

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARS YÖRESİNDE İNSANLARDA ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*
VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINDA CTX-M, TEM
VE SHV TİPİ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ
AKTİVİTESİNİN OTOMATİZE VE MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Hemşire Sibel DENİZ

**Danışman
Doç. Dr. Fatih BÜYÜK**

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS 2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARS YÖRESİNDE İNSANLARDA ÜRİNER SİSTEM
ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*
VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINDA CTX-M, TEM
VE SHV TİPİ GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ
AKTİVİTESİNİN OTOMATİZE VE MOLEKÜLER
YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Hemşire Sibel DENİZ

**Danışman
Doç. Dr. Fatih BÜYÜK**

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KARS 2020

Tez Onay Sayfası



ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yapılmıştır.

Antibiyotik direnç sorunu son zamanlarda tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiştir. Bunlar arasında *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), AmpC ve karbapenemaz direnci en yaygın olanlarıdır. GSBL'ler, insanlarda çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler gibi beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren enzimlerdir. Bu enzimler, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi etkenler tarafından insanlarda başta üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere lokal deri enfeksiyonlar, bakteriyemiler ve solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Ayrıca çoklu ilaç direncine sahip bu etkenler tedavide başarısızlıkların da temel nedeni olarak görülmektedir. GSBL üreten etkenlerin teşhisinde geleneksel, otomatize ve moleküler birçok yöntem kullanılmaktadır. Teşhiste, ilaç direncine neden olan enzim ve hatta enzimi kodlayan gen bölgelerinin modellenmesini yapan PCR temelli moleküler teknikler avantaj sağlamaktadır. Böylelikle saptanacak etken ve antibiyotik duyarlılık profillerine göre düzenlenecek yeni terapötik yaklaşımlarla tedavide başarı oranı artırılabilir.

Bu çalışmada, Kars Harakani Devlet Hastanesi'ne idrar yolları yakınması ile başvuran bireylere ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları arasında GSBL enzim üreten suşların moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; idrar örneklerinden *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının konvansiyonel ve otomatize mikrobiyolojik yöntemlerle (BG Phoenix 100) tanımlanması; tanımlanan suşların antimikrobiyal duyarlılıklarının ve GSBL enzim aktivitelerinin belirlenmesi; tanımlanan suşlarda CTX-M, TEM ve SHV tipi GSBL aktivitesinin otomatize sistem ve PCR ile karşılaştırmalı analizi ve tanımlanan GSBL özelliklerinin bireylerin demografik özellikleri ile karşılaştırmalı analizi hedeflenmiştir.

Çalışmayı planlayan, yöneten ve her aşamasını titizlikle takip eden,engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Fatih BÜYÜK'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Araştırmamın her aşamasında zaman ayırıp çalışmamı takip eden ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım; Prof. Dr. Mitat ŞAHİN, Prof. Dr. Salih OTLU, Doç. Dr. Özgür ÇELEBİ, Dr. Öğr. Üyesi Aliye GÜLMEZ SAĞLAM, Dr. Öğr. Üyesi Elif ÇELİK'e teşekkür ederim. Çalışmamda başvurduğum istatistiksel analizlerde yardımlarını esirgemeyen Ardahan Üniversitesi öğretim elemanlarından Arş. Gör. Sami ÖZCAN'a teşekkürlerimi sunarım. Çalışmada Kars Harakani Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarını kullanım imkânı sunan Uzm. Dr. Kenan MURAT ve Biyolog Yadullah ERDEM'e teşekkürlerimi sunarım. Hayatım boyunca bana destek veren aileme, eğitimimim sırasında moral ve motivasyonumu arttıran, benden her türlü desteğini esirgemeyen sevgili eşim İsmail DENİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
SİMGELER, FORMÜLLER ve KISALTMALAR	I
TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Beta Laktam Antibiyotikler	4
2.1.1. Penisilinler	4
2.1.2. Sefalosporinler	5
2.1.3. Monobaktamlar	5
2.1.4. Karbapenemler	5
2.1.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri	5
2.2.Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları	5
2.3.Beta Laktamazlar	6
2.3.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)	6
2.3.1.1.TEM Grubu GSBL'ler	6
2.3.1.2.SHV Grubu GSBL'ler	7
2.3.1.3.CTX-M Grubu GSBL'ler	7
2.3.1.4.Diğer Grup GSBL'ler	7
2.3.1.4.1. OXA Grubu GSBL'ler	7
2.3.1.4.2. PER Grubu GSBL'ler	8
2.3.1.4.3. GES Grubu GSBL'ler	8
2.4.GSBL Üreten <i>Enterobacteriaceae</i> Ailesi	8
2.4.1. <i>E. coli</i> ve GSBL Özellikleri	8
2.4.2. <i>K. pneumoniae</i> ve GSBL Özellikleri	9
2.5.GSBL'lerin Epidemiyolojisi	11
2.5.1. Rezervuarları	11
2.5.2. Bulaşma	11
2.5.3. Coğrafi Yaygınlığı	12

2.6.GSBL’lerde Hastalık Tabloları	13
2.7.GSBL’lerin Tanı Yöntemleri	13
2.7.1. GSBL’lerin Tarama Testleri	14
2.7.1.1.Disk Difüzyon Testi	14
2.7.1.2.Agar Dilüsyon Testi	15
2.7.2. GSBL’lerin Doğrulama Testleri	15
2.7.2.1.Çift Disk Sinerji Yöntemi	15
2.7.2.2.Modifiye Çift Disk Difüzyon Yöntemi	16
2.7.2.3.Vitek GSBL Kartları	16
2.7.2.4.BD Phoenix Otomatize Sistem	16
2.7.2.5.E-Test Metodu	17
2.7.3. Genotipik Tanı Yöntemleri	17
2.7.3.1.GSBL’lerin PCR ile Analizi	17
2.7.3.2.Diğer Tanı Yöntemleri	18
2.7.3.2.1. Pulsed-Field Jel Elektroforez (PFGE)	18
2.7.3.2.2. Ribotiplendirme	18
2.7.3.2.3. Sekans Analizi	19
2.8.GSBL’lerin Klinik Önemi	19
2.9.GSBL’lerde Tedavi ve Koruma	20
2.9.1. Tedavi	20
2.9.1.1.Beta-Laktam / Beta-Laktamaz İnhibitörleri	20
2.9.1.2.Aminoglikozidler	20
2.9.1.3.Kinolonlar	20
2.9.1.4.Karbapenemler	21
2.9.2. Koruma ve Kontrol	21
3. MATERYAL ve METOT	22
3.1.Materyal	22
3.1.1. Çalışma Materyali	22
3.1.1.1.Çalışma Alanı	22
3.1.1.2.Çalışma İzinleri	22
3.1.1.2.1. Etik Kurul İzni	22
3.1.1.2.2. Kurum İzni	22
3.1.1.3.Olguların Seçimi	22

3.1.2. Etken İzolasyonu ve İdentifikasyonu İçin Gerekli Materyaller	23
3.1.2.1.Etken İzolasyonu İçin Kullanılan Besiyeri ve Solüsyonlar	23
3.1.2.1.1. %7 Koyun Kanlı Agar	23
3.1.2.1.2. Mac Conkey Agar	23
3.1.2.2.Etken İdentifikasyonu İçin Kullanılan Materyaller	24
3.1.2.2.1. Gram Boyama Seti	24
3.1.2.2.2. Phoenix İdentifikasyon Sistemi	24
3.1.2.3.Antimikrobiyal Duyarlılıkları Testleri İçin Gerekli Materyaller	25
3.1.2.3.1. Phoenix Antimikrobiyal Duyarlılık Sistemi	25
3.1.2.4.GSBL Direnç Genlerinin Moleküler Analizi İçin Gerekli Materyaller	25
3.1.2.4.1. Moleküler Analiz İçin Kullanılan Araç ve Gereçler	25
3.1.2.4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Reaktifleri	26
3.1.2.4.3. Elektroforez Aşamasında Kullanılan Kimyasallar	26
3.1.3. Veri Analizi İçin Gerekli Materyal	26
3.2.Metot	26
3.2.1. Örnekleme Yöntemi ve İdrar Örneklerinin Alınması	26
3.2.2. Etken İzolasyon Yöntemi	27
3.2.3. Etken İdentifikasyon Yöntemi	27
3.2.3.1.Gram Boyama Yöntemi	27
3.2.3.2.Phoenix İdentifikasyon Yöntemi	27
3.2.3.3.Phoenix Antimikrobiyal Duyarlılık Yöntemi	28
3.2.3.4.GSBL Direnç Genlerinin Moleküler Analizi	28
3.2.3.4.1. DNA Ekstraksiyonu	29
3.2.3.4.2. PCR Analizleri	29
3.2.3.4.2.1.Direnç Gen Analizlerinde Kullanılacak PCR Yöntemlerinin Seçimi	29
3.2.3.4.2.1.1. CTX-M-PCR Yöntemi	29
3.2.3.4.2.1.2. TEM-PCR Yöntemi	30
3.2.3.4.2.1.3. SHV-PCR Yöntemi	30
3.2.3.4.2.2.Direnç Gen Analizlerinde Kullanılacak PCR Yöntemlerinin Uygulanışı	30
3.2.3.4.3. Elektroforez Yöntemi	31
3.2.4. Veri Analiz Yöntemi	31

3.2.4.1.Ki Kare Bağımsızlık Testi	31
3.2.4.2.Mann-Whitney-Wilcoxon Testi	33
4. BULGULAR	34
4.1.İzolasyon Bulguları	34
4.2.Phoenix İdentifikasyon Bulguları	35
4.3.Phoenix Antimikrobiyal Test Bulguları	35
4.4.PCR Bulguları	43
4.5.İstatistiksel Analiz Bulguları	57
4.5.1. Örnek Hacminin Yeterliliği ve Veri Dışlama	57
4.5.2. Tanımlayıcı Bulgular	57
4.5.3. Analiz Bulguları	59
4.5.3.1.Bakteri Türleri ile Demografik Özellikler Arasındaki İlişkiler	59
4.5.3.1.1. Hipotez 1 (H_1)	60
4.5.3.1.2. Hipotez 2 (H_2)	61
4.5.3.1.3. Hipotez 3 (H_3)	63
4.5.3.2.PCR İle Saptanan GSBL Pozitifliği İle Bakteri Türleri Arasındaki İlişkiler	66
4.5.3.2.1. Hipotez 4 (H_4)	66
4.5.3.3.PCR ile Saptanan GSBL Genleri Özelinde Bakteri Türleri Arasında İlişkiler	68
4.5.3.3.1. Hipotez 5, Hipotez 6, Hipotez 7 (H_5 , H_6 , H_7)	68
4.5.3.4.PCR İle Saptanan GSBL Genleri İle Hastaların Cinsiyetleri Arasındaki İlişkiler	72
4.5.3.4.1. Hipotez 8 (H_8)	72
4.5.3.5.PCR ile Saptanan GSBL Genleri ile Hastaların Yaş Grupları Arasındaki İlişkiler	74
4.5.3.5.1. Hipotez 9, Hipotez 10, Hipotez 11, Hipotez 12 ve Hipotez 13 (H_9 , H_{10} , H_{11} , H_{12} ve H_{13})	76
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	80
6. KAYNAKLAR	103
7. EKLER	114
8. ÖZGEÇMİŞ	117

SİMGELER, FORMÜLLER ve KISALTMALAR

Simge-Kısaltma

Açıklama

GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
HUS	Hemolitik Üremik Sendrom
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
İBL	İndüklenebilir Beta-Laktamaz
ÇDST	Çift Disk Sinerji Testi
MHA	Mueller-Hinton Agar
AMC	Amoksisilin-Klavulonik Asit
AMP	Ampisilin
AZT	Aztreonam
CFM	Sefiksim
CAZ	Seftazidim
CRO	Seftriakson
CTX	Sefotaksim
FEP	Sefepim
ETP	Ertapenem
İPM	İmipenem
MEM	Meropenem
TZP	Piperasilin/Tazobaktam
POD	Sefpodoksim
AST	Antimicrobial Susceptibility Testing
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism
PFGE	Pulsed-Field Gel Electrophoresis
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
SSCP-PCR	Single-strand Conformational Polymorphism- Polymerase Chain Reaction
IRT	Inhibitor-Resistant TEM

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Adı	Sayfa
Tablo 1.	CTX-M, TEM ve SHV-PCR analizi için reaksiyon bileşenleri	30
Tablo 2.	Çalışmada incelenen idrar örnekleri ve kültür sonuçları	34
Tablo 3.	İzolatların antimikrobiyal madde duyarlılıkları	36
Tablo 4.	Örneklerden izole edilen bakterilerin PCR ile saptanan GSBL profilleri	46
Tablo 5.	PCR ile yalnız CTX-M pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları	48
Tablo 6.	PCR ile yalnız TEM pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları	49
Tablo 7.	PCR ile yalnız SHV pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları	49
Tablo 8.	PCR ile CTX-M ve TEM' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları	50
Tablo 9.	PCR ile CTX-M ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları	51
Tablo 10.	PCR ile TEM ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları	53
Tablo 11.	PCR ile CTX-M, TEM ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları	54
Tablo 12.	PCR ile CTX-M, TEM ve SHV' in eşzamanlı negatif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları	56
Tablo 13.	Çalışmaya ait tanımlayıcı bulgular	58
Tablo 14.	Bakteri türleri ve demografik özelliklerin dağılımı	59
Tablo 15.	Bakteri türü ve yaş grupları dağılımı	60
Tablo 16.	Bakteri türü ile yaş grupları arasındaki ki kare testi sonuçları	60
Tablo 17.	Bakteri türü ve cinsiyet dağılımı	61
Tablo 18.	Bakteri türü ile cinsiyet arasındaki ki kare testi sonuçları	62
Tablo 19.	Bakteri türleri ile cinsiyet arasındaki ki kare testi ilişki ölçüleri	62

Tablo 20.	Yaşıa göre bakteri türü ve cinsiyet dağılımı	63
Tablo 21.	Yaşıa göre bakteri türü ile cinsiyet arasındaki ilişkinin Cochran-Mantel-Haenszel test sonuçları	64
Tablo 22.	Yaşıa göre bakteri türleri ile cinsiyet arasındaki ilişki ölçüleri	65
Tablo 23.	PCR ile saptanan GSBL pozitifliği-bakteri türü-cinsiyet dağılım tablosu	66
Tablo 24.	PCR ile saptanan GSBL'ler-bakteri türü dağılımı	67
Tablo 25.	PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları	67
Tablo 26.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M-bakteri türü dağılımı	69
Tablo 27.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları	69
Tablo 28.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM-bakteri türü dağılımı	70
Tablo 29.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları	70
Tablo 30.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV bakteri türü dağılımı	71
Tablo 31.	PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları	72
Tablo 32.	<i>E. coli</i> Bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri-hasta cinsiyetleri dağılımı	73
Tablo 33.	<i>E. coli</i> Bakteri türü Özelinde PCR ile Saptanan GSBL Genleri ile Bakteri Türü Arasındaki Ki Kare Testi Sonuçları	73
Tablo 34.	Yaş grupları ve bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri-bakteri türü-cinsiyet dağılım tablosu	74
Tablo 35.	Yaş grupları ve bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL özellikleri-bakteri türü cinsiyet arasındaki test sonuçları	77

ŞEKİL LİSTESİ

No	Adı	Sayfa
Şekil 1	CTX-M-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> izolatları	44
Şekil 2	TEM-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> izolatları	44
Şekil 3	SHV-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> izolatları	45

ÖZET

Kars Yöresinde İnsanlarda Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında CTX-M, TEM ve SHV Tipi Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Aktivitesinin Otomatize ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL), penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler gibi beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek inaktif hale getiren enzimlerdir. Bu enzimler, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında yaygın görülmektedir. İnsanlarda başta üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve solunum sistemi enfeksiyonları oluşturarak ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Yol açtığı enfeksiyonların yanı sıra çoklu ilaç direncine sahip bu etkenler tedavide başarısızlıkların temel nedeni olarak görülmektedir. GSBL üreten etkenlerin teşhisinde tanısal performansı değişkenlik gösteren çeşitli difüzyon yöntemleri ve otomatize identifikasyon sistemleri kullanılmaktadır. Teşhiste, ilaç direncine neden olan enzim ve hatta enzimi kodlayan gen bölgeleri düzeyinde saptayan PCR temelli moleküler tekniklerden de faydalanılmaktadır. Bu çalışmada, Kars Harakani Devlet Hastanesi'ne idrar yolları yakınması ile başvuran bireylere ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları arasında GSBL enzim üreten suşların moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Nisan-Ağustos 2019 tarihleri arasında örneklenen 5000 idrar örneği dahil edilmiştir. Örnekler, Mac Conkey ve %7 koyun kanlı agarda kültüre edildikten sonra elde edilen izolatların BD Phoenix™ 100 otomatize sisteminin ID paneli ile identifikasyonu yapılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL aktiviteleri BD Phoenix™ 100 sisteminin AST paneli ile gerçekleştirilmiştir. İzolatların GSBL aktivitesinden sorumlu CTX-M, TEM ve SHV genleri single-step PCR ile analiz edilmiştir. Veriler, IBM SPSS Statistic 22.0 programı ile analiz edilmiş ve yorumlanmıştır. İdrar örneklerinden %19,5 oranında aerobik bakteriyel etken kültür pozitifliği elde edilmiş ve bunların 120 (%13,33)'sinin GSBL aktivitesi olduğu saptanmıştır. GSBL pozitif izolatların 102 (%85)'si *E. coli* ve 14 (%11,67)'ü *K. pneumoniae* olarak identifiye edilmiştir. GSBL pozitifliği toplamda idrar örneklerinde %2,4, bakteri özelinde ise *E. coli* ve *K. pneumoniae* için sırasıyla %2,04 ve %0,28 olarak belirlenmiştir. İzolatların beta laktam grubu antibiyotiklere toplam direnci %57,46 olurken en yaygın dirençlilik sefalosporinlere (%92,53) ve en yaygın duyarlılık (%47,19) ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Bakteri özelinde, *E. coli* izolatlarının en (%100) dirençli olduğu antibiyotik Ampisilin ve Sefiksim, en (%99,02) duyarlı olduğu antibiyotik ise Imipenem olmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının ise en (%100) dirençli olduğu antibiyotik Ampisilin, Aztreonam, Sefiksim, Sefepim ve Seftriakson, en (%92,86) duyarlı olduğu antibiyotik türü ise Imipenem ve Meropenem olmuştur. PCR ile GSBL pozitif izolatların %90,52'inde en az bir veya birden fazla direnç geni saptanmıştır. Hem toplamda (%78,45) hem de bakteri özelinde (*E. coli* için %80,39 ve *K. pneumoniae* için %64,29) en yaygın saptanan direnç geni CTX-M olmuştur. Bunu %60,34 (*E. coli* için %61,76 ve *K. pneumoniae* için %50) ile SHV ve %49,14 (*E. coli* için %50 ve *K. pneumoniae* için %42,86) ile TEM izlemiştir. GSBL pozitif izolatların

29’unda CTX-M ve SHV, 16’sında CTX-M ve TEM, 9’unda TEM ve SHV ve 30’unda CTX-M, TEM ve SHV genleri eş zamanlı saptanmıştır. PCR ile saptanan GSBL genleri toplamda ve gen özelinde tanımlanan bakteri türleri arasında ilişkili saptanamamıştır. Fakat gerek bireysel gerekse kombine GSBL genlerini taşıyan izolatlarda (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) penisilin ve sefalosporin dirençliliği ve karbapenem duyarlılığı daha fazla saptanmıştır. İzolatların elde edildiği hastaların %57,8’ini kadın ve %42,2’sini erkeklerden oluşmakta olup, kadınlarda GSBL pozitifliği en fazla 24 yaş ve altı, erkeklerde ise 65 ve üzeri hastalarda saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* ile yaş arasında benzer durum söz konusu olup, *K. pneumoniae* ise en fazla 25 ile 44 yaş arası hastalarda, erkeklerde ise 65 ve üzeri hastalarda saptanmıştır. GSBL pozitifliği ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamazken, hastaların cinsiyetleri arasında %21,9 oranında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Sonuç olarak, GSBL kaynaklı enfeksiyonların insidansının azaltılmasında risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının yanı sıra enfeksiyöz etkenlerin identifikasyonu, ilgili GSBL profillerinin çıkarılması ve bu modellerine göre geliştirilecek doğru antibiyotik tercihi oldukça önemlidir. Sınırlı bir lokasyonda, Kars yöresinde, insanlarda üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan GSBL üreten mikroorganizmalar üzerine gerçekleştirilen bu sistematik çalışmanın bu yönde fayda sağlayacağı umulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnsan, İdrar, GSBL, Kültür, Phoenix, PCR, *E. coli*, *K. pneumoniae*

SUMMARY

Investigation of CTX-M, TEM and SHV Type Extended Spectrum Beta-Lactamase Activity by Automated and Molecular Methods in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urinary Tract Infections in Humans in Kars Region, Turkey

Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL) are enzymes that hydrolyze and inactivate beta-lactam antibiotics such as penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems. These enzymes are common among *Enterobacteriaceae* members such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. ESBLs cause serious health problems by leading local infections, bacteremia and respiratory system infections, primarily urinary system infections in humans. In addition to the infections it causes, the agents with multiple drug resistance are seen as the main cause of treatment failures. Different diffusion methods and automated identification systems with varying diagnostic performance are used in the diagnosis of the agents producing ESBL. The diagnosis also utilizes PCR-based molecular techniques that detect the enzyme causing drug resistance and even at the level of gene regions encoding the enzyme. In this study, it was aimed to investigate ESBL enzyme producing strains among *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from urine samples belonging to individuals who applied to Kars Harakani State Hospital with urinary tract complaints by molecular methods. Five thousand urine samples obtained between April and August 2019 were included in the study. After the samples were cultured in Mac Conkey and 7% sheep blood agar, the isolates obtained were identified with the BD Phoenix TM 100 automated system ID panel. Antibiotic susceptibilities and GSBL activities of the isolates were performed with the BD Phoenix TM 100 system AST panel. CTX-M, TEM and SHV genes responsible for the ESBL activity of the isolates were analyzed by single-step PCR. The data were analyzed and interpreted with IBM SPSS Statistic 22.0 program. In the study, 19,5% aerobic bacterial agent culture positivity was obtained from urine samples and 120 (13,33%) of them were found to have ESBL activity. Out of the ESBL positive isolates, 102 (85%) were identified as *Escherichia coli* and 14 (11,67%) as *Klebsiella pneumoniae*. The ESBL positivity was 2,4% in urine samples in total, and 2,04% and 0,28% for *E. coli* and *K. pneumoniae*, respectively. While the total resistance of the isolates to beta-lactam antibiotics was 57,46%, the most common (92,53%) resistance was found against cephalosporins and the most common (47,19%) susceptibility was to carbapenems. The most (100%) resistant antibiotics against *E. coli* isolates were found Ampicillin and Cefixim, while the most (99,02%) sensitive antibiotic was Imipenem. The most (100%) resistant antibiotics against *K. pneumoniae* isolates were found Ampicillin, Aztreonam, Cefixime, Cefepime and Ceftriaxone, and the most (92,86%) sensitive antibiotics were Imipenem and Meropenem. At least one or more resistance genes were detected in 90,52% of ESBL positive isolates by PCR. CTX-M was found the most common resistance gene both in total (78,45%) and in individual bacterium (80,39% for *E. coli* and 64,29% for *K. pneumoniae*). This was followed by SHV with 60,34% (61,76% for *E. coli* and 50% for *K. pneumoniae*) and TEM with 49,14% (50% for *E. coli* and 42,86% for *K. pneumoniae*). Genes of CTX-M and SHV in 29 of ESBL positive

isolates, CTX-M and TEM in 16 isolates, TEM and SHV in 9 isolates and CTX-M, TEM and SHV in 30 isolates were detected simultaneously. Neither overall nor gene-specific correlations were found between the identified bacterial species and the ESBL genes detected. However, in isolates (*E. coli* and *K. pneumoniae*) carrying both individual and combined ESBL genes, penicillin and cephalosporin resistance and carbapenem sensitivity were found to be higher. 57,8% of the isolates were obtained from female and 42,2% from male patients. ESBL positivity was found highest in female patients aged 24 and under, and male patients 65 and older. There is a similar correlation between ESBL positive *E. coli* and age, however, *K. pneumoniae* was detected in female between the ages of 25 and 44, and in men 65 and older. While there was no statistically significant relationship between ESBL positivity and age groups, however, a positive relationship was found between ESBL and gender of the patients at a rate of 21,9%. In conclusion, in addition to eliminating risk factors in reducing the incidence of ESBL-related infections, identification of infectious agents, removal of relevant ESBL profiles and the right antibiotic preference to be developed according to these emerged models are very important. It is hoped that this systematic study on ESBL-producing microorganisms that cause urinary tract infections in humans in a limited location in Kars region will benefit in this context.

Key words: Human, Urine, ESBL, Culture, Phoenix, PCR, *E. coli*, *K. pneumoniae*

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antibiyotiklere karşı direnç son yıllara giderek artmış ve tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiştir. Direnç geliştiren bakteriler arasında, beta-laktamaz enzim üreterek beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden ve onların etkinliklerini inaktif hale getiren başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türü bulunmaktadır. Günümüzde 350'ye yakın betalaktamaz enzimi tanımlanmış olup bunların büyük bir çoğunluğunu (yaklaşık 150'sini) Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL) (Extended-Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) oluşturmaktadır (Ambler 1980, Falagas ve Karageorgopoulos 2009).

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar, bakterilerin ekstrasözomal yapıları arasında yer alan aktarılabılır yapılar (başta plazmidler) tarafından kodlandıkları için bakteriler arası kolaylıkla transfer edilebilirler ve böylece yaygınlıkları artmaktadır. GSBL'ler, yaygın olarak *Enterobacteriaceae* bakteri ailesinin üyeleri içerisinde bulunurlar. Bunlar arasında özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* yaygın GSBL üreten türlerdir ve son yıllarda ciddi sağlık sorunları oluşturmaktadır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* idrar yolu enfeksiyonları ve buna bağlı gelişen bakteriyemilerin yaygın etkenleri arasındadır. Ayrıca bu iki bakteri türü sıklıkla nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu olan bakteri türleridir (Coque ve ark. 2008, Calbo ve Garau 2015).

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar, klinik sahada hastalıkların sağaltımında yaygın kullanımı olan penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler gibi antibiyotiklerin etkinliğini engelleyen enzimlerdir. Bu özellikleri sayesinde bu bakteri türlerinin hastane enfeksiyonu etkeni olarak görülme sıklığını artırmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide çeşitli güçlüklerle yol açmaktadırlar. GSBL üreten etkenlerle enfeksiyon riski, insanların hastanede uzun süre yatması, yoğun bakım ünitelerinde kalması, idrar ve venöz kateter gibi çeşitli girişimler uygulamalar ve geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin gelişigüzel kullanımı gibi faktörlerle artmaktadır (Kadanalı 2006, Demir 2006).

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazların teşhisinde kullanılan yöntemler temelde iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan ilki farklı sefalosporinleri hidrolize etme yeteneğine sahip GSBL enzimlerini saptamaya yönelik fenotipik tekniklerdir. Diğeri ise GSBL üretiminden sorumlu genlerin saptanmasına yönelik kullanılan moleküler tekniklerdir. Fenotipik yöntemlerden disk difüzyon tekniği GSBL üreten etkenlerin saptanmasında yaygın kullanılan tarama testi olarak kullanılırken, çift disk sinerji testi, otomatize mikrobiyoloji sistemleri ve E-test metodu GSBL'lerin teşhisinde doğrulama testleri olarak kullanılmaktadır. Moleküler teknikler ise hem GSBL üretiminden sorumlu olan spesifik genin analizini sağlarken hem de fenotipik yöntemlerin saptayamadığı düşük seviyeli direnci saptar. Moleküler teşhis amaçlı birçok yöntem kullanılmakta ve GSBL enzimlerinin üretiminden sorumlu olan CTX-M, TEM, SHV ve varyantlarına ait genler spesifik oligonükleotid primerler eşliğinde *in vitro* amplifiye edilerek PCR aracılığıyla kolaylıkla saptanabilmektedir (Woodford ve Sundsfjord 2005).

Escherichia coli ve *K. pneumoniae* gibi GSBL üreten etkenler insanlarda ciddi enfeksiyonlara yol açmakta ve bu etkenler birçok antimikrobiyal maddeye çoklu direnç göstermektedirler. Özellikle etken identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık belirlenmeden yapılan ampirik tedavi girişimleri çoklu dirence sahip GSBL'lerin ortaya çıkmasının temel nedenidir. Yine de bu tür etkenlerden kaynaklanan enfeksiyonların sağaltımında aminoglikozidler, kinolonlar, tigesilinler ve fosfomisinler gibi antimikrobiyallere başvurulabilir (Lim ve ark. 2015, Rodriguez-Bano ve ark. 2018, Bitsori 2019).

Bu çalışmada, Kars Harakani Devlet Hastanesi'ne idrar yolları yakınması ile başvuran bireylere ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları arasında GSBL enzim üreten suşların moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki hedeflerin gerçekleştirilmesi öngörülmüştür. Bunlar:

1) Hastaneye başvuran bireylerden alınan idrar örneklerinden *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının konvansiyonel ve otomatize mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanması,

2) Tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında antimikrobiyal duyarlılıklarının ve GSBL enzim aktivitelerinin otomatize mikrobiyolojik sistemle belirlenmesi,

3) Tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında CTX-M, TEM ve SHV tipi GSBL enzimlerini kodlayan genlerin PCR ile araştırılması,

4) Otomatize mikrobiyolojik sistemle GSBL pozitif olarak tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına ait antibiyotik duyarlılık sonuçlarının PCR ile saptanan GSBL direnç genleri ile karşılaştırmalı analizi,

5) Otomatize mikrobiyolojik sistem ve PCR yöntemleri ile GSBL pozitif saptanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildiği bireylerin demografik özellikleri ile GSBL pozitifliğinin karşılaştırmalı analizidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta Laktam Antibiyotikler

Beta laktam antibiyotikler, yapısında beta laktam halkası içeren ilaçlardır. Bu ilaçlar, bakteri hücre duvarının son aşamasındaki enzimleri inhibe ederek etkinlik gösterirler. Böylelikle bakteri hücre duvar biyosentezi bozulur ve bakteri lizisine yol açarlar. Bu sayede bakterisidal etkinlik gösterirler (Neuhauser ve Danziger 2005).

Beta-laktam antibiyotikler yan etkilerinin düşük olması ve bakterisidal etkinliklerinin varlığı nedeniyle tedavide en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Beta-laktam antibiyotikler antibakteriyel ajanlar olarak kullanılırken, son yıllarda bu grup antibiyotiklerin tedavide başarı oranları azalmıştır. Bu başarısızlığın temel nedeni ise bakterilerin bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesidir. Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan beta-laktam ilaçlara karşı geliştirilen en önemli direnç mekanizması bu bakteriler tarafından antibiyotiğin beta-laktam halkasını etkisiz hale getiren beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir.

