiğ ve pastörize süt örnekleri FDA - Bacteriological Analytical Manuel'de belirtilen esaslara göre hazırlanmıştır. 50 ml süt örneği steril koşullarda tartılarak 25 kez vortekslenmiş, bu işlemi takiben 450 ml steril tamponlanmış peptonlu su (TPW) ile seyreltilmiştir. TPW kullanılarak 10^{-6} 'lık dilüsyonu hazırlanmıştır.

Tamponlanmış Peptonlu Su – TPW (Merck)

Bileşimi;

Pepton	: 10 g/L
Sodyum klorür (NaCl)	: 5 g/L
Di sodyum hidrojen fosfat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)	: 9 g/L

Potasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4)	: 1,5 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 25,5 g/L olacak şekilde distile su içerisinde eritilmiş, uygun cam malzemeye dağıtılarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklav sonrası pH kontrolü 25°C'de 7,0 $\pm$ 0,2 kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır [67].

3.2.2. Dondurma örneklerinin analize hazırlanması

Dondurma örnekleri FDA'da belirtilen esaslara göre 30°C'deki su banyosunda eritildikten sonra vortekslenerek homojenizasyonu sağlanmıştır. Steril koşullarda 50 gram örnek tartılarak 450 ml TPW ile seyreltilmiştir. İleri dilüsyonu steril TPW kullanılarak 10^{-6} 'ya kadar yapılmıştır.

3.2.3. Peynir örneklerinin analize hazırlanması

Peynir örnekleri FDA esaslarına göre hazırlanmış olup, 50 gram peynir örneği 50 ml. steril tamponlanmış peptonlu su ile karıştırılarak 50 kez vortekslenmiştir. 3-5 dakika beklendikten sonra 5 kez daha vortekslenerek homojenitesi sağlanmıştır. Bu işlemin ardından steril TPW kullanılarak 10^{-6} 'lık dilüsyonu hazırlanmıştır.

3.3. Örneklerin Besiyerine İnokülasyonu

Homojenize edilerek ekime hazırlanmış 10^{-6} 'lık dilüsyonlardan steril pipetlerle alınan 0,1 ml'lik örnekler Eosin Metilen Blue Agar (EMB) besiyerine inoküle edilmiştir. Örnekler için kullanılan inkübasyon süreleri 37°C'de 24-48 saat olarak gerçekleşmiştir.

3.3.1. Eosin Metilen Blue Lactose Sucrose Agar (EMB) (MERCK)

Bileşimi;

Pepton	: 10 g/L
Laktoz	: 5 g/L
Sükroz	: 5 g/L
Dipotasyum hidrojen fosfat	: 2 g/L
Agar agar	: 13,5 g/L
Eozin Y	: 0,4 g/L
Metilen mavisi	: 0,07 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 36 g/L olacak şekilde hazırlanarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklav sonrası pH kontrolü 25°C'de 7,1 $\pm$ 0,2 kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır ve plaklara dökülmüştür. Besiyerinin pozitif kontrolü için *E.coli* ATCC® 25922, negatif kontrolü için ise *S.enterica* ATCC® 14028 kalite kontrol suşları kullanılmıştır.

3.4. *Klebsiella* Türlerinin İzolasyonu

İnoküle edilmiş plaklarda *Klebsiella* karakteristiği gösteren koloniler (EMB agarda *K.pneumoniae* ve *K.oxytoca* için büyük viskoz pembe-mor koloniler, *K.rhinoscleromatis* için donuk şeffaf –beyaz görünümlü koloniler) saf kültür elde etmek amacı ile EMB Agara ekilip 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir [9].

3.5. *Klebsiella* Türlerinin Tanımlanması

Kültürlerin ileri identifikasyonları için biyokimyasal test yöntemleri kullanılmış olup, *K.pneumoniae*, *K.rhinoscleromatis* ve *K.oxytoca* türleri Bergley's Manuel of Systemic Bacteriology [23] ve Klinik Mikrobiyoloji ve Tanı'ya [9] göre identifiye edilmiştir. Bu aşamada identifikasyon amacı ile IMVIC testleri,

laktoz fermentasyon testi ve üreaz testi yapılmıştır.

3.5.1. İndol testi

5 ml. Tryptone Water (Merck) besiyerine indol testi uygulanacak olan izolat ekilerek 24 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında kültür üzerine 0,5 ml. Kovacs İndol Çözeltisi ilave edilmiştir. İndol besiyerinin üzerinde birkaç dakika içinde kırmızı halka oluşması (+), oluşmaması ise (-) sonuç olarak değerlendirilmiştir [68].

Tryptone Water (İndol Besiyeri) (Merck)

Bileşimi;

Pepton (kazeinden) (triptofan)	: 10 g/L
Sodyum klorür	: 5 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 15g/L olacak şekilde damıtık su içinde çözdürülmüş ve tüplere 10'ar ml dağıtılarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. pH kontrolü 25°C'de $7,3 \pm 0,2$ kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Besiyerinin pozitif kontrolü için *E.coli* ATCC® 25922, negatif kontrolü için ise *S.aureus* ATCC® 25923 kalite kontrol suşları kullanılmıştır.

Kovacs' Indol Reagent (Merck)

İçeriği; Tetradimetilaminobenzaldehit, A-butanol, Hidroklorik asit ve Distile su.

3.5.2. Metil-Red testi (MR)

5 ml. MR-VP Broth besiyerine (Merck) izolatlar inoküle edilmiş ve 96 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası besiyerine 1 ml MR indikatörü ilave edilmiştir. Test sonucunda kırmızı renk oluşumu (+), sarı renk

oluşumu ise (-) olarak değerlendirilmiştir [68].

Metil-Red Voges Proskauer Broth (MR-VP Broth) (Merck)

Bileşimi;

Pepton (etten)	: 7,0 g/L
D(+) glikoz	: 5,0 g/L
Fosfat tamponu	: 5,0 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 17 g/L olacak şekilde hazırlanarak tüplere 5'er ml dağıtılarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklav sonrası pH kontrolü 25°C'de 6,9 $\pm$ 0,2 kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır [68].

Metil-Red indikatörü

Bileşimi;

Metil red (Merck)	: 0,1 g/L
%95'lik etil alkol	: 300 ml
Distile su	: 200 ml

0,1 gram metil red (Merck) 300 ml %95'lik etil alkol içerisinde çözdürüldükten sonra distile su ile 500 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır.

Metil-Red testinde pozitif kontrol olarak *E.coli* ATCC® 25922 suşu kullanılmıştır.

3.5.3. Voges-Proskauer testi (VP)

5 ml. MR-VP Broth besiyerine (Merck) izolatlar inoküle edilmiş ve 48 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Besiyerinden 48 saat sonra alınan 1 ml kültür bir tüpe aktararak üzerine 0,6 ml Barritt çözeltisi (α -naphthol çözeltisi)

ilave edilerek karıştırılmıştır. Daha sonra üzerine 0,2 ml O'Meara çözeltisi (potasyum hidroksit çözeltisi) ilave edilmiş ve tekrar karıştırılmıştır. 4 saat sonra sonuçlar vişne çürüğü-pembe renk oluşumu pozitif, sarı renk ise negatif olarak değerlendirilmiştir [68].

Barritt çözeltisi

Bileşimi;

α -naphthol	: 5 g/L
%95'lik etil alkol	: 100 ml

Naftol alkolde eritilerek hazırlanmıştır.

O'Meara çözeltisi

Bileşimi;

Potasyum hidroksit (KOH)	: 40 g/L
Distile su	: 100 ml

KOH distile suda çözdürülerek hazırlanmıştır.

Voges Proskauer testinde negatif kontrol olarak *E.coli* ATCC® 25922 suşu kullanılmıştır.

3.5.4. Sitrat testi

Test tüplerine yatık olarak hazırlanmış Simmons Citrat Agar (Merck) besiyeri yüzeyine izolatların inokülasyonu yapılmıştır. Besiyeri 37°C'de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. 48 saat sonunda besiyeri renginin koyu maviye dönüşmesi pozitif, orijinal yeşil renkte kalması negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir [68].

Simmons Citrate Agar (Merck)

Bileşimi;

Amonyum dihidrojen fosfat	: 1,0 g/L
Dipotasyum hidrojen fosfat	: 1,0 g/L
Sodyum klorür (NaCl)	: 5,0 g/L
Sodyum sitrat	: 2,0 g/L
Magnezyum sülfat	: 0,2 g/L
Bromthymol blue	: 0,08 g/L
Agar-agar	: 13,0 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 22,3 g/L olacak şekilde hazırlanarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklav sonrası pH kontrolü 25°C'de 6,6 $\pm$ 0,2 kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Steril besiyeri tüplere yatık agar olarak hazırlanmıştır. Besiyerinin pozitif kontrolü *K.pneumoniae* ATCC® 13883, negatif kontrolü ise *E.coli* ATCC® 25922 suşları ile yapılmıştır [68].

3.5.5. Laktoz testi

VRB (Violet Red Bile) Agar besiyerine (Merck) izolatlar inoküle edilmiş ve 24 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası besiyerinde üreyen kırmızı koloniler laktoz pozitif, renksiz koloniler ise laktoz negatif olarak değerlendirilmiştir [68].

VRB (Violet Red Bile) Agar (Merck)

Bileşimi;

Peptone from meat	: 7,0 g/L
Yeast extract	: 3,0 g/L
Sodyum klorür (NaCl)	: 5,0 g/L
Laktoz	: 10,0 g/L

Nötral red	: 0,03 g/L
Bile salt karışımı	: 1,5 g/L
Crystal violet	: 0,002 g/L
Agar-agar	: 13,0 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 39,5 g/L olacak şekilde hazırlanarak distile su içinde tamamen çözülmesi sağlanacak şekilde karıştırılarak kaynatılmıştır ve kaynama sıcaklığında 2 dakika tutulduktan sonra soğutulmuş ve pH kontrolü 25°C'de $7,4 \pm 0,2$ kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Steril plaklara 12,5'ar ml dökülmüştür. Besiyerinin pozitif kontrolü *E.coli* ATCC® 25922 ve negatif kontrolü ise *S.enterica* ATCC® 14028 suşları ile yapılmıştır [68].

3.5.6. Üreaz testi

Tüplere 5'er ml olarak hazırlanmış Urease Broth (Merck) besiyerine üreaz testi uygulanacak olan izolat ekilerek 24-48 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında besiyerinin orjinal portakal kırmızısı renginden sarıya dönüşmesi negatif (-), kırmızıya dönüşmesi pozitif (+) sonuç olarak değerlendirilmiştir. Her bir test için 4'er adet Urease Broth Besiyeri hazırlanarak, 1. tüp ekim yapılmadan şahit olarak kullanılmış, birine test edilecek kültür inoküle edilmiş ve diğer iki besiyerine ise pozitif ve negatif kalite kontrol suşları inoküle edilerek renk değişimleri izlenmiştir [68].

Üreaz Broth (Merck)

Bileşimi;

Maya ekstraktı	: 0,1 g/L
Potasyum dihidrojen fosfat	: 9,1 g/L
Sodyum hidrojen fosfat	: 9,5 g/L
Üre	: 20,0 g/L
Fenol kırmızısı	: 0,01 g/L

Distile su : 1000 ml

Dehidre besiyeri 38,5 g/L olacak şekilde hazırlanarak distile su içinde(işlemden önce otoklavda steril edilmiştir) tamamen çözülmesi sağlanacak şekilde karıştırılarak kaynatılmıştır. Steril tüplere 3'er ml dağıtıldıktan sonra pH kontrolü 25°C'de $6,8 \pm 0,2$ kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Besiyerinin pozitif kontrolü *Proteus vulgaris* ATCC 13315 ve negatif kontrolü *E.coli* ATCC® 25922 suşları ile yapılmıştır [68].

3.6. İzole Edilen *Klebsiella* Türlerinin Stoklanması

İdentifikasyonu yapılmış izolatlar ileriki testlerde kullanılmak üzere Triptoz Soy Agara pasaj alınarak +4°C'de muhafaza edilmişlerdir.

3.6.1. Triptoz Soy Agar (TSA) (Merck)

Bileşimi;

Peptone (kazeinden)	: 15,0 g/L
Peptone from soymeal	: 5,0 g/L
Sodyum klorür (NaCl)	: 5,0 g/L
Agar-agar	: 15,0 g/L
Distile su	: 1000 ml

Dehidre besiyeri 40,0 g/L olacak şekilde hazırlanarak 12°C'de 15 dakika steril edilmiştir. pH kontrolü 25°C'de $7,3 \pm 0,2$ kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Steril tüplere yatık olarak hazırlanmıştır. Besiyerinin kalite kontrolü *E.coli* ATCC® 8739 suşu ile yapılmıştır [68].

3.7. *Klebsiella* İzolatlarının Virülans Faktörlerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada izolatların virülans faktörlerinin tespit edilmesi amacıyla hemoliz aktiviteleri, siderofor üretimleri ve serum dirençlilikleri araştırılmıştır.

3.7.1. *Klebsiella* türlerinin hemolitik aktivitelerinin belirlenmesi

Tanımlamaları yapılan *Klebsiella* türlerinin hemolitik aktiviteleri % 5 defibrine koyun kanlı agarda (Orbak) test edilmiştir. Saflaştırılan örneklerden alınan bakteriler kanlı plaklara inoküle edilmiş ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda çevrelerindeki eritrositleri parçalayarak agarda saydamlaştırma oluşturan türler hemolitik olarak değerlendirilmiştir [68].

% 5 Koyun Kanlı Agar (Orbak)

% 5 defibrine koyun kanı ihtiva eden hazır besiyerinin sterilit kontrolü besiyeri 24 saat 37°C'de inkübe edilerek yapılmıştır. Besiyerinin kalite kontrolünde ise *S.aureus* ATCC® 25923 suşu kullanılmış ve bu suşun kanlı agarda gösterdiği β -hemoliz aktivitesi esas alınmıştır.

3.7.2. *Klebsiella* türlerinde siderofor tayini

İzolatların siderofor tayinleri CAS (Chrome Azurol Sulphate) Agar kullanılarak Schwyn ve Neilands yöntemine göre yapılmıştır [69]. CAS agara inoküle edilen izolatlar 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrasında koloniler etrafında mavi agarın turuncuya dönmesi siderofor varlığı olarak yorumlanmıştır [69].

CAS (Chrome Azurol Sulphate) Agar

CAS indikatör solüsyonunun hazırlanması

Bileşimi;

Chrome Azurol S (CAS)	: 60,5 mg
Iron(III) chloride hexahydrate	: 27 mg
Hidroklorik asit (HCl)	: 83,3 µl

Hexadecyltrimethylammonium bromide (HDTMA) : 72,9 mg

CAS indikatör solüsyonunu hazırlamak için ilk olarak 60.5 mg CAS 50 ml distile suda çözündürülmüş ve üzerine 10 ml Iron III solüsyonu eklenmiştir (Iron III solüsyonu 100 ml distile suya eklenmiş 83,3 µl konsantre HCl üzerine 27 mg $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ilave edilerek hazırlanmıştır). Hazırlanan solüsyona 40 ml distile suda çözündürülmüş 72,9 mg HDTMA karıştırılarak yavaşça eklenmiştir. Hazırlanan koyu mavi likit 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir.

Basal agarın hazırlanması

Bileşimi:

3-(N-morpholino)propane sulfonic asit (MOPS)	: 3 g
Agar	: 1,5 g
Sodyum klorür	: 0,05 g
Potasyum fosfat	: 0,03 g
Amonyum klorür	: 0,01 g
L-asparagine	: 0,5 g
Distile su	: 83 ml
% 50 NaOH	: 5 ml

100 ml basal agar hazırlamak için agar hariç yukarıda sıralanan tüm maddeler 83 ml distile suda eritilmiş ve besiyerinin pH'ı %50'lik NaOH eklenerek 6,8 'e ayarlanmıştır. Daha sonra 1,5 g agar karıştırılarak ilave edilmiştir. Karışım 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir.