Beta laktam grubu antibiyotikler başlıca 5 gruba ayrılırlar. Bu gruplar arasında penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri yer alır (Neuhauser ve Danziger 2005, Yao ve Moellering 2011).

2.1.1. Penisilinler

Penisilinler, bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan tabakasının sentezini katalize eden transpeptidaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Ayrıca bu enzimler peptidoglikan tabakasını hidrolize ederek de etki gösterirler. Benzilpenisilin (penisilin G) en yaygın kullanılan penisilin türevidir. Bunun haricinde daha geniş spektrumlu etki gösteren ampisilin ve amoksisilin türevleri de bildirilmiştir. Tikarsilin ve piperasilin gibi diğer penisilin türevlerinin birçok Gram negatif bakteri üzerine etkinliği bildirilmiştir (Levinson 2004).

2.1.2. Sefalosporinler

Beta laktam halkasının yanı sıra 6 üyeli bir halka yapısı daha bulunduran sefalosporinler birçok mikroorganizmaya karşı kullanılan güçlü etkinliğe sahip antibiyotiklerdir. 1. kuşak (sefazolin) 2. kuşak (sefuroksim), 3. kuşak (sefatoksim, seftazidim, sefpodoksim, seftriakson) ve 4. kuşak (sefepim) sefalosporinler olarak gruplandırılırlar. 1. kuşak sefalosporinler Gram pozitif koklara karşı etkili iken diğer kuşak sefalosporinler Gram negatif bakterilere karşı daha etkilidirler (Levinson 2004).

2.1.3. Monobaktamlar

Diğer beta laktam grubu ilaçlardan yapısal olarak farklı olan monobaktamlar içerisinde aztreonam en yaygın kullanılanıdır. Penisilin alerjisi olan birçok hastada *Enterbacteriaeaceae* ve *Pseudomonas* türlerinden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde tercih edilirler (Levinson 2004).

2.1.4. Karbapenemler

En geniş spektrumlu beta laktam grubu ilaçlardır. Birçok Gram pozitif, Gram negatif ve anaerobik bakteriye karşı bakterisidal etkinlik gösterirler. Karbapenemlerin, imipeneme, meropenem ve ertapenem gibi türevleri vardır (Levinson 2004).

2.1.5. Beta-Laktamaz İnhibitörleri

Beta-laktam antibiyotikleri etkisiz hale getiren beta-laktamaz enzimlerini inhibe etmek amacıyla geliştirilen beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotik kombinasyonları birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde amoksisilin-klavulanat, tikarsilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, sefoperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam, toplum ve hastane kökenli birçok enfeksiyonun tedavisinde etkili olmuştur (Bush ve Johnson 2000).

2.2. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Bakterilerdeki antibiyotik direnci, organizmayı doğal olarak spesifik antibiyotiklere dirençli hale getiren doğal bir karakter olabileceği gibi bakterilerde antibiyotik direnci sağlayan birçok mekanizma da tanımlanmıştır. Bu

mekanizmalardan birisi eflüks adı verilen bakterinin hücre duvarından antibiyotiği fiziksel olarak dışarı pompalaması olayıdır. Diğer bir mekanizma ise antibiyotiğin etki ettiği hedef bölgenin veya metabolik yolun değiştirilmesidir. Bir başka direnç mekanizması bakteri DNA'sındaki mutasyon veya başka bir kaynaktan dirençle ilgili genin alınması ile gerçekleşir. Dirençle ilgili bu genler bakterinin kromozomu, plazmidi veya transpozonu üzerinde yer alırlar. Bu genler bakteri bölünmesi esnasında yeni generasyonlara vertikal olarak aktarılabileceği gibi konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon aracılığı ile horizontal olarak da aktarılabilmektedir. Bakteriler arasında gözlenen en yaygın direnç mekanizması ise bakteriler tarafından salgılanan çeşitli enzimlerle antibiyotiklerin inaktivasyonudur. Bu duruma birçok Gram negatif bakteri tarafından üretilen beta-laktamazlar örnek verilebilir (Cesur ve Demiröz 2013, Munita ve Arias 2016).

2.3. Beta Laktamazlar

2.3.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)

Beta-laktam grubu antibiyotiği hidrolize edebilme yeteneğine sahip olan GSBL'ler ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bu antibiyotiklerin yoğun kullanımı özellikle *Enterobacteriaceae* üyelerinden çok değişik türlerde GSBL izolasyonunu ve tanımlanmasını sağlamıştır. Günümüzde yaklaşık 350 farklı β -laktamaz enzimi tanımlanmıştır. β -laktamaz enzimleri 1980'de Ambler tarafından yapılan bir düzenleme ile moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılmışlardır. Bunlar:

- 1) Penisilinleri hidrolize edenler,
- 2) Karbapenemazlardan oluşan metallo- β -laktamazlar,
- 3) Öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimler,
- 4) Oksasilinazlardır (Ambler 1980).

2.3.1.1. TEM Grubu GSBL'ler

Tanımlanan ilk beta laktamaz grubu enzim TEM enzimidir. Temoneria adında bir Yunan hastanın hemokültür izolatu *E. coli* 'de bulunduğu için, hasta adı kısaltmasıyla TEM olarak adlandırılmıştır. Bu güne kadar 150'den fazla TEM tipi tanımlanmıştır ve ilk TEM türevi TEM-1'dir. TEM grubu enzimler aminoasitlerindeki değişiklikler

sonucunda fenotiplerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Böylelikle izoelektrik noktaları değişebilmekte ve oksiiminosefalosporinleri hidroliz edebilmektedirler. TEM grubu β -laktamazlar *E. coli* ve *K. pneumoniae* haricinde *M. morganii*, *P. mirabilis*, *P. retgerii*, *Salmonella* spp. türlerinde de saptanmıştır (Jacoby 1997, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.3.1.2. SHV Grubu GSBL'ler

SHV grubu GSBL'ler penisilin ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç şekillendiren β -laktamazdır. Bu enzimler en sık *K. pneumoniae*'da gösterilmiştir. Kromozomal bir enzim olan SHV'ler ampisilin, tikarsilin ve piperasiline karşı da direnç oluştururlar. SHV'lerin oksiiminosefalosporinlere karşı aktiviteleri yoktur. SHV'ler, *K. pneumoniae*'dan başka *C. diversus*, *E. coli* ve *P. aeuroginosa* türlerinde de bildirilmiştir (Poirel ve ark. 2004, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.3.1.3. CTX-M Grubu GSBL'ler

Bu grup GSBL'ler substrat olarak sefotaksimi tercih eden ve 50'den fazla alt tür bulunan GSBL'lerdir. İlk CTX-M türü 1989 yılında *E. coli*'den üretilmiştir. CTX-M türü dirençlilik *E. coli* ve *K. pneumoniae* türlerinde giderek artan şekilde bildirilmektedir. Bu enzimler içerisinde CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 alt türleri yaygın olarak sentezlenirler. CTX-M üreten bakteriler daha çok hastane enfeksiyonlarından izole edilmektedir. SHV ve TEM enzimlerinden farklı olarak *V. cholerae*, tifo dışı *Salmonella* türleri ve *Shigella* spp. gibi toplum kökenli enfeksiyonlarda da bildirilmiştir (Jacoby 1997, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.3.1.4. Diğer Grup GSBL'ler

2.3.1.4.1. OXA Türevi GSBL'ler

OXA türevi GSBL'ler içerisinde OXA-1 ve OXA-10 enzimleri en yaygın olan türler olup dar spektrumludurlar. Bu enzimler oksasilin ve kloksasilini hidroliz ederler. Nokta mutasyonu sonucu daha geniş spektrumlu etki de gösterebilirler. Geniş spektrumlu türler arasında seftazidim direnci sağlayan OXA-13,14,15 enzimlerinin yanı sıra sefotaksim direnci sağlayan OXA-17 ve sefepime direnci sağlayan OXA-31

enzimleri de bulunmaktadır. OXA türevi enzimler daha çok *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de bulunurlar (Jacoby 1997, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.3.1.4.2. PER Türevi GSBL'ler

İlk kez Fransa'da bir Türk hastadan izole edilen PER grubu GSBL'ler, daha çok *P. aeruginosa* suşlarında belirlenmiştir. Bu grup enzimler seftazidime karşı daha fazla direnç gösterirken piperasilin için daha düşük dirence sahiptirler (Jacoby 1997, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.3.1.4.3. GES Türevi GSBL'ler

GES türevi GSBL'ler içerisinde yer alan GES-1 enzimi, penisilin ve geniş spektrumlu SP'lere karşı hidrolitik aktivite gösterirler ancak sefamisin ve karbapenemlere etkili değildirler. İlk kez *K. pneumoniae* izolatlarında gösterilmiş olan bu enzim Grup A GSBL'lerin özelliklerini taşımaktadır (Jacoby 1997, Jacoby ve Munoz-Price 2005).

2.4. GSBL Üreten *Enterobacteriaceae* Ailesi

2.4.1. *E. coli* ve GSBL Özellikleri

Enterobacteriaceae familyasına ait *E. coli*, Gram negatif basil şeklinde bir bakteridir. *E. coli* ismini onu ilk olarak izole Avusturya bir doktordan, Theodor von Escherich, almaktadır. Fakültatif anaerob üreme yeteneğine sahip *E. coli*'nin bazı türleri hareketli iken bazı türleri ise hareketsizdir. Mezofil bir bakteri olan *E. coli*, 7-45 °C arasındaki sıcaklıklarda üreyebilmektedir. Bu bakterinin virülens özelliklerine göre çok sayıda alt türü bulunmaktadır. Kalın bağırsak florasında normal olarak bulunan bakteri normal şartlarda hastalık yapmaz ancak immun sistemin baskılandığı ve stres şartlarının olduğu durumlarda veya dışarıdan konağa fazla miktarda alındığında fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. *E. coli*'nin bazı alt tipleri insanlarda hastalık yapabilmektedir. Bu alt tiplerden en önemlisi O:157 H:7 adlı serotiptir ve insanlarda hemorajik kolitis ve trombik trombositopenik purpura ve hemorajik üremik sendrom (HUS) adı verilen ciddi enfeksiyon tablolarına yol açar. *E. coli* memeli

hayvanların kalın bağırsağında yaşayan bakteri türlerinden biridir. Bu nedenle *E. coli*'nin sularda varlığı suyun dışkı ile kontaminasyonun bir belirtisidir.

Kontagiyöz bir özellik gösteren *E. coli* enfeksiyonlarında bulaşma genellikle sindirim sistemi aracılığıyla olur. Etken alındıktan sonra insanlarda *E. coli* enfeksiyonları spesifik olmayan birtakım belirtilerle başlar. Bu belirtiler sırasıyla; etken alınımını takiben 2-4 gün içerisinde ortaya çıkan karın ağrısı, karında kramplar ve ishal tablolardır. Bu ağrı ve ishali takip eden 1-2 gün içerisinde kanlı ishal başlar. Kanlı ishali takip eden 5-7 gün arasında tedaviye göre iyileşme gözlenir. *E. coli* enfeksiyonlarında bu belirtilere ek olarak, ateş, yorgunluk, halsizlik, karın bölgesinde gaz birikimi, kramplar ve bulantı gibi belirtiler de ortaya çıkabilir. Tedavi uygulanmayan hastalarda hemolitik üremik sendrom (HUS) adlı mikrovasküler hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve düşük trombosit ile karakterize akut başlangıçlı bir hastalıktır seyri ortaya çıkar. HUS sendromu özellikle çocukları etkilemektedir. Bu hastaların tedavi sonrası yaklaşık %60'ında iyileşme görülürken, aksi durumlarda %30'unda proteinüri ve %5'inde kronik böbrek yetmezliği sonucu olguların %3-5 arasında ise ölüm gözlemlenir. *E. coli*, sindirim sistemi hastalıklarının yanı sıra insanlarda ürogenital sistem enfeksiyonları, menenjit, peritonit, sepsis ve pnömoni gibi hastalıklar da yapabilmektedirler.

Toplum veya hastane kaynaklı ürogenital sistem enfeksiyonları en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardır. *E. coli* bu enfeksiyonlarda primer etken olarak rol oynar. Üropatojenik *E. coli* (UPEC) olarak adlandırılan bu etkenler daha çok kadınlarda enfeksiyon oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2004-2005 yılları arasında toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu olan GSBL pozitifliği %21 olarak belirlenmiştir (Coque ve ark. 2008).

2.4.2. *K. pneumoniae* ve GSBL Özellikleri

Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella* cins içerisinde yer alan Gram negatif bir bakteri olup, *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* and *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* alt türlerini kapsamaktadır. Bakterinin konvansiyonel identifikasyonunda kullanılan çeşitli biyokimyasal aktiviteleri

bulunmaktadır. Bunlar; indol negatif, lizin dekarboksilaz pozitif, D-glukoz, laktoz, sukroz, L-arabinoz ve maltoz pozitif özellikleridir (Farmer ve ark. 1985).

Klebsiella türlerine ait enfeksiyonlarda virülens yapı olarak bakterinin kapsül, adhezin, siderofor ve LPS karakterli endotoksinleri rol oynar. Kapsül yapısına göre *K. pneumoniae*'nin bazı serotipleri bildirilmiş olup bunlar insanlarda invazif enfeksiyonlardan sorumlu temel türlerdir. *K. pneumoniae* insanlarda deri, nazofarinks, orofarink ve intestinal sisteme kolonize olmuş bakteridir. Sağlıklı insanlarda taşıyıcılık düşük olmasına rağmen özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan yatan hastalarda artan bir enfeksiyon riski söz konusudur (Podschun ve Ullmann 1998).

Klebsiella pneumoniae, toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan önemli etkenlerdendir. Bu hastalıklar özellikle yaşlılarda ve immun sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkmaktadır. Güneydoğu Asya ülkelerinde yüksek virülentli suşlar tarafından oluşturulan karaciğer apselerine de rastlanılmıştır. *K. pneumoniae* yenidoğan enfeksiyonlarına da yol açabilmektedir. İnvazif işlemler ve ventilatörler yenidoğanlarda *K. pneumoniae* kaynaklı dolaşım ve solunum sistemi enfeksiyonlarını kolaylaştırmaktadır. *K. pneumoniae*, *E. coli*'yi takiben üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan en yaygın bakteriyel etkenlerdendir. Birçok üriner sistem enfeksiyonu, *K. pneumoniae*'nin gastrointestinal sistemde bulunması ve dışkı ile atılmasına bağlanmıştır. Disüri, poliüri ve metaüri *K. pneumoniae* kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının başlıca semptomları arasında yer alır. Hem pnömoni hem de üriner sistem enfeksiyonlarının kan dolaşımına geçip bakteriyemi oluşturması bu etkenden kaynaklanacak daha ciddi enfeksiyon tablolarına yol açabilmektedir (Paczosa ve Mecsas 2016).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonları hastane enfeksiyonları ve salgınlarının ortak bir nedeni olarak kabul edilmektedir. GSBL üreten *K. pneumoniae*'ler içerisinde CTX-M-15'in artan bir yaygınlığı vardır (Valverde ve ark. 2008, Quinones ve ark. 2014). CTX-M-15 üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda mortalite SHV ve TEM taşıyanlara oranla daha azdır (Calbo ve Garau 2015).

2.5. GSBL'lerin Epidemiyolojisi

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar insanlarda hem hastane kaynaklı hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır. 1980'li yıllarda GSBL üreten enfeksiyonların çoğu hastane kaynaklı iken, 2000'li yıllardan sonra GSBL'nin toplum kaynaklı artışı görülmüştür. Avrupa'da 1980'li yıllarda hastane kökenli olan ve TEM ve SHV enzimleri üreten GSBL pozitif *K. pneumoniae* sık görülmekteydi. Günümüzde ise toplum kökenli GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında CTX-M enzimi taşıyan *E. coli* enfeksiyonları ilk sırada yer almaktadır (Nathisuwan ve ark. 2001).

2.5.1. Rezervuarları

Gastrointestinal sistem GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri için esas rezervuar olarak bilinmektedir. GSBL ile ilişkili çoğu enfeksiyon hastaneye yatış ve uzun süreli bakım, hemodiyaliz kullanımı ve intravasküler kateter uygulaması gibi sağlık hizmetleriyle ilişkilidir. GSBL üreten bakteriler hastalarda ve hastane çalışanlarının ellerinde birkaç saat kolonize olabilmekte ve hastane ortamına kolaylıkla yayılarak hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır. Medikal ekipmanlar ve hastane çalışanlarının elleri etkenin yayılmasında önemli rezervuarlar olarak bilinmektedir. Toplum kaynaklı olanlar ise daha çok uzun süreli antibiyotik kullanımı ve seyahat önemli risk faktörleri arasındadır (Demir 2006, Kang ve ark. 2012, Kantele ve ark. 2015).

2.5.2. Bulaşma

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı enfeksiyonlara yol açmasına rağmen bu etkenlerin bulaşma riski ile ilgili veriler sınırlı sayıdadır. İsviçre'de yapılan bir sürveyans çalışmasında GSBL pozitif bireylerle 24 saat aynı ortamda kalan bireylerde etken varlığı bildirilmiştir, toplum arası bulaş oranı oldukça düşük (%1,5) saptanmıştır (Tschudin-Sutter ve ark. 2012). Bir başka çalışmada ise hastane içi bulaş oranı GSBL üreten *E. coli*'de %4,5 ve *K. pneumoniae*'da %8,3 olarak saptanmıştır (Hilty ve ark. 2012). GSBL yayılımının kontrolsüz yaşam koşullarının hakim olduğu ev içi ortamlarda bulaşının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Madigan ve ark. 2015). GSBL'lerin hastane veya popülasyon

kaynaklı direkt yayılmasının yanı sıra çevre, hayvan, su ve gıda kaynaklı yayılımı da bildirilmiştir (Calbo ve ark. 2011, Reist ve ark. 2013).

2.5.3. Coğrafi Yaygınlığı

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler dünya genelinde birçok hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda bildirilmiştir. Yaygınlıkları ülke veya çalışılan alanlara göre farklılık göstermekle beraber lokal klinikler ve bakım evleri GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* için potansiyel rezervuarlar alanlar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca GSBL üreten tek bir suş veya tek bir GSBL geninden kaynaklanan salgınlar da rastlanılmıştır (Wiener ve ark. 1999).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten mikroorganizmalar ilk olarak Almanya ve İngiltere’de bildirilmesine rağmen takip eden dönemlerde Fransa’daki yoğunluğu çok daha fazladır. 1990’lı yıllarda hastane kaynaklı *K. pneumoniae* izolatlarının yaklaşık %35’inde GSBL pozitifliği bildirilmiştir (Marty ve Jarlier 1998). Bununla birlikte, GSBL üreten organizmalar ile enfeksiyon salgınları hemen hemen her Avrupa ülkesinden bildirilmiştir. Ülkemizde Günseren ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinden elde edilen 193 *Klebsiella* spp. izolatının 58 (%30,05)’inin GSBL taşıdığı bildirilmiştir. GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* pozitifliği Asya ülkelerinden Kore’de %4,8, Tayvan ‘da %8,5, Hong-Kong’da %12 ve Japonya’da %27 civarında değişmektedir (Yan ve ark. 2000, Pai ve ark. 2001, Du ve ark. 2002, Ho ve ark. 2005). İlk GSBL üreten mikroorganizma ABD’de tanımlanmış olup, takip eden yıllarda ABD’nin çeşitli eyaletlerinde ve Kanada’da özellikle SHV ve CTX-M tipi GSBL varlığı bildirilmiştir (Jacoby 1997, Pitout ve ark. 2004). Benzer özellikteki GSBL’lere Güney Amerika ve Brezilya gibi ülkelerde de rastlanmıştır (Bonnet ve ark. 2000, Radice ve ark. 2002). Nijerya’da *Enterobacteriaceae* üyesi bakterileri GSBL pozitifliği %40 (Kesah ve Odugbemi 2002), Gana’da ise %49,3-50,3 oranında bildirilmiştir (Adu-Sarkodie 2010, Obeng-Nkrumah ve ark. 2013).

2.6. GSBL'lerde Hastalık Tabloları

GSBL üreten patojenlerinin ortaya çıkmasıyla beraber bu etkenlerden kaynaklanan enfeksiyonlarda morbidite ve mortalitede önemli bir artış olmuştur. Özellikle karbapenemaz üreten organizmaların sayısı artış tedavi seçeneklerindeki ciddi endişeleri de beraberinde getirmektedir. GSBL üreten etkenler sadece penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç geliştirmezler. *Enterobacteriaceae* üyeleri aynı zamanda nozokomiyal ve toplum kaynaklı enfeksiyonların tedavisini de tehlikeye atabilecek trimetoprim-sülfametoksazol ve flurokinolonlara direnç geliştirirler. GSBL üreten etkenlerin yol açtığı enfeksiyonlar arasında üriner sistem, solunum sistemi enfeksiyonları ve dolaşım sistemi enfeksiyonları yer almaktadır. GSBL pozitif etkeneler idrar, çeşitli apse ve yara enfeksiyonlarından, kan ve balgamdan saptanmıştır. Fakat bu etkenlerin üriner sistem enfeksiyonlarında yaygınlıkları daha fazladır. Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalardan arasında *E. coli* başta olmak üzere, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. gibi etkenler yer almaktadır. GSBL üreten mikroorganizmalar enfeksiyonun yerleştiği yere göre farklı semptomlara yol açabilirler. Bunlardan üriner sisteminde en yaygın olanları, ürinasyon sırasında hissedilen yanma ve ağrı hissidir. Ayrıca idrara çıkma isteğinde artma söz konusudur. Bazı olgularda kanlı ve irinli idrar yapma görülebilir. GSBL üreten etkenlerin yol açtığı üriner sistem enfeksiyonlarına malignansi, diyabet ve bazı otoimmün ve endokrin hastalıkları eşlik edebilir. Hatta bu tür hastalıkların GSBL kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarına predispozisyon oluşturdıkları bilinmektedir (Falagas ve Karageorgopoulos 2007, Namikawa ve ark. 2017).

2.7. GSBL'lerin Tanı Yöntemleri

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten etkenlerin tanı yöntemleri fenotipik ve genotipik (moleküler) yöntemler yapılabilmektedir. Fenotipik yöntemler daha çok GSBL'leri tarama testleri olarak kullanılırlar ve bu yöntemler farklı sefalosporinlerin hidrolizi esas alınır. Moleküler teknikler ise daha çok GSBL'leri doğrulama testleri olarak kullanılırlar. GSBL üretiminde sorumlu olan gen bölgeleri başta PCR olmak üzere çeşitli nükleik asit amplifikasyonu veya hibridizasyon yöntemleri ile belirlenir (Woodford ve Sundsfjord 2005).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten etkenlerin fenotipik identifikasyon testleri, CLSI tarafından geliştirilen ve EUCAST tarafından revize edilen disk difüzyon yöntemi esasına dayanır. Bu testte amoksisilin-klavulanik asit varlığında sefalosporinlerin artan antimikrobiyal etkinlikleri GSBL varlığı olarak değerlendirilir. Bu etkinlik E-test şeritleri ile doğrulanır. Fenotipik özelliklerinden faydalanılarak geliştirilmiş otomatize test sistemleri de mevcuttur (CLSI 2012, EUCAST 2013).

Fenotipik yöntemler, uygulama kolaylığı, tekrarlanabilirliği ve avantajlı fiyatları ile GSBL'lerin tanısında yaygın olarak kullanılmasına rağmen GSBL üretiminde sorumlu spesifik enzimi ayırt etmede yetersiz kalırlar. Bu kapsamda birçok araştırma ve referans laboratuvarında fenotipik yöntemlerin bu dezavantajını gidermek amacıyla moleküler yöntemlere başvurulur. Ayrıca moleküler yöntemler etken izolasyonu yapılmaksızın direkt örnek üzerine yapılabildiği için daha avantajlı görülmektedir (Tenover 2007).

2.7.1. GSBL'lerin Tarama Testleri

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) önerilerine göre bir bakterinin tarama testleri ile sefotaksim, seftriakson, seftazidim, aztreonam veya sefpodoksim duyarlılığının azaldığının saptanması halinde çeşitli doğrulama testlerinin yapılması gerekir. Antimikrobiyal madde duyarlılık/dirençlilik analizlerinde ve GSBL taranmasında disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemleri yaygın kullanılan tarama testleridir (CLSI 2012).

2.7.1.1. Disk Difüzyon Testi

Kirby-Bauer yöntemi olarak da bilinen bu yöntem, antibiyotik duyarlılığının saptanmasında yaygın kullanılmaktadır. Bu testte antibiyotikler belli konsantrasyonlarda kâğıt disklere emdirilen besiyerine diffüze olması sağlanır ve böylelikle besiyerine ekilen bakteriye karşı etkinliği denenir (CLSI 2006).

Bu teknik ile GSBL analizinde beta-laktamaz indükleyicisi olan sefoksitin ve imipenem yanına 1,5-2 cm uzaklıkta aztreonam veya üçüncü kuşak sefalosporin diski

yerleştirilir ve inkübasyon sonrası zayıf indükleyici tarafındaki yarıçapının, karşı taraf yarıçapına göre en az 4 mm ve daha fazla küçülmesi indüklenebilir aktivite olarak belirlenir ve betalaktamaz açısından pozitif olarak değerlendirilir (CLSI 2006).

2.7.1.2. Agar Dilüsyon Testi

Agar dilüsyon metodu, uygun bir besiyerinde antibiyotiğin iki katlı dilüsyonu yapıldıktan sonra, standart yoğunlukta bir bakteri inokulumunun eklenmesiyle gerçekleştirilen bir yöntemdir. İnkübasyona bırakılan tüplerde süre sonunda son dilüsyondaki bariz üreme varlığı MİK değeri olarak ifade edilmektedir. CLSI'ye göre seftriakson, seftazidim ve sefotaksim $>2\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında MİK değerine sahip herhangi bir izolat olası GSBL üreticisi olarak değerlendirilir ve doğrulama testlerine ihtiyaç duyar (Erukunuakpor 2016).

2.7.2. GSBL'lerin Doğrulama Testleri

GSBL'lerin tanısında kullanılan doğrulama testlerinin esas klavulonik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemler;

- 1) Çift disk sinerji yöntemi
- 2) Modifiye çift disk difüzyon yöntemi
- 3) Vitek GSBL kartlar
- 4) BD Phoenix otomatize sistem
- 5) E-test metodudur (Bradford 2001, CLSI 2006)

2.7.2.1. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Bu yöntemde, konsantrasyonu McFarland 0,5'e göre ayarlanan bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton Agar (MHA) agara yayma yöntemi ile ekilir. Ekilen besiyerinin ortasına amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC) ve diskten 30 mm uzaklıkta seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) veya sefotaksim (CTX), aztreonam (AZT) veya sefpodoksim (POD) diskleri yerleştirilir. İnkübasyon sonrası sefalosporinler veya AZT etrafındaki inhibisyon zonunun AMC diskine doğru genişlemesi veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL pozitif olarak değerlendirilir (Jarlier ve ark. 1988, Tofteland ve ark. 2007).

2.7.2.2. Modifiye Çift Disk Difüzyon Yöntemi

Bu yöntemde McFarland 0,5 standardına göre konsantrasyonu hazırlanan bakteri süspansiyonundan MHA besiyerlerine yayma yöntemi ile ekim yapılır. Ekim yapılan besiyerlerine seftazidim, seftotaksim, seftazidim-klavulanik asit ve seftotaksim-klavulanik asit diskleri yerleştirilir. İnkübasyon sonrası, seftotaksim ve seftazidim diskinin klavulanik asit ile test edildiğinde etrafında gözlenen zon çapının, tek başına test edildiğinde gözlenen zon çapına göre ≥ 5 mm artış göstermesi GSBL pozitif olarak değerlendirilir (Pitout ve ark. 2003).

2.7.2.3. Vitek GSBL Kartları

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların analizinde Vitek GN13 kartları kullanılmaktadır. Bu kartlarda bulunan sefepim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), seftotaksim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), seftazidim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz) antibiyotik konsantrasyonlarına yanıt değerlendirilerek sonuç alınabilmektedir (Yasmin 2012).

2.7.2.4. BD Phoenix Otomatize Sistem

BD Phoenix otomatize sistemin AST panelleri sayesinde GSBL aktivitesi CLSI standartları esas alınarak test edilmektedir. Bu sistemde buyyon mikrodilüsyon metodu kullanılmaktadır. Mc Farland 0,5'e göre yoğunluğu ayarlanmış bakteri süspansiyonundan besiyeri panellerine verilmekte ve cihazda inkübasyona bırakılmaktadır. AST panellerindeki sefadoksim (8 µg/ml), seftazidim (8 µg/ml), seftriakson-klavulanik asit (2-4 µg/ml), seftotaksim-klavulanik asit (2-4 µg/ ml) ve seftazidim-klavulanik asit (2-4 µg/ml) içeren katyonu ayarlanmış Mueller-Hinton buyyonu besiyerindeki üremelere ve algoritmaya göre sonuç vermektedir. Cihaz, GSBL pozitif suşları, penisilin, sefalosporin (sefamisin grubu hariç) ve aztreonama duyarlı/orta duyarlı olarak tespit ettiğinde otomatik olarak “dirençli” şeklinde sonuç vermektedir. Bu sistem GSBL ürettiği genotipik olarak doğrulanan suşların %90'ından daha büyük kısmında GSBL üretimini saptayabilmektedir (Sanguinetti ve ark. 2013).

2.7.2.5. E-Test Metodu

Disk difüzyon yöntemine benzeyen bu yöntemde disk yerine ticari E-test şeritleri kullanılmaktadır. E-test şeridinin bir tarafında 3. kuşak sefalosporinlerden birisi, diğer tarafında 3. kuşak sefalosporinle birlikte klavulanik asit bulunmaktadır. Bakteri konsantrasyonu McFarland 0,5'e göre ayarlanıp MH agarı ekildikten sonra ekilen besiyerlerine E-test şeritleri yerleştirilir. İnkübasyondan sonra antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) değerlendirilir. Klavulanik asitle kombine edilen taraftaki MİK değeri klavulanik asit olmayan taraftakinden 8 kat veya daha fazla küçükse GSBL pozitif, aksi ise GSBL negatif olarak değerlendirilir (Leverstein-van ve ark. 2002, Cormican ve ark. 2006).

2.7.3. Genotipik Tanı Yöntemleri

Spesifik enzim üretiminden dolayı GSBL'lerin tanısında fenotipik yöntemler yetersiz kalabilmektedir. Bu kapsamda ilgili genlerin identifikasyonunu sağlayan genotipik yöntemler fayda sağlamaktadır. Ayrıca bu yöntemler düşük seviyeli direnci bile saptayabilmekte ve etken kültürü ve bununla ilgili zaman kaybını minimuma indirerek direkt klinik örnekler üzerine uygulanabilmektedir (Kargar ve ark. 2014).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların teşhisinde ve tiplendirilmesinde DNA problemleri, PCR, PCR-RFLP, PFGE, Real-time PCR ve sekanslama gibi birçok moleküler tanı yöntemi kullanılmaktadır. Fakat bunların hiçbirisi altın standart olarak kabul edilmemektedir. NCCLS tarafından moleküler testlere ilaveten doğrulamak amacıyla fenotipik testleri önerilmektedir. Moleküler tekniklerin hızlı ve güvenilir olması gibi avantajlarının yanı sıra uzmanlaşmış personel ve gelişmiş laboratuvar imkânlarına ihtiyaç duyması gibi olumsuzlukları da mevcuttur (Arlet ve ark. 1995, Fluit ve ark. 2001, Reid ve Samaras 2018).

2.7.3.1. GSBL'lerin PCR ile Analizi

In vitro gen amplifikasyonunun yapıldığı PCR tekniği GSBL üreten mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılan en yaygın yöntemdir. PCR tekniğinde, B-laktamaz enzim genlerinin amplifikasyonunu sağlayan çok sayıda

oligonükleotid kullanılmaktadır. Primer olarak adlandırılan bu nükleotid dizileri çeşitli GSBL varyantlarını ayırt edebilmektedir (Bektaş ve ark. 2018, Reid ve Samaras 2018).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların teşhisinde ve profil analizinde kullanılan bir başka yöntem PCR-RFLP yöntemidir. Bu yöntemde PCR ile amplifikasyon sonrası çeşitli restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilen PCR ürünleri elektroforez işlemine tabi tutularak oluşan profiller değerlendirilir (Mahmudunnabi ve ark. 2018). GSBL'lerin karakterize edilmesinde single-strand conformational polymorphism PCR (SSCP-PCR) ve Real-time PCR gibi birçok PCR varyantı da kullanılmaktadır (Chanawong ve ark. 2000, Reid ve Samaras 2018).

2.7.3.2. Diğer Tanı Yöntemleri

2.7.3.2.1. Pulsed-Field Jel Elektroforez (PFGE)

Klinik laboratuvarlarda *Enterobacteriaceae*'lerin tiplendirilmesinde kullanılan başlıca yöntem yüksek ayırıcı gücü özelliği ile Pulsed-Field Jel Elektroforez (PFGE)'dir. PFGE, incelenecek bakterinin agaroz içine gömülerek izole edilen genomik DNA'sının çeşitli restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesilmesi sonucu oluşan profillerin yorumlanması esasına dayanır. PFGE yönteminde elektroforez işlemi sırasında farklı yönlerde elektrik akımı verilerek özellikle büyük DNA moleküllerinin analizi gerçekleştirilir (Tutun ve ark. 2019).

2.7.3.2.2. Ribotiplendirme

Ribotiplendirme, mikroorganizmanın kromozomal DNA'nın restriksiyon enzimleri ile kesilmesini takiben, amplifiye ürünlerin elektroforezini, naylon membran üzerinde 16S veya 23S rRNA ile hibridizasyonu sonucu ribozomal RNA (rRNA) analizi sağlayan yöntemdir. rRNA'nın çok sayıda kopyasının olması, kullanılan restriksiyon enzim değişkenliği ve çalışılan mikroorganizmaya göre yöntemin hassasiyeti değişmektedir. Fakat GSBL'lerin tanısında kullanım alanı bulmuştur (van Westreenen ve ark. 2013).

2.7.3.2.3. Sekans Analizi

PCR amplifikasyonunu takiben uygulanacak sekans yöntemi, GSBL genlerinden özellikle TEM ve SHV'deki spesifik nokta mutasyonlarını belirleyerek identifikasyon sağlamaktadır (Fluit ve ak. 2001). Bu yönüyle gold standart olarak adlandırılan sekanslama, non-GSBL modellerin (TEM-1, TEM-2, SHV-1) ayırımı ve GSBL'lerin değişik varyantlarını ayırt etme yeteneği de sağlar (Brolund ve ark. 2013).

2.8. GSBL'lerin Klinik Önemi

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazları sentezleyen bakteriler çeşitli klinik enfeksiyonlara yol açmaktadır. Ayrıca bu enzimleri sentezleyen etkenler tedavide çeşitli güçlükler oluşturmaktadır. Bu enzimlerden birini sentezlediği saptanan Gram negatif bakteriler tüm geniş spektrumlu sefalosporinlere ve aztreonama karşı dirençli olarak kabul edilmelidir. GSBL enzimlerini kodlayan plazmidler beta-laktam dışı antibiyotiklere karşı da genetik materyal taşımakta ve dolayısıyla bu grup antibiyotiklere karşı dirence yol açmaktadır. GSBL taşıyan bakterilerde beta-laktam grubu antibiyotiklerin haricinde başta aminoglikozidler olmak üzere tetrasiklinler, kinolonlar, kloramfenikol ve trimetoprim/sülfometaksazol direnci de bildirilmiştir (Yuluğ 1997, Akova 2004, Gür 2005).

Bireylerde uzun süren antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, malignansi, tümör, immunsupresyon gibi çeşitli sekonder hastalıkların varlığı, üriner katater uygulanması gibi invaziv girişimler GSBL üreten etkenlerden kaynaklanan enfeksiyon riskini artırmaktadır (Yuluğ 1997, Akova 2004, Gür 2005).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların üreten Gram negatif bakteriler insanlarda bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları, apse, yara enfeksiyonları ve solunum sistemi enfeksiyonları başta olmak üzere kateter uygulamasına bağlı üriner sistem enfeksiyonları, meningitis ve kolanjit gibi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. GSBL' üreten etkenler aynı zamanda hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde çeşitli salgınlara yol açabilmektedirler. GSBL pozitif bakterilerden ileri gelen enfeksiyonlarda komplikasyon riski ve ölüm oranı yüksektir. Özellikle enfeksiyonların

uygunsuz tedavisi prognozu kötüleştirmekte ve GSBL kaynaklı ölümlerde artışa neden olmaktadır (Yuluğ 1997, Akova 2004, Gür 2005).

2.9. GSBL’lerde Tedavi ve Koruma

2.9.1. Tedavi

2.9.1.1. Beta-Laktam / Beta-Laktamaz İnhibitörleri

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz sentezleyen etkenlerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde genellikle klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu grup antibiyotiklerin etkinlikleri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu grup antibiyotikler içerisinde GSBL üreten bakterilere karşı etkinlik bakımından tazobaktam ilk sırada yer alır. Fakat bakterilerin beta-laktamaz aktivitesinin yüksek olması, inhibitör dirençli beta-laktamaz (IRT)’ların sentezi veya porin defektleri durumlarda bu antibiyotikler de etkisiz kalabilirler. Beta-laktamaz inhibitörü antibiyotikler, AmpC indüklenebilir beta-laktamazlara karşı etkili değildir. Sistemik enfeksiyonlarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte aminoglikozitlerin kullanımı tedavi başarısını artırır (Lim ve ark. 2015, Rodriguez-Bano ve ark. 2018, Bitsori 2019).

2.9.1.2. Aminoglikozidler

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonların sağaltımında kullanılan diğer antibiyotikler aminoglikozidlerdir. Bu grup ilaçların kullanımında GSBL taşıyan plazmidlerin aminoglikozid direnç genlerini de taşıyabilmesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. GSBL üreten bakterilerin aminoglikozidlere de dirençli geliştirmesi bu grup ilaçların kullanımını sınırlamaktadır (Lim ve ark. 2015, Rodriguez-Bano ve ark. 2018, Bitsori 2019).

2.9.1.3. Kinolonlar

Kinolonlar, GSBL üreten bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir başka antibiyotik grubudur. Fakat GSBL üreten bakterilerde görülen kinolon direnci bu grup ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (Lim ve ark. 2015, Rodriguez-Bano ve ark. 2018, Bitsori 2019).

2.9.1.4. Karbapenemler

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda meropenem, imipenem gibi karbapenem grubu antibiyotikler tedavide başvurulan en etkili antibiyotiklerdir. GSBL enfeksiyonlarının tedavisinde kombine antibiyotiklere alternatif olarak tek başlarına kullanılabilirler (Lim ve ark. 2015, Rodriguez-Bano ve ark. 2018, Bitsori 2019).

2.9.2. Koruma ve Kontrol

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten bakterilerin yayılmasını azaltmak, salgınları önlemek ve kontrol etmek için etkili ve hedefe yönelik müdahaleler oldukça önemlidir. Gelişmiş el hijyeni, eğitim programları, aktif tarama kültürleri, temasın engellenmesine yönelik önlemler, hastaların tek kişilik odalarda izolasyonu, hastaların takibi, çevre temizliği ve antimikrobiyal yönetim tavsiye edilmektedir. Hasta ve personel kohortları ve sağlık çalışanlarının çevresel taranması aktif tarama müdahaleler olarak kabul edilmektedir. Tarama kültürleri, taşıyıcı ve enfekte hastalar için temas önlemleri ve antimikrobiyal yönetimin kombinasyonunun, salgın olmayan ortamlarda da GSBL insidansını azaltmak için öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Sağlık çalışanları arasında el hijyenini artırmak için eğitim programları, direnç geliştiren Gram-negatif bakterilerin hastanelerde hem endemik hem de salgın ortamında yayılmasını önlemek ve kontrol etmek için önemle tavsiye edilir. İzole odalarda sıkı temas önlemleri ve hastaların izolasyonu mikroorganizmanın türü ve yayılma yeteneğine ve servis ve hastaların özelliğine bağlı olarak değişir. Yoğun bakım ünitelerinde veya immün yetmezliği olan hastaların bulunduğu servislerde, enfekte hastaların izolasyonunda her zaman daha dikkate davranılmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki çoğu salgında, hasta taranması, el hijyeni, hastaların kohortlanması ve koruyucu giysiler gibi çoklu enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır (Kola ve ark. 2007, Tacconelli ve ark. 2014).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma Materyali

3.1.1.1. Çalışma Alanı

Bu çalışma, Kars İl sınırları içerisinde yer alan Kars Harakani Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji bölümüne idrar yolları yakınması ile başvuran ve bu kapsamda mikrobiyolojik inceleme amaçlı idrar örnekleri alınan bireylerin bu örneklerinden izole ve identifiye edilen bakteri izolatları üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Kars Harakani Devlet Hastanesi, 2015 yılında Kars Devlet Hastanesi ve Kadın Hastalıkları Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Hastanede, 328 servis yoğun bakım yatağı ve 14 Palyatif Bakım Servisi bulunmaktadır. Hastanede, Bilgisayarlı Tomografi, MR görüntüleme, Dijital Röntgen, Mamografi, Ultrason, Kemik Dansitometri, Hormon, Eliza, Biyokimya, Hematoloji, Mikrobiyoloji, Patoloji, Seroloji, EKO, Holter, EEG, EMG, Odiometri (işitme testleri), Kan gazı laboratuvarı bulunmaktadır (Anonim 1).

3.1.1.2. Çalışma İzinleri

3.1.1.2.1. Etik Kurul İzni

Çalışmanın etik kurul izni, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.10.2019 tarihinde 11 numaralı oturumunda incelenmiş ve 26 numaralı Karar No ile alınmıştır.

3.1.1.2.2. Kurum İzni

Çalışmanın kurum izni, Kars İl Sağlık Müdürlüğü'nün 29.11.2019 tarihli oluru ile alınmıştır.

3.1.1.3. Olguların Seçimi

Kesitsel bir çalışma şeklinde yürütülen bu araştırmada Kars Harakani Devlet Hastanesi'ne idrar yolları yakınması ile başvuran ve bu kapsamda mikrobiyolojik

inceleme amaçlı numune alınan 0 ile 70 yaş arası insanlar dahil edilmiştir. Bu bireyler, çalışmaya dahil edilmeden (idrar örneği alınmadan) en az iki hafta önce antibiyotik tedavisi almayan hastalar arasından seçilmiştir. Son iki hafta içerisinde antibiyotik alanların yanı sıra idrar yolları yakınması harici klinik belirti gösterenler ve doktor tarafından başka hastalığı olduğu saptanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma materyalini, Nisan-Ağustos 2019 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji bölümüne idrar yolları yakınması ile gelen ve mikrobiyolojik inceleme amaçlı başvuran bireylere ait idrar numuneleri oluşturdu. Bu kapsamda hastaneye başvuran bireylere ait 5.000 adet idrar örneği çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Etken İzolasyonu ve İdentifikasyonu İçin Gerekli Materyal

3.1.2.1. Etken İzolasyonu İçin Kullanılan Besiyeri ve Solüsyonlar

3.1.2.1.1. %7 Koyun Kanlı Agar

Mikroorganizmaların geliştirilmesi ve hemoliz reaksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan zenginleştirilmiş bir besiyeridir. Besiyerinin zenginleştirilmesi ve hemoliz aktivitesinin belirlenmesinde taze defibrine koyun kanı (%5-10) tercih edilir. Dehidre besiyerinden (CM0271B, Thermo Fisher Sci.), 40 g/L olacak şekilde tartılıp distile su içinde eritildikten sonra otoklavda 121 °C’de 15 dakika sterilize edildi. Besiyeri otoklav çıkışında 45-50 °C’ye soğutuldu, %7 oranında defibrine koyun kanı ilave edilerek karıştırıldı. Besiyeri petri kutularına 12-15 ml döküldü. Hazırlanmış besiyeri +4 °C’de saklanarak kültürel işlemler için kullanıldı.

3.1.2.1.2. Mac Conkey Agar

Mac Conkey besiyeri, bileşiminde bulunan safra tuzları ve kristal viyole ile Gram pozitif bakterilerin üremesini inhibe edip koliform grubu bakterilerin (özellikle de *E. coli*) üremesini teşvik eden selektif bir besiyeridir. Ayrıca bu besiyeri, pH indikatörü olan nötral kırmızı ile mikroorganizmaların laktoz kullanımını test etmeye yarayan ayırt edici bir besiyeri özelliği de gösterir. Dehidre Mac Conkey besiyerinden (CM0007B, Thermo Fisher Sci.), 52 g/L olacak şekilde tartılıp distile su içinde

eritildikten sonra otoklavda 121 °C’de 15 dk sterilize edildi. Besiyeri 45-50 °C’ye soğutularak plastik petri kaplarına 12-15 ml olacak şekilde döküldü. Hazırlanmış besiyeri +4 °C’de saklanarak kültürel işlemler için kullanıldı.

3.1.2.2. Etken İdentifikasyonu İçin Kullanılan Materyaller

3.1.2.2.1. Gram Boyama Seti

Mikroorganizmaların sınıflandırılmasında ve tanımlanmasında yaygın kullanılan Gram boyama bakterilerin hücre duvarı farklılıklarından yararlanarak Gram negatif ve Gram pozitif ayırımını yapan bileşik boyama yöntemidir. Bu çalışmada ticari Gram boyama seti (Merck 111885) kullanıldı. Set içerisinde bulunan anilin boyası (Kristal viyole) ile tüm bakterilerin hücre duvarı boyanır. Takiben uygulanan iyot solüsyonu (Lügol solüsyonu) ile boya-iyot kompleksi oluşur. Takiben uygulanan dekolorizasyon solüsyonu (%96’lık etil alkol) ile ince hücre duvarı yapısına sahip Gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki boya giderken, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarındaki bu boya-iyot kompleksi sabit kalır. Böylelikle bu aşamada Gram negatif bakteriler renksiz, Gram pozitif bakteriler ise mavi renkte görünürler. Gram negatif bakterilerin görünürlüğünü sağlamak için zıt bir boya ile boyanması gerekir ki bu amaçla sulu füksin boyası kullanılır ve Gram negatif bakteriler kırmızı-pembe renkte görünürler.

3.1.2.2.2. Phoenix İdentifikasyon Sistemi

Çalışmada izole edilen bakterilerin tanımlanması amacıyla otomatize mikrobiyoloji identifikasyon sistemi (BD Phoenix™ 100) kullanıldı. BD Phoenix™ 100, identifikasyon paneli (Phoenix ID) ile 100’e yakın bakterinin hızlı identifikasyonunu sağlamaktadır. Bu sistem bakteri tiplendirmesinde bir seri konvansiyonel, kromatojenik ve florojenik biyokimyasal maddeleri kullanır. Cihazın bu kısmında kurutulmuş kimyasal substratlı 45 kuyu ve 2 floresans kontrol kuyusu vardır. Cihaz, hazırlanan saf kültürlerin üretici firmanın kullanım talimatlarını uygun olarak cihaza yerleştirilmesi ve tam otomatik sistemle değerlendirmenin yapılması şeklinde çalışmaktadır.

3.1.2.3. Antimikrobiyal Duyarlılıkları Testleri İçin Gerekli Materyaller

3.1.2.3.1. Phoenix Antimikrobiyal Duyarlılık Sistemi

Bu çalışmada, tanımlanan izolatların antimikrobiyal madde duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla otomatize sistem (BD Phoenix™ 100) kullanıldı. Bu amaçla BD Phoenix™ 100 sisteminin Phoenix AST paneli kullanıldı. Phoenix AST paneli buyyon tabanlı mikrodilüsyon testi olup bir antimikrobiyal madde varlığında mikroorganizmanın üremesini redoks indikatörü sayesinde belirlemektedir. AST panelinde kuru antimikrobiyal maddeleri içeren 84 kuyu ve üreme kontrol kuyusu bulunmaktadır. Cihaz, hazırlanan saf kültürlerin üretici firmanın kullanım talimatlarını uygun olarak cihaza yerleştirilmesi ve tam otomatik sistemle değerlendirmenin yapılması şeklinde çalışmaktadır.

3.1.2.4. GSBL Direnç Genlerinin Moleküler Analizi İçin Gerekli Materyaller

3.1.2.4.1. Moleküler Analiz İçin Kullanılan Araç ve Gereçler

- Otomatik Pipet Seti (Gilson) (10, 20, 100, 200, 1000 µl'lik)
- Termal cyclers (Bio- Rad, MJ Mini Gradient Thermal Cycler, PTC- 1148)
- Jel dokümantasyon sistemi (Vilber Lourmat V03 8464)
- Elektroforez ünitesi (Bio- Rad, Mini- sub cell gt)
- Pikofüj (Labnet, C1301)
- Soğutmalı eppendorf santrifüjü (Eppendorf, Centrifuge- 5417R)
- Vorteks (Heidolph Reax top, 01799- 513320)
- Laminar flow kabin (Nüve, LN120)
- Blok ısıtıcı (Pro- Lab, VWR Digital Heatblock)
- Derin dondurucu (Uğur)
- DNA ekstraksiyon reaktifi: Tek koloni lizis buffer (SCLB) (Tris- EDTA buffer, pH 7,4, 5 mg/ml Proteinaz K)

3.1.2.4.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu Reaktifleri

- Taq DNA Polymeraz Seti (Sigma, D1806)
- 10xPCR Buffer: 100 mM Tris- HCl, pH 8,3, 500 mM KCl, 15 mM MgCl₂ ve %0,01 Jelatin (Sigma, D1806)
- dNTP Miks (10 mM) (Sigma, D7295)
- RNase/RNase ari su (Sigma, W1754)
- Mineral yağ (Sigma, M8662)
- Primerler (CTX-M, TEM ve SHV primerleri) (Sentegen)

3.1.2.4.3. Elektroforez Aşamasında Kullanılan Kimyasallar

- Tris- Borik Asit- EDTA (Sigma, 1061772500)
- Agaroz (Sigma, A9539)
- DNA Ladder (Bioline, Hyperladder, 100 bp, 1 kb)
- Etidyum bromid (Sigma, E1510- 10 ML)

3.1.3. Veri Analizi İçin Gerekli Materyal

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistic 22.0 paket programı kullanılmış ve veriler yöntem bölümünde bahsedilen istatistiksel teknikler ile analiz edilmiş ve yorumlanmıştır.

3.2. Metot

8.1.1. Örnekleme Yöntemi ve İdrar Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen bireyler idrar örnekleri vermek üzere ilgili polikliniklerin örnek alma ünitelerine yönlendirildi ve steril, kuru, plastik test tüplerine yaklaşık 10-20 ml orta idrar almaları sağlandı. İdrar örnekleri alındıktan sonra barkotlarla etiketlenip kültürel analizler için Kars Harakani Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarına yönlendirildi.

8.1.2. Etken İzolasyon Yöntemi

İdrar örnekleri, 3000 devirde 10 dk. santrifüj edildi. Takiben örnek sedimentlerinden 1 ul alınarak Mac Conkey ve %7 koyun kanlı agara ekimler yapılarak ve ekilen besiyerleri aerobik şartlarda ve 37 °C'de 48 saat inkübasyon bırakıldı. Saf koloni varlığı ile kültür pozitif olarak nitelendirilen örnekler Mac Conkey besiyerinde laktoz aktivitesi (kırmızı renkli kolonilerin varlığı) ve Gram boyanma özellikleri değerlendirildi (Vandepitte ve ark. 2003). Laktoz pozitif Gram negatif bakterilere ait koloniler tanımlanmak üzere BD Phoenix 100 cihazında analiz edildi.

8.1.3. Etken İdentifikasyon Yöntemi

8.1.3.1. Gram Boyama Yöntemi

Gram boyanma özellikleri incelenecek *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının %7 koyun kanlı agarda 37 °C'de 24 saatlik aerob kültürleri hazırlandı. Üreyen bakterilere ait kolonilerden temiz bir lam üzerine bir öze dolusu steril izotonik (%0,9'luk) fizyolojik tuzlu su konuldu. Gram özelliği incelenecek bakteriye ait tek bir koloniden alınarak FTS lam üzerindeki FTS damlacığı içerisinde dairesel hareketlerle çözüldü. Oda ısısında 5-1 dk. kuruması beklendikten sonra Bunzen bek alevinden 3 kez kısa süreli geçirilerek tespit edildikten sonra boyamaya hazır preparat elde edildi. Preparat önce Kristal viyole ile 1 dk. süre ile boyandı. Süre sonunda boya döküldü ve preparat distile su ile yıkandı. Preparat, Lugol solüsyonu ile 1 dk. muamele edildi. Süre sonunda solüsyon döküldü ve preparat distile su ile yıkandı. Preparat, 10-15 sn. boyunca %96'luk Etil alkol ile yıkanarak renk giderme işlemi yapıldı. Preparat distile su ile yıkandı ve sulu Füksin ile 30 sn. boyunca boyandı. Süre sonunda boya döküldü, preparat distile su ile yıkandı, kurutma kâğıdı ile kurutuldu. Preparat üzerine 1 damla immersiyon yağı damlatılarak x100 objektifte kırmızı-pembe boyanan Gram negatif basil morfolojili bakteriler arandı (Arda 2011).

8.1.3.2. Phoenix İdentifikasyon Yöntemi

Çalışmada izole edilen bakterilerin identifikasyonu BD Phoenix™ 100 sisteminin Phoenix ID paneli ile gerçekleştirildi. İdrar örnekleri kültür pozitif sonuçlanan hastalara ait bilgiler barkod numarası ile birlikte bilgisayarda ana ekrana

yazılıp “save” tuşuna basılarak LİS’teki bilgiler cihaz bilgisayarına kaydedildi. İdentifikasyonu yapılacak bakterinin %7 koyun kanlı agarda bir gecelik saf kültürü hazırlandı. İdentifikasyon için 0,5 Mc Farland bulanıklıktaki bakteri süspansiyonu Phoenix Spec Cihazı ile hazırlandı. Bu amaçla steril bir öze ile alınan saf bakteri kolonisi ID buyyon içerisine konularak vortekslendi ve bakteri yoğunluğu Phoenix spec cihazında okutularak Mc Farland 0,48-0,56 yoğunluğa ayarlandı. Tamamı idrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin tanımlanması amacıyla Gr (-) idrar paneli seçilerek hasta bilgileri panele yazıldı. Panelin ID buyyonu cihazın ID kısmına dökülerek panelin kapağı kapatıldı ve panel taşıyıcısına dik bir şekilde yerleştirildi. Cihazın ekranı açık iken panel kayıt tuşuna basılarak panelin barkodu barkod okuyucu kısmında okutuldu ve panel kaydı yapıldı. Cihazın panel yükleme düğmesine basılarak panel kapağı açıldı ve paneller rastgele yerleştirilerek kapak kapatıldı. 18-24 saat sonra tam otomatik olarak paneller analiz edilerek sonuçlar bilgisayara gönderildi. Sonuçlar bilgisayarda kontrol edildikten sonra “Finalize” kısmına basılarak “LİS’e” gönderildi.

8.1.3.3. Phoenix Antimikrobiyal Duyarlılık Yöntemi

Çalışmada izole edilen bakterilerin antimikrobiyal madde duyarlılıklarının belirlenmesi BD Phoenix™ 100 sisteminin Phoenix AST paneli ile gerçekleştirildi. Bakteri kültürü, sistem cihazına kaydı ve 0,5 Mc Farland bulanıklıkları Phoenix identifikasyon yöntemindeki gibi hazırlandı. AST buyyon içerisine 1 damla AST indikatörü damlatıldıktan sonra 25 µl ID buyyondan alınan bakteri süspansiyonu AST buyyona eklendi. AST buyyonu cihazın AST kısmına dökülerek panelin kapağı kapatıldı ve panel taşıyıcısına dik bir şekilde yerleştirildi. Cihaza panelin barkodu okutularak panel kaydı yapıldı. Cihazın panel yükleme düğmesine basılarak panel kapağı açıldı ve paneller rastgele yerleştirilerek kapak kapatıldı. 18-24 saat sonra tam otomatik olarak paneller analiz edilerek sonuçlar bilgisayara gönderildi. Sonuçlar bilgisayarda kontrol edildikten sonra “Finalize” kısmına basılarak “LİS’e” gönderildi.

8.1.3.4. GSBL Direnç Genlerinin Moleküler Analizi

Bu çalışmada, bireylere ait idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* türlerinin olası GSBL direnç gen analizleri PCR temelli moleküler

tekniklerle gerçekleştirildi. GSBL direnç genleri içerisinde günümüze kadar *E. coli* ve *K. pneumoniae* için tanımlanmış ve Türkiye’de yaygın olan CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin analizi yapıldı. Bu amaçla tanımlanan bakterilere ait nükleik asit (DNA) eldesinde katı besiyerlerinde üretilen ve saflaştırılan koloniler kullanıldı.

8.1.3.4.1. DNA Ekstraksiyonu

İzole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinden DNA ekstraksiyonu Marmur (1961) tarafından bildirilen yöntem modifiye edilerek gerçekleştirildi. Bu amaçla tek koloni lizis buffer (SCLB) kullanıldı ve ekstraksiyon ısıl işlemde gerçekleştirildi. %7 koyun kanlı agarda üretilen bakterilerin 0,1 µl’ lik plastik öze ile tek bir kolonisi seçilerek 0,2 ml’ lik PCR tüpleri içerisinde taze hazırlanmış 20 SCLB içerisine aktarıldı ve iyice karıştırılarak homojenize edildi. İçerisinde bakteri kolonisi buluna tüpler gradient ısı makinasına yerleştirildi ve bir siklus halinde; 80 °C’ de 10 dk., 55 °C’ de 10 dk. ve +4 °C’ de 10 dk. tutuldu. Süre sonunda tüplere 40 µl nükleaz ari su katıldı. Tüpler 7000 devirde (rpm) 2,5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası supernatant kısımdan yaklaşık 50 µl toplanarak kalıp DNA olarak kullanıldı. DNA ekstraktları PCR ve sekans işlemlerinde kullanılmak üzere -20 °C’ de saklandı.

8.1.3.4.2. PCR Analizleri

8.1.3.4.2.1. Direnç Gen Analizlerinde Kullanılacak PCR Yöntemlerinin Seçimi

8.1.3.4.2.1.1. CTX-M-PCR Yöntemi

Çalışmada tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında CTX-M direnç geninin araştırılması amacıyla Edelstein ve ark. (2003) tarafından bildirilen ve bakterilerin 205 ile 227 ve 748 ile 727 arası CTX-M translasyon başlangıç noktasını oluşturan korunmuş bölgeyi içeren bir primer çifti (CTX-M-F: 5’-TTTGCGATGTGCAGTACCAGTAA-3’ ve CTX-M-R: 5’-CGATATCGTTGGTGGTGCCATA-3’) kullanılmıştır. Bu primer çift ile bilinen tüm blaCTX-M genlerinin 544 bp’lik bir fragmanını amplifiye edilmektedir.

8.1.3.4.2.1.2. TEM-PCR Yöntemi

Çalışmada tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında TEM direnç geninin araştırılması amacıyla Hosoglu ve ark. (2007) tarafından bildirilen ve bakterilerin 1 ile 861 arası blaTEM gen bölgesini içeren bir primer çifti (blaTEM Forward: 5'-ATGAGTATTCAACATTTCCTG-3' ve blaTEM Reverse: 5'-TTACCAATGCTTAATCAGTGAG-3') kullanılmıştır. Bu primer çift ile 861 bp'lik bir fragmanını amplifiye edilmektedir.

8.1.3.4.2.1.3. SHV-PCR Yöntemi

Çalışmada tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında SHV direnç geninin araştırılması amacıyla Arlet ve ark. (1997) tarafından bildirilen ve bakterilerin 23 ile 42 ve 799 ile 818 arası blaSHV gen bölgesini içeren bir primer çifti (blaSHV Forward: 5'-TTATCTCCCTGTTAGCCACC-3' ve blaSHV Reverse: 5'-GATTTGCTGATTTCGCTCGG-3') kullanılmıştır. Bu primer çift ile 795 bp'lik bir fragmanını amplifiye edilmektedir.

8.1.3.4.2.2. Direnç Gen Analizlerinde Kullanılacak PCR Yöntemlerinin Uygulanışı

GSBL direnç genlerinin analizinde kullanılan PCR yöntemleri single-step PCR yöntemiyle gerçekleştirildi. Bu yöntemde ilgili primerler eşliğinde gerçekleştirilen CTX-M, TEM ve SHV-PCR yöntemleri için üniform olan PCR reaksiyon bileşenleri kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1. CTX-M, TEM ve SHV-PCR analizi için reaksiyon bileşenleri.

Bileşen	Miktar (25 µl toplam hacim için)
10xPCR buffer	2.5 µl
dNTP miks (10 mm)	0.5 µl
Primer F (10 pmol)	1 µl
Primer R (10 pmol)	1 µl
Taq polimeraz	0.4 µl
H ₂ O	13.6 µl
DNA	3 µl

CTX-M, TEM ve SHV-PCR analizlerinde gradient ısı makinasındaki termal döngüsü üniform bir şekilde ve 94 °C’ de 5 dk ilk denatürasyon, takiben 94 °C’ de 1 dk denatürasyon, 57 °C’ de 1 dk primer bağlanması ve 72 °C’ de 1 dk zincir uzaması şeklinde 35 siklus ve takiben 72 °C’ de 10 dk son uzama şeklinde gerçekleştirildi.