CAS Agar plaklarının hazırlanması

Sterile edilmiş basal agar ve CAS indikatörü öncelikle 50°C sıcaklıktaki bir su küvetinde soğutulmuştur. Bu işlemi takiben 2 ml % 50'lik glukoz solüsyonu basal agar üzerine karıştırılarak eklenmiştir. CAS indikatörü de bu karışım

üzerine yavaşça ve karıştırılarak ilave edilmiştir. Steril plaklara bu karışımdan 30 ml dökülmüştür.

3.7.3. *Klebsiella* türlerinin serum dirençliliklerinin belirlenmesi

Sharma yöntemine göre yapılan testlerde [70] normal insan serumu gönüllü sağlıklı yetişkinlerden elde edilmiştir. Kontrol amacı ile kullanmak üzere serumun bir kısmı 30 dakika 56°C de ısıya maruz bırakılarak inaktive edilmiştir.

Brain Heart Infussion'a (Merck) inoküle edilmiş 24 saatlik izolatlar (Merck) santrifüje edilerek toplanmış ve tamponlanmış peptonlu su (Merck) ile bulanıklığı 0,5 McFarland'a ayarlanacak şekilde sulandırılmışlardır. 0,1 ml bakteri süspansiyonu 0,2 ml normal insan serumu ve 0, 1 ml 10 X peptone glikose bromothymol ile karıştırılmış ve son hacim 0,6 ml tamponlanmış peptonlu eklenerek 1 ml'ye tamamlanmıştır. Karışım bir su banyosu içerisinde 37°C'de inkübe edilmiştir. Aynı işlemler her bir izolat için kontrol serumları ile de tekrarlanmıştır.

Tüplerde orijinal yeşil renkten sarı renge dönüşüm her saat başı izlenerek not edilmiştir. Buna göre 5 saatte kontrol (inaktive edilmiş insan serumlu tüp) ve deney tüpünün (normal insan serumlu tüp) her ikisinde de renk değişimleri kaydedildi ise dirençli olarak, kontrol tüpü 5 saate kadar renk değiştirdiği halde deney tüpü 6,7 veya 8 saatte değiştirdi ise orta duyarlı olarak ve son olarak kontrol tüpü 5 saat sonunda sarıya döndüğü halde deney tüpünün renginde 8 saat sonunda bir değişme gözlenmediyse duyarlı olarak değerlendirilmiştir.

Bromothymol Blue Broth

Bileşimi;

Pepton (kazeinden)	: 10 g/L
Sodyum Klorür (NaCl)	: 5 g/L
Glukoz	: 10 g/L
Bromothymol blue	: 0.025 g/L
Distile su	: 1000 ml

Bileşimde sıralanan maddeler glikoz hariç 1 litre distile suda çözündürülmüş ve 121 °C'de 15 dakika steril edilmiştir. Bunun üzerine 10 g glikoz eklenmiş ve son karışım 20 dakika 100°C'lik su banyosunda ısıtılmıştır. pH kontrolü 25°C'de $7,2 \pm 0,2$ kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Steril tüplere dökülmüştür. Besiyerinin kalite kontrolünde *K. oxytoca* ATCC® 49131 suşu kullanılmıştır.

3.8. İzole Edilen *Klebsiella* Türlerinin ESBL Tayini ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

İzolatların genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretip üretmedikleri çift disk sinerji yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları ise Disk Difüzyon yöntemi [71] ile araştırılmıştır.

3.8.1. *Klebsiella* türlerinin ESBL tayini

İzole edilmiş *Klebsiella* türlerinin ESBL varlıkları çift disk sinerji yöntemi kullanılarak kontrol edilmiştir. Çalışma CLSI (eski adı ile NCCLS) tarafından önerilen Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi standartlarına göre yapılmıştır [71].

İzolatların inoküle edildiği Mueller Hinton Agar yüzeyine diskler merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde dispansır ile yerleştirilmiştir. Buna

göre sekiz gözlü dispensörün karşılıklı iki gözüne amoksisilin-klavulanik asit (AMC-20/10) (Bioanalyse®) ve bunlardan birisinin çevresindeki gözlere aztreonam (ATM-30) ve sefoksitin (FOX-30), diğer amoksisilin-klavulanik asit diskinin çevresine de sefotaksim (CTX-30) ve seftazidim (CAZ-30) (Bioanalyse®) diskleri yerleştirilmiştir.

37°C'de 18 saat inkübe edilen besiyerleri incelenerek aztreonam, sefoksitin, sefotaksim ve seftazidim disklerine ait inhibisyon zonlarının klavulanik diski karşısında genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üreme olmayan bir bölgenin bulunması durumunda ESBL pozitif değerlendirilmesi yapılmıştır. Disklerin kalite kontrolü *K.pneumoniae* ATCC® 700603 suşu ile yapılmıştır [72].

3.8.2. Mueller Hinton Agar (Merck)

Bileşimi;

Meat infusion	: 2,0 g/L
Kazein hidrolizat	: 17,5 g/L
Nişasta	: 1,5 g/L
Agar-agar	: 13,0 g/L

Dehidre besiyeri 34 g/L olacak şekilde hazırlanarak 121°C'de 15 dakika steril edilmiştir. Otoklav sonrası pH kontrolü 25°C'de 7,4 $\pm$ 0,2 kriteri göz önüne alınarak yapılmıştır. Besiyerleri CLSI önerileri doğrultusunda steril plaklara 4 mm kalınlığında dökülmüştür. Besiyerinin kalite kontrolü *S.aureus* ATCC® 25923, *E.coli* ATCC® 25922 ve ATCC® 27853 suşları ile CLSI kalite kontrol limitleri göz önüne alınarak yapılmıştır.

3.8.3. İzolatların Mueller–Hinton yüzeyine inokülasyonları

İzolatların triptoz soy agardan alınan kültürleri steril serum fizyolojik ile sulandırılarak 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanmıştır. Besiyeri

üzerine 60 derecelik açıyla üç kez çevrilerek bakteri sürülmüş ve plağa homojen olarak yayılmıştır.

0,5 Mc Farland standardının hazırlanması

0,5'lik Mc Farland bulanıklık standardı 0,5 ml % 1,175 w/v baryum klorür dihidrat ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) üzerine 99,5 ml %1'lik H_2SO_4 eklenerek hazırlanmıştır.

3.8.4. *Klebsiella* türlerinin antibiyotik direncinin araştırılması

Antibiyotik duyarlılık testi CLSI önerilerinde değinildiği üzere Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi izlenerek yapılmıştır. Çalışmada meropenem (MEM-10), imipenem (IPM-10), amikasin (AK-30), siprofloksasin (CIP-5), gentamisin (CN-30), sefotaksim (CTX-30), seftazidim (CAZ-30), tobramisin (TOB-10), trimetoprim/sulfamethaksazol (SXT-25), sefepim (FEP-30), piperasilin (PRL-100), tikarsilin (TIC-75) ve amoksisilin (AX-25) antimikrobiyal duyarlılık diskleri (Bioanalyse®) kullanılmıştır. Sonuçlar CLSI M-100 S-15'e göre yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada çeşitli kaynaklardan temin edilen 20 adet çiğ süt örneği, 20 adet pastörize süt örneği, 10 adet sade ve 10 adet çikolatalı toplam 20 adet dondurma örneği ve 20 adet beyaz peynir örneği olmak üzere toplam 80 adet örnekle çalışılmıştır. Bu örneklerden *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* izole edilerek tanımlanmıştır.

İzolatların hemoliz aktivitesi, siderofor tayini, serum direnci gibi bazı virülans faktörleri ve antibiyotik dirençlilikleri ve türlerde ESBL varlığı araştırılmıştır.

4.1. Örneklerden Elde Edilen *Klebsiella* İzolatlarının Kaynakları, Sayıları ve Tür Düzeyinde Tanımlanmaları

Bu çalışma kapsamında toplam 80 süt ve süt ürününden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının sayıları ve izole edildikleri kaynaklar Çizelge 4.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. *Klebsiella* izolatlarının kaynakları, sayıları ve oranları

Kaynak	Çalışılan Örnek Sayısı	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
Çiğ süt	20	16	34
Pastörize süt	20	7	15
Sade dondurma	10	9	19
Çikolatalı dondurma	10	5	11
Beyaz peynir	20	10	21
Toplam	80	47	

Çalışılan toplam 80 çiğ süt, pastörize süt, sade ve çikolatalı dondurma ve beyaz peynir örneklerinden toplam 47 *Klebsiella* izolatı elde edilmiştir.

Çizelge 4.1’de görüldüğü üzere en fazla *Klebsiella* izolatu çiğ sütte elde edilmiştir. Çikolatalı dondurma ise en az izolatin elde edildiği kaynaktır. *Klebsiella* izolatlarının en sık rastlandığı kaynaklar sırasıyla çiğ süt, beyaz peynir, sade dondurma, pastörize süt ve çikolatalı dondurmadır.

Elde edilen 47 izolattan 25’i (%) *K.pneumoniae*, 11’i (%) *K.oxytoca*, 7’si ise *K.rhinoscleromatis* olarak tesbit edilmiştir. 4 *Klebsiella* izolatu diğer türlere ait olup, tür düzeyinde tanımlanmamıştır (Çizelge 4.2).

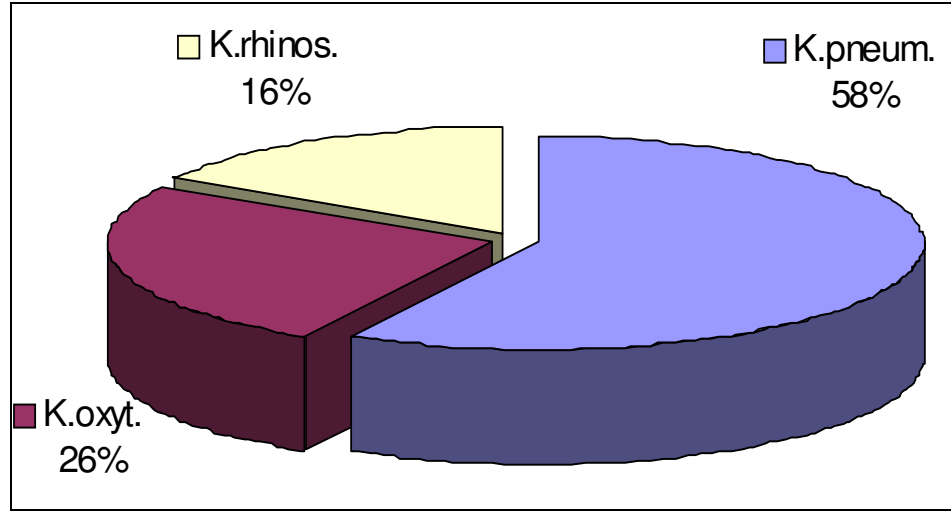
Çizelge 4.2. Tanımlanan *Klebsiella* türlerinin kaynaklara göre sayısal dağılımları ve yüzdeleri

Kaynak	İzole edilen <i>Klebsiella</i> sayısı	<i>K.pneumoniae</i>		<i>K.oxytoca</i>		<i>K.rhinoscleromatis</i>	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Çiğ süt	14	8	57	3	21	3	21
Past. süt	7	5	71	2	29	0	0
Sade dond.	8	5	63	2	25	1	13
Çiko.dond.	5	3	60	2	40	0	0
Beyaz Pey.	9	4	44	2	22	3	33
Toplam	43	25	58	11	26	7	16

Örneklerden selektif besiyeri kullanılarak ve koloni morfolojilerine göre izole edilen *Klebsiella* bakterilerinin doğrulanması ve tür düzeyinde identifikasyonu biyokimyasal yöntemler kullanılarak yapılmıştır. IMVIC testleri ve laktoz fermantasyon testi kullanılarak *Klebsiella* türlerinin adlandırılması yapılmıştır. Elde edilen izolatların biyokimyasal test sonuçları Çizelge 4.3’te görülmektedir.

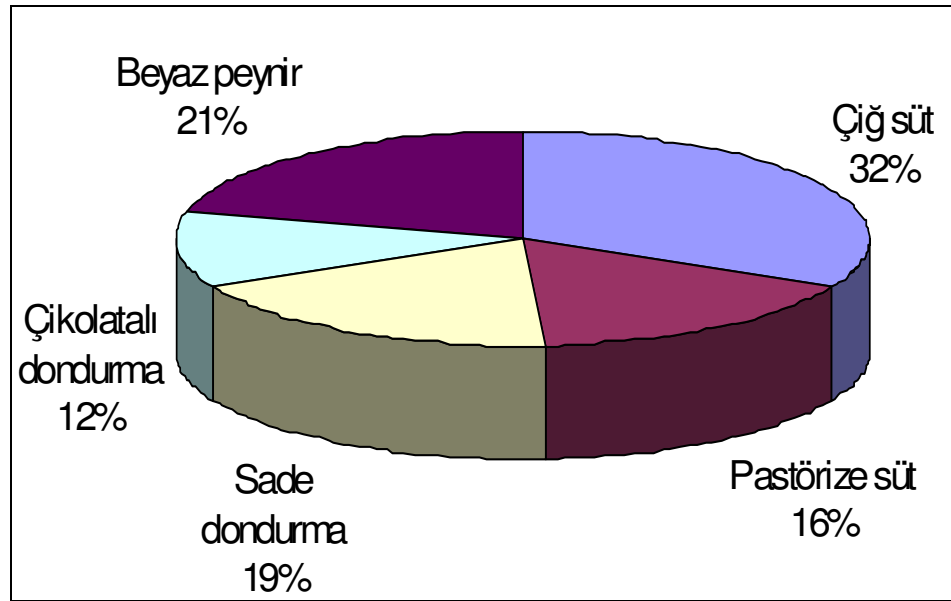
Çizelge 4.3. *Klebsiella* izolatlarının tür ayrımında kullanılan biyokimyasal testler ve tanımlanan türler

Kaynak	İzolat No.	Indol	MR	VP	Sitrat	Laktoz	Üreaz	Tanımlanan tür
Çiğ süt	ÇS01	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS03	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS04	+	-	+	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
	ÇS05	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS07	-	-	+	+	+		Farklı tür
	ÇS08	+	-	+	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
	ÇS09	-	+	-	-	+	-	<i>K.rhinoscleromatis</i>
	ÇS11	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS12	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS14	+	-	+	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
	ÇS17	-	+	-	-	+	-	<i>K.rhinoscleromatis</i>
	ÇS18	-	+	+	+	+		Farklı tür
	ÇS20	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS21	-	+	-	-	+	-	<i>K.rhinoscleromatis</i>
	ÇS24	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	ÇS26	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
Past. süt	PS03	+	-	+	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
	PS04	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	PS07	+	-	+	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
	PS08	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	PS09	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	PS11	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	PS14	-	-	+	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
Dondurma	Sade	SD02	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		SD04	-	+	-	-	+	<i>K.rhinoscleromatis</i>
		SD06	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		SD07	-	+	-	+	+	Farklı tür
		SD08	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		SD10	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		SD11	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		SD12	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		SD15	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
	Çik.	ÇD03	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		ÇD04	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		ÇD07	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		ÇD08	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		ÇD10	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
Beyaz peynir		BP03	-	+	-	-	+	<i>K.rhinoscleromatis</i>
		BP07	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		BP08	-	+	-	+	+	Farklı tür
		BP09	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		BP11	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		BP12	+	-	+	+	+	<i>K.oxytoca</i>
		BP15	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		BP16	-	+	-	+	-	<i>K.rhinoscleromatis</i>
		BP17	-	-	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>
		BP20	-	+	-	-	+	<i>K.rhinoscleromatis</i>



Şekil 4.1. Örneklerden izole edilen *Klebsiella* türlerinin oransal dağılımı

İzole edilen *Klebsiella* türlerinin kaynaklara göre oransal dağılımı ve yüzdeleri ise Şekil 4.2'de gösterilmektedir.