8.1.3.4.3. Elektroforez Yöntemi

CTX-M, TEM ve SHV-PCR’ lere ait amplifiye ürünlerin görüntülenmesi ve analizi amacıyla yatay jel elektroforez tekniği uygulandı. PCR ürünleri, etidyum bromür ile boyanan %1,5 agaroz jel kuyucuklarına konularak 1xTBE buffer solüsyonu içeren elektroforez tankı içerisinde 100 volt ve 400 miliamperde 40 dakika yürütüldü. Oluşan bantlar 100 bp plus DNA standartı ile kıyaslandı ve DNA fragmentleri jel dokümantasyon sistemi ile görüntüledi. Oluşan görüntüler fotoğraflanarak dokümanite edildi. CTX-M spesifik primer çifti kullanılarak yapılan PCR’ de 544 bp boyutunda amplifiye ürünlerin varlığı CTX-M direnç geni, TEM spesifik primer çifti kullanılarak yapılan PCR’ de 861 bp boyutunda amplifiye ürünlerin varlığı TEM direnç geni ve SHV spesifik primer çifti kullanılarak yapılan PCR’de 795 bp boyutundaki amplifiye ürünlerin varlığı SHV direnç geni olarak yorumlandı.

8.1.4. Veri Analiz Yöntemi

Çalışmada belirlenen amaç doğrultusunda kurulan hipotezlerin test edilmesinde parametrik ya da parametrik olmayan test yöntemlerinin hangisinin kullanılacağına karar verilmiştir. Parametrik testler verilerin aralıklı veya scale (oransal) olması, verilerin normal dağılıma sahip olması ve analize dahil edilen değişkenlere ait grup varyanslarının birbirine eşit olması varsayımlarına sahiptir (Ak 2010). Bu çalışmanın amacına uygun şekilde elde edilen verilerin tümü nominal (sınıflayıcı) ve/veya ordinal (sıralayıcı) ölçek türüne sahiptir. Parametrik hipotez testi yöntemlerinin ilk varsayımının sağlanmaması nedeniyle çalışmada hipotezlerin test edilmesinde parametrik olmayan hipotez testi yöntemlerine başvurulmuştur.

8.1.4.1. Ki Kare Bağımsızlık Testi

Çalışmada kurulan hipotezler ilişki olup olmaması yönünde olduğu için parametrik olmayan hipotez testi yöntemlerinden ki kare bağımsızlık testleri

kullanılmıştır. Ki kare bağımsızlık testi, 2*2 ya da “r” satır sayısı ve “c” sütun sayısı olmak üzere r*c tipindeki çapraz tablolarda (kontenjan tablolarında) uygulanan bir yöntemdir. Bu test, X ve Y gibi iki değişkenin kategorilerinin birbirleriyle bağımlı ya da bağımsız olup olmadıklarını ortaya koymak amacıyla uygulanmaktadır (Özdamar 2004). Ki kare bağımsızlık testi için oluşturulan hipotezlerin sınanmasında ki kare istatistiği hesaplanmaktadır. Gözlenen değerleri G_i ile beklenen değerleri B_i ile göstermek üzere ve k ise toplam hücre sayısı olmak üzere (Armutlulu 2008);

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(G_i - B_i)^2}{B_i}$$

istatistiği tanımlanır. Burada χ^2 istatistiğinin örneklem dağılımı da $(r-1) \times (c-1)$ serbestlik dereceli χ^2 dağılımıdır. Hesaplanan χ^2 istatistiğinin kritik tablo değerinden küçük olması durumunda ana hipotez (H_0 : Değişkenler arasında ilişki yoktur / Değişkenler birbirinden bağımsızdır) kabul edilmektedir. Diğer bir ifadeyle, iki değişkenin istatistiksel olarak birbirinden bağımsızdır şeklinde yorumlanmaktadır. İki değişkenin birbirinden bağımsız olması, ilgilenilen iki değişken arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı anlamına gelmektedir (Altunışık ve ark. 2010).

Ki kare bağımsızlık testinde tablo boyutu ve hücrelerdeki beklenen değerlerin büyüklüğüne göre farklı test seçenekleri yer almaktadır. Eğer tablo 2*2 şeklinde ise B_i beklenen değerleri göstermek üzere, $B_i \geq 25$ ise Pearson Ki-kare testi, $B_i \leq 5$ ise Fisher’in kesin ki kare testi (Fisher’s Exact Test) ve $5 \leq B_i \leq 25$ ise Yates Ki kare testi (Continuity Correction) uygulanmaktadır (Karagöz 2010). Tablonun 2*2*k (k, k ≥ 2 olmak üzere, analize dahil edilecek olan üçüncü değişken) şeklinde üç yönlü olması durumunda ise bağımsızlığın araştırılmasında Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılmaktadır (Arıcıgil Çılan 2013). Bu testlerin yanı sıra tercih edilen bir diğer yöntem ise Likelihood Ratio (Olabilirlik oran) testidir (G^2). G^2 istatistiği, I satır sayısı ve J sütun sayısı olmak üzere $(n/I \times J) \geq 5$ koşulunu sağladığında χ^2 istatistiğine daha çok yaklaşmaktadır (Arıcıgil Çılan 2013). G^2 istatistiği daha çok küçük örnek hacmine sahip analizlerde tercih edilmektedir.

Ki kare bağımsızlık testleri, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin varlığını hesaplamasına rağmen ilişkinin yönü ve gücü hakkında bir bilgi vermemektedir. Bu

sebeple, literatürde değişkenler arasında ilişki olması durumunda kullanılabilecek farklı ilişki ölçüleri mevcuttur. Kategorik verilerin nominal ölçeğe sahip olması durumunda Φ (Phi - ϕ), Cramer V ve kontenjans katsayısı ölçüleri kullanılmaktadır. Φ katsayısı, çapraz tablonun 2*2 boyutunda, Cramer V ölçüsü 2*2 dışındaki karesel çapraz tablolarda (3*3, 4*4 gibi) ve kontenjans katsayısı ise karesel olmayan (2*3, 4*5 gibi) çapraz tablolarda daha kullanışlı olarak görülmektedir (Karagöz 2010).

8.1.4.2. Mann-Whitney-Wilcoxon Testi

Test istatistiği kısaca Wilcoxon istatistiği ya da sıra toplamaları istatistiği olarak adlandırılmaktadır. Mann-Whitney-Wilcoxon testi, iki bağımsız anakütle verilerini kullanarak medyanlar üzerinden iki anakütlenin birbirinden bağımsız olup olmadığını test etmektedir. Bu testin dikkat edilmesi gereken en önemli noktası, verilerden birisinin ordinal ölçeğe sahip olması varsayımdır (Arıcıgil Çılan 2013).

Çalışma kapsamında oluşturulan hipotezlerin testinde bu bilgiler ışığında tablo boyutu ve beklenen değer büyüklükleri dikkate alınarak analizler gerçekleştirilmiştir.

9. BULGULAR

4.1. İzolasyon Bulguları

Bu çalışmada materyal olarak, Nisan-Ağustos 2019 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji bölümüne idrar yolları yakınması ile gelen ve mikrobiyolojik inceleme amaçlı başvuran bireylere ait idrar numuneleri kullanılmış. Bu kapsamda bireylere ait 5.000 adet idrar örneği çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmada incelenen idrar örnekleri ve kültür sonuçları.

İncelenen idrar örneği	Kültür sonucu	Laktoz-Gram özelliği	GSBL pozitif türler
5.000	975 (pozitif)	900 (pozitif)	102 (<i>E. coli</i>)
			14 (<i>K. pneumoniae</i>)
			4 (<i>E. cloaceae</i>)
		75 (negatif)	Saptanmadı
	4.025 (negatif)	Saptanmadı	Saptanmadı

İdrar örneklerinden yapılan izolasyon çalışmaları sonucu günde 50 ile 100 idrar örneğinin %7 koyun kanlı agar ve Mac Conkey agar besiyerinde kültürü yapılmıştır. %7 koyun kanlı agarda kültürel analiz sonrası smooth (S) ve mukoid (M) koloni varlığı ile örneklerden %19,5 (n: 975) kültür pozitifliği elde edilmiştir. Bu kolonilere ait bakterilerin Mac Conkey besiyerinde laktoz aktivitesi (kırmızı renkli kolonilerin varlığı) ve Gram boyanma özellikleri değerlendirilerek laktoz pozitif Gram negatif 900 bakteri izolatu seçilmiştir. Bu izolatların BD Phoenix™ 100 Otomatik İdentifikasyon Sisteminin antimikrobiyal aktivite belirleme (Phoenix AST) paneli ile yapılan analizleri sonucu 120 (%13,33)'sinin GSBL aktivitesi olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Özetle, çalışmada incelenen 5000 idrar örneğinden %19,5 (n: 975) oranında kültür pozitiflik (aerob bakteri) elde edilmiş, bunların %92,3 (n: 900)'ü laktoz pozitif Gram negatif bakteriler olarak saptanmış ve bu bakterilerin %13,33 (n: 120)'ünün GSBL pozitif olduğu belirlenmiştir. GSBL pozitifliği, kültür pozitif aerob bakteriler içerisinde %12,31 oranında ve incelenen tüm idrar örnekleri içerisinde %2,4 oranında saptanmıştır (Tablo 2).

4.2. Phoenix İdentifikasyon Bulguları

BD Phoenix™ 100 Otomatik Mikrobiyoloji İdentifikasyon Sistemi hızlı identifikasyonu (Phoenix ID) paneli ile gerçekleştirilen işlemleri sonucu izole edilen GSBL pozitif 120 bakterilerin 102 (%85)'si *Escherichia coli* ve 14 (%11,66)'ü *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlanmıştır. Geri kalan 4 (%3,33) adet GSBL pozitif izolat ise *Enterobacter cloacae* olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Fakat *E. cloacae* izolatları sayısal yetersizlikten dolayı çalışma materyali olarak değerlendirmemiş ve çalışma dışı bırakılmıştır. İncelenen tüm idrar örnekleri içerisinde GSBL pozitif *E. coli* oranı %2,04 ve GSBL pozitif *K. pneumoniae* oranı %0,28 olarak saptanmıştır.

4.3. Phoenix Antimikrobiyal Test Bulguları

Çalışmada tanımlanan 102 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae* olmak üzere toplam 116 izolatın antimikrobiyal duyarlılıkları, BD Phoenix™ 100 Otomatik Mikrobiyoloji İdentifikasyon Sisteminin antimikrobiyal aktivite belirleme (Phoenix AST) paneli ile belirlenmiştir. Phoenix AST panelinde bu güne kadar tanımlanmış B-laktam antibiyotik grupları kullanılmıştır. Bunlar arasında; penisilinleri temsilen Amoksisilin-Klavulanat (AMC), Ampisilin (AMP); monobaktamları temsilen Aztreonam (AZT); sefalosporinleri temsilen 3. nesil sefalosporinlerden Sefiksim (CFM), Seftazidim (CAZ) ve Seftriakson (CRO) ve 4. nesil sefalosporinlerden Sefepim (FEP); karbapenemleri temsilen Ertapenem (ETP), İmipenem (İPM) ve Meropenem (MEM) ve Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörlerini temsilen Piperasilin/Tazobaktam (TZP) antimikrobiyalleri kullanılmıştır. Çalışmada tanımlanan tüm izolatların (102 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae*) Ampisilin (AMP), Seftriakson (CRO), İmipenem (İPM), Meropenem (MEM) ve Piperasilin/Tazobaktam (TZP) duyarlılıkları test edilmiştir. Çalışmada, 115 izolatın (101 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae*) Seftazidim (CAZ), 114 izolatın (100 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae*) Ertapenem (ETP), 88 izolatın (74 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae*) Sefiksim (CFM), 84 izolatın (71 *E. coli* ve 13 *K. pneumoniae*) Amoksisilin-Klavulanat (AMC), 29 izolatın (24 *E. coli* ve 5 *K. pneumoniae*) Aztreonam (AZT) ve 29 izolatın (24 *E. coli* ve 5 *K. pneumoniae*) Sefepim (FEP) aktiviteleri belirlenebilmiştir. Çalışmada, Aztreonam (AZT) hariç izolatların tümünün test edildiği en az bir Beta-laktam antibiyotik grubu bulunmaktadır. İzolatların antimikrobiyal aktivite test sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. İzolatların antimikrobiyal madde duyarlılıkları*.

Antibiyotik	Cinsiyet	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				<i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i>			
		S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam
AMC	Kadın	10 (%23,26)	0 (-)	33 (%76,74)	43	2 (%50)	0 (-)	2 (%50)	4	12 (%25,53)	0 (-)	35 (%74,47)	47
	Erkek	2 (%7,14)	1 (%3,57)	25 (%89,29)	28	0 (-)	0 (-)	9 (%100)	9	2 (%5,41)	1 (%2,7)	34 (%91,89)	37
	Toplam	12 (%16,9)	1 (%1,41)	58 (%81,69)	71	2 (%15,38)	0 (-)	11 (%84,62)	13	14 (%16,67)	1 (%1,19)	69 (%82,14)	84
AMP	Kadın	0 (-)	0 (-)	63 (%100)	63	0 (-)	0 (-)	4 (%100)	4	0 (-)	0 (-)	67 (%100)	67
	Erkek	0 (-)	0 (-)	39 (%100)	39	0 (-)	0 (-)	10 (%100)	10	0 (-)	0 (-)	49 (%100)	49
	Toplam	0 (-)	0 (-)	102 (%100)	102	0 (-)	0 (-)	14 (%100)	14	0 (-)	0 (-)	116 (%100)	116
Penisilin Grubu Toplam		12 (%6,94)	1 (%0,58)	160 (%92,49)	173	2 (%7,41)	0 (-)	25 (%92,59)	27	14 (%7)	1 (%0,5)	185 (%92,5)	200
AZT	Kadın	2 (%9,09)	0 (-)	20 (%90,91)	22	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0	2 (%9,09)	0 (-)	20 (%90,91)	22
	Erkek	1 (%50)	0 (-)	1 (%50)	2	0 (-)	0 (-)	5 (%100)	5	1 (%14,29)	0 (-)	6 (%85,71)	7
	Toplam	3 (%12,5)	0 (-)	21 (%87,5)	24	0 (-)	0 (-)	5 (%100)	5	3 (%10,34)	0 (-)	26 (%89,66)	29
Monobaktam Grubu Toplam		3 (%12,5)	0 (-)	21 (%87,5)	24	0 (-)	0 (-)	5 (%17,24)	5	3 (%10,34)	0 (-)	26 (%89,66)	29
CFM	Kadın	0 (-)	0 (-)	49 (%100)	49	0 (-)	0 (-)	4 (%100)	4	0 (-)	0 (-)	53 (%100)	53
	Erkek	0 (-)	0 (-)	25 (%100)	25	0 (-)	0 (-)	10 (%100)	10	0 (-)	0 (-)	35 (%100)	35
	Toplam	0 (-)	0 (-)	74 (%100)	74	0 (-)	0 (-)	14 (%100)	14	0 (-)	0 (-)	88 (%100)	88

* Farklı renkler farklı B-laktam antibiyotik gruplarını ifade etmektedir. Amoksisilin-Klavulanat (AMC), Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP), Seftazidim (CAZ), Seftriakson (CRO), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Piperasilin/Tazobaktam (TZP)

Tablo 3. İzolatların antimikrobiyal madde duyarlılıkları* (devamı).

Antibiyotik	Cinsiyet	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				<i>E. coli ve K. pneumoniae</i>			
		S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam
FEP	Kadın	2 (%9,09)	3 (%13,64)	17 (%77,27)	22	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0	2 (%9,09)	3 (%13,64)	17 (%77,27)	22
	Erkek	0 (-)	0 (-)	2 (%100)	2	0 (-)	0 (-)	5 (%100)	5	0 (-)	0 (-)	7 (%100)	7
	Toplam	2 (%8,33)	3 (%12,5)	19 (%79,17)	24	0 (-)	0 (-)	5 (%100)	5	2 (%6,9)	3 (%10,34)	24 (%82,76)	29
CAZ	Kadın	1 (%1,61)	8 (%12,9)	53 (%85,48)	62	0 (-)	0 (-)	4 (%100)	4	1 (%1,52)	8 (%12,12)	57 (%86,36)	66
	Erkek	1 (%2,56)	2 (%5,13)	36 (%92,31)	39	0 (-)	1 (%10)	9 (%90)	10	1 (%2,04)	3 (%6,12)	45 (%91,84)	49
	Toplam	2 (%1,98)	10 (%9,9)	89 (%88,12)	101	0 (-)	1 (%7,14)	13 (%92,86)	14	2 (%1,74)	11 (%9,57)	102 (%88,7)	115
CRO	Kadın	4 (%6,35)	2 (%3,17)	57 (%90,48)	63	0 (-)	0 (-)	4 (%100)	4	4 (%5,97)	2 (%2,99)	61 (%91,04)	67
	Erkek	2 (%5,13)	0 (-)	37 (%94,87)	39	0 (-)	0 (-)	10 (%100)	10	2 (%4,08)	0 (-)	47 (%95,92)	49
	Toplam	6 (%5,88)	2 (%1,96)	94 (%92,16)	102	0 (-)	0 (-)	14 (%100)	14	6 (%5,17)	2 (%1,72)	108 (%93,1)	116
Sefalosporin Grubu Toplam		10 (%3,32)	15 (%4,98)	276 (%91,69)	301	0 (-)	1 (%2,13)	46 (%97,87)	47	10 (%2,87)	16 (%4,6)	322 (%92,53)	348
ETP	Kadın	51 (%82,26)	0 (-)	11 (%17,74)	62	4 (%100)	0 (-)	0 (-)	4	55 (%83,33)	0 (-)	11 (%16,67)	66
	Erkek	30 (%78,95)	0 (-)	8 (%21,05)	38	6 (%60)	0 (-)	4 (%40)	10	36 (%75)	0 (-)	12 (%25)	48
	Toplam	81 (%81)	0 (-)	19 (%19)	100	10 (%71,43)	0 (-)	4 (%28,57)	14	91 (%79,82)	0 (-)	23 (%20,18)	114

* Farklı renkler farklı B-laktam antibiyotik gruplarını ifade etmektedir. Amoksisilin-Klavulanat (AMC), Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP), Seftazidim (CAZ), Seftriakson (CRO), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Piperasilin/Tazobaktam (TZP)

Tablo 3. İzolatların antimikrobiyal madde duyarlılıkları* (devamı).

Antibiyotik	Cinsiyet	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>				<i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i>			
		S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam	S	I	R	Toplam
IPM	Kadın	62 (%98,41)	0 (-)	1 (%1,59)	63	4 (%100)	0 (-)	0 (-)	4	66 (%98,51)	0 (-)	1 (%1,49)	67
	Erkek	37 (%94,87)	2 (%5,13)	0 (-)	39	9 (%90)	0 (-)	1 (%10)	10	46 (%93,88)	2 (%4,08)	1 (%2,04)	49
	Toplam	99 (%97,06)	2 (%1,96)	1 (%0,98)	102	13 (%92,86)	0 (-)	1 (%7,14)	14	112 (%96,55)	2 (%1,72)	2 (%1,72)	116
MEM	Kadın	59 (%93,65)	1 (%1,59)	3 (%4,76)	63	4 (%100)	0 (-)	0 (-)	4	63 (%94,03)	1 (%1,49)	3 (%4,48)	67
	Erkek	36 (%92,31)	3 (%7,69)	0 (-)	39	8 (%80)	1 (%80)	1 (%80)	10	44 (%89,8)	4 (%8,16)	1 (%2,04)	49
	Toplam	95 (%93,14)	4 (%3,92)	3 (%2,94)	102	12 (%85,71)	1 (%7,14)	1 (%7,14)	14	107 (%92,24)	5 (%4,31)	4 (%3,45)	116
Karbapenem Grubu Toplam		275 (%90,46)	6 (%1,97)	23 (%7,57)	304	35 (%83,33)	1 (%2,38)	6 (%14,29)	42	310 (%89,6)	7 (%2,02)	29 (%8,38)	346
TZP	Kadın	45 (%71,43)	3 (%4,76)	15 (%23,81)	63	2 (%50)	0 (-)	2 (%50)	4	47 (%70,15)	3 (%4,48)	17 (%25,37)	67
	Erkek	24 (%82,76)	4 (%10,26)	11 (%28,21)	39	1 (%10)	2 (%20)	7 (%70)	10	25 (%51,02)	6 (%12,24)	18 (%36,73)	49
	Toplam	69 (%67,65)	7 (%6,86)	26 (%25,49)	102	3 (%21,43)	2 (%14,29)	9 (%64,29)	14	72 (%62,07)	9 (%7,76)	35 (%30,17)	116
Beta-laktam/Beta-laktam İnhibitörleri Grubu Toplam		69 (%67,65)	7 (%6,86)	26 (%25,49)	102	3 (%21,43)	2 (%14,29)	9 (%64,29)	14	72 (%62,07)	9 (%7,76)	35 (%30,17)	116
TOPLAM		369 (%40,82)	29 (%3,21)	506 (%55,97)	904	40 (%29,63)	4 (%2,96)	91	135	409 (%39,36)	33 (%3,18)	597	1039
		398 (%44,03)		506 (%55,97)	904	44 (%32,59)		91 (%67,41)	135	442 (%42,54)		597 (%57,46)	1039

* Farklı renkler farklı B-laktam antibiyotik gruplarını ifade etmektedir. Amoksisilin-Klavulanat (AMC), Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP), Seftazidim (CAZ), Seftriakson (CRO), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Piperasilin/Tazobaktam (TZP)

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 71 *E. coli* izolatının penisilinlerden olan Amoksisilin-Klavulanata (AMC) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %81,69'u dirençli (R) ve %18,31'i duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olarak saptanmıştır. Tanımlanan 13 *K. pneumoniae* izolatının ise Amoksisilin-Klavulanata (AMC) %84,62'si dirençli (R) ve %15,38'i duyarlı (S) saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 102 *E. coli* izolatının penisilinlerden olan Ampisiline (AMP) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %100'ü dirençli (R) saptanmıştır. Benzer şekilde tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının %100'ünün Ampisiline (AMP) dirençli (R) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 24 *E. coli* izolatının monobaktamları olan Aztreonam (AZT) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %87,5'i dirençli (R) ve %12,5'i duyarlı (S) olarak saptanmıştır. Tanımlanan 5 *K. pneumoniae* izolatının ise Aztreonama (AZT) %100'ünün dirençli (R) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 74 *E. coli* izolatının sefalosporinlerden olan Sefiksim (CFM) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %100'ünün dirençli (R) olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının %100'ünün Sefiksime (CFM) dirençli (R) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 24 *E. coli* izolatının sefalosporinlerden olan Sefepim (FEP) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %79,17'sinin dirençli (R) ve %20,83'ünün duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 5 *K. pneumoniae* izolatının ise %100'ünün Sefepim (FEP) dirençli (R) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 101 *E. coli* izolatının sefalosporinlerden olan Seftazidim (CAZ) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %88,12'sinin dirençli (R) ve %11,88'inin duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise Seftazidime (CAZ) %92,86'sının dirençli (R) ve %7,14'ünün duyarlı (S) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 102 *E. coli* izolatının sefalosporinlerden olan Seftriakson (CRO) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %92,16'sının dirençli (R) ve %7,84'ünün duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise %100'ünün Seftriakson (CRO) dirençli (R) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 100 *E. coli* izolatının karbapenemlerden olan Ertapeneme (ETP) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %19'unun dirençli (R) ve %81'inin duyarlı (S) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise Ertapeneme (ETP) %28,57'sinin dirençli (R) ve %71,43'ünün duyarlı (S) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 102 *E. coli* izolatının karbapenemlerden olan Imipenem (IPM) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %0,98'inin dirençli (R) ve %99,02'sinin duyarlı (S) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise Imipeneme (IPM) %7,14'ünün dirençli (R) ve %92,86'sının duyarlı (S) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 102 *E. coli* izolatının karbapenemlerden olan Meropenem (MEM) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %2,94'ünün dirençli (R) ve %97,06'sının duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olduğu saptanmıştır.

Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise Meropeneme (MEM) %7,14'ünün dirençli (R) ve %92,86'sının duyarlı (S) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Phoenix AST ile gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına göre tanımlanan 102 *E. coli* izolatının Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörlerinden Piperasilin/Tazobaktama (TZP) duyarlılık/dirençlilik profilleri incelendiğinde %25,49'unun dirençli (R) ve %74,51'inin duyarlı (S) veya orta derecede duyarlı (I) olduğu saptanmıştır. Tanımlanan 14 *K. pneumoniae* izolatının ise Piperasilin/Tazobaktama (TZP) %64,29'unun dirençli (R) ve %35,71'inin duyarlı (S) olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %57,46'dır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %92,53 ile sefalosporinler olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %47,1 ile karbapenemler olmuştur. Beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnç bakımından GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,329$).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %55,97'dir. *E. coli* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %92,49 ile penisilin grubu olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %92,43 ile karbapenemler olmuştur. *E. coli* izolatlarının beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p<0,00001$) saptanmıştır.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %67,41'dir. *K. pneumoniae* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %100 ile monobaktam grubu olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %85,71 ile karbapenemler olmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p<0,00001$)

saptanmıştır. Sayısal yetersizlikten dolayı Aztreonam (AZT) hesaplama dışı bırakılmıştır.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının bireysel bazda beta laktam grubu antibiyotiklerine olan duyarlılık/dirençlilik özelliklerine bakıldığında, en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik türü %100 ile Ampisilin (AMP) ve Sefiksim (CFM) olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik türü ise %99,02 ile Imipenem (IPM) olmuştur. Sayısal yetersizlikten dolayı *E. coli* izolatlarının bireysel bazda beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak yorumlanamamıştır.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarının bireysel bazda beta laktam grubu antibiyotiklerine olan duyarlılık/dirençlilik özelliklerine bakıldığında, en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik türü %100 ile Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP) ve Seftriakson (CRO) olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik türü ise %92,86 ile Imipenem (IPM) ve Meropenem (MEM) olmuştur. Sayısal yetersizlikten dolayı *K. pneumoniae* izolatlarının bireysel bazda beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak yorumlanamamıştır.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının penisilin grubu beta laktam antibiyotiklerinden AMP'ye olan direnci (%100) AMC'ye oranla (%81,69) daha fazla saptanmıştır. Benzer durum *K. pneumoniae* izolatları için de geçerli olup AMP direnci (%100) ve AMC direnci (%84,62) olarak saptanmıştır. Sayısal yetersizlikten dolayı izolatlarının penisilin grubu beta laktam antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak yorumlanamamıştır.

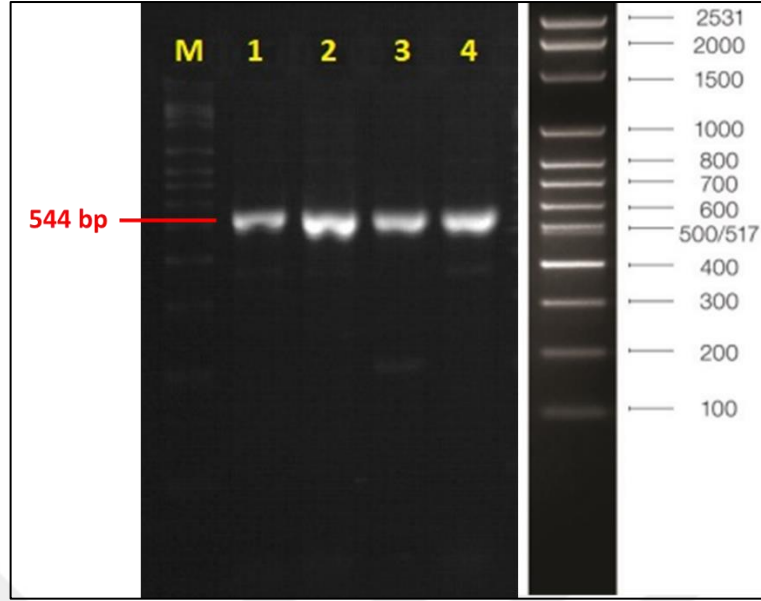
Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının sefalosporin grubu beta laktam antibiyotiklerinden CFM'ye olan direnci (%100) diğerlerinden daha fazla saptanmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının sefalosporin grubu beta laktam antibiyotiklerinden CFM, FEP ve CRO'ya olan direnci (%100) CAZ'a olan (%92,86) direncinden daha fazla saptanmıştır. Sayısal yetersizlikten dolayı

izolatlarının sefalosporin grubu beta laktam antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak yorumlanamamıştır.

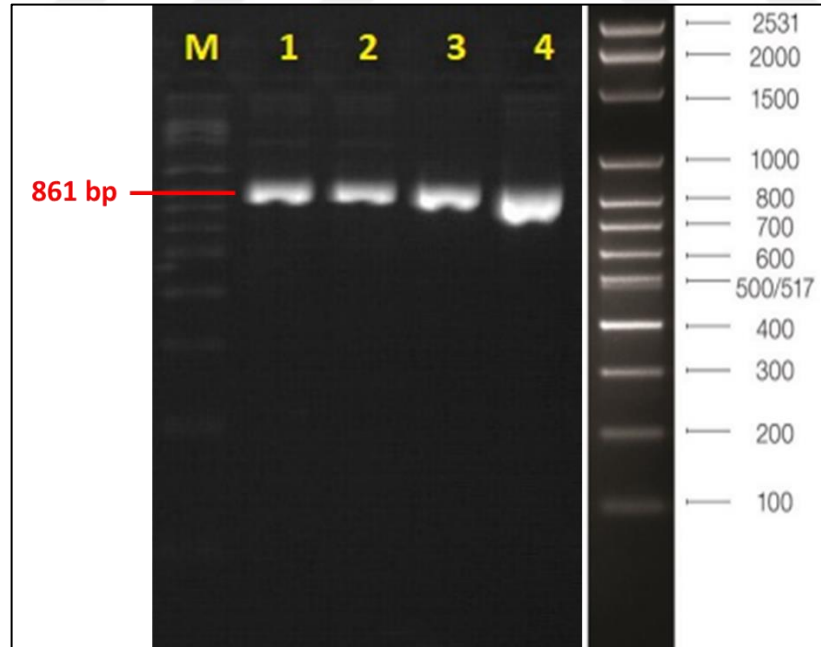
Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *E. coli* izolatlarının karbapenem grubu beta laktam antibiyotiklerinden ETP'ye olan direnci (%19) diğerlerinden daha fazla saptanmıştır. Benzer durum *K. pneumoniae* izolatları için de geçerli olup ETP direnci (%28,57) diğerlerinden daha fazla saptanmıştır. Sayısal yetersizlikten dolayı izolatlarının sefalosporin grubu beta laktam antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak yorumlanamamıştır. Tüm izolatların (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) izolatlarının karbapenem grubu beta laktam antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p < 0,00001$) saptanırken, *E. coli* izolatları için bu farklılık anlamlı ($p < 0,05$) ve *K. pneumoniae* izolatları için anlamsız ($p > 0,05$) saptanmıştır.

4.4. PCR Bulguları

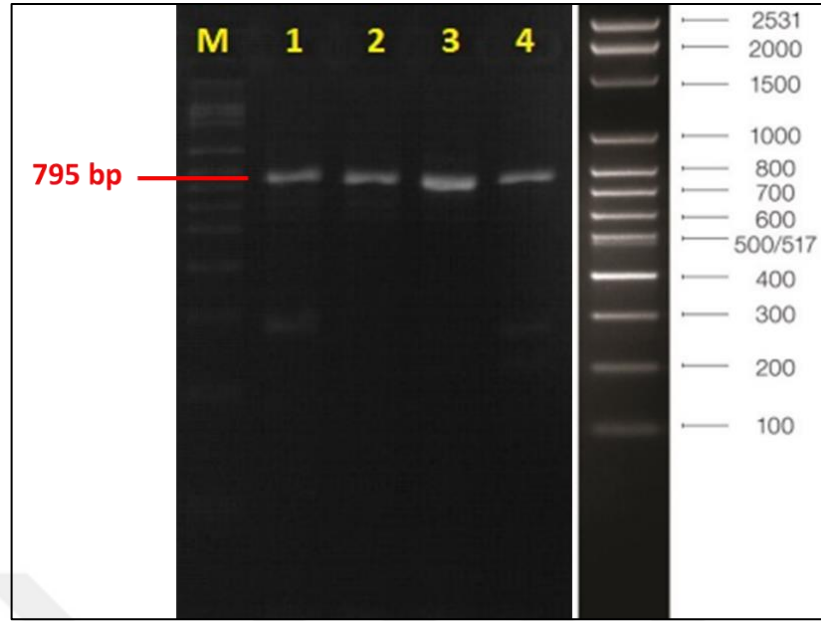
Çalışmada tanımlanan 102 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae* olmak üzere toplam 116 izolatın GSBL pozitifliği single-step PCR yöntemi ile analiz edilmiştir. Bu amaçla, GSBL pozitifliğinden sorumlu olan en yaygın gen bölgelerinin (CTX-M, TEM ve SHV) *in vitro* amplifikasyonu gerçekleştirilmiş ve elektroforetik yöntemlerle amplifiye ürünler gösterilerek yorumlanmıştır. Elektorofrez sonucu 544 bp uzunluğunda amplifiye ürünler CTX-M (Şekil 1), 861 bp uzunluğunda amplifiye ürünler TEM (Şekil 2) ve 795 bp uzunluğunda amplifiye ürünler SHV (Şekil 3) direnç gen varlığına yorumlanmıştır.



Şekil 1. CTX-M-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları.



Şekil 2. TEM-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları.



Şekil 3. SHV-PCR'ye ait elektroforetik görüntü. M: DNA Ladder (Hyperladder 100 bp plus/Bioline), 1-4: *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları.

Çalışmada tanımlanan 116 izolat içerisinde en yaygın direnç geni 91 (%78,45) izolatta (82 *E. coli* ve 9 *K. pneumoniae*) saptanan CTX-M olup, bunu 70 (%60,34) izolat (63 *E. coli* ve 7 *K. pneumoniae*) ile SHV ve 57 (%49,14) izolat (51 *E. coli* ve 6 *K. pneumoniae*) ile TEM izlemiştir. Tanımlanan 116 izolat arasından 105 (%90,52)'inde bir veya birden fazla direnç geni saptanırken, 11 (%9,48) izolat ise ilgili direnç genleri yönünden negatif saptanmıştır. Bireysel GSBL direnç genleri içerisinde 14 *E. coli* ve 2 *K. pneumoniae* izolatından oluşan toplam 16 izolatta (7 kadın ve 9 erkek bireye ait izolat) saptanan CTX-M en yaygın direnç geni olarak belirlenmiştir. SHV geni sadece 3 *E. coli* izolatında (3 erkek bireye ait izolat) ve TEM geni ise sadece 2 *E. coli* izolatında (2 erkek kadın bireye ait izolat) belirlenmiştir. 27 *E. coli* ve 2 *K. pneumoniae* izolatından oluşan toplam 29 izolatta (20 kadın ve 9 erkek bireye ait izolat) CTX-M ve SHV, 15 *E. coli* ve 1 *K. pneumoniae* izolatından oluşan toplam 16 izolatta (9 kadın ve 7 erkek bireye ait izolat) CTX-M ve TEM geni ve 8 *E. coli* ve 1 *K. pneumoniae* izolatından oluşan toplam 9 izolatta (7 kadın ve 2 erkek bireye ait izolat) TEM ve SHV genleri birlikte saptanmıştır. Her üç direnç geninin saptandığı izolat sayısı ise 26 *E. coli* ve 4 *K. pneumoniae* izolatından oluşan toplam 30 (18 kadın ve 12 erkek bireye ait izolat) izolatta belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Örneklerden izole edilen bakterilerin PCR ile saptanan GSBL profilleri.

Etken	Cinsiyet	PCR pozitif GSBL							PCR negatif GSBL
		<i>Yalnız CTX-M</i>	<i>Yalnız TEM</i>	<i>Yalnız SHV</i>	<i>CTX-M /TEM</i>	<i>CTX-M /SHV</i>	<i>TEM /SHV</i>	<i>CTX-M /TEM/SHV</i>	<i>CTX-M /TEM/SHV</i>
<i>E. coli</i>	Kadın N: 63	7	0	0	9	19	6	16	6
	Erkek N: 39	7	2	3	6	8	2	10	1
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın N: 4	0	0	0	0	1	1	2	0
	Erkek N: 10	2	0	0	1	1	0	2	4
Toplam	Kadın N: 67	7	0	0	9	20	7	18	6
	Erkek N: 49	9	2	3	7	9	2	12	5
	116	16	2	3	16	29	9	30	11

Çalışmada GSBL suşlarının tanımlanmasında kullanılan Phoenix AST sistemi ile PCR test sonuçları karşılaştırıldığında, Phoenix ile GSBL pozitif olan 116 izolatın 105 (%90,52)'inde bir veya daha fazla gen bölgesi PCR ile pozitif saptanmıştır. GSBL pozitif 11 (%9,48) izolatta ise ilgili gen bölgeleri (CTX-M, TEM ve SHV) PCR ile negatif saptanmıştır. Bu bağlamda PCR'nin sensitivitesi %90,52 olarak belirlenirken, spesifitesi hesaplanamamıştır.

Çalışmada PCR ile yalnız CTX-M direnç geni saptanan izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçları ile karşılaştırıldığında, 14 *E. coli* ve 2 *K. pneumoniae* saptanan 16 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. CTX-M geni saptanan izolatlar karbapenem grubu antibiyotiklere (ETP, IPM, MEM) genelde duyarlı iken, Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) değişkenlik göstermiştir. 2 *K. pneumoniae* izolatında da Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) direnç belirlenmiştir. Sınırlı sayıdaki

monobaktam grubu antibiyotiklere (AZT) ise 1 izolat duyarlı iken 1 izolat dirençli saptanmıştır (Tablo 5).

Çalışmada PCR ile yalnız TEM direnç geni saptanan izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçları ile karşılaştırıldığında, 2 *E. coli* izolatının ikisinde de B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. TEM geni saptanan izolatlar karbapenem grubu antibiyotiklere (ETP, IPM, MEM) duyarlı iken, Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) 1 izolat duyarlılık ve 1 izolat ise dirençlilik göstermiştir (Tablo 6).

Tablo 5. PCR ile yalnız CTX-M pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
18	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	IPM, MEM	CAZ	AMC, AMP, CFM, CRO, ETP, TZP
38	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
46	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
47	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
54	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
55	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
57	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, TZP
74	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	AZT, CAZ, ETP, IPM, MEM, TZP	FEP	AMC, AMP, CFM, CRO
77	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
90	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
93	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
107	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
116	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	AMC, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO, ETP
117	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, CAZ, CRO
6m	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
39	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP

Tablo 6. PCR ile yalnız TEM pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
61	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
86	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP

Çalışmada PCR ile yalnız SHV direnç geni saptanan izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçları ile karşılaştırıldığında, 3 *E. coli* izolatının ikisinde de B-laktam antibiyotik gruplarından bir veya birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. SHV geni saptanan izolatlar karbapenem (ETP, IPM, MEM) ve Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) grubu antibiyotiklere duyarlı saptanmıştır. 1 izolatta ise sefalosporin (CRO) duyarlılığı ve yalnızca penisilin (AMC, AMP) direnci belirlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. PCR ile yalnız SHV pozitif saptanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
24	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
99	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif	CRO, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP
103	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO

Çalışmada PCR ile CTX-M ve TEM direnç genlerinin eş zamanlı saptandığı izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 15 *E. coli* ve 1 *K. pneumoniae* saptanan 16 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçında direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur.

CTX-M ve TEM geni saptanan izolatlar karbapenem grubu antibiyotiklere (ETP, IPM, MEM) genelde duyarlı iken, Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) değişkenlik göstermiştir (Tablo 8).

Tablo 8. PCR ile CTX-M ve TEM' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
5	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	TZP	IPM, MEM	AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP
19	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	MEM, TZP	IPM	AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP
37	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
42	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
59	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	IPM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, MEM
60	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO, ETP
62	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, TZP
65	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
66	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, FEP, CRO
68	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, FEP, CAZ, CRO, TZP
84	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CAZ, CRO, TZP
87	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
115	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
120	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
121	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
40	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO

Çalışmada PCR ile CTX-M ve SHV direnç genlerinin eş zamanlı saptandığı izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 27 *E. coli* ve 2 *K. pneumoniae* saptanan 29 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. CTX-M ve SHV geni saptanan izolatlar karbapenem (ETP, IPM, MEM) ve Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) genelde duyarlı iken, sınırlı sayıdaki monobaktam grubu antibiyotiğe (AZT) ise tümü dirençli saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. PCR ile CTX-M ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
2	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
10	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
12	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
15	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
17	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
21	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO,
28	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
41	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
43	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	IPM	TZP	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, MEM
45	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
50	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
52	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
64	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
71	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO

Tablo 9. PCR ile CTX-M ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları (devamı).

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
76	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
80	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	FEP, CAZ	AMC, AMP, AZT, CFM, CRO
83	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
85	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
92	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	IPM, TZP	MEM	AMC, AMP, CAZ, CRO, ETP
94	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO, ETP
98	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
106	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CAZ, CRO, TZP
111	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
112	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
113	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	AMC	AMP, CAZ, CRO, TZP
114	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
118	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	IPM, MEM	-	AMC, AMP, CAZ, CRO, ETP, TZP
31	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, AZT, FEP, CAZ, CRO, TZP
49	K	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO

Çalışmada PCR ile TEM ve SHV direnç genlerinin eş zamanlı saptandığı izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 8 *E. coli* ve 1 *K. pneumoniae* saptanan 9 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından bir veya birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. TEM ve SHV geni saptanan izolatlar karbapenem grubu antibiyotiklere (ETP, IPM, MEM) genelde duyarlı saptanırken, Beta-laktam/Beta-laktam

inhibitörü antibiyotiğe (TZP) duyarlılık bakımından değişkenlik göstermiştir. Sınırlı sayıdaki monobaktam grubu antibiyotiğe (AZT) ise 2 izolat duyarlı, 2 izolat ise dirençli saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. PCR ile TEM ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX-M	TEM	SHV	S	I	R
3	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	CRO, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ
8	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	AZT, FEP, CRO, ETP, IPM, MEM, TZP	CAZ	AMC, AMP, CFM
9	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	AZT, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, FEP, CRO, CIP
14	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	CRO	AMP, AZT, CFM, CAZ
20	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	FEP, CAZ	AMP, AZT, CFM, CRO
51	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	CRO, IPM	MEM	AMC, AMP, CFM, CAZ, ETP, TZP
58	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
109	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	CRO, ETP, IPM, MEM, TZP	CAZ	AMC, AMP
33	K	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP

Çalışmada PCR ile CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin eş zamanlı saptandığı izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 26 *E. coli* ve 4 *K. pneumoniae* saptanan 30 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. CTX-M, TEM ve SHV geni saptanan izolatlar karbapenem (ETP, IPM, MEM) ve Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) genelde duyarlı iken, sınırlı sayıdaki monobaktam grubu antibiyotiğe (AZT) 8 *E. coli* ve 1 *K. pneumoniae* izolatının tümü dirençli saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. PCR ile CTX-M, TEM ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX -M	TEM	SHV	S	I	R
1	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
7	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, FEP, CAZ, CRO
11	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
16	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	CAZ	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CRO, TZP
23	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	CAZ	AMP, CFM, CRO
25	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
27	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP
29	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
30	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
35	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
48	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
63	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	AMC, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP
67	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	CAZ	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CRO, TZP
69	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
73	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
75	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
79	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
88	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
91	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	TZP	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
95	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IPM, TZP	MEM	AMP, CAZ, CRO, ETP
96	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CAZ, CRO, ETP

Tablo 11. PCR ile CTX-M, TEM ve SHV' in eşzamanlı pozitif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları (devamı).

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX -M	TEM	SHV	S	I	R
97	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
104	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
105	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
108	E	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
119	K	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO
34	K	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	AMC, ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, CFM, CAZ, CRO
36	K	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, TZP
44	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IPM	MEM	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, TZP
72	E	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO,

Çalışmada PCR ile CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin negatif saptandığı izolatların Phoenix AST antimikrobiyal aktivite test sonuçlarına bakıldığında, 7 *E. coli* ve 4 *K. pneumoniae* saptanan 11 izolatın hepsinde B-laktam antibiyotik gruplarından birkaçına direnç saptanmıştır. B-laktam antibiyotik grupları içerisinde direnç saptanan en yaygın grup penisilin (AMC ve AMP) ve sefalosporinler (CFM, CAZ, CRO) olmuştur. CTX-M, TEM ve SHV geni saptanmayan izolatlar karbapenem (ETP, IPM, MEM) ve Beta-laktam/Beta-laktam inhibitörü antibiyotiğe (TZP) duyarlılık bakımından değişkenlik gösterirken, sınırlı sayıdaki monobaktam grubu antibiyotiğe (AZT) 1 *E. coli* ve 3 *K. pneumoniae* izolatının tümü dirençli saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. PCR ile CTX-M, TEM ve SHV' in eşzamanlı negatif saptandığı izolatların antibiyotik duyarlılıkları.

Örnek kodu	Cinsiyet	Mikroorganizma	PCR			Antibiyotik		
			CTX -M	TEM	SHV	S	I	R
53	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	IPM, MEM	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, TZP
56	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	CAZ	AMC, AMP, CFM, CRO, TZP
70	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO
89	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	-	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO, ETP, IPM, MEM, TZP
100	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM	CRO	AMC, AMP, TZP
101	K	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	IPM, MEM, TZP	-	AMP, CAZ, CRO, ETP
110	E	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif	CRO, ETP, IPM, MEM	-	AMC, AMP, CAZ, TZP
6S	E	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif	ETP, IPM, MEM, TZP	-	AMC, AMP, CFM, CAZ, CRO
13	E	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif	IPM, MEM	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO, ETP, TZP
22	E	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif	-	CAZ, TZP	AMC, AMP, AZT, FEP, CRO, ETP, IPM, MEM
78	E	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif	IPM, MEM	-	AMC, AMP, AZT, CFM, FEP, CAZ, CRO, ETP, TZP

4.5. İstatistiksel Analiz Bulguları

Bu çalışmada; bakteri türleri ile demografik özellikler, antibiyotik duyarlılıkları ile bakteri türleri, PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri ve bakteri türleri özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile cinsiyet, yaş alt grupları ve bakteri türleri özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri ve PCR ile saptanan GSBL direnç gen profillerinin detayları ile bu sonuçların elde edildiği hastaların cinsiyetleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amacıyla uygun olarak hipotezler oluşturulmuş ve bu hipotezler test edilmiştir. Bu amaca yönelik olarak toplam 116 hastaya ait veriler SPSS 22.0 paket programında istatistiksel teknikler ile analiz edilmiş ve yorumlanmıştır. Çalışmada belirlenen amaç ışığında oluşturulan hipotezler her bir alt amaç için analiz sonuçlarından önce belirtilmiştir.

4.5.1. Örnek Hacminin Yeterliliği ve Veri Dışlama

Çalışmada, antibiyotik duyarlılıklarına göre farklı büyüklüklerde örneklem grupları alınmış ancak toplam 116 hastaya ait veriler derlenmiş ve analizlerde kullanılmıştır. Ki kare temelli bağımsızlık testleri ve ilişki ölçümü yöntemlerinde örneklem büyüklüğünün test istatistikleri üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmıştır (Karagöz, 2010). Bu nedenle, 116 gözlem değerinin ki kare bağımsızlık testi yapılabilmesi için yeterli olduğu ifade edilebilmektedir. Ancak ki kare bağımsızlık testinde genel olarak 20'den daha küçük örnek hacmine sahip tablolardan elde edilen χ^2 test istatistiklerinin normalden büyük çıkma sorunu göz önüne alındığında *K. pneumoniae* saptanan hasta sayısı oldukça az olduğundan bu bakteri özelinde herhangi bir hipotez oluşturulmamıştır.

4.5.2. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışma kapsamında bakteri izole edilen toplam 116 hastanın cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı ile hastalardan elde edilen verilerin değişkenlere göre sıklık dağılımları Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya ait tanımlayıcı bulgular.

Değişken	Alt Gruplar	Sıklık	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	67	57,8
	Erkek	49	42,2
Yaş	24 ve altı	41	35,3
	25-44	20	17,2
	45-64	18	15,5
	65 ve üzeri	37	31,9
Bakteri Türü	<i>E. coli</i>	102	87,9
	<i>K. pneumoniae</i>	14	12,1
Antibiyotik Türü	AMC	84	72,4
	AMP	116	100
	AZT	29	25
	CFM	88	75,9
	FEP	29	25,0
	CAZ	115	99,1
	CRO	116	100
	ETP	114	98,3
	IPM	116	100
	MEM	116	100
	TZP	116	100

Çalışmada, örneklerinden bakteri izole edilen hastaların %57,8'ini (N: 67) kadın ve %42,2'lik kısmını (N: 49) erkekler oluşturmaktadır. Hastaların yaş gruplandırması, Birleşmiş Milletler (UN)'in yaş skalası temel alınarak oluşturulmuştur. Bu skalaya göre 15-24 yaş aralığında çalışmaya dahil edilen örneklemeler içerisinde sadece 1 kişi olması sebebiyle bu kategori 0-14 yaş aralığı kategorisi ile birleştirilmiş ve “24 ve altı” kategorisinde toplanmıştır. Buna göre, hastaların 41 (%35,3)'i 24 yaş ve altı grupta, 20 (%17,2)'si 25 ile 44 yaş aralığında, 18 (%15,5)'i 45 ve 64 yaş aralığında ve 37 (%31,9)'si ise 65 yaş ve üzeri grubunda yer almaktadır. Hastaların %87,9'unda (N: 102) *E. coli* ve %12,1 (N: 14)'inde *K. pneumoniae* tanımlanmıştır. Çalışmada tanımlanan izolatların tümünün, Ampisilin (AMP), Seftriakson (CRO), İmipenem (İPM), Meropenem (MEM) ve Piperasilin/Tazobaktam (TZP) duyarlılıkları test edilmiştir. Fakat diğer antimikrobiyal

madde duyarlılıkları izolatların sadece bir kısmında belirlenebilmiştir. Çalışmada, Aztreonam (AZT) hariç izolatların tümünün test edildiği en az bir Beta-laktam antibiyotik grubu bulunmaktadır (Tablo 13).

4.5.3. Analiz Bulguları

Bakteri türleri ile demografik özellikler arasındaki dağılımlar Tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. Bakteri türleri ve demografik özelliklerin dağılımı.

Bakteri Türü	Cinsiyet	Yaş Grupları				Toplam
		24 yaş ve altı	25-44	45-64	65 ve üzeri	
<i>E. coli</i>	Kadın	23	16	11	13	63
	Erkek	15	0	6	18	39
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın	1	2	0	1	4
	Erkek	2	2	1	5	10
Toplam	Kadın	24	18	11	14	67
	Erkek	17	2	7	23	49

Tablo 14’e göre *E. coli* saptanan kadın hastalardan 23 (%36,5)’ü 24 yaş ve altında, 16 (%25,4)’sı 25-44 yaş arasında, 11 (%17,5)’i 45-64 yaş arasında ve 13 (%20,6)’ü ise 65 yaş ve üzerindedir. *E. coli* saptanan erkek hastaların ise 15 (%38,5)’i 24 yaş ve altında, 6 (%15,4)’sı 45-64 yaş arasında ve 18 (%46,2)’i 65 yaş ve üzerindedir. *K. pneumoniae* saptanan kadın hastalardan 1 (%25)’i 24 yaş ve altında, 2 (%50)’si 25-44 yaş arasında ve 1 (%25)’i ise 65 yaş ve üzerindedir. *K. pneumoniae* saptanan erkek hastalardan 2 (%20)’si 24 yaş ve altında, 2 (%20)’si 25-44 yaş arasında, 1 (%10)’i 45-64 yaş arasında ve 5 (%50)’i ise 65 yaş ve üzerindedir.

4.5.3.1. Bakteri Türleri ile Demografik Özellikler Arasındaki İlişkiler

Çalışmada tanımlanan bakteri türleri ile bireylerin demografik özellikleri arasındaki ilişkilere yönelik aşağıdaki hipotezler oluşturulmuştur.

4.5.3.1.1. Hipotez 1 (H₁)

“Tanımlanan bakteri türleri ile hastaların yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.”

Bu hipotezin test edilmesi için değişkenlere bakıldığında, bakteri türlerinin iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu ve yaş grupları değişkeninin ise dört kategorili (24 ve altı, 25-44, 45-64, 65 ve üzeri) ordinal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare bağımsızlık testinde Tablo 15’deki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 15. Bakteri türü ve yaş grupları dağılımı.

			Yaş				Toplam
			24 ve altı	25-44	45-64	65 ve üzeri	
Bakteri Türü	<i>E. coli</i>	Gözlenen	38	16	17	31	102
		Beklenen	36,1	17,6	15,8	32,5	102,0
	<i>K. pneumoniae</i>	Gözlenen	3	4	1	6	14
		Beklenen	4,9	2,4	2,2	4,5	14,0

Tablo 15’deki değerler incelendiğinde *K. pneumoniae*’nin yaş gruplarına göre dağılımındaki beklenen değerlerin %20’den fazlasının 5’den küçük olduğu görülmektedir. Bu durumda Pearson ki kare değerini yorumlamanın yanlış olacağı kanaatiyle bu hipotezin testinde Mann-Whitney-Wilcoxon test yöntemine başvurulmuştur (Tablo 16).

Tablo 16. Bakteri türü ile yaş grupları arasındaki ki kare testi sonuçları.

	Değer	sd	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Ki kare	3,377 ^a	3	,337

a. 4 cells (50,0%) have expected count less than 5.

Yapılan Mann-Whitney-Wilcoxon testinde Mann-Whitney U istatistiği 605,5 ve bu değere ait anlamlılık düzeyi 0,337 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16). Anlamlılık düzeyinin 0,05’den büyük olması nedeniyle ($0,336 > 0,05$) H₁ hipotezinin

reddedilemeyeceği söylenebilir. Diğer bir ifadeyle, **tanımlanan bakteri türleri ile hastaların yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını ifade etmek mümkündür.**

4.5.3.1.2. Hipotez 2 (H₂)

“Tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.”

Bu hipotezin test edilmesi için değişkenler ele alındığında bakteri türlerinin iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu ve cinsiyet değişkeninin de iki kategorili (kadın ve erkek) nominal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare bağımsızlık testi ile Tablo 17’deki gibi sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 17. Bakteri türü ve cinsiyet dağılımı.

			Cinsiyet		Toplam
			Kadın	Erkek	
Bakteri Türü	<i>E. coli</i>	Gözlenen	63	39	102
		Beklenen	58,9	43,1	102,0
	<i>K. pneumoniae</i>	Gözlenen	4	10	14
		Beklenen	8,1	5,9	14,0
	Toplam		67	49	116

Hastalardan izole edilen bakteri türleri ile hastaların cinsiyetlerinin birlikte dağılımı incelendiğinde 102 (%87,93) hastada *E. coli* ve 14 (%12,07) hastada ise *K. pneumoniae* tespit edilmiştir. *E. coli* izole edilen hastaların 63 (%61,76)’ü kadın ve 39 (%38,24)’u erkektir. *K. pneumoniae* izole edilen hastaların ise 4 (%28,57)’ü kadın ve 10 (%71,43)’u erkektir. Tablo 17’deki beklenen değerlerin hiçbirisinin 5’den küçük olmadığı görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 18’de verilmiştir. Bu test sonucunda tüm hücrelerin beklenen değerinin 5 ile 25 arasında olması nedeniyle Yates ki kare testi sonucuna göre değerlendirmesi yapılmıştır. Bu veriler eşliğinde Yates ki kare test istatistiği 4,282 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,039 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Yates ki kare test

istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,039), güven düzeyinden (0,05) küçük olması (0,039 < 0,05) H₂ hipotezinin kabul edilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Yani, **tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.**

Tablo 18. Bakteri türü ile cinsiyet arasındaki ki kare testi sonuçları.

	Değer	sd	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Ki kare	5,559 ^a	1	0,018
Yates Ki kare ^b	4,282	1	0,039

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

b. Computed only for a 2*2 table

Tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan ilişkinin gücünü ölçmek için ise ki kare testlerinde nominal ölçeğe sahip iki değişken arasındaki ilişki derecesini hesaplamaya yarayan Tablo 19'daki testler kullanılmıştır.

Tablo 19. Bakteri türleri ile cinsiyet arasındaki ki kare testi ilişki ölçüleri.

		Değer	Yaklaşık Sig.
Simetrik İlişki Katsayıları	Fi Katsayısı	0,219	0,018
	Cramer V Katsayısı	0,219	0,018
	Kontenjans Katsayısı	0,214	0,018

Yapılan analiz sonucunda simetrik ilişki ölçülerinin tamamı hesaplanmıştır. Birbirine oldukça yakın sonuçlar çıkmasına rağmen analiz için kullanılan tablo 2*2 boyutunda olduğundan Fi katsayısı üzerinden yorumlama yapılmıştır. Buna göre, Fi katsayısına ilişkin anlamlılık düzeyinin (0,018) güven düzeyinden (0,05) küçük olması sebebiyle bulunan ilişki derecesinin anlamlı olduğu söylenebilmektedir. **Çalışmada tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında %21,9 oranında pozitif yönde bir ilişki bulunmaktadır.**

4.5.3.1.3. Hipotez 3 (H₃)

“Tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.”

Bu hipotezin test edilmesi için değişkenler ele alındığında bakteri türlerinin iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu, cinsiyet değişkeninin iki kategorili (kadın ve erkek) nominal ölçeğe sahip olduğu ve yaş grupları değişkeninin de dört kategorili (24 yaş ve altı, 25-44, 45-66 ve 65 yaş ve üzeri) ordinal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Kurulan hipotezde üç değişken ele alındığından tablonun üç yönlü bir çapraz tablo olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan Cochran-Mantel-Haenszel testine ait Tablo 20’deki gibi sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 20. Yaşa göre bakteri türü ve cinsiyet dağılımı.

Yaş	Cinsiyet	Bakteri Türü		Toplam
		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
24 ve altı	Kadın	23	1	24
	Erkek	15	2	17
	Toplam	38	3	41
25-44	Kadın	16	2	18
	Erkek	0	2	2
	Toplam	16	4	20
45-64	Kadın	11	0	11
	Erkek	6	1	7
	Toplam	17	1	18
65 ve üzeri	Kadın	13	1	14
	Erkek	18	5	23
	Toplam	31	6	37
Toplam	Kadın	63	4	67
	Erkek	39	10	49
	Toplam	102	14	116

Çalışmada tanımlanan bakteri türleri ile cinsiyetin yaşa göre dağılımları incelendiğinde 24 yaş ve altı grubundaki 41 (%35,34) kişiden 24 (%58,54)'si kadın ve 17 (%41,46)'si erkektir. Kadınların 23 (%95,83)'ünde *E. coli* ve 1 (%4,17)'inde *K. pneumoniae* tanımlanırken, erkeklerin 15 (%88,24)'inde *E. coli* ve 2 (%11,76)'sinde *K. pneumoniae* saptanmıştır. 25-44 yaş grubundaki 20 (%17,24) kişiden 18 (%90)'si kadın ve 2 (%10)'si erkektir. Kadınların 16 (%88,89)'sında *E. coli* ve 2 (%11,11)'sinde *K. pneumoniae* tanımlanırken, erkeklerin 2 (%100)'sinde *K. pneumoniae* saptanmış olup hiçbirisinde *E. coli* tanımlanmamıştır. 45-64 yaş grubundaki 18 (%15,52) kişiden 11 (%61,11)'i kadın ve 7 (%38,89)'si erkektir. Kadınların 11 (%100)'inde *E. coli* tanımlanırken ve hiçbirisinde *K. pneumoniae* saptanmamış, erkeklerin 6 (%85,71)'sında *E. coli* ve 1 (%14,29)'inde *K. pneumoniae* tanımlanmıştır. 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki 37 (%31,9) kişiden 14 (%37,84)'ü kadın ve 23 (%62,16)'ü erkektir. Kadınların 13 (%92,86)'ünde *E. coli* ve 1 (%7,14)'inde *K. pneumoniae* saptanırken, erkeklerin 18 (%78,26)'inde *E. coli* ve 5 (%21,74)'inde *K. pneumoniae* tanımlanmıştır (Tablo 20). Bu veriler eşliğinde yapılan Cochran-Mantel-Haenszel test sonuçları Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Yaşa göre bakteri türü ile cinsiyet arasındaki ilişkinin Cochran-Mantel-Haenszel test sonuçları.

		Ki Kare	s.d.	Anlamlılık Değeri
Odds Oranlarının	Breslow-Day	2,856	3	0,414
Homojenliği Testi	Tarone's	2,726	3	0,436
Şartlı Bağımsızlık Testi	Cochran's	7,577	1	0,006
	Mantel-Haenszel	5,707	1	0,017

Tablo 21'de yer alan verilerin Cochran-Mantel-Haenszel testi değerlendirilebilmesi için önce odds oranlarının homojen olup olmadığı değerlendirilmiştir. Buna göre, hem Breslow-Day hem de Tarone's testlerine ait anlamlılık değerinin 0,05'den büyük olması (0,414 ve 0,436) odds oranlarının homojen dağıldığını göstermektedir (Tablo 21). Bununla birlikte Cochran-Mantel-Haenszel testi sonuçları kısmındaki her iki test değerine ait anlamlılık değerlerinin 0,05'den küçük olması (0,006 ve 0,017) ise H_3 hipotezinin kabul edilemeyeceği anlamına gelmektedir. Bir diğer ifadeyle, **tanımlanan bakteri türleri ile hastaların**

cinsiyetleri arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu sonucuna varılmıştır.