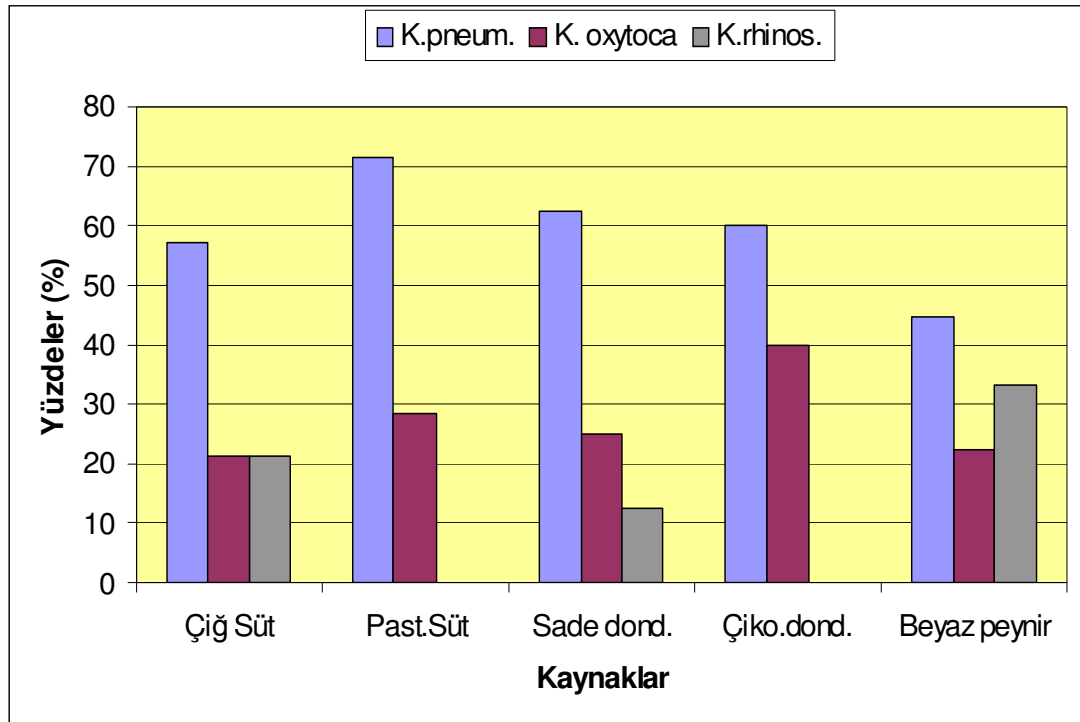


Şekil 4.2. İzolatların kaynaklara göre oransal dağılımı

Yapılan biyokimyasal testlere göre çiğ süttten izole edilen 14 *Klebsiella* türünden 8'i (% 57) *K.pneumoniae*, 3'ü (21) *K.oxytoca*, 3'ü (% 21) *K.rhinoscleromatis* olarak tespit edilmiştir. Pastörize süttten izole edilen 7 *Klebsiella* cinsi bakterinin 5'i (% 71) *K.pneumoniae* ve 2 'si (% 29) *K.oxytoca*

olarak tanımlanmıştır.

Sade dondurmadan izole edilen 8 *Klebsiella* cinsi bakterinin 5'i (% 63) *K.pneumoniae*, 2'si (% 25) *K.oxytoca* , 1'i (% 13) *K.rhinoscleromatis* olarak tespit edilmiştir. Çikolatalı dondurmadan saflaştırılan 5 *Klebsiella* izolatının 3'ü (% 60) *K.pneumoniae* ve 2'si (% 40) *K.oxytoca* olarak adlandırılmıştır. Beyaz peynir izolatu olan 9 *Klebsiella* cinsinden 4'ü (% 44) *K.pneumoniae*, 2'si (% 22) *K.oxytoca* ve 3'ü (% 33) *K.rhinoscleromatis* olarak identifiye edilmişlerdir.



Şekil 4.3. İzole edilen türlerin kaynak bazında oransal dağılımları

4.2. Tür Tayini Yapılmış İzolatların Virülans Faktörlerinin Araştırılması

4.2.1. Tür tayini yapılmış izolatların siderofor üretimlerinin saptanması

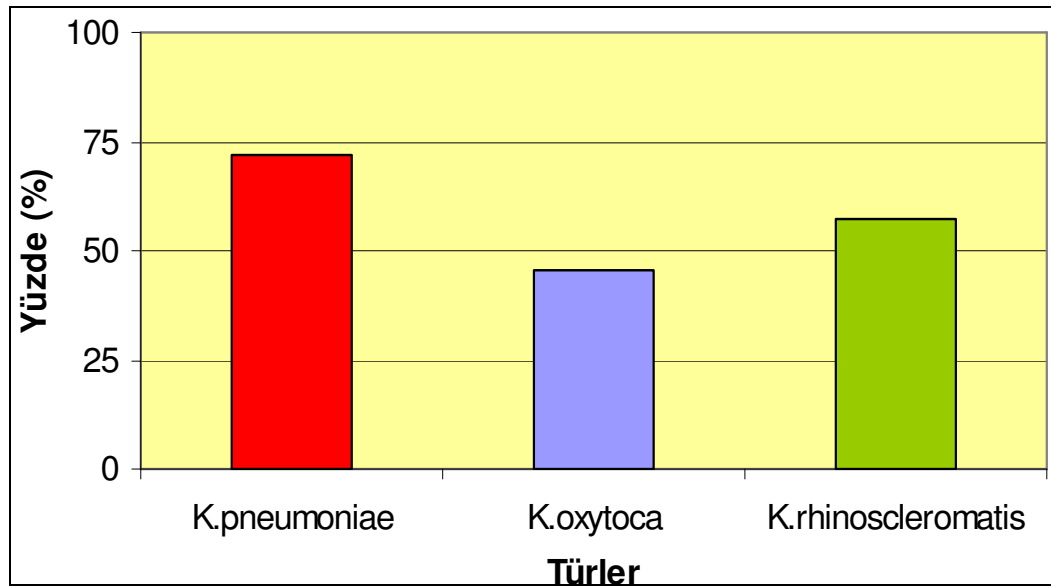
Örneklerden izolasyonları gerçekleştirilen üç *Klebsiella* türünün CAS (Chrome Azurol Sulphate) Agar kullanılarak Schwyn ve Neilands yöntemine göre [69] araştırılan siderofor tayinlerinin sonuçları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Kaynaklara göre *Klebsiella* türlerinin siderofor üretimleri

Kaynak		Tür	Siderofor(+)	Siderofor(-)
Çiğ Süt		<i>K.pneumoniae</i>	6	2
		<i>K.oxytoca</i>	1	2
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	2	1
		Toplam	9	5
Pastörize Süt		<i>K.pneumoniae</i>	4	1
		<i>K.oxytoca</i>	1	1
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	-	-
		Toplam	5	2
Dondurma	Sade	<i>K.pneumoniae</i>	3	2
		<i>K.oxytoca</i>	2	-
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	-	1
		Toplam	5	3
	Çikolatalı	<i>K.pneumoniae</i>	2	1
		<i>K.oxytoca</i>	1	1
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	-	-
		Toplam	3	2
Beyaz Peynir		<i>K.pneumoniae</i>	3	1
		<i>K.oxytoca</i>	0	2
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	2	1
		Toplam	5	4
Toplam		43	27	16

Çizelge 4.4'te görüldüğü üzere çiğ süttten izole edilen ve çalışma kapsamına alınan 14 *Klebsiella* türünden 9'u (% 65) siderofor üretirken 5'i (% 35) üretmemektedir. Pastörize süttten izole edilen 7 *Klebsiella* türünden 5'inde (% 71) siderofor üretimi tespit edilmiş, 2'sinde ise siderofor üretimi gözlenmemiştir (% 29). Diğer yandan sade ve çikolatalı dondurmalarından izole edilerek çalışma kapsamına alınan 13 *Klebsiella* türünden 8'i (% 62) siderofor üreticisi olup, 5'i (% 38) değildir. Beyaz peynirden izole edilerek çalışma kapsamına alınan 9 *Klebsiella* türünden 5'i (%56) siderofor üretirken 4'ünde (% 44) siderofor üretimi gözlenmemiştir.

Çizelge 4.4'te çalışmada izole edilen 43 *Klebsiella* türünden 27'sinin (% 63) siderofor ürettiği, 16'sının ise (% 37) siderofor üretmediği görülmektedir. En fazla siderofor üretimi görülen tür *K.pneumoniae* olup 25 izolatin 18'inde (% 72) siderofor üretimi görülmüştür. 11 *K.oxytoca* türünden 5'i (% 45) ve 7 *K.rhinoscleromatis* türünden 4'ü (% 57) siderofor üretmektedir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* türlerinin siderofor üretimlerine göre yüzde dağılımları

Tanımlanan *Klebsiella* izolatlarının siderofor üretimleri Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. *Klebsiella* izolatlarının siderofor üretimleri

Tür	İzolat No.	Siderofor(+)	Siderofor(-)
<i>K.pneumoniae</i>	ÇS01	+	
	ÇS03	+	
	ÇS05	+	
	ÇS11	+	
	ÇS12	+	
	ÇS20	+	
	ÇS24		-
	ÇS26		-
	PS04	+	
	PS08	+	
	PS09	+	
	PS11		-
	PS14	+	
	SD02	+	
	SD06	+	
	SD10		-
	SD12	+	
	SD15		-
	ÇD04		-
	ÇD08	+	
	ÇD10	+	
	BP09		-
	BP11	+	
	BP15	+	
	BP17	+	
<i>K.oxytoca</i>	ÇS04		-
	ÇS08	+	
	ÇS14		-
	PS03		-
	PS07	+	
	SD08	+	
	SD11	+	
	ÇD03		-
	ÇD07	+	
	BP07		-
	BP12		-
<i>K.rhinoscleromatis</i>	ÇS09	+	
	ÇS17		-
	ÇS21	+	
	SD04		-
	BP03	+	
	BP16	+	
	BP20		-
Toplam	43	27	16

4.2.2. Tür tayini yapılmış izolatların serum dirençliliklerinin araştırılması

Örneklerden izole edilen *Klebsiella* türlerinin serum dirençlilikleri Sharma yöntemine göre araştırılmış [70] ve sonuçlar dirençli, orta duyarlı ve duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Sharma yöntemine göre yapılan serum dirençlilikleri sonuçları Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Kaynaklara göre *Klebsiella* türlerinin serum dirençlilikleri

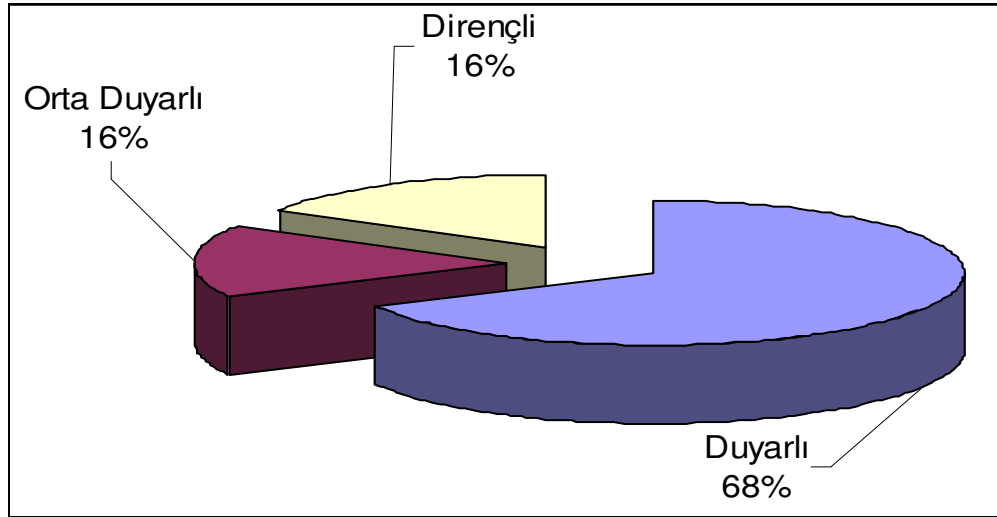
Kaynak			İnsan Serumuna Karşı	
			Duyarlı	Dirençli
Çiğ Süt		<i>K.pneumoniae</i>	4	4
		<i>K.oxytoca</i>	2	1
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	1	2
		<i>Toplam</i>	7	7
Pastörize Süt		<i>K.pneumoniae</i>	2	3
		<i>K.oxytoca</i>	1	1
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	-	-
		<i>Toplam</i>	3	4
Dondurma	Sade	<i>K.pneumoniae</i>	5	-
		<i>K.oxytoca</i>	2	-
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	1	-
		<i>Toplam</i>	8	-
	Çikolatalı	<i>K.pneumoniae</i>	3	-
		<i>K.oxytoca</i>	1	1
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	-	-
		<i>Toplam</i>	4	1
Beyaz Peynir		<i>K.pneumoniae</i>	3	1
		<i>K.oxytoca</i>	2	-
		<i>K.rhinoscleromatis</i>	2	1
		<i>Toplam</i>	7	2
Toplam		43	29	14

Not: Orta-duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.6'da ifade edilen bulgulara göre çiğ süttten izole edilen ve çalışma kapsamına alınan 14 *Klebsiella* türünden 7'si (% 50) insan serumuna duyarlı diğerleri ise dirençli bulunmuştur. Pastörize süttten izole edilen 7 *Klebsiella* türünden 3'ü (% 43) serum duyarlı, 4'ü (% 57) ise serum dirençlidir. Sade ve

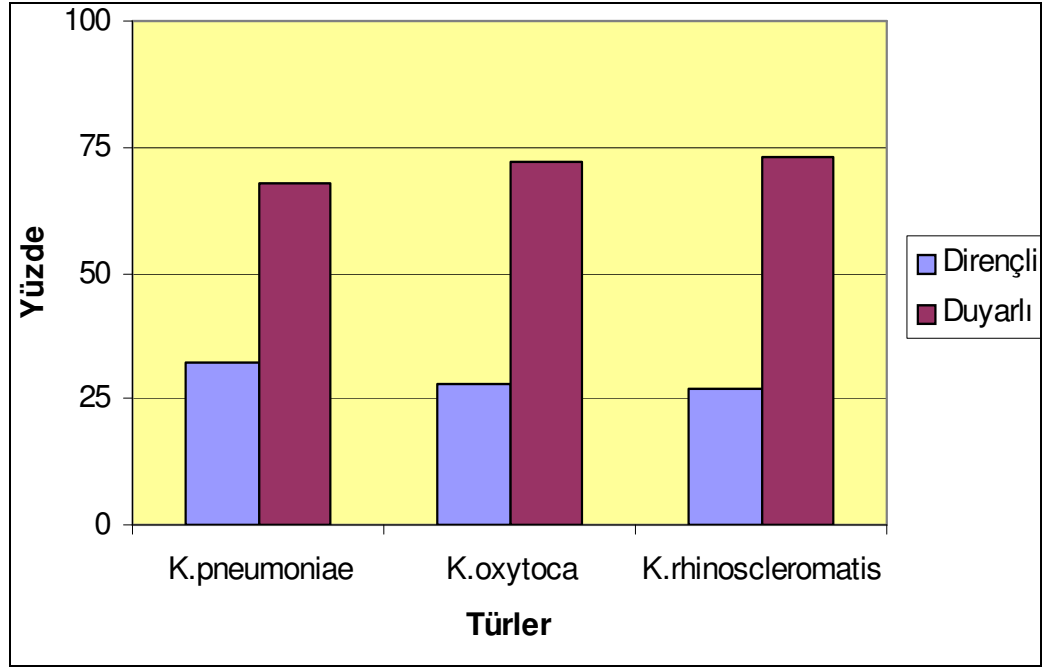
çikolatalı dondurmалardan izole edilerek çalışma kapsamına alınan 13 *Klebsiella* türünden 12'si (% 92) serum duyarlı olarak, 1'i (% 8) ise serum dirençli olarak tayin edilmiştir. Beyaz peynirden izole edilerek çalışma kapsamına alınan 9 *Klebsiella* türünden 7'si (% 78) seruma duyarlı 2'si ise (% 22) dirençlidir.