İlişkinin gücü için ise anahtar değişkenler olan cinsiyet ve bakteri türü değişkenlerinin nominal ölçeğe sahip olmaları nedeniyle Fi, Cramer V ve kontenjans katsayıları hesaplanmıştır. Ancak bu ilişki yaşa göre yapıldığından tüm yaş grupları için ayrı ayrı ilişki ölçümleri yapılmıştır. İlişki ölçümü için yapılan testlere ait Tablo 22'deki gibi sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 22. Yaşa göre bakteri türleri ile cinsiyet arasındaki ilişki ölçüleri.

			Değer	Yaklaşık Sig.
24 Yaş ve Altı	Simetrik İlişki Katsayıları	Fi Katsayısı	0,144	0,357
		Cramer V Katsayısı	0,144	0,357
		Kontenjans Katsayısı	0,142	0,357
25-44 Yaş Arası	Simetrik İlişki Katsayıları	Fi Katsayısı	0,667	0,003
		Cramer V Katsayısı	0,667	0,003
		Kontenjans Katsayısı	0,555	0,003
45-64 Yaş Arası	Simetrik İlişki Katsayıları	Fi Katsayısı	0,304	0,197
		Cramer V Katsayısı	0,304	0,197
		Kontenjans Katsayısı	0,291	0,197
65 Yaş ve Üzeri	Simetrik İlişki Katsayıları	Fi Katsayısı	0,192	0,243
		Cramer V Katsayısı	0,192	0,243
		Kontenjans Katsayısı	0,189	0,243

Yapılan analiz sonucunda simetrik ilişki ölçülerinin tamamı hesaplanmıştır. Birbirine oldukça yakın sonuçlar çıkmasına rağmen analiz için kullanılan tablo her bir yaş için ayrı ayrı oluşturulduğundan ve 2*2 boyutunda olduğundan Fi katsayısı üzerinden yorumlama yapılmıştır. Buna göre, 24 yaş ve altı gruptaki kısımda Fi katsayısına ilişkin anlamlılık düzeyinin (0,357), 45-64 yaş grubundaki kısımda Fi katsayısına ilişkin anlamlılık düzeyinin (0,197) ve 65 yaş ve üzeri gruptaki kısımda Fi katsayısına ilişkin anlamlılık düzeyinin (0,243) güven düzeyinden (0,05) küçük olması sebebiyle bulunan ilişki derecesinin anlamlı olmadığı söylenebilmektedir. Sadece 25-44 yaş grubundaki kısımda Fi katsayısına ilişkin anlamlılık düzeyinin (0,003) güven düzeyinden (0,05) büyük olduğu görülmektedir (Tablo 22). Bu durumda, **bakteri türü**

ile cinsiyet arasında 25-44 yaş grubundaki hastalara göre %66,7 oranında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur.

4.5.3.2. PCR İle Saptanan GSBL Genleri İle Bakteri Türleri Arasındaki İlişkiler

Çalışmanın amaçlarından bir diğeri olarak belirlenen PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri arasındaki ilişkilere yönelik aşağıdaki hipotez oluşturulmuştur.

4.5.3.2.1. Hipotez 4 (H₄)

“PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri birbirinden bağımsızdır (aralarında ilişki yoktur).”

Bu hipotezin test edilmesinde, PCR ile saptanan GSBL genleri, bakteri türleri ve hastaların cinsiyetlerinin birlikte verildiği Tablo 23’deki dağılım kullanılmıştır.

Tablo 23. PCR ile saptanan GSBL pozitifliği-bakteri türü-cinsiyet dağılım tablosu.

Bakteri Türü	Cinsiyet	PCR ile Saptanan GSBL Genleri		
		CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	Kadın (N:63)	51	32	41
	Erkek (N:39)	31	19	22
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın (N:4)	3	3	4
	Erkek (N:10)	6	3	3
Toplam	Kadın (N:67)	54	35	45
	Erkek (N:49)	37	22	25

Bu tabloya göre *E. coli* bakterisi izole edilen toplam 63 kadından 51’inde CTX-M, 32’sinde TEM ve 41’inde ise SHV pozitifliği belirlenmiştir. *E. coli* izole edilen toplam 39 erkekten 31’inde CTX-M, 19’unda TEM ve 22’sinde ise SHV pozitifliği saptanmıştır. *K. pneumoniae* izole edilen toplam 4 kadından 3’ünde CTX-M, 3’ünde TEM ve 4’ünde ise SHV pozitif olarak tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* izole edilen toplam 10 erkekten 6’sında CTX-M, 3’ünde TEM ve 3’ünde ise SHV tespit edilmiştir. Genel olarak bakıldığında toplam 54 kadında CTX-M, 35 kadında TEM ve 45 kadında

ise SHV saptanırken, 37 erkekte CTX-M, 22 erkekte TEM ve 25 erkekte ise SHV pozitifliği belirlenmiştir (Tablo 23).

PCR ile saptanan GSBL'ler ile bakteri türlerinin birbiri ile ilişkili olup olmadığı ya da birbirini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak için oluşturulan H₄ numaralı hipotezin testi için PCR ile saptanan GSBL değişkeninin üç kategorili (CTX-M, TEM ve SHV) nominal ölçeğe, bakteri türlerinin ise iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip oldukları görülmektedir. Yapılan ki kare analizine ilişkin bulgular Tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. PCR ile saptanan GSBL'ler-bakteri türü dağılımı.

			Bakteri Türü		Toplam
			<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
PCR ile Saptanan GSBL Genleri	CTX-M	Gözlenen	82	9	91
		Beklenen	81,8	9,2	91,0
	TEM	Gözlenen	51	6	57
		Beklenen	51,2	5,8	57,0
	SHV	Gözlenen	63	7	70
		Beklenen	62,9	7,1	70,0

PCR ile saptanan GSBL'ler ile bakteri türü dağılımı incelendiğinde CTX-M pozitif olan 91 kişiden 82'sinde *E. coli* ve 9'unda *K. pneumoniae* tespit edilmiştir. TEM pozitif olan 57 kişiden 51'inde *E. coli* ve 6'sında *K. pneumoniae* türüne rastlanmıştır. SHV pozitif olan 70 kişiden 63'ünde *E. coli* ve 7'sinde *K. pneumoniae* türüne rastlanmıştır. Tablo 24'deki beklenen değerlerin tamamının 5'den büyük olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 25. PCR ile saptanan GSBL pozitifliği ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları.

	Değer	s.d	Anlamlılık
Pearson Ki Kare	0,017 ^a	1	0,992

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

Ki kare testi sonucunda hücrelerden hiçbirisindeki beklenen değerin ve dolayısıyla beklenen değerlerin tamamının 5’den büyük olması nedeniyle Pearson ki kare testi sonucuna göre değerlendirme yapılabilmektedir. Pearson ki kare test istatistiği 0,017 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,992 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,992), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,992 > 0,05$) H_4 hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Yani, PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri birbirinden bağımsızdır (aralarında ilişki yoktur). **PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile bakteri türünün birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

4.5.3.3. PCR ile Saptanan GSBL Genleri Özelinde Bakteri Türleri Arasında İlişki

Çalışma kapsamında PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri arasında ilişkinin olup olmadığı analiz edilmiştir. PCR ile saptanan GSBL özellikleri üç grupta (CTX-M, TEM ve SHV) toplandığı için tüm gruplar için ayrı ayrı hipotezler oluşturulmuş ve aşağıda verilmiştir.

4.5.3.3.1. Hipotez 5, Hipotez 6, Hipotez 7 (H_5 , H_6 , H_7)

H_5 : “PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.”

H_6 : “PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.”

H_7 : “PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.”

PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri arasındaki ilişkilere yönelik oluşturulan ilk hipotez PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M ile hastalardaki bakteri türü arasındaki ilişkinin ölçümü üzerine kurulmuştur. Hipotezin testi için değişkenler ele alındığında PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M’in iki

kategorili (pozitif ve negatif) nominal ölçeğe sahip olduğu ve bakteri türü değişkeninin de iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare bağımsızlık testine ait sonuçlar Tablo 26'daki gibi elde edilmiştir.

Tablo 26. PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M-bakteri türü dağılımı.

			Bakteri Türü		Toplam
			<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
CTX-M	Pozitif	Gözlenen	82	9	91
		Beklenen	80,0	11,0	91,0
	Negatif	Gözlenen	20	5	25
		Beklenen	22,0	3,0	25,0
	Toplam		102	14	116

Tablo 26'daki beklenen değerlerin en az bir tanesinin 5'den küçük olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları.

	Değer	s.d	Anlamlılık
Pearson Ki Kare	1,889 ^a	1	0,169
Yates Ki Kare ^b	1,056	1	0,304
Fisher Kesin Testi		1	0,152

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5.

b. Computed only for a 2*2 table

Ki kare testi sonucunda hücrelerden bir tanesindeki beklenen değer ve dolayısıyla beklenen değerlerin %25'inin 5'den küçük olması nedeniyle Fisher'in kesin testi sonucuna göre değerlendirme yapılabilmektedir. Fisher'in kesin test istatistiğine ait anlamlılık düzeyi 0,152 olarak hesaplanmıştır (Tablo 27). Buna göre, Fisher'in kesin testi istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,152), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,152 > 0,05$) H_5 hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde

yorumlanabilir. Yani, **PCR ile saptanan GSBL genlerinden CTX-M ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.**

PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri arasındaki ilişkilere yönelik oluşturulan ikinci hipotez PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM ile hastalardaki bakteri türü arasındaki ilişkinin ölçümü üzerine kurulmuştur (Tablo 28). Hipotezin testi için değişkenler ele alındığında PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM'in iki kategorili (pozitif ve negatif) nominal ölçeğe sahip olduğu ve bakteri türü değişkeninin de iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare bağımsızlık testine ait sonuçlar Tablo 29'daki gibi elde edilmiştir.

Tablo 28. PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM-bakteri türü dağılımı.

			Bakteri Türü		Toplam
			<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
TEM	Pozitif	Gözlenen	51	6	57
		Beklenen	50,1	6,9	57,0
	Negatif	Gözlenen	51	8	59
		Beklenen	51,9	7,1	59,0
Toplam			102	14	116

Tablo 28'deki beklenen değerlerin tamamının 5'ten büyük olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları.

	Değer	s.d	Anlamlılık
Pearson Ki Kare	0,251 ^a	1	0,616
Yates Ki Kare ^b	0,047	1	0,829
Fisher Kesin Testi		1	0,415

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

b. Computed only for a 2*2 table

Ki kare testi sonucunda hücrelerdeki beklenen değerlerin 5 ile 25 arasında olması nedeniyle Yates ki kare testi sonucuna göre değerlendirme yapılabilmektedir. Yates ki kare test istatistiği 0,047 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,829 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Yates ki kare testi istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,829), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,829 > 0,05$) H_6 hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Yani, **PCR ile saptanan GSBL genlerinden TEM ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.**

PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türleri arasındaki ilişkilere yönelik oluşturulan üçüncü hipotez PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV ile hastalardaki bakteri türü arasındaki ilişkinin ölçümü üzerine kurulmuştur. Hipotezin testi için değişkenler ele alındığında PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV'nin iki kategorili (pozitif ve negatif) nominal ölçeğe sahip olduğu ve bakteri türü değişkeninin de iki kategorili (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) nominal ölçeğe sahip olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare bağımsızlık testine ait sonuçlar Tablo 30'daki gibi elde edilmiştir.

Tablo 30. PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV-bakteri türü dağılımı.

			Bakteri Türü		Toplam
			<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
SHV	Pozitif	Gözlenen	63	7	70
		Beklenen	61,6	8,4	70,0
	Negatif	Gözlenen	39	7	46
		Beklenen	40,4	5,6	46,0
Toplam			102	14	116

Tablo 30'daki beklenen değerlerin tamamının 5'den büyük olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31. PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları.

	Değer	s.d	Anlamlılık
Pearson Ki Kare	0,712 ^a	1	0,399
Yates Ki Kare ^b	0,305	1	0,581
Fisher Kesin Testi		1	0,287

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

b. Computed only for a 2*2 table

Ki kare testi sonucunda hücrelerdeki beklenen değerlerin 5 ile 25 arasında olması nedeniyle Yates ki kare testi sonucuna göre değerlendirme yapılabilmektedir. Yates ki kare test istatistiği 0,305 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,581 olarak hesaplanmıştır (Tablo 31). Buna göre, Yates ki kare testi istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,581), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,581 > 0,05$) H_7 hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Yani, **PCR ile saptanan GSBL genlerinden SHV ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları) arasında bir ilişki yoktur.**

4.5.3.4. PCR ile Saptanan GSBL Direnç Genleri ile Hastaların Cinsiyetleri Arasındaki İlişkiler

4.5.3.4.1. Hipotez 8 (H_8)

“*Escherichia coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri birbirinden bağımsızdır (aralarında ilişki yoktur).”

Escherichia coli bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hasta cinsiyetlerinin birbiri ile ilişkili olup olmadığı ya da birbirini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak için oluşturulan H_8 numaralı hipotezin testi için PCR ile saptanan GSBL değişkeninin üç kategorili (CTX-M, TEM ve SHV) nominal ölçeğe, hasta cinsiyetlerinin ise iki kategorili (kadın ve erkek) nominal ölçeğe sahip oldukları görülmektedir. Yapılan ki kare analizine ilişkin bulgular Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. *E. coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri-hasta cinsiyetleri dağılımı.

			Cinsiyet		Toplam
			Kadın	Erkek	
PCR ile	CTX-M	Gözlenen	51	31	82
		Beklenen	51,9	30,1	82,0
Saptanan	TEM	Gözlenen	32	19	51
		Beklenen	32,3	18,7	51,0
Genleri	SHV	Gözlenen	41	22	63
		Beklenen	39,9	23,1	63,0

Escherichia coli bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile cinsiyet dağılımı incelendiğinde CTX-M pozitif olan 82 kişiden 51'i kadın ve 31'i erkektir. TEM pozitif olan 51 kişiden 32'si kadın ve 19'u erkektir. SHV pozitif olan 63 kişiden 41'i kadın ve 22'si erkektir. Tablo 32'deki beklenen değerlerin tamamının 5'den büyük olduğu görülmektedir. Buna göre yapılan ki kare testi sonucunda elde edilen değerler Tablo 33'de verilmiştir.

Tablo 33. *E. coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türü arasındaki Ki kare testi sonuçları.

	Değer	s.d	Anlamlılık
Pearson Ki Kare	0,136 ^a	1	0,934

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

Ki kare testi sonucunda hücrelerden hiçbirisindeki beklenen değer ve dolayısıyla beklenen değerlerin tamamının 5'den büyük olması nedeniyle (Tablo 32) Pearson ki kare testi sonucuna göre değerlendirme yapılabilmektedir. Pearson ki kare test istatistiği 0,136 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,934 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,934), güven düzeyinden (0,05) büyük olması (0,934 > 0,05) H_0 hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. Yani, *E. coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri birbirinden bağımsızdır (aralarında ilişki yoktur). ***E. coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genlerinden pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

4.5.3.5. PCR ile Saptanan GSBL Genleri ile Hastaların Yaş Grupları Arasındaki İlişkiler

Çalışmada, yaş alt grupları ve bakteri türleri özelinde, PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması ele alınmıştır. Bu amaç doğrultusunda her bir yaş grubu için saptanan GSBL genleri, bakteri türü ve cinsiyet değişkenlerinin birlikte dağılımı Tablo 34’de özetlenmiştir.

Tablo 34. Yaş grupları ve bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri-bakteri türü-cinsiyet dağılım tablosu.

24 Yaş ve Altı				
PCR ile Saptanan GSBL Genleri				
Bakteri Türü	Cinsiyet	CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	Kadın (N:23)	19	11	14
	Erkek (N:15)	10	7	7
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın (N:1)	1	1	1
	Erkek (N:2)	2	2	2
Toplam	Kadın (N:24)	20	12	15
	Erkek (N:17)	12	9	9
25-44 Yaş Arası				
PCR ile Saptanan GSBL Genleri				
Bakteri Türü	Cinsiyet	CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	Kadın (N:16)	13	8	12
	Erkek (N:0)	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın (N:2)	2	1	2
	Erkek (N:2)	1	1	0
Toplam	Kadın (N:24)	15	9	14
	Erkek (N:17)	1	1	0
45-64 Yaş Arası				
PCR ile Saptanan GSBL Genleri				
Bakteri Türü	Cinsiyet	CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	Kadın (N:11)	8	8	9
	Erkek (N:6)	5	2	5
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın (N:0)	0	0	0
	Erkek (N:1)	1	0	1
Toplam	Kadın (N:24)	8	8	9
	Erkek (N:17)	6	2	6

Tablo 34. Yaş grupları ve bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri-bakteri türü-cinsiyet dağılım tablosu (devamı).

65 Yaş ve Üzeri				
Bakteri Türü	Cinsiyet	PCR ile Saptanan GSBL Genleri		
		CTX-M	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	Kadın (N:13)	11	5	6
	Erkek (N:18)	16	10	10
<i>K. pneumoniae</i>	Kadın (N:1)	0	1	1
	Erkek (N:5)	2	0	0
Toplam	Kadın (N:24)	11	6	7
	Erkek (N:17)	18	10	10

Yaş grupları ve bakteri türleri özelinde hastaların cinsiyetleri ile GSBL genleri dağılımı incelendiğinde 24 yaş ve altı yaş grubunda *E. coli* saptanan 23 kadından 19’unda CTX-M, 11’inde TEM ve 14’ünde SHV saptanmıştır. Aynı yaş grubundaki 15 erkekten 10’unda CTX-M, 7’sinde TEM ve 7’sinde SHV saptanmıştır. Yine 24 yaş ve altı yaş grubunda *K. pneumoniae* saptanan 1 kadında CTX-M, TEM ve SHV belirlenmiştir. Aynı yaş grubundaki 2 erkekte de CTX-M, TEM ve SHV belirlenmiştir. 25-44 yaş grubunda *E. coli* saptanan 16 kadından 13’ünde CTX-M, 8’inde TEM ve 12’sinde SHV belirlenmiştir. Aynı yaş grubunda örneklem grubu içerisinde erkek hasta bulunmamaktadır. Yine 25-44 yaş grubunda *K. pneumoniae* saptanan 2 kadından 2’sinde CTX-M, 1’inde TEM ve 2’sinde SHV saptanmıştır. Aynı yaş grubundaki 2 erkekten 1’inde CTX-M ve 1’inde TEM saptanırken, SHV belirlenmemiştir. 45-64 yaş grubunda *E. coli* saptanan 11 kadından 8’inde CTX-M, 8’inde TEM ve 9’unda SHV belirlenmiştir. Aynı yaş grubundaki 6 erkekten 5’inde CTX-M, 2’sinde TEM ve 5’inde SHV belirlenmiştir. Yine 25-44 yaş grubunda örneklem grubu içerisinde kadın hasta bulunmamaktadır. Aynı yaş grubundaki 1 erkekte de CTX-M ve SHV belirlenmiştir. 65 yaş ve üzeri yaş grubunda *E. coli* saptanan 13 kadından 11’inde CTX-M, 5’inde TEM ve 6’sında SHV belirlenmiştir. Aynı yaş grubundaki 18 erkekten 16’sında CTX-M, 10’unda TEM ve 10’unda SHV belirlenmiştir. Yine 65 yaş ve üzeri yaş grubunda *K. pneumoniae* saptanan 1 kadında TEM ve SHV belirlenmiştir. Aynı yaş grubundaki 5 erkekten 2’sinde CTX-M saptanmıştır (Tablo 34).

Çalışmanın bu bölümündeki amaç doğrultusunda hipotezler oluşturulurken Tablo 34'deki "0" değerine sahip hücrelerin yer aldığı ve örnek hacminin 20'den küçük olduğu kısımlara ilişkin hipotez oluşturulmamıştır. Bunun sebebi, karşılaştırma yapma da eksiklik olması ve yetersiz örnek hacminden dolayı analiz yöntemlerini uygulanamamasıdır. Buna göre, 24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için *K. pneumoniae* bakterisi özelinde, 25-44 yaş arasındaki hastalarda tüm bakteri türleri özelinde, 45-64 yaş arasındaki hastalarda her iki bakteri türü özelinde ve 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalarda tespit edilen *K. pneumoniae* bakterisi özelinde hipotezler oluşturulamamıştır. Kalan kısımlar için belirlenen amaç doğrultusunda aşağıdaki hipotezler (H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃) oluşturulmuştur.

4.5.3.5.1. Hipotez 9, Hipotez 10, Hipotez 11, Hipotez 12 ve Hipotez 13 (H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃)

H₉: "24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur."

H₁₀: "*E. coli* bakterisi tespit edilen 24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur."

H₁₁: "45-64 yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur."

H₁₂: "65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur."

H₁₃: "*E. coli* bakterisi tespit edilen 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur."

Oluşturulan hipotezler ile ilgili dağılımların tamamı Tablo 35'de toplu halde sunulmuştur. Bu sebeple H₉ ile H₁₃ arasındaki hipotezlere ilişkin dağılım tabloları ayrıca verilmemiştir. Oluşturulan hipotezlerden H₉, H₁₁ ve H₁₂ hipotezleri için

analizler her bir yaş grubu altındaki toplam tablosundaki veriler ile analiz edilmiştir. Diğer hipotezler ise tablodaki ilgili kısımlarda yer alan veriler ışığında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 35. Yaş grupları ve bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL özellikleri-bakteri türü-cinsiyet arasındaki test sonuçları.

		Değer	s.d	Anlamlılık
H ₉	Pearson Ki Kare	0,137 ^a	2	0,934
	(G ²) Likelihood Ratio	0,138	2	0,933
H ₁₀	Pearson Ki Kare	0,146 ^a	2	0,930
	(G ²) Likelihood Ratio	0,144	2	0,930
H ₁₁	Pearson Ki Kare	1,503 ^b	2	0,472
	(G ²) Likelihood Ratio	1,601	2	0,449
H ₁₂	Pearson Ki Kare	0,061 ^a	2	0,970
	(G ²) Likelihood Ratio	0,061	2	0,970
H ₁₃	Pearson Ki Kare	0,226 ^a	2	0,893
	(G ²) Likelihood Ratio	0,228	2	0,892

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5.

b. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5.

Ki kare testi sonucunda tüm hipotezlerin testi için hücrelerden hiçbirisinde 5’den küçük olan beklenen değerler, toplam beklenen değerlerin %20’sini aşmamaktadır (Tablo 35’deki “a” ve “b” açıklamalarına göre). Bu nedenle elde edilen sonuçlar Pearson ki kare değerine göre yorumlanabilmektedir. Ancak örneklem sayılarının nispeten küçük olabileceği düşüncesiyle Pearson ki kare testi sonuçları ile G² test istatistikleri birlikte incelenmiştir. Tüm hipotezlerin testinde Pearson ki kare test istatistiği ile G² test istatistiği birbirine paralel çıktığından sadece Pearson ki kare testi sonuçlarına göre yorumlara yer verilmiştir.

H₉ numaralı hipotez testi sonucunda Pearson ki kare test istatistiği 0,137 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,934 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,934), güven düzeyinden (0,05) büyük olması (0,934 > 0,05) H₉ hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. 24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların

cinsiyetleri arasında ilişki yoktur. **24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

H_{10} numaralı hipotez testi sonucunda Pearson ki kare test istatistiği 0,146 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,930 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,930), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,930 > 0,05$) H_{10} hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. *E. coli* bakterisi tespit edilen 24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur. ***E. coli* bakterisi tespit edilen 24 yaş ve altı yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

H_{11} numaralı hipotez testi sonucunda Pearson ki kare test istatistiği 1,503 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,472 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,472), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,472 > 0,05$) H_{11} hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. 45-64 yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur. **45-64 yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

H_{12} numaralı hipotez testi sonucunda Pearson ki kare test istatistiği 0,061 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,970 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,970), güven düzeyinden (0,05) büyük olması ($0,970 > 0,05$) H_{12} hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur. **65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**

H₁₃ numaralı hipotez testi sonucunda Pearson ki kare test istatistiği 0,226 ve bu istatistiğe ait anlamlılık düzeyi 0,893 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, Pearson ki kare test istatistiğine ait anlamlılık düzeyinin (0,893), güven düzeyinden (0,05) büyük olması (0,893 > 0,05) H₁₃ hipotezinin reddedilemeyeceği şeklinde yorumlanabilir. *E. coli* bakterisi tespit edilen 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki yoktur. ***E. coli* bakterisi tespit edilen 65 yaş ve üzeri yaş grubundaki hastalar için PCR ile saptanan GSBL genlerindeki pozitiflik durumu ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini söylemek mümkündür.**



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Üriner sistem enfeksiyonları insanlarda enfeksöz hastalıklar içerisinde en sık rastlanan hastalıklardır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 150 milyon yeni üriner sistem enfeksiyonu bildirilmekte ve bunlardan kaynaklanan tedavi giderleri ise yaklaşık 150 milyar dolar olarak hesaplanmaktadır (Stamm ve Norrby 2001). Bu enfeksiyonlar toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı olabilmektedir. Toplum kaynaklı enfeksiyonlar sepsis gelişmediği durumlarda ayaktan tedavi edilebilmektedir. Hastane kaynaklı üriner sistemi enfeksiyonları ise nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturur ve genellikle üriner sistem kateterlerinin uzun süre kullanıldığı hastalar, ürolojik manipülasyon uygulanan hastalar, uzun süreli hastanede kalan yaşlı erkek hastalar ve immunsupresif hastalıkları olan bireylerde daha sık ortaya çıkmaktadır (Kadanalı 2006, Demir 2006). Üriner sistem enfeksiyonlarının bir başka sınıflandırması ise enfeksiyona genital ve üriner sistemin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının eşlik edip etmediğine göre yapılan komplike veya komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarıdır. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında bireylerde enfeksiyon genital ve üriner sistemin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının yanı sıra savunma sistemindeki bozukluklara bağlı da şekillenebilir. Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları ise daha çok kadınlarda ortaya çıkan ve üriner ve genital sistemin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının eşlik etmediği hastalıklardır (Göktuğ 2012, Öztürk 2010).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının büyük bir kısmından *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan Gram negatif bakteriler sorumludur. Bu enfeksiyonlardan sıklıkla *E. coli* ve takiben *Klebsiella* ve *Proteus*, *Acinetobacter* gibi bakteri türleri tanımlanmaktadır. Komplike olan üriner sistem enfeksiyonlarında ise etken spektrumu çok daha geniştir ve tedavide problem oluşturan antibiyotiklere dirençli suşlara bu grup enfeksiyonlarda daha çok rastlanılmaktadır. Bu grup enfeksiyonlarda *E. coli* yine dominant tür olarak izole edilirken, *P. aeruginosa*, Stafilokok ve Enterokok enfeksiyonları da bildirilmiştir. Begum ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 1750 idrar örneğinden %23,03 kültür pozitifliği elde edilmiş ve bakteri dağılımı; *E. coli* (%73,20), *P. aeruginosa* (%21,09), *K. pneumoniae* (%2,48), *Proteus* spp. (%0,99), *Acinetobacter* spp. (%1,2), Koagülaz negatif Stafilokok (%0,99) şeklinde saptanmıştır. Dakka'da yapılan bir çalışmada 498 idrar

örneğinin %49,19'undan bakteri izolasyonu gerçekleştirilmiş ve izole edilen en yaygın patojen %58 ile *E. coli* olmuş, bunu takiben %15,5 *S. feacalis*, %8,2 *Pseudomonas* spp. %8,2 *Klebsiella* spp. ve %5,7 *S. epidermidis* takip etmiştir (Shilpi ve ark. 2013). Amin ve ark. (2009) tarafından İran'da yapılan bir çalışmada 7056 idrar örneğinden %8,7 kültür pozitifliği elde edilmiştir. Araştırmacılar %59 ile en yaygın *E. coli* tanımlamışlardır. İzolatların %11,6'sı *Klebsiella* spp., %9,8'i *Enterobacter* spp., %7,2 *Pseudomonas* spp., %2,9 *Proteus* spp., %2,7 *Acinetobacter* spp., %2,2 Koagülaz pozitif Stafilokok, %2,3 Koagülaz negatif Stafilokok, %1,3 *Citrobacter* spp. ve %1,1 α -hemolitik Streptokok şeklinde tanımlanmıştır. Angoti ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada 2035 idrar örneğinden %24,96 kültür pozitifliği elde edilmiştir. %55,38 ile *E. coli* tanımlanan en yaygın bakteri olmuş ve bunu %29,61 ile *Enterobacter* spp., %4,9 ile *Pseudomonas* spp., %3,21 ile *S. aureus*, %2,3 ile *Enterococcus* spp., %1,5 ile mantar ve %0,48 ile *Klebsiella* spp. takip etmiştir. Mollick ve ark. (2016) tarafından Bangladeş'te yapılan bir çalışmada toplam 200 idrar örneğinden %62 kültür pozitifliği elde edilmiş ve *E. coli* %48,39 ile en sık izole edilen etken olmuştur. Bunu %14,52 ile *Klebsiella* spp., %3,23 ile *Pseudomonas* spp., %3,23 ile *Acinetobacter* spp., %13,71 ile *S. aureus* ve %11,29 ile *Enterococcus* spp. takip etmiştir. Mert ve ark. (2020) tarafından 76 hastanın idrar kültürlerinin değerlendirildiği bir çalışmada %63 kültür pozitifliği elde edilmiş ve en sık izole edilen mikroorganizma *E. coli* (%69) olup 33 suş saptanmıştır. *P. mirabilis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *S. agalactiae*, *S. maltophilia* ve *A. lwoffii* üreyen diğer etkenler olarak saptanmıştır. Yılmaz ve ark. (2016) tarafından Kars yöresinde yapılan bir çalışmada Kars Devlet Hastanesinin toplam 7365 idrar örneği incelenmiş ve örneklerin %18,5'inden bakteriyel etken izole edilmiştir. İdentifiye edilen etkenler; *E. coli* (%68,5), *Proteus* spp. (%13,3), *Staphylococcus* spp. (%6,2), *Enterococcus* spp. (%4,7), *Klebsiella* spp. (%4,5), *P. aeruginosa* (%1,5) ve diğer Gram pozitif ve negatif bakteriler (%1,2) şeklinde sıralanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonları 2 yaş sonrası bireylerde ve bayanlarda daha çok rastlanmıştır. Bu çalışmada, Kars Harakani Devlet Hastanesine idrar yolları yakınması ile başvuran bireylerden alınan 5000 adet idrar örneğinden kültürel yöntemlerle yapılan izolasyon çalışmaları sonucu 975 (%19,5)'inde bakteriyel etken izolasyonu gerçekleştirilmiş ve bunların 900 (%18)'ü laktoz pozitif Gram negatif bakteriler olarak saptanmıştır. BD Phoenix™ 100 Otomatik Mikrobiyoloji İdentifikasyon Sistemi hızlı identifikasyonu (Phoenix ID)

paneli ile gerçekleştirilen identifikasyon işlemleri sonucu izole edilen GSBL pozitif 120 bakterilerin 102 (%85)'si *E. coli* ve 14 (%11,66)'ü *K. pneumoniae* ve 4 (%3,33)'ü *E. cloacae* olarak tanımlanmıştır. İdrar örneklerinden bakteriyel etkenlerinin izolasyon oranlarına bakıldığında bu çalışmada ki izolasyon oranı (%19,5) birçok çalışmaya (Shilpi ve ark. 2013, Mollick ve ark. 2016, Mert ve ark. 2020) kıyasla daha düşük kalmıştır. Çalışmaların temporal ve spasyal dağılım farklılıkları ve kullanılan yöntem farklılıkları izolasyon oranındaki bu değişikliklerin temel nedeni olarak düşünülebilir. Ayrıca sadece aerob bakteriyel etken kültürünün yapıldığı bu çalışmadaki izolasyon oranının farklı atmosferik şartlara adapte olabilen bakteriyel etkenlerin üretildiği çalışmalardaki izolasyon oranlarına kıyasla daha düşük olması beklenen bir durumdur. Bu çalışmada elde edilen izolasyon oranının yakın olduğu çalışmalar (Amin ve ark. 2009, Angoti ve ark. 2015, Begum ve ark. 2016, Yılmaz ve ark. 2016) da mevcuttur. Bunlardan en çarpıcı olanı Yılmaz ve ark. (2016) tarafından Kars'ta yapılan ve idrar örneklerinden %18,5 kültür pozitifliğinin elde edildiği çalışmadır. Her iki çalışmadaki izolasyon oranı oldukça benzer olup son birkaç yılda yörede üriner sistem enfeksiyonu olan bireylerde bakteriyel etken yaygınlığının yaklaşık %20 olduğuna dair bir genelleme yapmak mümkündür.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların identifikasyonu genelde etken izolasyonu ve takiben identifikasyonunu içeren fenotipik yöntemlere bağlıdır. Bu yöntemler içerisinde etkenin mikroskopik ve makroskopik morfolojileri, çeşitli besiyerlerinde üreme özellikleri ve biyokimyasal özellikleri değerlendirilir (Bisen ve ark. 2012). Yoğun iş gücü ve uzun zaman alan bu yöntemler yerini daha kısa sürede sonuç veren modern otomatize tekniklere bırakmıştır. Otomasyon 1970'li yıllarda yarı otomatize kan kültürleri ile başlamış ve günümüzde mikroorganizmaların identifikasyonu ve hatta antimikrobiyal madde aktiviteleri test etmeye yarayan tam otomatize sistemler halini almıştır (Carroll ve Weinstein 2007). Otomatize yöntemlerin konvansiyonel yöntemlere kıyasla kolay tekrarlanabilirliği, gelişmiş veri yönetimi ve hızlı sonuç verme gibi üstün özellikleri bulunmaktadır. Fakat konvansiyonel yöntemlere göre kısmen daha pahalı olan bu yöntemlerin herhangi bir klinik laboratuvara adaptasyonunda yaşanacak problemler bir başka dezavantajdır (O'Hara 2005). Yine

de insan sağlığını etkileyen hastalıkların hızlı tanısı ve erken müdahale gerektiren durumlarda bu tür otomatize sistemlerin varlığı önemlidir.

Birçok araştırma ve hastane laboratuvarlarında Phoenix, Vitek 2, MicroScan, MALDI-TOF MS gibi otomatize mikroorganizma tanımlama sistemlerinden faydalanılmaktadır (Snyder ve ark. 2008, Çelik ve ark. 2016, Marucco ve ark. 2018). Bu tekniklerinin birçoğunun tanımlanan mikroorganizmayla eş zamanlı olarak bu mikroorganizmanın antimikrobiyal madde duyarlılıklarının belirlenmesi sağlayan platformları ve hatta çoklu ilaç direnç gelişimini bildiren özel uyarı sistemleri de mevcuttur (Çelik ve ark. 2016). Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler hatta mantar etkenlerinin tanımlanmasında kullanılan en yaygın otomatize teknikler Phoenix ve Vitek 2 sistemleridir (Çelik ve ark. 2016, Marucco ve ark. 2018). Bu teknikler arasında duyarlılık ve özgüllük bakımından benzerliklerin yanı sıra çeşitli farklılıklar da bildirilmiştir (Dallas ve ark. 2005, He ve ark. 2016). Fakat yapılan meta-analizler sonucu ne cins düzeyinde ne de tür düzeyinde mikroorganizmaların tanımlanmasında Phoenix ile Vitek 2 teknikleri arasında önemli fark saptanmamıştır (Chatzigeorgiou ve ark. 2011). Sonuç olarak Phoenix sisteminin, bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için klinik mikrobiyoloji laboratuvarında rutin kullanım potansiyeli olan güvenilir bir araç gibi olarak tanımlanmıştır (Duggal ve ark. 2012, Swati ve Balasubramanian 2017). Bu çalışmada idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanmasında sahip olduğu bir seri konvansiyonel, kromatojenik ve florojenik biyokimyasal maddeler sayesinde 100'e yakın bakterinin hızlı tanımlanmasını sağlayan BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi kullanılmıştır. Mc Conkey agarda pozitif laktoz aktivitesi ve Gram negatif bakteri ön tanısı almış 900 bakterileri Phoenix otomatize identifikasyon sistemi ile tanımlanmış ve bunlar içerisinde GSBL aktivitesi gösteren etkenler sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere değerlendirilmiştir. Kültüre edilen etkenlerin identifikasyonunda Phoenix otomatize sisteminin haricinde başka bir mikrobiyolojik yöntem kullanılmadığı için Phoenix yönteminin tanısal yeterliliğini karşılaştırma imkanı olmamıştır. Fakat Phoenix 100 için bildirilen (Carroll ve ark. 2006, Duggal ve ark. 2012, Swati ve Balasubramanian 2017) uygulama kolaylığı ve tanıdaki yüksek hassasiyeti bu çalışmada çeşitli analizlerde kullanılacak ve üzerinde data üretilecek suşların identifikasyonunda güven vermiştir. Tanımlanan tüm otomatize sistemlerde

rastlanılabilecek herhangi bir olağandışı suştan kaynaklanacak tanı yetersizliği Phoenix otomatize identifikasyon sisteminde de göz önünde bulundurulmuştur.

İnsanlarda enfeksiyon oluşturan patojen bakterilerin GSBL aktivitelerini belirlemede çeşitli dilüsyon (broth ve agar dilüsyon) ve difüzyon (disk difüzyon, E-test) yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemlerin yoğun laboratuvar uğraşına ihtiyaç duyması ve GSBL'lerin tanımlanması için uzun zaman alması gibi dezavantajları mevcuttur. Ayrıca GSBL aktivitesi belirlenecek bakterinin *in vitro* kültüre edilme ve saflaştırılması zorunluluğu bir başka dezavantajdır (Drieux ve ark. 2008). Mikroorganizmaların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık/dirençlilik aktivitelerinin belirlenmesinde hızlı, verimli, doğru ve uygun maliyetli sonuçlar sağlayan yenilikçi teknolojilerin halk sağlığı sistemine entegre edilmesine her zaman ihtiyaç vardır. Otomatize identifikasyon sistemlerinin birçoğu, bakteriyel patojenlerin hızlı teşhisine yardımcı olabilecekleri gibi *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında rastlanan GSBL, AmpC beta-laktamazlar ve *K. pneumoniae* karbapenemazlar (KPC) gibi direnç özelliklerini de ortaya çıkarabilirler. B-laktamaz üreticilerinin doğru ve zamanında tespiti, terapötik uygulamalarda ve enfeksiyon kontrolüne karar vermede kritik öneme sahiptir. Otomatize sistemleri sayılan bu direnç belirteçlerini hızlı bir şekilde saptama ve raporlama yetenekleri sayesinde tedavinin etkinliğini artırır, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçer ve iyileşme sürecini hızlandırarak hastaların refahına direkt katkı sağlamış olurlar (Duggal ve ark. 2012).

Phoenix GSBL testi, GSBL üretimini saptamak için klavulanik asitli veya klavulanik asit olmadan seçilen genişlemiş spektrumlu (sefpodoksim) ve geniş spektrumlu (seftazidim, seftriakson, sefotaksim) sefalosporinlere karşı bakterinin üreme yanıtlarını kullanır. Phoenix otomatize antibiyotik duyarlılık belirleme sistemi (AST), *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları başta olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında rastlanan GSBL özelliklerinin belirlenmesinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Phoenix AST'nin diğer otomatize sistemlerle karşılaştırmalı analizini içeren birçok çalışma bildirilmiştir (Leverstein-van Hall ve ark. 2002, Thomson ve ark. 2007). Ayrıca bu sistemin GSBL'leri saptamadaki tanısal yeterlilikleri CLSI ve EUCAST tarafından optimize edilen yöntemlerle de kıyaslanmıştır (Leverstein-van Hall ve ark. 2002, Turng ve ark. 2002, Sangunetti ve ark. 2003, Thomson ve ark. 2007,

Wiegand ve ark. 2007, Fagundo-Sierra ve ark. 2008, Duggal ve ark. 2012). Leverstein-van Hall ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada, 74 adet çoklu direnç gösteren *E. coli* ve *Klebsiella* türünde GSBL aktivitesi E-test, VITEK 1, VITEK 2 ve Phoenix sistemleri ile test edilmiş, E-testin referans test olarak kabul edildiği bu çalışmada GSBL'leri saptamada VITEK 2'nin tanı doğruluğu %78, VITEK 1 'in %83 ve Phoenix'in %89 olarak saptanmıştır. Bu özelliği ile Phoenix otomatize sistemler arasında GSBL'yi saptamada en iyi performansa sahip sistem olarak kabul edilmiştir (Leverstein-van Hall ve ark. 2002). Fagundo-Sierra ve ark. (2008) tarafından yapılan bir başka çalışmada, 606 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatının GSBL aktivitesi araştırılmış, referans test olarak CLSI'in agar disk difüzyon testi ve PCR kullanılmıştır. *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ye ait GSBL üreten klinik izolatların tanımlanmasında Phoenix'in sensitivitesi %99 olarak saptanmıştır (Fagundo-Sierra ve ark. 2008). Thomson ve ark. (2007) gerçekleştirilen bir çalışmada, 102 *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* izolatında GSBL aktivitesi VITEK 2 ve Phoenix ile araştırılmış ve VITEK 2'nin sensitivitesi %91, spesifitesi %89 ve Phoenix sensitivitesi %96 ve spesifitesi %81 olarak saptanmıştır. Çalışmada her iki otomatize sistemin de GSBL'leri saptamada oldukça sensitif oldukları vurgulanmıştır. Wiegand ve ark. (2007) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada 150 GSBL şüpheli *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* ve *M. morganii* izolatı Phoenix, VITEK 2 ve MicroScan yöntemleri ile test edilmiş ve Phoenix sensitivitesi %99 spesifitesi ise %52 saptanmıştır. Bu otomatize sistemlerin performansı analizi yapılan test mikroorganizmalara göre değişebileceği vurgulanmıştır. Turng ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada 133 *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp. ve *Salmonella* türlerinde GSBL aktivitesi Phoenix yöntemi ile test edilmiş. Çalışmada NCCLS'nin broth mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile PCR referans testler olarak kullanılmıştır. Referans testlerle GSBL pozitif saptanan 83 izolatın yalnızca 78'i Phoenix ile pozitif saptanmış ve Phoenix'in sensitivitesi %94 ve spesifitesi %96 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçları, Phoenix sisteminin, klinik öneme sahip *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL üretiminin güvenilir ve hızlı bir şekilde tespit edilebileceğini göstermiştir. Sangunetti ve ark. (2003) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 510 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. stuartii*, *M.*

morganii, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* ve *C. koseri* izolatında GSBL aktivitesini Phoenix ve diğer fenotipik ve moleküler yöntemlerle test etmiş. Phoenix sisteminin sensitivitesi %100 ve spesifitesi %98.9 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, Phoenix'in gram negatif bakterilerde GSBL direncinin ortaya çıkarılmasında hızlı ve güvenilir bir yöntem olabileceğini vurgulamıştır. Bu çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakteri türlerinde GSBL aktivitesinin belirlenmesinde diagnostik etkinliği yukarıdaki çalışmalarda olduğu gibi kanıtlanmış sensitivitesi ve spesifitesi yüksek Phoenix AST sistemi kullanılmıştır. GSBL aktivitesinin belirlenmesinde başvurulabilecek referans fenotipik yöntemler (dilüsyon veya difüzyon yöntemleri) bu çalışmada kullanılmadığı için Phoenix GSBL'lerin saptanmasındaki etkinliğini tam olarak karşılaştırma imkânı olmamıştır. Ancak GSBL üretiminde sorumlu yaygın gen bölgelerinin (CTXM, TEM ve SHV) PCR ile analizi gerçekleştirilmiş ve Phoenix ve PCR'nin GSBL'leri saptamadaki yeterlilikleri karşılaştırmalı olarak analiz edilerek sonraki paragraflarda yer verilmiştir.

Üriner sistem enfeksiyonlarından tanımlanan bakterilerde GSBL üretimi önceleri sadece hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen suşlarda görülürken, son yıllarda toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da bildirilmeye başlanmış ve her iki orijinli GSBL üreten bakteri bildirimi giderek artmaktadır (Doi ve ark. 2013). Sayılan bu bakteri türleri arasında GSBL üretimi sosyokültürel yapı ve çalışılan coğrafyaya ve çalışılan zaman dilimine göre farklılık göstermektedir. Begum ve ark. (2016) tarafından Bangladeş'te yapılan çalışmada üriner sistem enfeksiyonu şikâyeti olan bireylerden alınan idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği sırasıyla %68,47 ve %50 olarak saptanmıştır. Hyun ve ark. (2019) tarafından Güney Kore'de gerçekleştirilen bir çalışmada, toplum kökenli ve hastane kaynaklı elde edilen *E. coli* izolatlarının %40,5'inde ve *K. pneumoniae* izolatlarının %45,1'inde GSBL pozitifliği elde edilmiş olup, bu oranlar her iki bakteri için de geçerli olmak üzere hastane kaynaklı izolatlarda çok daha fazladır. Martinez ve ark. (2012) tarafından Kolombiya'da gerçekleştirilen bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında %11,7 ve *K. pneumoniae* suşlarında %19 GSBL pozitifliği saptanmıştır. Canton ve ark. (2019) tarafından İspanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarından elde edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliğini sırasıyla %8,1 ve %32,6 olarak saptanmıştır. Arana ve

ark. (2017) tarafından İspanya’da üriner sistem enfeksiyonlarından 12 yıl boyunca elde edilen izolatların GSBL özellikleri değerlendirilmiş ve ayakta tedavi edilen ve hastanede yatan bireylerden toplam 39.980 izolat analiz edilmiştir. Çoklu direnç geliştiren *E. coli* ve *K. pneumoniae* oranı zamanla artmış olarak saptanmıştır. GSBL üretkenliği ise son 8 yılda hastanede yatan bireylerden elde edilen *E. coli*’de %20’den %38’e ve *K. pneumoniae*’da %66,8’den %82,6’ya, ayakta tedavi edilen bireylerde ise *E. coli*’de %18,2’den %23,6’ya ve *K. pneumoniae*’da %51’den %74,6’ya yükselmiştir. GSBL üretimindeki artışların aksine zamanla azalan oranlar da bildirilmiştir. Yang ve ark. (2017) Çin’de GSBL pozitifliğinin 2010 ile 2014 yıllarını kapsayan 5 yıllık bir süre zarfında *E. coli*’de %68,6’dan %59,1’e ve *K. pneumoniae*’da %59,7’den %49,2’ye düştüğünü bildirmişlerdir. Chander ve Shrestha (2013) tarafından Nepal’de yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden %7,04 oranından *E. coli* ve %2,3 oranında *K. pneumoniae* izole edilmiş ve bu örneklerde GSBL pozitifliği *E. coli*’de %13,51 ve *K. pneumoniae*’da %16,55 saptanmıştır. Türkiye’de ise idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* çalışmaları üzerine yapılan bir meta-analizde GSBL oranı %20’ nin altında saptanmıştır (Aykan ve Çiftçi 2013). Poliklinik hastalarında ve çocuk hastalarda bu oran daha düşük saptanmıştır (Topaloglu ve ark. 2010). Benzer durum *K. pneumonia* izolatları için de geçerlidir (Ağca 2011, Gündem ve ark. 2013). Fakat dünya genelindeki çalışmalar benzer nitelikte çalışılan coğrafya ve zaman dilimine göre idrar örneklerinden sıklıkla tanımlanan bu etkenlere ait yüksek GSBL oranları da bildirilmiştir. Mert ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında %42 ve *K. pneumoniae* suşlarında %10 oranında saptanmıştır. Azap ve ark. (2010) tarafından Ankara’da yapılan bir çalışmada komplike olmayan idrar yolları enfeksiyonlarından elde edilen *E. coli*’lerde GSBL pozitifliği %6,3 ve komplike olan enfeksiyonlardan elde edilen *E. coli* suşlarında ise %17,4 GSBL pozitifliği elde edilmiştir. Çelikkalek ve ark. (2015) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada ayaktan başvuran hastaların idrar kültürlerinden izole edilen suşların %69,3’ü *E. coli* ve %12,1’i *K. pneumoniae/oxytoca* olarak tanımlanmıştır. İzolatlarda toplam GSBL pozitifliği %21,8, bakteri özelinde ise bu oran *E. coli* için %21,2 ve *K. pneumoniae/oxytoca* için %28,2 olarak belirlenmiştir. Temoçin ve Köse (2018) tarafından Yozgat’ta gerçekleştirilen bir çalışmada idrar kültürlerinden elde edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL pozitiflik oranları sırası ile %29,9 ve %28,8 olarak saptanmıştır ve bu iki bakteri karşılaştırıldığında GSBL üretimi

açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Erdem ve ark. (2018) tarafından Trakya Bölgesinde gerçekleştirilen bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan bireylerden en yaygın olarak *E. coli* (%66,6) ve takiben *K. pneumoniae* (%16,6) izole edilmiş ve bu bakterilerdeki total GSBL özelliği (%32,2) ve bakteri özelinde ise *E. coli* için %36,6 ve *K. pneumoniae* için %40 saptanmıştır. Bu çalışmada izolatların Phoenix AST ile yapılan analizleri sonucu 120 (%13,33)'sinin GSBL aktivitesi olduğu saptanmıştır. GSBL pozitifliği kültür pozitif aerob bakteriler içerisinde %12,31 ve incelenen tüm idrar örnekleri içerisinde %2,4 olarak saptanmıştır. İncelenen tüm idrar örnekleri içerisinde GSBL pozitif *E. coli* oranı %2,04 ve GSBL pozitif *K. pneumoniae* oranı ise %0,28 olarak belirlenmiştir. Dünya genelinde (Begum ve ark. 2016, Arana ve ark. 2017, Yang ve ark. 2017, Hyun ve ark. 2019) ve ülkemizde (Çelikbilek ve ark. 2015, Erdem ve ark. 2018, Temoçin ve Köse 2018, Mert ve ark. 2020) gerçekleştirilen çoğu çalışma ile kıyaslandığında hem toplam GSBL oranı hem de bakteri özelindeki GSBL oranları oldukça düşük kalmıştır. Bunun nedeni olarak yörede idrar yolları enfeksiyonlarından sorumlu olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinin GSBL üretkenliğinin düşük olması sayılabilir. Ayrıca bu durum, idrar yolları enfeksiyonlarında doğru ve akılcı ilaç kullanımının bir yansıması olarak çoklu ilaç direnci hatta GSBL direncine imkan verecek mutasyonların olmadığı suşların varlığına işaretler. Ayrıca GSBL özelliklerindeki oransal farklılıklar birçok çalışmada ifade edildiği gibi etkenlerin izole edildiği enfeksiyon orijinlerinden (hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı) (Çelikbilek ve ark. 2015, Arana ve ark. 2017, Hyun ve ark. 2019) veya enfeksiyonların komplike olup olmadıklarından (Azap ve ark. 2010) kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan örneklerin alındığı bireylerin aldığı hastane hizmetleri bakımından herhangi bir kategorik sınıflandırması yapılmadığı için *E. coli* ve *K. pneumoni*'nin GSBL üretiminin toplum veya hastane kaynaklı olup olmadığına dair bir kıyaslama gerçekleştirilememiştir. Benzer durum çalışmada örneklenen bireylerin üriner sistem enfeksiyonlarının komplikasyon boyutu incelenmediği için de geçerlidir.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üretiminden sorumlu genlerinin tanımlanması direnç epidemiyolojisinin ortaya konulması, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve önleyici tedbirlerin doğru planlanması açısından önemlidir. GSBL üreten *Enterbacteriaceae* üyelerinin insanlarda başta üriner sistem enfeksiyonları

olmak üzere bir enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir. Bunlar arasında *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL özellikleri çok yaygın tanımlanmıştır. GSBL üreten bakteriler monobaktamlar, sefalosporinler, penisilinler ve karbapenemler gibi birçok antimikrobiyal maddeye direnç sağlayan temel enzimlerdir. Bu direnç, bakterilerin sahip olduğu genellikle plazmid kaynaklı olmak üzere CTX-M, TEM ve SHV gibi gen bölgelerinden eksprese edilen yaygın enzimlerden kaynaklanmaktadır. Bu enzimleri ifade eden gen bölgeleri *in vitro* nükleik sit analizlerinin yapıldığı PCR başta olmak üzere çeşitli moleküler tekniklerle belirlenebilmektedir. Dünya genelinde bu GSBL enzimlerini kodlayan genlere sahip *E. coli* ve *K. pneumonia* izolatlarının bildirimi her geçen gün artmaktadır. Rusya'da yapılan bir çalışmada, 28 hastaneden toplanan 904 nozokomial izolattan fenotipik olarak 78 (%15,8) *E. coli* ve 248 (%60,8) *K. pneumoniae*'de GSBL saptanmıştır. Bunlardan PCR-RFLP ile yapılan analizde 115 izolat CTX-M tipi gen taşıdığı ve bunların da CTX-M-1 (%93)- ve CTX-M-2 (%7) olmak üzere iki temel gruba ayrıldığı belirlenmiştir. Yapılan ERIC-PCR analizine bu gruplar içerisinde CTX-M-3 ve CTX-M-15 alt grupları da tanımlanmıştır. CTX-M-2 ise sadece 8 *E. coli* izolatında belirlenmiştir. CTX-M bulunduran izolatlar arasında seftazidim direnci değişkenlik göstermiştir (Edelstein ve ark. 2003). Elhassan ve ark. (2016) tarafından Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden elde edilen izolatlarda %23,7 GSBL pozitifliği belirlenmiş ve CTX-M yaygınlığı %74,1 ile ilk sırada yer almıştır. Bunu %31,8 ile TEM ve %14,1 ile SHV izlemiştir. Bektaş ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve GSBL ürettiği saptanan 100 *E. coli* ve 100 *K. pneumoniae* suşu beta-laktamaz genleri PCR ile araştırılmıştır. *K. pneumoniae* suşlarının beta-laktamaz genleri sırasıyla; CTX-M %99, SHV %91, TEM %71, OXA-10 grup %10 ve OXA-2 grup %5 ve *E. coli* suşlarında CTX-M %92, TEM %70, SHV %21 ve OXA-2 grup %3 oranında bulunmuştur. *E. coli* suşlarında GSBL direnç geni saptanan 98 suшта yalnız CTX-M %25,5, sadece TEM pozitif olanlar %2 ve sadece SHV pozitif olanlar %2 olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae* suşlarında GSBL direnç geni saptanan 100 suшта yalnız CTX-M %3 oranında bulunmuştur. Diğer direnç genlerinin tek başına bulunduğu herhangi bir suş saptanmamıştır. Çalışmada, GSBL üreten suşlarda CTX-M yüksek oranda bulunmuştur. Bunun olası nedeninin CTX-M türü genlerin gösterdiği hızlı yayılım özelliği olduğu düşünülmüştür. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarından izole edilen 300 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatu arasında

seçilen 120 GSBL pozitif suş dahil edildiği bir çalışmada CTX-M analizi PstI ve PvuII restriksiyon enzimlerinin kullanıldığı PCR-RFLP yöntemiyle gerçekleştirilmiş ve CTX-M oranı tüm *E. coli* izolatları arasında %36,7, *K. pneumoniae* izolatları arasında ise %31,7 olarak belirlenmiştir (Güran ve Köksal 2013). Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşlarında TEM, CTX-M ve SHV genlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, 112 *E. coli* izolatu kullanılmış ve 77 izolatta çoklu ilaç direnci saptanmıştır. Bunlardan 46'sında GSBL direnç genleri araştırılmış ve %8,69'unun her üç geni de taşıdığı belirlenmiştir. İzolatlar içerisinde TEM %93,47 en yaygın direnç geni, bunu takiben CTX-M %82,6 ve SHV %4,34 direnç genleri saptanmıştır (Jena ve ark. 2017). Tutun ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada, idrar yolları enfeksiyonu olan bireylerden elde edilen GSBL pozitif *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının fenotipik karakterizasyonu ve GSBL direnç gen profillerinin araştırılmış. Toplanan 120 *E. coli* izolatu 4 farklı antibiyotik direnç profili belirlenmiş, izolatların 14'ünde CTX-M-15 ve OXA1, 24'ünde CTX-M-15, 52'sinde TEM-1 ve CTX-M-15, 6'sında TEM1 ve SHV-12, 6'sında SHV-12 1, 6'sında TEM-1 ve CTX-M-1, 6'sında TEM-1 ve CTX-M-16 ve 6'sında TEM-1 ve CTX-M-9 saptanmıştır. İzolatlarda en çok rastlanan GSBL enzimi CTX-M-15 olmuştur. İran'da pediatrik hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında GSBL prevalansının araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada blaCTX-M (%64,5) en yaygın direnç geni olarak saptanmış ve bunu blaSHV (%54,8) ve blaTEM (%41,9) izlemiştir (Ranjbar ve ark. 2017). Irak'ta yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonu olan bireylerden izole edilen 47 üropatojenik *E. coli* suşunun GSBL direnç genleri PCR ile analiz edilmiş, izolatlardan %72,3'ünde CTX-M-15 direnç geni, %42,6'sında CTX-M-14 direnç geni, %27,7'sinde CTX-M-24 direnç geni ve %12,8'inde CTX-M-27 direnç geni saptanmıştır (Michael ve Saadi 2018). Irak'ta yapılan bir başka çalışmada üriner sistem enfeksiyonlu bireylerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının 66 (%85,7)'sında fenotipik testler ve E-test ile GSBL pozitifliği saptanmıştır. GSBL direnç genlerinin PCR ile yapılan analizi sonucu SHV geni tüm izolatlarda saptanırken, TEM %56' sında ve CTX-M %4,5'inde saptanmıştır (Salman ve Ghaima 2018). Türkiye'de yapılan bir çalışmada idrar, kan, serebrospinal sıvı, plöyral sıvı, yara ve balgam gibi örneklerinden izole edilen ve GSBL üreten 440 *E. coli* suşunda CTX-M-1 en sık (%83,18) rastlanan beta laktamaz olarak saptanmıştır. Bunu TEM %44,09, CTX-M-2 %31,81 ve SHV %1,81 takip etmiştir. Sadece CTX-M-1, CTX-M-2, TEM-