İzole edilen 43 *Klebsiella* türünden 29'u (% 68) insan serumuna duyarlı, 7'si (% 16) orta duyarlı ve 7'si de (% 16) dirençli olarak tanımlanmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. *K.pneumonie*, *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* türlerinin serum dirençliliklerine göre yüzde dağılımları

Orta duyarlı türler dirençli olarak sınıflandırılarak yapılan değerlendirmeye göre insan serumuna en dirençli tür 7 izolatin 3 adedinde (% 43) direnç gösteren *K.rhinoscleromatis* olmuştur. Bunu 25 izolattan 8 adedi (% 32) insan serumuna direnç gösteren *K.pneumoniae* ve 11 izolatin 3 adedinde (% 27) direnç gösteren *K.oxytoca* izlemektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. İzole edilen *Klebsiella* türlerinin insan serumuna duyarlılıklarının karşılaştırılması

Çizelge 4.7. *Klebsiella* izolatlarının serum dirençlilikleri

Tür	İzolat No.	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
<i>K.pneumoniae</i>	ÇS01			+
	ÇS03			+
	ÇS05	+		
	ÇS11	+		
	ÇS12		+	
	ÇS20		+	
	ÇS24	+		
	ÇS26	+		
	PS04			+
	PS08	+		
	PS09			+
	PS11	+		
	PS14		+	
	SD02	+		
	SD06	+		
	SD10	+		
	SD12	+		
	SD15	+		
	ÇD04	+		
	ÇD08	+		
	ÇD10	+		
	BP09	+		
	BP11			+
	BP15	+		
	BP17	+		
<i>K.oxytoca</i>	ÇS04	+		
	ÇS08		+	
	ÇS14	+		
	PS03	+		
	PS07		+	
	SD08	+		
	SD11	+		
	ÇD03	+		
	ÇD07			+
	BP07	+		
	BP12	+		
<i>K.rhinoscleromatis</i>	ÇS09			+
	ÇS17	+		
	ÇS21		+	
	SD04	+		
	BP03	+		
	BP16	+		
	BP20		+	
Toplam	43	29	7	7

4.2.3. Tür tayini yapılmış izolatların hemoliz aktivitelerin belirlenmesi

Adlandırmaları yapılan *Klebsiella* türlerinin % 5'lik koyun kanlı agara ekimleri sonucu tayin edilen hemoliz aktiviteleri Çizelge 4.8'de gösterilmiştir.

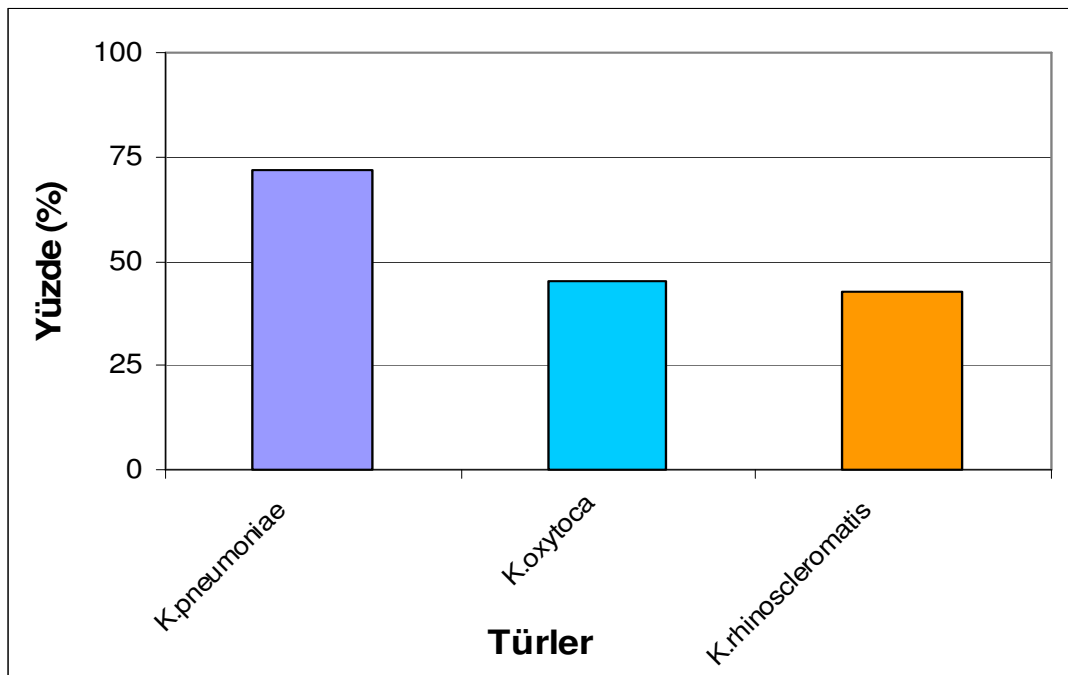
Çizelge 4.8. Kaynaklara göre *Klebsiella* türlerinin hemoliz aktiviteleri

Kaynak		Tür	Hemoliz(+)	Hemoliz(-)
Çiğ Süt		K.pneumoniae	6	2
		K.oxytoca	2	1
		K.rhinoscleromatis	2	1
Pastörize Süt		K.pneumoniae	3	2
		K.oxytoca	2	-
		K.rhinoscleromatis	-	-
Dondurma	Sade	K.pneumoniae	4	1
		K.oxytoca	1	1
		K.rhinoscleromatis	-	1
	Çikolatalı	K.pneumoniae	2	1
		K.oxytoca	-	2
		K.rhinoscleromatis	-	-
Beyaz Peynir		K.pneumoniae	3	1
		K.oxytoca	-	2
		K.rhinoscleromatis	1	2
Toplam			26	17

Tabloya göre çiğ süttten izole edilen ve çalışma kapsamına alınan 14 *Klebsiella* türünden 9'u (% 65) hemolitik aktivite gösterirken 5'i (% 36) göstermemiştir. Pastörize süttten izole edilen 7 *Klebsiella* türünden 5'i (% 71) hemolitik aktivite gösterirken 2'si (%29) göstermemiştir. Diğer yandan sade ve çikolatalı dondurmalarından izole edilerek çalışma kapsamına alınan 13 *Klebsiella* türünden 7'si (% 54) hemolitik aktivite gösterirken 6'sı (% 46) göstermemiştir. Beyaz peynirden izole edilerek çalışma kapsamına alınan 9

Klebsiella türünden 4'ü (% 44) hemolitik aktivite gösterirken 5'i (% 56) göstermemiştir.

Buna göre *K.pneumoniae* türlerinin hemolitik aktivitelerinin diğer türlere oranla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. 25 *K.pneumoniae* türünden 18'i (% 72), 11 *K.oxytoca* türünden 5'i (% 45) ve 7 *K.rhinoscleromatis* türünden 3'ü (% 43), hemolitik aktivite göstermişlerdir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* türlerinin hemolitik aktivitelerine göre yüzde dağılımları

Çizelge 4.9'da adlandırılan *Klebsiella* izolatlarının hemolitik aktiviteleri tablo halinde verilmiştir.

Çizelge 4.9. Adlandırılan *Klebsiella* izolatlarının hemoliz aktiviteleri

Tür	İzolat No.	Hemoliz(+)	Hemoliz(-)
<i>K.pneumoniae</i>	ÇS01	+	
	ÇS03	+	
	ÇS05		-
	ÇS11		-
	ÇS12	+	
	ÇS20	+	
	ÇS24	+	
	ÇS26	+	
	PS04		-
	PS08	+	
	PS09		-
	PS11	+	
	PS14	+	
	SD02		-
	SD06	+	
	SD10	+	
	SD12	+	
	SD15	+	
	ÇD04	+	
	ÇD08	+	
	ÇD10		-
	BP09		-
	BP11	+	
	BP15	+	
	BP17	+	
<i>K.oxytoca</i>	ÇS04		-
	ÇS08	+	
	ÇS14	+	
	PS03	+	
	PS07	+	
	SD08	+	
	SD11		-
	ÇD03		-
	ÇD07		-
	BP07		-
	BP12		-
<i>K.rhinoscleromatis</i>	ÇS09	+	
	ÇS17		-
	ÇS21	+	
	SD04		-
	BP03	+	
	BP16		-
	BP20		-
Toplam	43	26	17

Çizelge 4.10. *Klebsiella* türlerinin siderofor üretimi, serum direnci ve hemolitik aktivite gösteren izolatlarının sayıları ve oranları

Türler	İzolat Sayısı	Siderofor Üreten İzolat Sayısı	Yüzde (%)	Serum Direnci Gösteren İzolat Sayısı	Yüzde (%)	Hemolitik Aktivite Gösteren İzolat Sayısı	Yüzde (%)
<i>K.pneumoniae</i>	25	18	72	8	32	18	72
<i>K.oxytoca</i>	11	5	45	3	28	5	45
<i>K.rhinoscleromatis</i>	7	4	57	3	43	3	43
Toplam	43	27	63	14	33	26	58

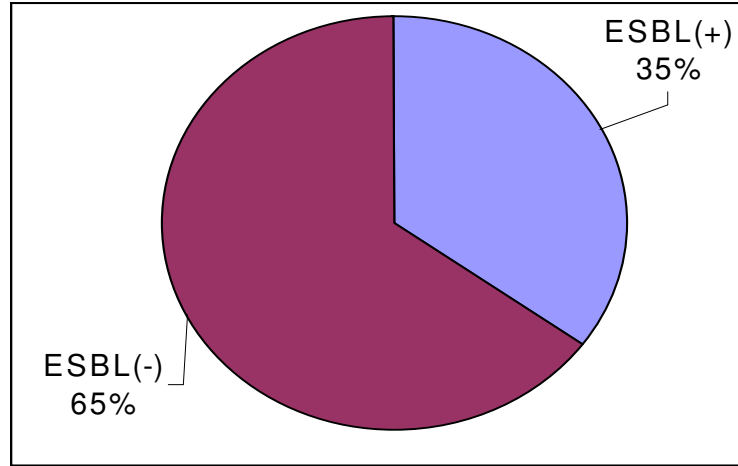
4.3. Tür Tayini Yapılmış İzolatların Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL) Tayinleri Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

4.3.1. Tür tayini yapılmış izolatların ESBL tayinleri

Örneklerden izolasyonları gerçekleştirilen *K.pneumoniae* *K.oxytoca* ve *K.rhinoscleromatis* türlerinin CLSI M100-S15 önerilerine uyularak çift disk sinerji yöntemine göre araştırılan ESBL tayinlerinin sonuçları Şekil 4.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. *Klebsiella* izolatlarının ESBL üretimlerine göre dağılımları

Toplam İzolat Sayısı	ESBL(+)	Yüzde (%)	ESBL(-)	Yüzde (%)
43	15	35	28	65



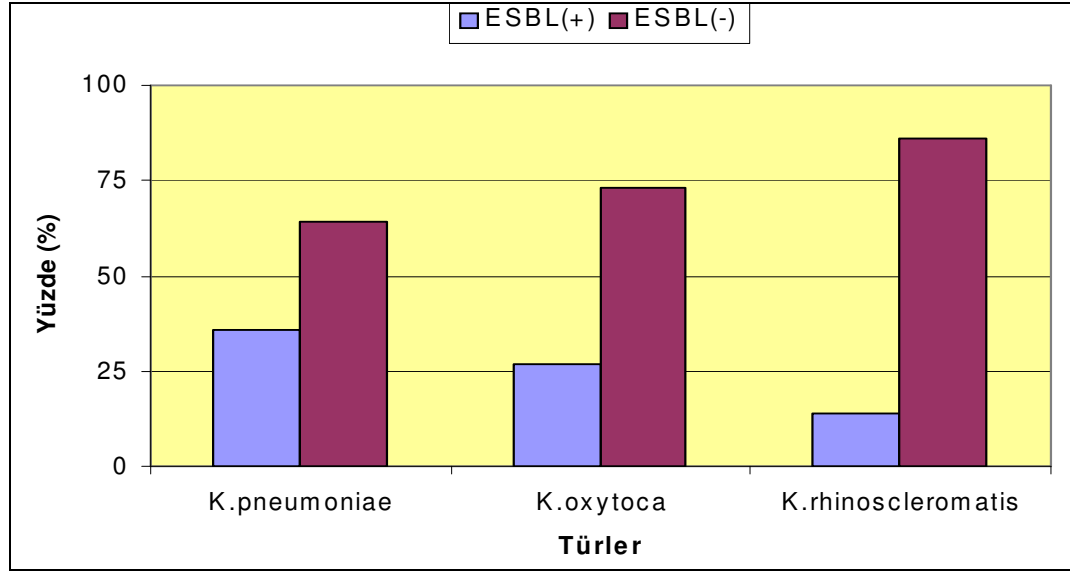
Şekil 4.8. *Klebsiella* izolatlarının ESBL üretimlerine göre yüzde dağılımları

Elde edilen verilere göre 43 izolatın 15'i (% 35) geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretmekte olup, 28 tanesi (% 65) ise üretmemektedir.

Çizelge 4.12. *Klebsiella* türlerinin geniş spektrumlu beta laktamaz üretim oranları

Tür	İzolat Sayısı	ESBL(+)	Yüzde (%)	ESBL(-)	Yüzde (%)
<i>K.pneumoniae</i>	25	9	36	16	64
<i>K.oxytoca</i>	11	3	27	8	73
<i>K.rhinoscleromatis</i>	7	3	43	4	57
Toplam	43	15	35	28	65

Tür düzeyinde incelenecek olursa 25 *K.pneumoniae* izolatının 9'u (% 36) ESBL(+) olarak, 16'sı (% 64) ise ESBL(-) olarak saptanmıştır. 11 *K.oxytoca*'dan 3'ü (% 27) ESBL(+) olarak bulunurken, 8'i (% 73) ESBL(-) olarak saptanmıştır. 7 *K.rhinoscleromatis* izolatının yalnızca 1'inde (% 14) ESBL tayin edilmiş olup geri kalan 6'sı (% 86) ESBL(-) bulunmuştur (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. ESBL (-) ve ESBL (+) *Klebsiella* türlerinin karşılaştırılması

Çizelge 4.13. Kaynaklara göre *Klebsiella* türlerinin ESBL üretimleri

Kaynak		Tür	ESBL (+)	ESBL (-)
Çiğ Süt		K.pneumoniae	3	5
		K.oxytoca	1	2
		K.rhinoscleromatis	2	1
		Toplam	6	8
Pastörize Süt		K.pneumoniae	3	2
		K.oxytoca	-	2
		K.rhinoscleromatis	-	-
		Toplam	3	4
Dondurma	Sade	K.pneumoniae	1	4
		K.oxytoca	1	1
		K.rhinoscleromatis	-	1
		Toplam	2	6
	Çikolatalı	K.pneumoniae	-	3
		K.oxytoca	1	1
		K.rhinoscleromatis	-	-
		Toplam	1	4
Beyaz Peynir		K.pneumoniae	2	2
		K.oxytoca	-	2
		K.rhinoscleromatis	1	2
		Toplam	3	6
Toplam			15	28

Çizelge 4.13'te verilen bulgulara göre çiğ sütte izole edilen ve çalışma kapsamına alınan 14 *Klebsiella* türünden 6'sı (% 43) ESBL(+) olarak, 8'i (% 57) ESBL(-) olarak bulunmuştur. Pastörize sütte izole edilen 7 *Klebsiella* türünden 3'ü (% 43) ESBL(+), 4'ü ise (% 57) ESBL(-) olarak tayin edilmiştir.

Sade ve çikolatalı dondurmalarından izole edilerek çalışma kapsamına alınan 13 *Klebsiella* türünden 3'ü (% 23) ESBL (+), 10'u (% 77) ESBL(-) bulunmuştur. Beyaz peynirden izole edilerek çalışma kapsamına alınan 9 *Klebsiella* türünden 3'ü (% 33) ESBL (+), 6'sı ise (% 67) ESBL(-) olarak tayin edilmiştir.

Çizelge 4.14. Adlandırılan *Klebsiella* izolatlarının ESBL tayinleri

Tür	İzolat No.	ESBL(+)	ESBL(-)
<i>K.pneumoniae</i>	ÇS01	+	
	ÇS03	+	
	ÇS05		-
	ÇS11		-
	ÇS12	+	
	ÇS20		-
	ÇS24		-
	ÇS26		-
	PS04	+	
	PS08		-
	PS09	+	
	PS11		-
	PS14	+	
	SD02		-
	SD06		-
	SD10		-
	SD12	+	
	SD15		-
	ÇD04		-
	ÇD08		-
	ÇD10		-
	BP09		-
	BP11	+	
	BP15	+	
	BP17		-
<i>K.oxytoca</i>	ÇS04		-
	ÇS08	+	
	ÇS14		-
	PS03		-
	PS07		-
	SD08	+	
	SD11		-
	ÇD03		-
	ÇD07	+	
	BP07		-
	BP12		-
<i>K.rhinoscleromatis</i>	ÇS09	+	
	ÇS17		-
	ÇS21	+	
	SD04		-
	BP03	+	
	BP16		-
	BP20		-
Toplam	43	15	28

4.3.2. Tür tayini yapılmış izolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılık testleri için Bioanalyse® antimikrobiyal duyarlılık diskleri kullanılmıştır. Meropenem 10 mcg (MEM), Imipenem 10 mcg (IPM), Amikasin 30 mcg (AK), Siprofloksasin 5 mcg (CIP), Gentamisin 30 mcg (CN), Sefoksitin 30 mcg (CTX), Seftazidim 30 mcg (CAZ), Trimetoprim/sulphamethoxazole 1,25/23,75 mcg (SXT), Sefepim 30 mcg (FEP), Ampisilin/sulbaktam 10/10 mcg (SAM), Aztreonam 30 mcg (ATM), Piperasilin/tazobaktam 100/10 mcg (TPZ), Ampisilin 10 mcg (AM) ve Amoksisilin 25 mcg (AX) disklerine duyarlılıkları CLSI M100-S15 önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Sonuçların yorumlanmasında kullanılan M-100 S-15 tablosu Çizelge 4.15’te görülmektedir.

Çizelge 4.15. CLSI M-100 S-15’e göre Enterobacteriaceae familyası için kullanılan antibiyotiklerin yorumsal zon değerleri

Antimikrobiyal Ajan	Disk İçeriği	Zon Çapı		
		R	I	S
Ampisilin	10 µg	≤ 13	14-16	≥17
Ampisilin/sulbaktam	10/10 µg	≤ 11	12-14	≥15
Piperasilin/tazobaktam	100/10 µg	≤ 17	18-20	≥21
Sefepim	30 µg	≤ 14	15-17	≥18
Sefotaksim	30 µg	≤ 14	15-22	≥23
Seftazidim	30 µg	≤ 14	15-17	≥18
Imipenem	10 µg	≤ 13	14-15	≥16
Meropenem	10 µg	≤ 13	14-15	≥16
Aztreonam	30 µg	≤ 15	16-21	≥22
Gentamisin	10 µg	≤ 12	13-14	≥15
Amikasin	30 µg	≤ 14	15-16	≥17
Siprofloksasin	5 µg	≤ 15	16-20	≥21
Trimetoprim/sulphamethoxazole	1,25/23,75 µg	≤ 10	11-15	≥16

Çizelge 4.16. *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

<i>K.pneumoniae</i>	MEM	IPM	AK	CIP	CN	CTX	CAZ	SXT	FEP	SAM	ATM	TPZ	AM	AX
ÇS01	H	H	O	O	D	O	O	H	D	D	D	O	D	D
ÇS03	H	H	H	O	H	H	O	H	D	O	D	H	D	D
ÇS05	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	H	D	D
ÇS11	H	H	H	H	H	H	O	O	H	H	O	H	D	D
ÇS12	H	H	H	O	O	H	H	O	H	O	D	H	D	D
ÇS20	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	H	D	D
ÇS24	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
ÇS26	H	H	H	H	O	H	O	O	O	H	O	H	D	D
PS04	H	H	O	O	H	D	O	O	D	H	D	O	D	D
PS08	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
PS09	H	H	H	H	O	O	H	H	O	H	D	H	D	D
PS11	H	H	H	H	H	H	O	H	O	H	H	H	D	D
PS14	H	H	H	H	H	D	D	O	O	O	D	H	D	D
SD02	H	H	H	H	H	H	O	O	H	H	H	H	D	D
SD06	H	H	H	H	H	H	O	O	H	H	O	H	D	D
SD10	H	H	H	O	H	H	H	H	O	H	H	H	D	D
SD12	H	H	H	D	H	H	O	O	D	D	D	O	D	D
SD15	H	H	H	O	O	H	H	O	H	H	H	H	D	D
ÇD04	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
ÇD08	H	H	H	H	H	O	O	H	O	H	H	H	D	D
ÇD10	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
BP09	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
BP11	H	H	O	D	O	D	O	H	O	H	D	H	D	D
BP15	H	H	H	H	H	O	O	H	O	H	D	H	D	D
BP17	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D

H: Hassas, O: Orta Duyarlı, D: Dirençli

MEM: Meropenem, IPM: İmipenem, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, SXT: Trimetoprim/sulphamethokszol, SAM: Ampisilin/sulbaktam, ATM: Aztreonam, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, AM: Ampisilin, AX: Amoksisilin

Çizelge 4.17. *K.oxytoca* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

<i>K.oxytoca</i>	MEM	IPM	AK	CIP	CN	CTX	CAZ	SXT	FEP	SAM	ATM	TPZ	AM	AX
ÇS04	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
ÇS08	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	D	D
ÇS14	H	H	H	H	H	O	O	H	O	H	H	H	D	D
PS03	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
PS07	H	H	H	H	H	H	O	H	H	H	O	H	D	D
SD08	H	H	O	O	H	D	D	D	O	H	D	O	D	D
SD11	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
ÇD03	H	H	H	H	H	O	O	H	H	H	H	O	D	D
ÇD07	H	H	H	H	H	O	H	H	O	H	O	H	D	D
BP07	H	H	H	H	O	H	O	H	H	H	O	H	D	D
BP12	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D

Çizelge 4.18. *K.rhinoscleromatis* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları

<i>K.rhinoscleromatis</i>	MEM	IPM	AK	CIP	CN	CTX	CAZ	SXT	FEP	SAM	ATM	TPZ	AM	AX
ÇS09	H	H	H	H	H	O	O	H	H	H	D	H	D	D
ÇS17	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
ÇS21	H	H	H	H	O	O	O	H	O	H	D	H	D	D
SD04	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	D	D
BP03	H	H	H	O	O	D	D	O	O	H	D	H	D	D
BP16	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	D	D
BP20	H	H	H	H	H	H	H	O	H	H	H	H	D	D

H: Hassas, O: Orta Duyarlı, D: Dirençli

MEM: Meropenem, IPM: Imipenem, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, SXT: Trimetoprim/sulphamethoksol, SAM: Ampisilin/sulbaktam, ATM: Aztreonam, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, AM: Ampisilin, AX: Amoksisilin

Çizelge 4.19. *Klebsiella* izolatlarının kaynaklarına ve türlerine göre çalışılan antibiyotiklere dirençlilikleri

<i>K.pneum.</i>	İzolat Sayısı	MEM		IPM		AK		CIP		CN		CTX		CAZ		SXT		FEP		SAM		ATM		TPZ		AM		AX	
		D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%
Çiğ Süt	8	0	0	0	0	1	13	3	38	3	38	1	13	4	50	3	38	3	38	3	38	7	88	1	13	8	100	8	100
Past. Süt	5	0	0	0	0	1	20	1	20	1	20	3	60	3	60	2	40	4	80	1	20	3	60	1	20	5	100	5	100
Dondurma	8	0	0	0	0	0	0	3	38	1	13	1	13	4	50	4	50	3	38	1	13	2	25	1	13	8	100	8	100
Beyaz.Pey.	4	0	0	0	0	1	25	1	25	1	25	2	50	2	50	0	0	2	50	0	0	2	50	0	0	4	100	4	100

<i>K.oxytoca</i>	İzolat Sayısı	MEM		IPM		AK		CIP		CN		CTX		CAZ		SXT		FEP		SAM		ATM		TPZ		AM		AX	
		D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%
Çiğ Süt	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33	1	33	1	33	0	0	1	33	0	0	1	33	0	0	3	100	3	100
Past. Süt	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	2	100	2	100
Dondurma	4	0	0	0	0	1	25	1	25	0	0	3	75	2	50	1	25	2	50	0	0	2	50	2	50	4	100	4	100
Beyaz.Pey.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	2	100	2	100

<i>K.rhinos.</i>	İzolat Sayısı	MEM		IPM		AK		CIP		CN		CTX		CAZ		SXT		FEP		SAM		ATM		TPZ		AM		AX	
		D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%	D	%
Çiğ Süt	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33	2	67	2	67	0	0	1	33	0	0	2	67	0	0	3	100	3	100
Dondurma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	1	100	1	100
Beyaz.Pey.	3	0	0	0	0	0	0	1	33	1	33	1	33	1	33	2	67	1	33	0	0	1	33	0	0	3	100	3	100

Not: Orta-duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. (D: Dirençli)

MEM: Meropenem, IPM: Imipenem, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim

SXT: Trimetoprim/sulphamethokszol, SAM: Ampisilin/sulbaktam, ATM: Aztreonam, TPZ: Piperasilin/tazobaktam, AM: Ampisilin, AX: Amoksisilin

Geniş spektrumlu beta laktamaz üreten izolatların tamamının çoklu dirence sahip oldukları tespit edilmiştir. Çoklu direnç gösteren suşların direnç göstermiş oldukları antibiyotik türlerinin sayıları Çizelge 4.20’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.20. ESBL (+) *Klebsiella* izolatların çoklu dirençlilikleri

Tür	İzolat No.	Dirençli Olduğu Antibiyotik Sayısı
<i>K.pneumoniae</i>	ÇS01	11
	ÇS03	7
	ÇS12	7
	PS04	10
	PS09	6
	PS14	8
	SD12	9
	BP11	9
	BP15	6
<i>K.oxyt.</i>	ÇS08	3
	SD08	10
	ÇD07	5
<i>K.rhinos</i>	ÇS09	5
	ÇS21	7
	BP03	9

* Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.16 – Çizelge 4.19’a göre *K.pneumoniae* izolatlarının tamamı meropenem ve imipenem’e duyarlı, ampicilin ve amoksisilin’e ise dirençli bulunmuştur. genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten suşlar üretmeyenlere oranla seftazidim, cefriaxone, sefepim ve aztreonam ‘a karşı yüksek derecede dirençli bulunmuştur. *Klebsiella* izolatlarının söz konusu antibiyotiklere dirençlilikleri ve ESBL üretim ilişkileri Çizelge 4.21’de gösterilmektedir.

Çizelge 4.21. *Klebsiella* türlerine ait izolatların bazı antibiyotikler için Direnç-ESBL üretimi ilişkisi

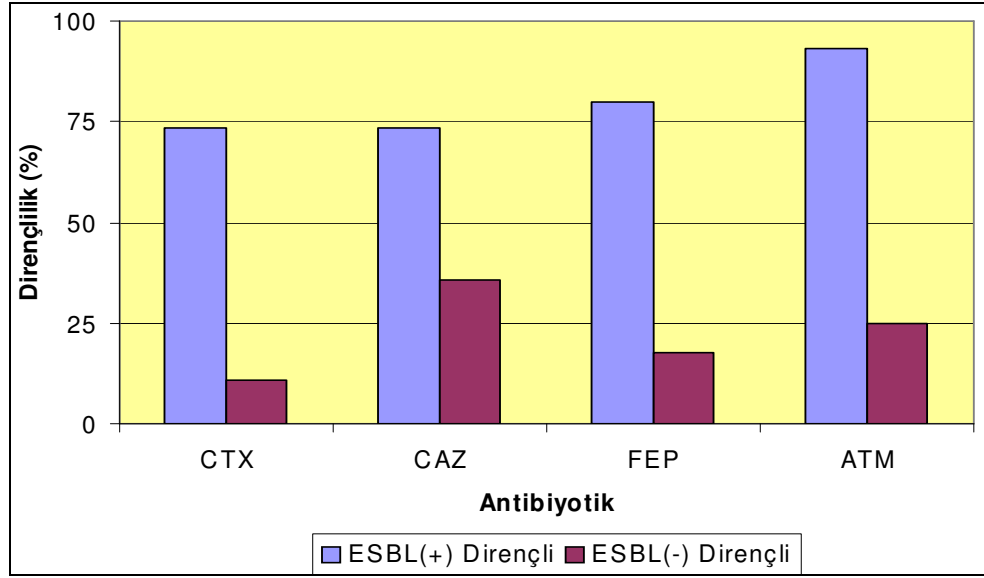
	<i>K.pneumoniae</i>				<i>K.oxytoca</i>				<i>K.rhinoscleromatis</i>			
	ESBL(+)		ESBL(-)		ESBL(+)		ESBL(-)		ESBL(+)		ESBL(-)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
CTX	3	6	15	1	15	2	6	2	0	3	4	0
CAZ	2	7	10	6	2	1	4	4	0	3	4	0
FEP	1	8	12	4	1	2	7	1	1	2	4	0
ATM	0	9	11	5	1	2	6	2	0	3	4	0

* Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

Çizelge 4.22. ESBL (+) ve ESBL (-) *Klebsiella* türlerinin beta laktam antibiyotiklere karşı dirençlilik yüzdeleri

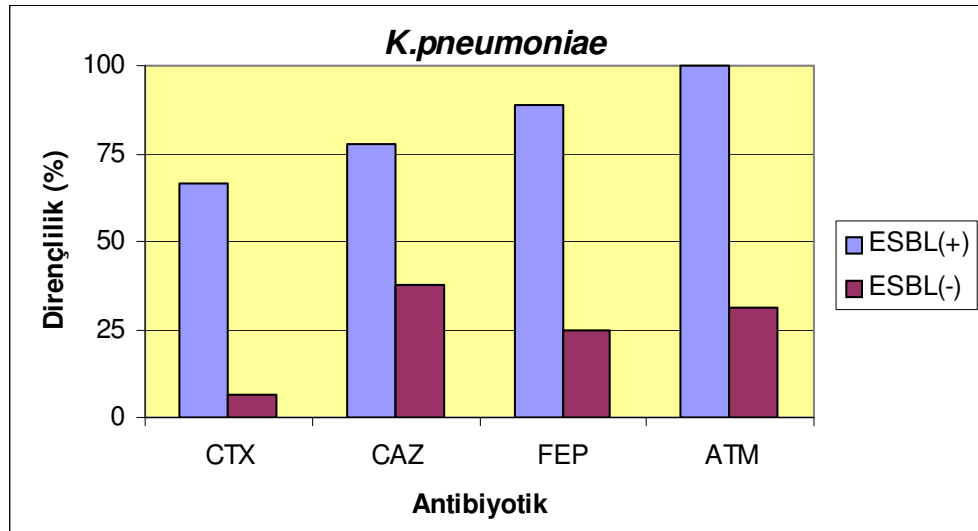
Antibiyotik	ESBL(+) Dirençli (%)	ESBL(-) Dirençli (%)
CTX	73	11
CAZ	73	36
FEP	80	18
ATM	93	25

Çizelge 4.22’de görülmekte olduğu üzere ESBL (+) izolatlarda söz konusu antibiyotiklere karşı dirençlilik oranları % 73 ve daha üzeri seviyelerdeyken, ESBL (-) izolatlarda bu dirençlilik oranları en fazla % 36 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.10).

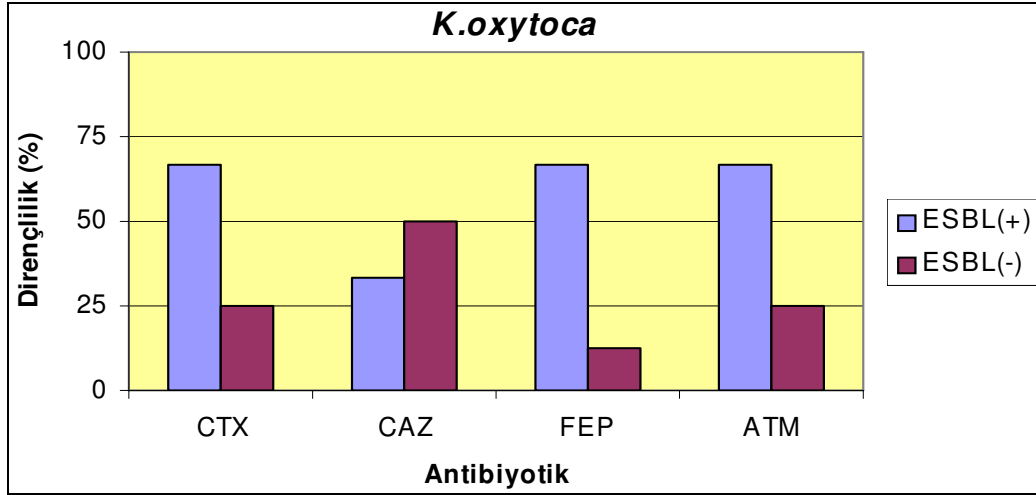


Şekil 4.10. ESBL (+) ve ESBL (-) *Klebsiella* türlerinin beta laktam antibiyotiklere karşı dirençlilik yüzdelerinin karşılaştırılması

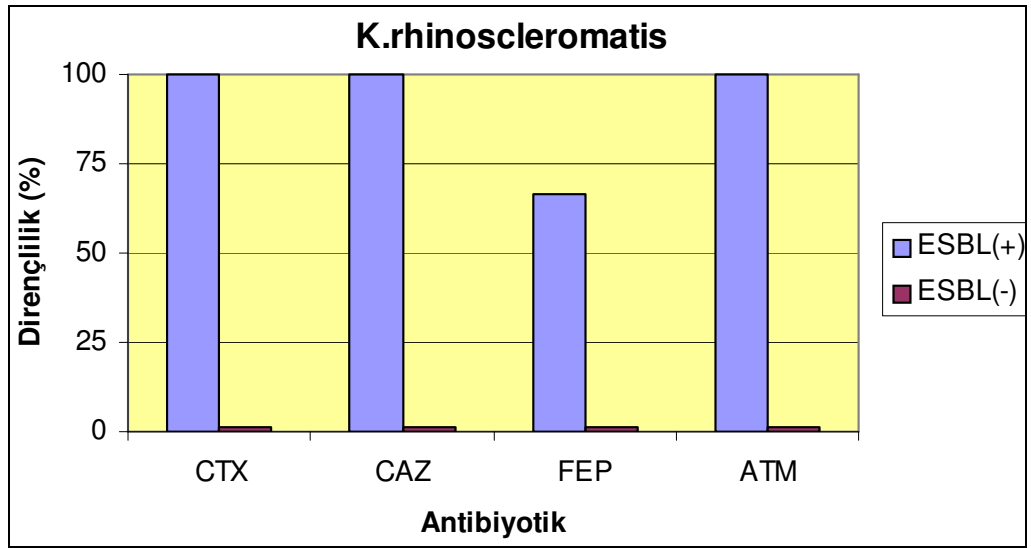
K.pneumoniae ve *K.oxytoca*'nın ESBL üretimlerine göre seftazidim, seftriakson, sefepim ve aztreonam karşı göstermiş oldukları antibiyotik dirençlilikleri Çizelge 4.21'de verilmiştir. Çizelgeye göre üç türün direnç paternlerinin aynı doğrultuda olduğu görülmüştür.



Şekil 4.11. *K.pneumoniae*'nin ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları

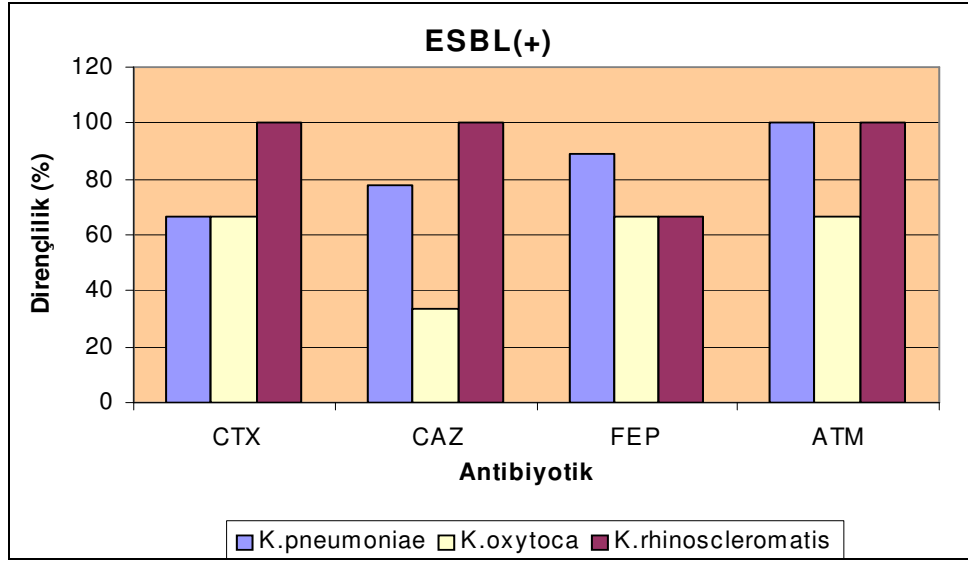


Şekil 4.12. *K.oxytoca*'nın ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları

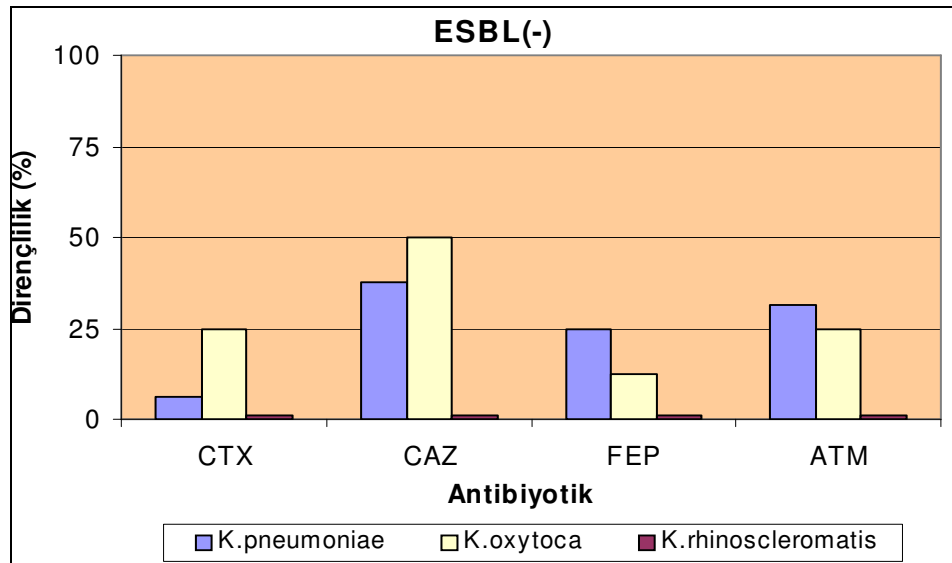


Şekil 4.13. *K.rhinoscleromatis*'in ESBL üretimine göre beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları

Üç türün ESBL üretimi ve antibiyotik dirençliliklerine göre karşılaştırmalı grafikleri ise Şekil 4.11 - Şekil 4.13'te verilmiş olup, her üç türde de ESBL pozitif suşların antibiyotik direncinin ESBL negatif suşlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir.



Şekil 4.14. *Klebsiella* türlerinin ESBL (+) izolatlarının beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları



Şekil 4.15. *Klebsiella* türlerinin ESBL (-) izolatlarının beta laktam antibiyotiklere dirençlik oranları

Şekil 4.14 ve Şekil 4.15'te görüldüğü üzere ESBL pozitif suşların ESBL negatif suşlara göre 3. kuşak sefalosporinlere ve monobaktam grubu üye olan aztreonama karşı yüksek direnç geliştirdikleri saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Süt ve süt ürünleri her yaştaki tüketici için vazgeçilmez gıdalardır. Bu gıdaların patojen mikroorganizmalarla kontaminasyonu genel bir halk sağlığı problemine sebebiyet verebilir. Çiğ süt için muhtemel kontaminasyon kaynakları mastitisli hayvanların sütlerinin kullanılması ya da yeterli hijyenik koşulların sağlanamaması (personel, gereçler, makineler, taşıma ve saklama koşulları) olabilir. Pastörize sütte ise proses aşamasından sonra taşıma ve saklama koşullarına uyulmaması ve yine yeterli hijyenik koşulların sağlanamamasından dolayı bu tür kontaminasyonlar görülebilir.

Araştırmamızda Ankara’da değişik marketlerden alınmış 80 süt ve süt ürünü ile çalışılmış ve örneklerden *Klebsiella* izolasyonları yapılarak tür düzeyinde tanımlanmışlardır.

Çalışma kapsamında analiz edilen 80 örnekten izole edilen toplam *Klebsiella* sayısı 47 (% 59) olarak bulunmuştur. Bunun 16’sı çiğ süttten (% 64), 7’si (%15) pastörize süttten, 9’u (%19) sade, 5’i (%11) çikolatalı dondurmada ve 10’u beyaz peynirden (%21) izole edilmiştir.

Araştırmamızda süt,dondurma ve peynir örneklerinden en fazla izole edilen tür *K.pneumoniae* olup (% 53) bunu *K.oxytoca* (% 11) ve *K.rhinoscleromatis* (% 7) izlemektedir.

Araştırmamızda bulduğumuz sonuçlara paralel olarak, Altun ve arkadaşları 2002 yılında Ankara’da satılan çiğ sütler üzerine yaptıkları araştırmada *Klebsiella* izolatlarının oranının % 41,3 olarak belirtmişlerdir [73].

Massa ve arkadaşlarının 1992 yılında İtalya’da Mozzarella peyniri üzerinde yaptıkları çalışmada % 51 oranında *Klebsiella* izole ettikleri belirtilmiştir [74].

El Sukhon 2002 yılında Ürdün’de toplamış olduğu 649 adet çiğ süt, pastörize süt, dondurma ve peynir örneklerinden toplam 346 adet *Klebsiella* suşu izole

etmiştir (% 53) *Klebsiella* bulundurma açısından en yüksek yüzdeyi % 60 oranıyla süt alırken, en az izolat % 50 ile peynirden elde edilmiştir. El-Sukhon'un çalışmasında en fazla izole edilen *Klebsiella* türü *K.pneumoniae* (% 10) olurken bunu *K.oxytoca* (% 5) ve *K.rhinoscleromatis* (% 4) izlemiştir [54].

Gran ve arkadaşları (2002) Zimbabwe'den toplamış oldukları 60 adet çiğ ve pastörize süt örneklerinden yaptıkları izolasyonlarda 27 örnekte (% 45) *Klebsiella pneumoniae*'ye rastlamışlardır [75].

Wessels ve arkadaşları (1988) süt ve süt ürünlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi türlerden en sık rastlanılanlardan birinin *Klebsiella oxytoca* olduğunu belirtmişlerdir [76].

Klebsiella türü bakterilerin önemli virölans faktörlerinden biri olan siderofor yapıları ortamda bulunan demiri kullanabilme yeteneklerini sağlar. Konak organizmadaki demiri kullanabilmek patojen bakterilerin konaktaki gelişimi açısından kritik bir ihtiyaçtır. Demir, amino asit biyosentezi, sitrik asit döngüsü ve DNA sentezi gibi mikroorganizmaların gelişebilmesi için sürdürdükleri önemli proseslerde yer alır.

Yapılan çalışmada elde edilen, tür tanımlanması yapılmış 43 *Klebsiella* izolatının 27 adedi (% 63) siderofor üreticisi olarak tayin edilmiştir. *K.pneumoniae* % 72 oranıyla en fazla siderofor üreten tür olarak bulunmuştur. Bunu % 57 ile *K.rhinoscleromatis* ve % 45 ile *K.oxytoca* ve izlemiştir.

Podschun, Fisher ve Ullmann yaptıkları çalışmada (1992) çeşitli kaynaklardan izole ettikleri 481 adet *K.oxytoca* ve *K.pneumoniae* suşundan 475 adedinin (% 98,8) siderofor ürettiğini tespit etmişlerdir [77].

El-sukhon (2002) süt ve süt ürünlerinden izole ettiği 346 *Klebsiella* türünün

96'sında (% 27,7) siderofor üretimi tespit etmiştir [54].

Küçüker ve arkadaşları İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışma sonucunda klinik örneklerden izole ettikleri 26 *Klebsiella* suşundan % 54'ünün enterobaktin ve % 8'inin aerobaktin olmak üzere tamamının siderofor üretimini pozitif olarak bulmuşlardır [57].

Küçüker ve arkadaşları üropatojen *Klebsiella* suşları üzerinde yaptıkları çalışmada tüm *Klebsiella* izolatlarını siderofor pozitif olarak değerlendirmişleridir [78].

Araştırma sonuçlarımıza göre süt ve süt ürünlerinden izole edilen *Klebsiella* türlerinde yüksek oranda siderofor üretimi tespit edilmiştir. *Klebsiella* izolatların siderofor üretme kapasiteleri patojeniteleri ile orantılı olduğundan bu durumun insan sağlığı açısından önemi ortadadır.

Konak organizmaların mikroorganizmalara karşı yaptıkları ilk savunma serumun bakterisit etkisi olmaktadır. Araştırmacılar insan ve hayvan serumlarının bakterisit etkisine karşı dirençliliğin belirli enfeksiyonların görülmesinde önemli olduğunu belirtmişlerdir [79, 80]. Çoğunlukla *Enterobacterler*in sebep olduğu üriner yol enfeksiyonlarında serum direncinin enfeksiyonun yeri ile de bağlantılı olduğu bilinmektedir [81, 82].

Çalışmamızda *Klebsiella* izolatlarının % 16'sı seruma dirençli, % 14'ü orta duyarlı ve % 70'i ise seruma duyarlı olarak bulunmuştur. Seruma en dirençli izolatlar % 32 oranı ile *K.pneumoniae* izolatlarıdır.

Podschun ve arkadaşları (2001) sudan izole ettikleri *K.oxytoca* suşlarının % 53'ünün, *K.pneumoniae* türlerinin ise % 11'inin serum direnci gösterdiğini bildirmişlerdir [83].

El-sukhon (2002) süt ve süt ürünlerinden izole ettiği 346 *Klebsiella* türünün 103nde (% 29,7) serum direncina rastlamıştır [54].

Küçüker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre 26 klinik örnek izolatu *Klebsiella* suşundan % 53 seruma yüksek derecede dirençli bulunmuştur. *K.pneumoniae* suşlarının % 77'si ve *K.oxytoca* suşlarının ise yarısı seruma dirençli bulunmuştur [78].

Gıdalardan izole edilen *Klebsiella* türlerinin serum direnci üzerine fazla sayıda çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunluğu klinik izolatlardan elde edilen *Klebsiella* türlerinin serum direnci üzerinedir. Ancak alışma sonuçlarımız süt ve süt ürünlerinden izole edilen *Klebsiella* türlerinin de serum dirençliliğinin olduğunu göstermektedir. Bu sonuç halk sağlığı açısından dikkate değer bir bulgudur.

Klebsiella türü bakteriler hemolizinleri ile eritrositlerin parçalanarak hemoglobinin ortama salınmasını sağlarlar ve hemoglobini kullanırlar. Hemolizin varlığı bu sebeple bir virlans faktörü olarak düşünülür.

Çalışmamızda tür tanımlaması yapılmış 43 *Klebsiella* rneğinin hemoliz aktivitelerinin değerlendirilmesi sonucunda 25 adedinin (% 11) hemoliz aktivitesi gösterdiği ve hemoliz oranı en yüksek olan türün % 72'lik oranla *K.pneumoniae* olduğu grlmştır. Bunu % 45 ile *K.oxytoca* ve % 29 ile *K.rhinoscleromatis* izlemektedir.

Albesa ve arkadaşları *K.pneumoniae*'nin insan eritrositleri kullanıldığında hemolitik olmadığını fakat tavşan kanı kullanıldığında bu bakterinin hemolitik aktivite gösterdiği tespit edilmişlerdir [53].

El-sukhon (2002) süt ve süt ürünlerinden izole ettiği 346 *Klebsiella* türünden 19 tanesinin (% 5) hemolitik aktivite gösterdiğini tespit etmiştir [54].

Yine bu konudaki çalışmaların büyük çoğu klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* türlerinin hemolitik aktiviteleri üzerinedir. Çalışma sonuçlarımız gıdalardan izole edilen *Klebsiella* türlerinin de hemolitik aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir.

Mikroorganizmalarda antibiyotiklere direncin ortaya çıkmasında ve giderek artmasındaki en önemli neden bilinçsiz antibiyotik kullanımı ve hastanelerdeki yoğun antibiyotik kullanımıdır. Bu nedenle hastanelerde ve özellikle hastane enfeksiyonlarının sık görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde ilgili hastanede sık izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir [84]. Direnç genleri enterik bakteriler arasında kolayca aktarılır. Bu sebeple bu suşların izlenmesi ve uygun antibiyotikler ile tedavileri önemlidir [85].

Araştırmamızda *Klebsiella* suşlarının tamamı meropenem ve imipenem % 100 duyarlı bulunmuşlardır. Orta duyarlılar da dikkate alındığında suşların tamamı ampiciline de duyarlı bulunmuştur. İzolatların amikasinine % 23, siprofloksasine % 23, gentamisine % 30, sefotaksime % 33, seftazidime % 49, trimetoprim/sulphametoksazole % 28, sefepime % 40, ampicilin/ sulbaktam % 12, aztreonam % 42, piperasilin/tazobaktam % 16, ampicilin ve amoksisiline ise % 100 dirençli oldukları saptanmıştır.

Araştırma sonuçlarımıza göre *Klebsiellalar* için en etkili antibiyotikler meropenem ve imipenem olarak saptanırken, ampicilin ve amoksisilin bu bakterilere karşı etkisizdir.

Daza ve arkadaşları (2001), İspanya'da üriner yol hastalarından izole edilen *Klebsiella* suşları üzerinde yaptıkları çalışmada *K.pneumoniae* suşlarının tamamını ampiciline dirençli bulurken diğer yandan yine bu suşların tamamının gentamisin, imipenem, amikasin, siprofloksasin ve sefoksitin'e duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir [86].

Çetinkaya ve arkadaşları (2005) Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi’de klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotik dirençliliklerini araştırmışlardır. Çalışmalarının neticesinde *Klebsiella* izolatlarının amikasinine % 8, gentamisine % 20, sefotaksime ve seftazidime % 23, piperasiline % 69 dirençi olduğunu, imipenem ve meropeneme ise % 100 duyarlı olduklarını saptamışlardır [32].

Quinn ve arkadaşları 1990-1993 yılları arasında Kuzey Amerika’da 400 hastanenin yoğun bakım servislerinden izole ettikleri *Klebsiella* türlerinin üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençliliklerinin % 3,6’dan % 14,4’e çıktığını belirtmişlerdir [87].

Tünger ve arkadaşları Celal Bayar Üniversitesi Hastanesinde 1998 yılında yaptıkları çalışma sonucunda, *Klebsiella* türleri için en etkin antibiyotiği siprofloksasin olarak saptamışlardır [88].

Araştırmacılar tarafından değişik zamanlarda yapılan çalışmalara bakılırsa türlerin antibiyotik dirençlilikleri izole edildikleri kaynağa ve zamana göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda *Klebsiella* suşlarının amikasin, imipenem ve meropeneme karşı duyarlılığın devam ettiği fakat siprofloksasin gentamisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç gelişiminin artmakta olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle uygun antibiyotiğin seçimi *Klebsiellaların* kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimini engellemek açısından çok önemlidir.

Geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) enzimleri tüm dünyada özellikle *Enterobacteriaceae* familyasından sıklıkla tayin edilirler. Bu enzimler beta Laktam antibiyotiklere karşı direnci sağlar. Antibiyotiğin beta laktam halkasının amid bağıını inaktive ederler. Gram negatif bakterilerin büyük çoğunluğunda özellikle *Enterobacteriaceae* familyasında geniş spektrumlu beta laktamazlar bulunmaktadır [89, 90]. Bu enzimler mikroorganizmalarda çoklu antibiyotik direncine neden olur. ESBL’ler geniş spektrumlu penisilinler,

monobaktamlar ve dar spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilmektedir. Son yıllarda bu enzimler üçüncü kuşak sefalosporinleri ve azteronama da dirençli olarak saptanmaktadırlar. ESBL'ler klavulanik aside duyarlıdırlar ve bu şeklide rutin antibiyogramda tanımlanabilirler.

Çalışmamızda izole edilen *Klebsiella* türlerinden % 35'i geniş spektrumlu beta laktamaz üreticisi olarak bulunmuştur. İzole edilen *K.pneumoniae*'lerin % 36'sı *K.oxytoca*'ların % 27'si ve *K.rhinoscleromatis*'in ise % 14'ü ESBL üreticisi olarak saptanmışlardır.

Nijssen ve arkadaşları 1997-1998 yılları arasında Avrupa çapında 25 hastanedeki enfeksiyon olgularından saptadıkları *Enterobacteriaceae* familyası üyeleri üzerinde yaptıkları çalışmalara göre Türkiye'de izole edilen 103 *K.pneumoniae* türünün % 53'ünü ve 14 *K.oxytoca* türünün % 43'ünü ESBL pozitif olarak saptamışlardır [29].

Moland ve arkadaşları 2000 yılında Amerika'da bulunan 24 hastaneden izole edilen *K.pneumoniae* şusunun % 58'inde ESBL bulunduğunu saptamışlardır [91].

Kandemir ve arkadaşları Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde Mayıs 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen gram negatif bakteriler üzerine yaptıkları çalışmada izole edilen 14 *Klebsiella* şusunun % 14 'ünde ESBL üretimine rastlamışlardır [24].

ESBL sıklığı antibiyotik kullanım alışkanlığına bağlı olarak ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkenin farklı hastanelerinde bile değişiklik gösterebilir [87]. β -laktamaz enzimi üreten mikroorganizmaların sebep olduğu hastane enfeksiyonları sıklıkla görülmektedir [92, 93].

ESBL üreticisi mikroorganizmalar β -laktam ve diğer antibiyotiklere karşı çoklu antibiyotik direnci gösterirler. Bu direnç özellikle ciddi enfeksiyonlarda klinikte

kullanımı uygun olan ilaç seçimini sınırlar.

Yakuphanoglu ve arkadaşları (2004) Elazığ'da Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde kan örneklerinden izole edilen ESBL üreticisi *Klebsiella*'lar üzerine yaptıkları çalışmada ticarcillin clavulanat, amoksisilin klavulanat ve ampicilin sulbaktamı ESBL pozitif kan izolatları için yeterli etkinliğe sahip bulmamışlar, piperasilin tazobaktam ve sefoperazon sulbaktamı daha etkin bulmuşlardır [94].

Kizirgil ve arkadaşları (2004) Elazığ'da Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde kan örneklerinden izole edilen ESBL üreticisi *Klebsiella*'lar üzerine yaptıkları çalışmada suşların % 100'ünün meropeneme, % 83'ünün amikasin ve % 26'sının siprofloksasin'e duyarlı olduğunu belirtmişlerdir [65].

Araştırmamızda elde edilen sonuçlara göre sefotaksime ESBL negatif suşların % 11'i, ESBL pozitif suşların % 73'ü; seftazidim ESBL negatif suşların % 36'sı, ESBL pozitif suşların % 73'ü; sefepim ESBL negatif suşların % 18'i, ESBL pozitif suşların % 80'i ve aztereonam ESBL negatif suşların % 25'i, ESBL pozitif suşların % 93'ünün direnç gösterdiği saptanmıştır. ESBL üretiminin üçüncü kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara direnci artırdığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda 15 ESBL pozitif suşun beta laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklerden % 60'ı piperasilin/tazobaktama, % 67'si ise ampicilin/sulbaktama duyarlı bulunmuştur. Beta laktam inhibitörü antibiyotiklerin meropenem, imipenem ve amikasinden sonra en uygun seçim olduğu gözlenmiştir.

Araştırmamızın sonuçları farklı araştırmacıların yaptıkları bazı çalışmalarla uyumlu bulunurken bazıları ile uyumsuzdur. Bu fark ESBL üreten mikroorganizmalar ve dirençliliklerinin bölgeden bölgeye hatta aynı hastane içerisinde farklı birimler arasında bile değişmesinden kaynaklanmaktadır [94].

Çalışma sonuçlarımız süt ve süt ürünleri gibi sıklıkla tüketilen gıdalardan *Klebsiella* türlerinin izole edilebileceğini, bu türlerin siderofor üretimi, serum direnci ve hemolitik aktivite gibi virülans faktörlerine sahip olduklarını, geniş spektrumlu beta laktamaz aktivitelerini ve birçok antibiyotiğe karşı çoklu direnç göstermelerinin mümkün olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tür gıdaların tüketimi halk sağlığı açısından tehlike oluşturabilmektedir. İnsanların vazgeçemediği gıdalar olan süt, dondurma ve peynir gibi gıdaların üretilmesi ve tüketilmesinde daha duyarlı olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak süt ve süt ürünleri gibi sıklıkla tüketilen gıda maddelerine patojen mikroorganizmaların kontaminasyonları mümkündür. Personel hijyeninin ve kullanılan malzemelerin hijyeninin yeterli düzeyde sağlanamaması, nakliye esnasında soğuk zincirin kırılması bu kontaminasyonun başlıca etkenleridir. Pastörize edilmiş sütte dahi bu mikroorganizmalara rastlanması pastörizasyon işleminin kurallara uygun yapılmadığını veya bu işlemden sonra süütün gerekli sıcaklıkta korunmadığını gösterir.

Çiğ süt tüketiminin ve çiğ süt kullanılarak yapılan diğer süt ürünlerinin insan sağlığına ciddi zarar verebileceği açıktır. Bu nedenle çiğ süütün tatlı, dondurma, yoğurt ve peynir yapımında kullanımı durdurulmalı, bununla ilgili etkili kontrol mekanizmaları geliştirilmeli, ve bu üretimlerin kontrol edilebilirliği artırılmalıdır. Çiğ süt ucuz olması nedeni ile birçok müessesede ve evlerde halen tercih edilmektedir. Bu nedenle süt sanayisinde araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin özellikle yüksek olan ısıtma işlem maliyetlerinin düşürülmesi alanında yoğunlaşması ve böylece ısıtma işlemlerin süt ve süt ürünlerinde daha yaygın olarak uygulanması önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aytür, E. "Adana'da satılan sokak sütlerinin bazı fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri üzerine bir araştırma", Yüksek lisans tezi, **Çukurova Üni. Fen Bil. Ens.**, Adana, 12-13 (1990).
2. Anonim, "İnek Sütü-Çiğ", **Türk Standartları Enstitüsü**, TS 1018, Ankara, (2002).
3. Anonim, "İnek Sütü-Pastörize", **Türk Standartları Enstitüsü**, TS 1019, Ankara, (2002).
4. Anonim, "Dondurma-Süt Esaslı", **Türk Standartları Enstitüsü**, TS 4265, Ankara, (1992).
5. Anonim, "Beyaz Peynir", **Türk Standartları Enstitüsü**, TS 591, Ankara, (2006).
6. Ergün, Ö., Cıvar, E., "İstanbul'da tüketime sunulan ambalajlı, ambalajsız, yerli ve ithal dondurmaların genel mikrobiyolojik kaliteleri", **Veterinarium**, 3(1): 29-33 (1992).
7. Bramley, A.J., McKinnon, C.H., Robinson, R.K. (ed), "The Microbiology of Raw Milk", Dairy Microbiology, **Elsevier Science Publishers Ltd.**, London, 1: 163-208 (1990).
8. Erdem, B., "Enterobacteriaceae", Ustaçelebi S. (ed.): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, **Güneş Kitabevi**, Ankara, 472-514 (1999).
9. Bilgehan, H., "Klinik Mikrobiyolojik Tanı", **Fakülteler Kitabevi**, İzmir, 428-429 (1995).
10. Podschun, R., Ullman, U., "*Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors", **Clinical Microbiology Review**, October, 589-603 (1998).
11. Doyle, M.P., Beuchat L.R., Montville T.(edt), "Food Microbiology Fundamentals and Frontiers, In: Milk and Dairy Products (Frank J.R)", **ASM Pres**, Washington DC., 121-123 (1997).
12. Dr. Belgin, A., Dr. Tanju, B., Dr. Serhat, Ü. "Piyasada Satılan işlem görmüş (uht ve pastörize) ve görmemiş (sokak) sütlerin mikro-besin değeri ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi", **Klimik Dergisi**, Ankara, 11 (2): 51 – 55, (2002).
13. Anonim, "Çiğ Süt ve Isıl işlem görmüş İçme Sütleri Tebliği", **Türk Gıda Kodeksi**, (2000).

14. Alisharli, M., Solmaz, H., Akaya, L., "Süt İneklerinde Meme Başı Derilerinin Bazı Mikroorganizmalar ve Mikrobiyolojik Kalite Yönünden İncelenmesi", **YYÜ Veterinerlik Fakültesi Dergisi**, 14(1): 35-39 (2003).
15. Moland, E. S., Christine C. S., Thomson K. S., "Can results obtained with commercially available microscan microdilution panels serve as an indicator of Beta-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with hidden resistance to expanded spectrum cephalosporins and aztreonam?", **Journal of Clinical Microbiology**, 36 (9): 2575-2579 (1999)
16. Khimji, P. L., Miles, A. A., "Microbial iron-chelators and their action on *Klebsiella* infections in the skin of Guinea-pigs", **British Journal Of Experimental Pathology**, Apr; 59(2): 137-147 (1978).
17. Brown, C., Seidler, R.J., "Potential pathogens in the environment: *Klebsiella pneumoniae*, a taxonomic and ecological enigma", **Applied Microbiology**, 25: 900-904 (1973).
18. Seidler, R. J., Knittel, M.D., Brown, C., "Potential pathogens in the environment: cultural reactions and nucleic acid studies on *Klebsiella pneumoniae* from clinical and environmental sources", **Applied Microbiology**, 29: 819-825 (1975).
19. Motgomerie, J.Z., "Epidemiology of *Klebsiella* and hospital-associated infections", **Review of Infection Disease**. 1: 736-753 (1979).
20. Hart C. A., "*Klebsiellae* and neonatans", **Journal of Hospital Infections**, 23: 83-86 (1993).
21. Doebbeling B. N., R. P. Wenzel (ed.), "Epidemics : identification and management", Prevention and control of nosocomial infections, 2nd ed. **The Williams and Wilkins Co.**, Baltimore, Md., 177-206 (1993).
22. Horan, T., Culver, D., Jarvis, W., Emori, G., Banerjee, S., Martone, W., Thornberry, C., "Pathogens causing nosocomial infections", **Antimicrobial News.**, 5: 65-67 (1988).
23. Claus, D., Berkeley, R.C.W., "Enterobacteriaceae: Bergey's Manual of Systemic Bacteria", **Williams and Wilkins**, Baltimore , 1151 (1986).
24. Kandemir, U., Ersöz, G., Şahin, E., Kaya, A., "Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve indüklenebilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı", **Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi**, 33: 207-211 (1999).
25. Baran, M., Soysal, H.F., Alver, A., DüNDAR, V., "Yenidoğan ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* sepsisi ve epidemisi", **Klinik Dergisi**, Ankara, 7(2): 60-61 (1994).

26. Maslow J. N., Brecher S. M., Adams K. S., Durbin A., Loring S., Arbeit R. D., "Relationships between indole production and differentiation of *Klebsiella* species : indole positive and negative isolates of *Klebsiella* determined to be clonal", **Journal of Clinical Microbiology**, 31: 2000-2003 (1993).
27. Minami J., Katayama S., Matsushita O., Sakamoto H., Okabe A., "Enterotoxic activity of *Klebsiella oxytoca* cytotoxin in rabbit intestinal loops", **Infection and Immunity**, 62: 172-177 (1994).
28. Chida T., Nakaya R., Tsuji M., Shimizu N., Masuda G., Seo T., Sagara H., Matsubara Y., "Intestinal microflora of patients with antibiotic associated hemorrhagic colitis associated with *Klebsiella oxytoca* and *Clostridium difficile* enterotoxin", **Kassenshogaku Zasshi**, 60:608-615 (1986).
29. Nijssen S., Florijin, A., Bonten, M.U.M., Schmitz, F.J., Verhoef, J., Fluit, A.C., "Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates", **International Journal Of Antimicrobial Agents**, 24(6): 585-591 (2004).
30. Yakuphanogullari, Y., Toraman, Z. A., Kizirgil, A., "Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten kan izolatu *Klebsiella* suşlarına karşı beta-laktamaz inhibitörü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği", **Aknem**, 18:109-112 (2004).
31. Prodinger, W.M., Fille, M., Bauernfeind, A., Stempling, I., Amann, S., Pfäuser, B., Lass-flörl, C., Dierich, M.P., "Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 laktamase: Parallel outbreaks due to multiple plasmid transfer", **Journal of Clinical Microbiology**, 34 (3): 564-568 (1996).
32. Çetinkaya Z., Çiftçi, İ.H., Aktepe, O.C., Şafak, B., Altındış, M., "Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılıkları", **Ankem**, 19: 1-4 (2005).
33. Podschun, R., Heineken, P., Ullmann, U., Sonntag, H.G., "Comparative investigations of *Klebsiella* species of clinical origin: plasmid patterns, biochemical reactions, antibiotic resistances and serotypes", **Zbl. Bak. Mik.Hyg.Sen. A**, 262: 335-345 (1986).
34. Sahly, H., Podschun, R., Oeschlaeger, T.A., Greiwe, M., Parolls, H., "Capsule Impedes Adhesion to and Invasion of Epithelial Cells by *Klebsiella pneumoniae*", **Infection and Immunity**, 68: 6744-6749 (2000).
35. Bonte, S., Joly, B., "Consequences of reduction of *Klebsiella pneumoniae* capsule expression on interaction of this bacterium with epithelial cells", **Infection and Immunity**, 67: 554-561 (1999).

36. Orskov, I., Fife-Asbury, M. A., "New *Klebsiella* capsular antigen, K82, and the deletion of five of those previously assigned", ***International Journal Of Systematic Bacteriology***, 27: 386-387 (1977).
37. Orskov I., "Serotyping of *Klebsiella*", ***Methods Microbiology.***, 14: 143-164 (1984).
38. Kebha, K., Nissimov, L., "Relationships among capsular structure, phagocytosis and mouse virulence in *Klebsiella pneumoniae*", ***Infection and Immunity***, 63: 847-852 (1995).
39. Ofek, I., Kebha, K., Athamna, A., Frankel, G., Wozniak, D. J., "Genetic exchange of determinants for capsular polysaccharide biosynthesis between *Klebsiella pneumoniae* strains expressing serotypes K2 and K21a", ***Infection and Immunity***, 61: 4208-4216, (1993).
40. Merino, S., Comprubi, S., Alberti, S., Benedi, V. J., "Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* Resistance to Complement Mediated Killing", ***Infection and Immunity***, 60: 2529-2535 (1992).
41. Firon, N., Ofek, I., Sharon, N., "Carbohydrate-binding sites of the Mannose-specific Fimbrial lectins of enterobacteria", ***Infection and Immunity***, 43:1088-1090 (1984).
42. Clegg S., Gerlach, G.F., "Enterobacterial fimbriae", ***J.Bacteriology***, 169: 1088-1090 (1987).
43. Taylor, P.W., "Bactericidal and bacteriolytic activity of serum against gram-negative bacteria", ***Microbiology Review***, 47:46-83, (1983).
44. Taylor, P.W., Roth J.A (Ed.), "Bacterial resistance to complement", Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogenesis, ***American Society for Microbiology***, Washington DC,107-120 (1988).
45. Griffiths, E., "The iron uptake systems of pathogenic bacteria", Iron and Infection, ***John Wiley & Sons Inc.*** New York, 69-137 (1987).
46. Neilands, J.B., "Siderophores: Structure and Function of Microbial Iron Transport Compounds", ***Trends in Microbiology***, 4: 29-33 (1995).
47. Crichton, R.R, Charlotiaux-Wauters, M., "Iron transport and storage", ***European Journal of Biochemistry***, 164:485-506 (1987).
48. Griffiths, H., Chart, H., Stevenson, P., Doth, J. A. (ed.) "High affinity iron uptake systems and bacterial virulence", Virulence mechanisms of bacterial pathogens, ***Clinical Microbiology Review***, 11 (4): 589-603 (1998).

49. Perry, R. D., San Clemente, C. L., "Siderophore synthesis in *Klebsiella pneumoniae* and *Shigella sonnei* during iron deficiency", ***Journal of Bacteriology***, 140(3): 1129-1132 (1979).
50. Nassif, X., Sansonetti, P.J., "Correlation of the virulence of *Klebsiella pneumoniae* K1 and K2 with the presence of a plasmid encoding aerobaktin", ***Infection and Immunity***, 54:603-608 (1986).
51. Brock, J. H., Williams, P. H., Liceage, J., Wooldridge, K. G., "Relative availability of transferring-bound iron and cell-derived iron to aerobaktin producing and enterobaktin producing strains of *Escherichia coli* and to other microorganisms", ***Infection and Immunity***, 59: 3185-3190 (1991).
52. Straus, D.C., "Production of an extracellular toxic complex by various strains of *Klebsiella pneumoniae*", ***Infection and Immunity***, 55: 44-48 (1987).
53. Albesa, I., Barberis, L. I., Pajaro, M.C., Farnochi, M.C., Eraso, A.J., "A thiol activated hemolysin in gram negative bacteria", ***Canadian Journal of Microbiology***, 31:297-300 (1985).
54. Saeb Nozmi, E., "Identification and characterization of *Klebsiellae* isolated from milk products in Jordan", ***Food Control***, 20: 225–230 (2002).
55. Barrett, T.J., Blake, P.A., "Epidemiological usefulness of changes in haemolytic activity of *Vibrio cholerae* biotype El Tor during the seventh pandemic", ***Journal of Clinical Microbiology***, 13:126-129 (1981).
56. Riley, M.A., Goldstone, C.M., Wertz, J.E., Gordon, D., "A phylogenetic approach to assessing the targets of microbiological warfare", ***Journal of Evaluationary Biology***, 16: 690-697 (2003).
57. Buffenmyer, C.L., Rycheck, R.R., Yee, R.B., "Bacteriocin (Klebocin) sensitivity typing of *Klebsiella*", ***Journal of Clinical Microbiology***, 14(1): 15–19 (1981).
58. Podschun, R., Ullmann, U., "Bacteriocin typing of *Klebsiella* spp. isolated from different sources", ***Zbl. Hyg***, 198: 258-264 (1996).
59. Pal, R.B., Rebello, J.S., Banker, D.D., Jain, P.K., "Klebocin typing of *Klebsiella* spp. isolated from nosocomial infection in intensive care unit", ***Journal of Postgraduate Medicine***, 43(4): 98-101 (1997).
60. Wang, H., Chen, M., "Surveillance for antimicrobial resistance among clinical isolates of gram negative bacteria from intensive care unit patients in China, 1996 to 2002", ***Diagnostic Microbiology And Infectious Disease***, 51(3): 201-8 (2005).

61. Zarnayova, M. S., Siebor, E., Rovna, D., Bujdakova, H., Neuwirth, C., "Outer membrane protein profiles of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates that differ in Cefoxitin resistance", **FEMS Microbiology Letters**, 243:197-203 (2005).
62. Gür, D., Ünal, S., Akalın, H. E., "Resistance patterns in Turkey", **International Journal Of Antimicrobial Agents**, 6:23-26 (1995).
63. Şengöz, G., Gülten, H., Kutlu, S. B., Altay, G., Karabela, Ş. N., Yıldırım, F., Yaşar, K., Nazlıcan, Ö., "2002 ve 2003 yıllarında çocuk hastaların kan kültürlerinin değerlendirilmesi", **Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi**, 35: 20-24 (2005).
64. Jones, M., Karlowsky, J. A., Draghi, D.C., Thornsberry, C., "Antibiotic susceptibility of bacteria most commonly isolated from bone related infections: The role of cephalosporins in antimicrobial therapy", **International Journal Of Antimicrobial Agents**, 23: 240-246 (2004).
65. Kizirgil, A., Demirdağ, K., Özden, M., Bulut , Y., Yakupoğulları, Y., Toraman, Z.A., "In vitro activity of three different antimicrobial agent against ESBL producing E.coli and *Klebsiella pneumoniae* blood isolates", **Microbiological Research**, 160(2):135-40 (2005).
66. "Chapter1- Food Sampling and Preparation of Sample Homogenate", **U.S. Food & Drug Administration**, <http://www.cfsan.fda.gov/~ebam/-bam-1.html>, (2003).
67. Anonim, "Süt ve Süt Ürünleri-Mikrobiyolojik Muayene İçin Deney Numunelerinin Başlangıç Süspansiyonlarının ve Ondalık Seyreltilerin Hazırlanması için Genel Kılavuz", **Türk Standartları Enstitüsü**, TS 7895, Ankara, (2003).
68. Merck Microbiology Manual 12th edition (2004).
69. Schwyn, B., Neilands, J.B., "Universal Chemical Assay for the Detection and Determination of Siderophores", **Analytical Biochemistry**, 160: 47-56 (1987).
70. Sharma, S.K., Fatma, T., "A simple and rapid bactericidal assay and its evaluation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*", **Journal of Mic. Meth.**, 39: 45-48 (1998).
71. "Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests", **CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)**, M-2 A-9, Chicago (2006).
72. "Quality Control Values: Disk Diffusion (Table 2a)", **CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)**, M-100 S-15, Chicago (2006).

73. Altun, B., Besler, T., Ünal, S., "Ankara'da Satılan Sütlerin Değerlendirilmesi", **Klimik**, 11(2): 51-55 (2002).
74. Massa, S., Gadrini, F., Sinigaglia, M., Guerzoni, E., "*Klebsiella pneumoniae* as a Spoilage Organism in Mozzarella Cheese", **Journal of Dairy Science**, 75: 1411-1414 (1992).
75. Eren, H. M., Wetlesen, A., Mutukumira, A. N., Rukure, G., Naruhus, J.A., "Occurance of paththogenic bacteria in raw milk, cultured pasteurised milk and naturally soured milk produced at small-scale dairies in Zimbabwe", **Food Control**, 14: 539-544 (2003).
76. Wessels, D., Jooste, D. J., Mostert, J. F., "The occurance and importance of Enterobacteriaceae isolates in milk and dairy products", **S.Afr.J.Dairy Sci.**, 20 :23-28 (1988).
77. Podchun, R., Fischer, A., Ullman, U., "Siderophore production of *Klebsiella* species isolated from different sources", **Zentbl. Bacterio.**, 276: 481-486 (1992).
78. Küçüker, M. A., Küçükbasmacı, Ö., Tekin, M., Akbulut, D., Boral, Ö. B., "Üropatojen *Klebsiella* suşlarının serotiplendirilmesi, siderofor sentezi, serum direnci ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz tayini", **Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi**, 33: 265-269 (2005).
79. Durack, D.T., Beeson, P.B., "Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* Endocarditis", **Infection and Immunity**, 16: 213-217 (1977).
80. Olling, S., "Sensitivity of gram negative bacilli to the serum bactericidal activity: a marker of the host-parasite relationship in acute and persisting infections", **Scand.J.İnf.Dis.Suppl.**, 10: 1-40, (1977).
81. Gower, P.E., Taylor, P.W., Koutsimanis, K.G., Roberts, A.P., "Serum bactericidal activity in patients with upper and lower urinary tract infections", **Clin. Sci.**, 43: 13-22 (1972).
82. Taylor, P.W., Koutsimanis, K.G., "Experimental *Escherichia coli* urinary infection in the rat", **Kidney International**, 8: 233-238, (1975).
83. Podschun, R., Pietsch, S., Holler, C., Ullmann, U., "Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors", **Applied and Environmental Microbiology**, 3325-3327 (2001).
84. Findık, D., Tuncer, İ., Ural, O., Arslan, U., "Hastane enfeksiyonu etkeni olan gram negative bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları", **İnfeksiyon Dergisi**, 15(4): 489-493 (2001).

85. Özkan, Ç., Oldacay, M., Erdem, G., "Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığı", **Ankem Dergisi**, 16 (1): 65-68 (2002).
86. Daza, R., Gutierrez, J., Piedrola, G., "Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community acquired urinary tract infections", **Int.J.of Antimicrobial Agents**, 18: 211-215 (2001).
87. Quinn, J.P., "Clinical significance of extended spectrum beta lactamases", **Eur.J.Clin.Microbio.Infec.Dis.** 13 (1): 39-45 (1994).
88. Tünger, Ö., Özbakkaloğlu, B., Dinç, G., Sürücüoğlu, S., Sivrel, A. A., Baykal, A., "Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi'nde 1998 yılı hastane enfeksiyonları süveliyans sonuçları", **İnfeksiyon Dergisi**, 13(3): 359-364 (1999).
89. Bradford, P.A, "What's new in β -lactamases?", **Curr. Infect. Dis. Rep.**, 3:13-19 (2001).
90. Thomson, K.S., Sanders, C.C., Moland, E.S., "Detection of extended spectrum β -lactamases in members of the Enterobacteriaceae: comparison of the double-disk and three dimensional tests", **Antimicrobial Agents Chemother.**, 36: 1877-1882 (1992).
91. Moland, E.S., Black, J.A., Ourada, J., Reisbig, M.D., Hanson, N.D., Thomson, K.S., "Emergence of Resistance to Cefamandole: Possible Role of Cefoxitin-Inducible Beta-Lactamases", **Antimicrobial Agents Chemother.**, 15 (6): 792-797 (1979).
92. Bradford, F.A., Cherubin, C.E., Idemyor, V., Rasmussen, B.A., Bush, K., "Multiple resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Chicago hospitals: identification of the extended-spectrum TEM-12 and TEM-10 ceftazidime-hydrolyzing β -lactamases in single isolate", **Antimicrobial Agents Chemother.**, 38: 1211-1233 (1994).
93. Rice, R.B., Willey, S.H., Papanicolaou, G.A., "Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility", **Antimicrobial Agents Chemother.**, 34: 2193-2199 (1990).
94. Yakupoğulları, Y., Toraman, Z.A., Kizirgil, A., "Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten kan izolatu *Klebsiella* suşlarına karşı beta laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği", **Ankem Dergisi**, 18(2): 109-112 (2004).
95. İnternet: Case 68. *Klebsiella pneumonia* (76 y-o M) <http://www.yamaqiku.co.jp/pathology/image/100/5.jpg>, (2006).

96. Internet: *Klebsiella pneumoniae**, <http://medinfo.ufl.edu/year2/mmid/-bms5300/images/d7007.jpg>, (2006).
97. Internet: Anatomical: *Klebsiella* Bacteria, http://www.gcarlson.-com/microbial_krebsiella.htm, (2006).
98. Internet: BIOL 230 Lab Manual: *Klebsiella pneumoniae* on XLD Agar, <http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/innate/images/macpls.jpg>, (2006).
99. Internet: The mechanism of siderophore, <http://www.chem.duke.edu/~alc/labgroup/sid.gif>, (2006).
100. Internet: Bacterial Pathogenesis Research. in *Klebsiella pneumoniae*, <http://www.pjtsai.tcu.edu.tw/resear4.jpg>, (2006).
101. Internet: Detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in *E. coli* and *Klebsiella* species, <http://www.bsac.org.uk/db/documents/Ecoliklebsiella.pdf>, (2006).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : AYDIN YAKAR, Ufuk
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 20. 06. 1980 Ankara
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 335 71 63
e-mail : ufuk.yakar@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Gazi Üniv. Biyoloji Bölümü	2001
Lise	Mustafa Kemal Lisesi	1997

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2005-2006	Bioanalyse	Kalite Güvence Sorumlusu

Yabancı Dil

İngilizce