1b ve SHV-11 taşıyanların oranı sırasıyla %30,9, %3,63, %2,27 ve %0,23 olarak saptanmıştır (Copur Cicek ve ark. 2013). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 593 *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarının dahil edildiği bir çalışmada, izolatların %33,7'sinin GSBL ürettiği (*E. coli* %34,3 ve *K. pneumoniae* %31,3) belirlenmiştir. GSBL üreten izolatların 192 (%96)'sinde CTX-M enzimi belirlenmiştir. İzolatlarda en sık saptanan enzim grubu CTX-M-1 grubu ve en sık enzim tipi CTX-M-15 enzimi olarak belirlenmiştir (Deniz Ögedey ve ark. 2016). Bu çalışmada GSBL pozitif 116 izolat içerisinde en yaygın direnç geni 91 (%78,45) izolatta (82 *E. coli* ve 9 *K. pneumoniae*) saptanan CTX-M olup, bunu 70 (%60,34) izolat (63 *E. coli* ve 7 *K. pneumoniae*) ile SHV ve 57 (%49,14) izolat (51 *E. coli* ve 6 *K. pneumoniae*) ile TEM izlemiştir. Diğer çalışmalarla kıyaslandığı GSBL üretiminden sorumlu olan genlerde oransal farklılıklar olsa da bu bulgular direnç genleri içerisinde en yaygın genin CTX-M olduğunu ifade eden çalışma bulgularına benzer niteliktedir (Elhassan ve ark. 2016, Bektaş ve ark. 2018, Tutun ve ark. 2019). GSBL pozitif olgularda birden fazla direnç geninin bulunduğu *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları da bildirilmiştir. Elhassan ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada çeşitli klinik örneklerden elde edilen GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin bireysel yaygınlığı sırasıyla %86,4, %28,8 ve %5,4 iken, CTX-M ve SHV %3, CTX-M ve TEM %15,2 ve SHV ve TEM %1,5 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında ise CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin bireysel yaygınlığı sırasıyla %31,6, %42,1 ve %47,4 iken, CTX-M ve SHV %26,3, CTX-M ve TEM %15,8 ve SHV ve TEM %15,8 olarak saptanmıştır. Bektaş ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *K. pneumoniae* suşlarında CTX-M direnç geninin bireysel yaygınlığı %3 iken, TEM ve CTX-M %6, TEM ve SHV %1, TEM, SHV ve CTX-M %53 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* suşlarında CTX-M, TEM ve SHV direnç genlerinin bireysel yaygınlığı %17, %1 ve %2 iken, TEM ve CTX-M %56, TEM ve SHV %2, SHV ve CTX-M %8, TEM, SHV ve CTX-M %9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada GSBL pozitif saptanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında CTX-M ve TEM'nin birlikte pozitifliği %13,79, CTX-M ve SHV'nin birlikte pozitifliği %25, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %7,76 ve CTX-M, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %25,86 olarak saptanmıştır. Phoenix sistemi ile GSBL pozitif saptanmasına rağmen 11 (%9,48) izolatta (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) PCR ile aranan gen bölgeleri saptanamamıştır. GSBL genlerine bakteri özelinde bakıldığında

ise *E. coli* izolatlarında CTX-M ve TEM'nin birlikte pozitifliği %14,71, CTX-M ve SHV'nin birlikte pozitifliği %26,47, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %7,84 ve CTX-M, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %25,49 olarak saptanmıştır. Phoenix sistemi ile GSBL pozitif saptanmasına rağmen 7 (%6,86) *E. coli* izolatında PCR ile aranan gen bölgeleri saptanamamıştır. *K. pneumoniae* izolatlarında CTX-M ve TEM'nin birlikte pozitifliği %7,14, CTX-M ve SHV'nin birlikte pozitifliği %14,29, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %7,14 ve CTX-M, TEM ve SHV'nin birlikte pozitifliği %28,57 olarak saptanmıştır. Phoenix sistemi ile GSBL pozitif saptanmasına rağmen 4 (%28,57) *K. pneumoniae* izolatında PCR ile aranan gen bölgeleri saptanamamıştır. Diğer çalışmalarla (Elhassan ve ark. 2016, Bektaş ve ark. 2018) kıyaslandığında çalışılan yöre ve klinik materyal farklılıklarından kaynaklanabilecek bireysel veya birlikte GSBL gen pozitifliğinde farklılıklar saptanmıştır. Phoenix sistemi ile GSBL olarak tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında çalışılan direnç genlerinin olmaması ise bu suşlarda GSBL pozitifliğinin analiz edilmeyen diğer gen bölgelerinden (OXA, PER, GES gibi) kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Antibiyotik dirençliliği enfeksiyonların sağaltımında oldukça önemli bir klinik problemdir. Üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan bakterilerdeki antibiyotik dirençliliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde bildirilmiştir. Antibiyotik direnci oldukça etkili antibiyotiklere karşı bile saptanmıştır. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* etkenleri penisilin, sefalosporin ve karbapenem gibi antimikrobiyallere eş zamanlı direnç göstermişler ve bu özellikleri ile çoklu ilaç direnci olan patojenler olarak tanımlanmışlardır (Peterson ve Bonomo 2005). GSBL üreten bu bakterilerin antibiyotik dirençleri enfeksiyonun toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı oluşuna göre de değişmektedir (Kim ve ark. 2019). Gholipour ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının tamamının imipeneme duyarlı olduğu, piperasilin-tazobaktam dirençlerinin %6,25, amikasin dirençlerinin %12,5, sefepim dirençlerinin %32, seftazidim ve sefatoksim dirençlerinin ise %100 olduğunu saptamışlardır. Çelikkilek ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada idrar örneklerinden izole edilen bakterilerde toplam GSBL pozitifliği %21,8, bakteri özelinde ise *E. coli*'de %21,2, *K. pneumoniae/oxytoca*'da %28,2 ve *P. mirabilis*'de %4,7 oranında saptanmıştır. GSBL

pozitif izolatların direnç oranları ise amoksisilin-klavulonat için %73,1, imipenem için %0,3 ve piperasilin-tazobaktam için %28,8 olarak saptanmıştır. Araştırmacılar, GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin oluşturduğu üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sefalosporinlerin faydasız olduğunu, karbapenemlerin ise bu suşlar için tercih edilen başlıca antibiyotikler olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sefalosporinler ve amoksisilin-klavunata karşı artan direncin bu ilaçların gelişigüzel ampirikçe yaygın kullanımı bağlı olabileceği vurgulanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotikleri kullanırken karbapenemez direnci de unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır. Chander ve Shrestha (2013) tarafından yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla %13,51 ve %16,55 GSBL pozitifliği elde etmişlerdir. GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının seftriakson ve seftazidim dirençliliği %100 ve amoksisilin dirençliliği %95 saptanırken, imipenem duyarlılığı ise %100 olarak belirlenmiştir. GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının ise seftriakson, seftazidim ve amoksisilin dirençlilikleri %100 ve imipenem duyarlılıkları %100 saptanmıştır. Temoçin ve Köse (2018) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği %29,9 ve %28,8 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının beta laktam antibiyotik duyarlılıkları sırasıyla imipenem %99, meropenem %98, ertapenem %91, sefuroksim %23,9, sefotaksim %25,2, sefepim %31,7, piperasilin-tazobaktam %76,6, ampisilin %6,9 saptanmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının beta laktam antibiyotik duyarlılıkları sırasıyla imipenem %96,8, meropenem %93,5, ertapenem %89, sefuroksim %22,2, sefotaksim %26,6, sefepim %26,6, piperasilin-tazobaktam %75 saptanmıştır. Singh ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden GSBL pozitifliği *E. coli*'de %38,38 ve *K. pneumoniae*'da %35 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının imipenem duyarlılığı %100 saptanmıştır. *E. coli*'nin ampisilin duyarlılığı %5,26, seftriakson, seftazidim ve amoksisilin-klavulanik asit dirençliliği %100 saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının tamamının ise sayılan bu beta laktam antibiyotiklerin tümüne dirençli olduğu saptanmıştır. Hayajneh ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen suşlarda GSBL pozitifliği *E. coli* için %43 ve *K. pneumoniae* için %54 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının beta laktam grubu antibiyotik duyarlılıkları, seftriakson için %2, seftazidim için %9, sefepim için %9, piperasilin-

tazobaktam için %89, ertapenem için %99 ve imipenem için %100 olarak saptanmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının beta laktam grubu antibiyotik duyarlılıkları ise ertapenem ve imipenem için %87, piperasilin-tazobaktam için %68, sefepim için %3, seftazidim için %5 saptanmıştır. *K. pneumonia* izolatlarının tümü seftriaksona dirençli saptanmıştır. Bu çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %57,46 olarak saptanmıştır. Beta laktam grubu antibiyotiklerine olan duyarlılık bakımından GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* türleri arasında önemli bir fark saptanmamıştır. İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumonia* bakterileri genelinde total GSBL pozitifliği (%57,46) diğer çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Bunun nedenleri arasında çalışılan lokasyon, çalışma yılı ve örneklerin alındığı bireylerdeki demografik ve klinik farklılıklar sayılabilir. Ayrıca birçok çalışmada GSBL pozitifliğine *E. coli* ve *K. pneumoniae* harici bakterilerin katkı sağladığı da açıktır. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %92,53 ile sefalosporin grubu olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %47,1 ile karbapenemler olmuştur. Bu bulgular, GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumonia* izolatlarının hem birlikte hem de bakteri özelinde bildirilen (Chander ve Shrestha 2013, Gholipour ve ark. 2014, Hayajneh ve ark. 2015, Singh ve ark. 2015, Temoçin ve Köse 2018) beta laktam grubu antibiyotiklere olan *in vitro* yanıtlarına oldukça benzer niteliktedir.

Bakteri özelinde bakıldığında, GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %55,97 olarak saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %92,49 ile penisilin grubu olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %92,43 ile karbapenemler olmuştur. *E. coli* izolatlarının beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p<0,01$) saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik türü %100 ile Ampisilin (AMP) ve Sefiksim (CFM) olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik türü ise %99,02 ile Imipenem (IPM) olmuştur. *E. coli* izolatlarının beta laktam antibiyotik gruplarından grup içi duyarlılıkları sadece karbapenem grubunda anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur. *E. coli* izolatlarının karbapenem grubu beta laktam antibiyotiklerinden ETP'ye olan direnci (%19) diğerlerinden daha fazla saptanmıştır.

Bu bulgular idrar yollarından izole edilen GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının beta-laktam grubu antibiyotiklere duyarlılık/dirençlilik bulgularına (Chander ve Shrestha 2013, Gholipour ve ark. 2014, Singh ve ark. 2015, Hayajneh ve ark. 2015, Temoçin ve Köse 2018) oldukça benzerdir.

Bu çalışmada GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %67,41 olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik grubu %100 ile monobaktam grubu olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik grubu ise %85,71 ile karbapenemler olmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının Aztreonam (AZT) hariç beta laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençlilik farklılıkları istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($p<0,01$) saptanmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının en yaygın dirençlilik gösterdiği antibiyotik türü %100 ile Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP) ve Seftriakson (CRO) olurken, en duyarlı olduğu antibiyotik türü ise %92,86 ile Imipenem (IPM) ve Meropenem (MEM) olmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının beta laktam antibiyotiklerine grup içi duyarlılık farklılıkları istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) bulunmuştur. Bu bulgular idrar yollarından izole edilen GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının beta-laktam grubu antibiyotiklere duyarlılık/dirençlilik bulgularına (Chander ve Shrestha 2013, Gholipour ve ark. 2014, Singh ve ark. 2015, Hayajneh ve ark. 2015, Temoçin ve Köse. 2018) oldukça benzerdir.

Klinik izolatlarda GSBL'nin saptanması için rutin olarak kullanılan yöntemler, daha çok çeşitli antibiyotiklerin varlığında ve beta laktamaz varlığının değerlendirildiği fenotipik yöntemlerdir. Bunlar arasında disk ve E-test yöntemlerinin yanı sıra, VITEK 2 ve Phoenix gibi otomatize sistemler de kullanılmaktadır. Fenotipik yöntemlerden disk difüzyonuna bağlı yöntemler GSBL analizlerinde tarama testi olarak kullanılırken otomatize sistemler daha çok doğrulama amaçlı kullanılmaktadır. Doğrulama testleri klavulonik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır (Carroll ve Weinstein 2007, Bisen ve ark. 2012). Bununla birlikte, otomatik GSBL tarama testlerinde bazen yanlış pozitif ve negatif sonuçlar alınabilmekte ve bu durumda ilave doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda ilgili genlerin identifikasyonunu sağlayan genotipik yöntemler fayda sağlamaktadır. Ayrıca bu yöntemler düşük seviyeli direnci

bile saptayabilmekte ve etken kültürü ve bununla ilgili zaman kaybını minimuma indirerek direkt klinik örnekler üzerine uygulanabilmektedir. PCR teknikleri bazı çalışmalarda diğer alternatif yöntemlerin tanısal etkinliklerinin kıyaslandığı gold standart yöntem olarak da kullanılmıştır (Garrec ve ark. 2011). Bu çalışmada, GSBL suşlarının tanımlanmasında kullanılan Phoenix AST sistemi ile PCR test sonuçları karşılaştırıldığında, Phoenix ile GSBL pozitif olan 116 izolatın 105 (%90,52)'inde bir veya daha fazla gen bölgesi PCR ile pozitif saptanmıştır. GSBL pozitif 11 (%9,48) izolatta ise ilgili gen bölgeleri (CTX-M, TEM ve SHV) PCR ile negatif saptanmıştır. Bu bağlamda PCR'nin sensitivitesi %90,52 olarak belirlenirken, spesifitesi hesaplanamamıştır. PCR'nin sensitivitesinin düşük olmasının temel nedeni, bu çalışmada yaygın gözlenen (CTX-M, TEM ve SHV) GSBL gen bölgelerinin analizinin yapılması, diğer gen bölgelerinin (OXA, PER, GES gibi) GSBL'leri kodlayan diğer gen bölgelerinin taranmamış olmasıdır. Dolayısıyla sonraki paragraflarda yer alan GSBL pozitifliği ve örneklenen bireylerin demografik özelliklerinin karşılaştırıldığı analizlerde Phoenix aracılığı ile saptanan GSBL pozitiflikleri dikkate alınmıştır.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının yaygınlığı gittikçe artmaktadır. Bu enfeksiyonlar insanlarda mortalitede artış, hastanede kalış süresinde uzama ve buna paralel olarak tedavi masraflarında artışlara yol açmaktadır. GSBL kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarına predispozisyon oluşturacak birçok faktör bildirilmiştir. GSBL pozitif suşlarla ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi, bu etkenlerden kaynaklanacak komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. GSBL taşıyan etkenler tarafından oluşturulan üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri arasında, yaş, cinsiyet ve etnisite gibi demografik özelliklerin yanı sıra, sefalosporin grubu antibiyotiklerin rastgele kullanımı, hastanede uzun süre yatış, idrar yollarının kateterizasyonu ve ürogenital sistemde cerrahi operasyon öyküsü sayılabilir (Calbo ve ark. 2006, Canton ve ark. 2008, Ortega ve ark. 2009).

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz pozitifliği, ileri yaştaki bireylerde şekillenen olası bakteriyel enfeksiyonlarda uygunsuz ve artan antimikrobiyal ilaç kullanımına paralel olarak artmaktadır. Calbo ve ark. (2006), 60 yaş üzeri yaşlılığı GSBL üreten üriner sistem enfeksiyonlarında bağımsız bir risk faktörü olduğunu

bildirmişlerdir. Tande ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada erişkin bireylerde GSBL pozitif etkenlerin kolonizasyonunun daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mahesh ve ark. (2010) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarından tanımlanan GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolasyonu en çok 50-79 yaş aralığında saptanırken, en az 0-19 yaş aralığında bildirilmiştir. Fakat GSBL pozitifliği ile yaş grupları ve 60 yaş üzeri bireylerde görülmesi arasından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Karamanlioğlu ve ark. (2019) tarafından yapılan bir başka çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL pozitifliği 18 yaş altı bireylerde %19,9, 18-65 yaş aralığı bireylerde %13,3 ve 65 yaş üzeri bireylerde %24,1 oranında saptanmıştır. GSBL pozitifliği 65 yaş üzeri grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Al-Garni ve ark. (2018) tarafından bildirilen bir çalışmada GSBL pozitifliği 60 yaş altı bireylerde (%57,3) 60 yaş üzeri bireylere (%42,7) oranla daha fazla saptanmış, fakat GSBL kaynaklı enfeksiyonlarla yaş arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Benzer durum bu çalışmada da bildirilmiş ve GSBL pozitifliği en çok (%35,34) 24 ve altı yaş grubu ve en az (%17,65) 45-64 yaş aralığındaki bireylerde saptanmıştır. 65 ve üzeri yaş grubunda ise GSBL pozitifliği %31,9 oranında belirlenmiştir. GSBL pozitifliği bakteri özelinde ise *E. coli* için en çok (%37,25) 24 ve altı yaş grubu ve en az (%15,69) 25-44 yaş aralığındaki bireylerde ve *K. pneumoniae* için en çok (%42,86) 65 ve üzeri yaş grubu ve en az (%7,14) 45-64 yaş aralığındaki bireylerde saptanmıştır. Diğer çalışmalara (Mahesh ve ark. 2010, Al-Garni ve ark. 2018) benzer şekilde bu çalışmada tanımlanan bakteri türleri ile hastaların yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (H_1). Artan yaşa paralel olarak GSBL pozitifliğindeki artışın test edilmesi için her yaş grubundan eşit sayıda örneklemin yapıldığı yeni çalışmalarla ihtiyaç duyulmaktadır.

Cinsiyet, GSBL üreten etkenler tarafından oluşturulan üriner sistem enfeksiyonlarında önemli bir belirleyicidir. Erkekler, enfeksiyöz etkenler tarafından oluşturulan üriner sistem enfeksiyonlarına prostat salgılarının bakteriyostatik özelliklerinden ve üretranın uzun yapısından dolayı kadınlara oranla daha az duyarlı iken, bu durum GSBL enfeksiyonları için geçerli değildir. GSBL üreten etkenler sayılan bu bariyerleri kolaylıkla geçebilmekte ve erkeklerde üriner sisteme daha kolay penetre olabilmektedirler. Mahesh ve ark. (2010), GSBL üreten *E. coli* ve *K.*

pneumoniae suşlarının erkeklerdeki yüksek pozitifliğini üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili anlamlı tek risk faktörü olarak saptanmıştır. Karamanlioğlu ve ark. (2019), idrar örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL pozitifliğini erkeklerde anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Shah ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* üyelerini kadınlara (%34,67) oranla erkeklerde (%65,33) daha fazla saptanmıştır. Benzer bir oran Shashwati ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada da rastlanmış ve GSBL pozitifliği ile cinsiyet arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GSBL pozitifliğinde kadın predominanlığının olduğu çalışmalar da mevcuttur. Al-Garni ve ark. (2018) tarafından bildirilen bir çalışmada GSBL pozitifliği erkekler (%40,2) oranla kadınlarda (%59,8) daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada GSBL pozitifliği saptanan bireylerin 67 (%57,76)'si kadın ve 49 (%42,24)'u erkeklerden oluşmaktadır. GSBL pozitif *E. coli* izole edilen hastaların 63 (%61,76)'ü kadın ve 39 (%38,24)'u erkek ve *K. pneumoniae* izole edilen hastaların ise 4 (%28,57)'ü kadın ve 10 (%71,43)'u erkektir. Çalışmada tanımlanan GSBL pozitif bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir ilişki saptanmış olup, bu ilişki gücü %21,9 olarak belirlenmiştir (Fi katsayısı $\text{sig}= 0,018$) (H_2). Dolayısıyla kadınlarda toplam GSBL pozitifliği ve *E. coli* özelindeki GSBL pozitifliği erkeklere oranla kadınlarda daha fazladır. Benzer bir ilişki ($p<0,05$) tanımlanan bakteri türleri ile hastaların cinsiyetleri arasında yaş gruplarına göre de saptanmıştır ve bakteri türü ile cinsiyet arasında 25-44 yaş grubundaki hastalara göre %66,7 oranında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur (Fi katsayısı $\text{sig}= 0,003$) (H_3). Bu bulgular, GSBL pozitifliği ile cinsiyet arasında erkek hastalardaki predominanlığı bildiren çalışmalardan (Mahesh ve ark. 2010, Shah ve ark. 2012, Shashwati ve ark. 2014, Karamanlioğlu ve ark. 2019) farklılık göstermektedir. Fakat benzer durum %71,43'ünün erkek bireylerden elde edildiği GSBL pozitif *K. pneumoniae* türü için söylenemez.

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz üreten bakteriler, birçok farklı enzim taşırlar. CTX-M, TEM ve SHV bu enzimler arasında en yaygın olanlarıdır. Bu enzimler haricinde OXA, PER ve VEB gibi enzimler de bulunmaktadır. Tanımlanan bu enzimlere sahip belirli bir bakterinin yayılması, belli antibiyotik türlerine karşı direncin artmasında önemli rol oynar. Örneğin, CTX-M geni daha çok *E. coli* izolatlarında belirlenirken, SHV ve TEM genleri ise *K. pneumoniae*'de tanımlanmıştır

(Canton ve Coque 2006, Alqasim ve ark. 2018). Tüm bu genler bakterilerin sefalosporinlere dirençlerinde önemli rol oynarlar (Sid Ahmed ve ark. 2016). Bu çalışmada benzer şekilde, *E. coli* izolatlarında en çok saptanan GSBL geni CTX-M (n: 82) olurken, bunu SHV (n: 63) ve TEM (n: 51) izlemiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında ise GSBL gen pozitifliği CTX-M (n: 9), SHV (n: 7) ve TEM (n: 6) şeklinde sıralanmıştır. Fakat PCR ile saptanan GSBL genleri ile bakteri türü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (H_4). PCR ile saptanan GSBL genleri (CTX-M, TEM ve SHV) özelinde bakteri türleri arasında ilişkiye bakıldığında ise test edilen hiçbir GSBL geni ile bakteri türleri (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (H_5 , H_6 , H_7). *E. coli* bakteri türü özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri de birbirinden bağımsız ($p>0,05$) saptanmıştır (H_8). Benzer durumu tanımlanan GSBL genleri özelinde yaş grupları için de söylemek mümkündür. Yaş gruplarının alt grupları ve bakteri türleri özelinde PCR ile saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$) (H_9 , H_{10} , H_{11} , H_{12} ve H_{13}).

Sonuç olarak, bu çalışmada belirtilen amaç ve bu amaç doğrultusundaki hedefler dikkate alınarak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Bu çalışmada Kars Harakani Devlet Hastanesi'ne idrar yolları yakınması ile başvuran bireylerden %19,5 oranında aerobik bakteriyel etken kültür pozitifliği elde edilmiş ve bunların 120 (%13,33)'sinin BD Phoenix™ 100 Otomatik Mikrobiyoloji İdentifikasyon Sistemi ile GSBL aktivitesi olduğu saptanmıştır. GSBL pozitif izolatların 102 (%85)'si *E. coli* ve 14 (%11,67)'ü *K. pneumoniae* olarak tanımlanmıştır. İncelenen idrar örnekleri içerisinde toplam GSBL pozitifliği %2,4 olarak saptanırken, bakteri özelinde bu oranlar *E. coli* ve *K. pneumoniae* için sırasıyla %2,04 ve %0,28 olarak belirlenmiştir.

- Phoenix AST ile gerçekleştirilen analiz sonucu, GSBL pozitif izolatlarının (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) tüm beta laktam grubu antibiyotiklere olan toplam direnci %57,46 olarak belirlenmiş, en yaygın (%92,53) dirençlilik sefalosporinlere ve en yaygın (%47,19) duyarlılık ise karbapenemlere karşı saptanmıştır. Bakteri özelinde, GSBL üreten *E. coli* izolatlarının tüm beta laktam grubu antibiyotiklerine olan direnci %55,97 saptanmış ve en dirençli olduğu grup penisilinler (%92,49), en duyarlı olduğu

grup ise karbapenemler (%92,43) olmuştur. GSBL üreten *E. coli* izolatlarının en (%100) dirençli olduğu antibiyotik türü Ampisilin (AMP) ve Sefiksim (CFM) olurken, en (%99,02) duyarlı olduğu antibiyotik türü ise Imipenem (IPM) olmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının tüm beta laktam antibiyotiklerine olan direnci %67,41 saptanmış ve en dirençli olduğu grup monobaktamlar (%100), en duyarlı olduğu grup ise karbapenemler (%85,71) olmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının en (%100) dirençli olduğu antibiyotik türü Ampisilin (AMP), Aztreonam (AZT), Sefiksim (CFM), Sefepim (FEP) ve Seftriakson (CRO), en (%92,86) duyarlı olduğu antibiyotik türü ise Imipenem (IPM) ve Meropenem (MEM) olmuştur.

- Çalışmada tanımlanan GSBL pozitif 116 izolatta (102 *E. coli* ve 14 *K. pneumoniae*) yaygın GSBL genlerinin (CTX-M, TEM ve SHV) single-step PCR yöntemi ile analizi sonucu izolatların %90,52’inde en az bir veya birden fazla direnç geni saptanmıştır. Hem toplamda (%78,45) hem de bakteri özelinde (*E. coli* için %80,39 ve *K. pneumoniae* için %64,29) en yaygın saptanan direnç geni CTX-M olmuştur. Bunu %60,34 (*E. coli* için %61,76 ve *K. pneumoniae* için %50) ile SHV ve %49,14 (*E. coli* için %50 ve *K. pneumoniae* için %42,86) ile TEM izlemiştir. GSBL pozitif izolatların 29’unda CTX-M ve SHV, 16’sında CTX-M ve TEM, 9’unda TEM ve SHV ve 30’unda CTX-M, TEM ve SHV genleri eş zamanlı saptanmıştır. PCR ile saptanan GSBL genleri toplamda ve gen özelinde tanımlanan bakteri türleri ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir.

- Çalışmada Phoenix AST sistemi ile GSBL pozitif saptanan 116 izolatın PCR ile 105 (%90,52)’inde bir veya daha fazla gen bölgesi saptanmış ve böylelikle PCR’nin sensitivitesi %90,52 olarak hesaplanmıştır. Yalnız CTX-M, yalnız TEM ve yalnız SHV saptanan izolatların (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) penisilin ve sefalosporin dirençliliği ve karbapenem duyarlılığı daha fazla saptanmıştır. Benzer durum GSBL direnç genlerinin herhangi ikisini taşıyan izolatlar ve tüm GSBL direnç genlerini taşıyan izolatlar için de geçerlidir.

- Çalışmada GSBL pozitif bakteri izole edilen hastaların %57,8’ini kadın ve %42,2’sini erkekler oluşturmuştur. Kadınlarda GSBL pozitifliği en fazla 24 yaş ve altı hastalarda, erkeklerde ise 65 ve üzeri hastalarda saptanmıştır. GSBL pozitif *E. coli* saptanan hastaların %61,76’sı kadın ve %38,24’ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Kadınlarda GSBL pozitifliği *E. coli* en fazla 24 yaş ve altı hastalarda, erkeklerde ise

65 ve üzeri hastalarda saptanmıştır. GSBL pozitif *K. pneumoniae* saptanan hastaların %28,57'si kadın ve %71,43'ü erkek hastalardan oluşmaktadır. Kadınlarda GSBL pozitifliği *K. pneumoniae* en fazla 25 ile 44 yaş arası hastalarda, erkeklerde ise 65 ve üzeri hastalarda saptanmıştır. GSBL pozitif saptanan bakteri türleri ile hastaların yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamazken, GSBL pozitifliği ile hastaların cinsiyetleri arasında %21,9 oranında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. *E. coli* özelinde saptanan GSBL genleri ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini belirlenirken, benzer bir yorumlama *K. pneumoniae* için yapılamamıştır. Yaş grupları bazında GSBL gen dağılımı ile hastaların cinsiyetlerinin birbirini etkilemediğini de söylemek mümkündür.

Sonuç olarak, GSBL üreten etkenler tarafından oluşturulan üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığı son zamanlarda hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda artmaktadır. Artan GSBL pozitifliği bu etkenlerden kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde başarısızlıklarla sonuçlanmakta ve bazı komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu çalışmada, Kars yöresinde idrar yolları yakınması ile başvuran bireylerde GSBL pozitifliği düşük oranlarda (%2,4) saptanmasına rağmen bu oranın gelişigüzel antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ülkemizde bu sınırlarda kalacağı anlamına gelmemelidir. Saptanan GSBL genleri tanımlanan bakteri türleri ile ilişkili olmasa da GSBL pozitif izolatların beta laktam grubu antibiyotikler arasında en dirençli olduğu antibiyotikler penisilin ve sefalosporinler olmuştur. İzolatların karbapenem duyarlılıkları ise ilk sırada yer almıştır. Ampirik ilaç kullanımı sonucu GSBL pozitifliğinde meydana gelebilecek artış bu ve benzeri birçok çalışmada olduğu gibi sağaltımda en etkili antibiyotik grubu olarak görülen karbapenemlerin etkinliğini de olumsuz etkileyebilir. Özellikle son dönemlerde *K. pneumoniae* izolatları arasında rastlanan karbapenemaz direnci önemli klinik problemlere yol açmaktadır. GSBL direncini önlemek amacıyla enfeksiyonların sağaltımda doğru antibiyotik kullanımı oldukça önemlidir. Ayrıca GSBL üretimine yol açan risk faktörlerinin azaltılması bu etkenlerden kaynaklanacak enfeksiyonların insidensini önemli ölçüde azaltmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında prognozun iyileştirilmesinin en iyi yolu tedavinin idrar kültürü sonuçlarına göre yapılmasıdır. Ayrıca yöreye özgü etken profilinin çıkarılması, olası GSBL profillerinin yakından izlenmesi ve saptanacak bu modellerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi tedavide başarı şansını artırmaktadır.

Bakterilerde bu tür envanterin çıkarılmasında konvansiyonel ve otomatize yöntemler başarıyla kullanılmaktadır. Nitekim bu çalışmada idrar yolları yakınması ile başvuran bireylerden kültüre edilen idrar örneklerinden BD Phoenix™ 100 Otomatik Mikrobiyoloji İdentifikasyon Sistemi ile etken identifikasyonu gerçekleştirilmiş ve izolatların 120 (%13,33)'sinde GSBL aktivitesi saptanmıştır. Tanımlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının 105'inde bir veya daha fazla gen bölgesi saptanmış ve böylelikle GSBL tanısında PCR'nin sensitivitesi %90,52 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi iş yükü, zaman ve performans avantajı ve ekonomik oluşu bakımından GSBL'lerin tanısında PCR temelli moleküler yöntemler daha faydalı görülmektedir. Fakat GSBL pozitif izolatların beta-laktam antibiyotiklere olan reaksiyonlarının test edilmesine bakımından fayda sağladığı için otomatize sistemlerin özellikle tanı ve araştırma laboratuvarlarına entegre edilmesi daha anlamlı olacaktır. Bu çalışmada sınırlı bir lokasyonda, Kars yöresinde, üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan GSBL pozitif etken profillerinin, etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının, GSBL üretimiyle ilgili gen dağılımlarının ve tüm bu modellerle hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılmasına yönelik ilk sistematik analizi yapılmıştır. Elde edilen bu lokal bulguların GSBL için tanımlanan global epidemiyolojik verilerden farklı olmadığı saptanmıştır. Yine de farklı orijinlerden (toplum ve hastane kaynaklı) ve farklı komplikasyona sahip bireylerden elde edilecek mikroorganizmaların GSBL pozitifliğinin irdelenmesi ve filogenetik modellerinin belirlenmesine yönelik yapılacak yeni çalışmalar, bu etkenlerin evrimi hakkında daha fazla bilgi edinmeye olumlu katkılar sağlayacağı umulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Adu-Sarkodie Y: Extended spectrum beta-lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Komfo Anokye Teaching Hospital in Kumasi, Ghana. *Int J Infect Dis*, 14 (1): 23.003.1. 2010.
- Ağca H: *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *DEÜ Tıp Fak Derg*, 25 (3): 169-73, 2011.
- Ak B: Parametrik Hipotez Testleri. **İçinde:** Kalaycı Ş (Ed): SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri. S. 73-82. Asil Yayın Dağıtım, 5. Baskı, Ankara, 2010
- Akova M: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi. **İçinde:** Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (Eds): Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004; 85-95.
- Al-Garni SM, Ghonaim MM, Ahmed MMM, Al-Ghamdi AS, Ganai FA: Risk factors and molecular features of extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria at southwest of Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 39 (12): 1186-1194, 2018.
- Alqasim A, Abu Jaffal A, Alyousef AA: Prevalence of multidrug resistance and extended-spectrum β -lactamase carriage of clinical uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Microbiol*, 16;2018:3026851, 2018.
- Altunışık R, Coşkun R, Bayraktaroğlu S, Yıldırım E: Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri SPSS Uygulamalı. Sakarya Yayıncılık, 6. Baskı, İstanbul, 2010.
- Ambler RP: The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 289, 321-31, 1980.
- Amin M, Mehdinejad M, Pourdangchi Z: Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. *Jundishapur J Microbiol*, 2 (3): 118-123, 2009.
- Anonim 1: <https://harakanidh.saglik.gov.tr/TR,37343/hakimizda.html> Erişim: 20.05.2020.
- Angoti G, Goudarzi H, Hajizadeh M, Tabatabaai Z: Bacteria isolated from urinary tract infection among patients and determination of the antibiotic susceptibility patterns of the Gram negative bacteria in Iran. *Novelty in Biomedicine*, 1, 1-4, 2016.
- Arana DM, Rubio M, Alós JI: Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 35 (5): 293-298, 2017.
- Arda M: Temel Mikrobiyoloji. Medisan Yayınevi, 4. Baskı, Ankara, 2011.
- Arıcıgil Çilan Ç: Sosyal Bilimlerde Kategorik Verilerle İlişki Analizi. Pegem Akademi, 2. Baskı, Ankara, 2013.
- Arlet G, Bami G, Decre D: Molecular characterisation by PCR-restriction fragment length polymorphism of TEM β -lactamases. *FEMS Microbiol Lett*, 134, 203-208, 1995.
- Arlet G, Rouveau M, Philippon A: Substitution of alanine for aspartate at position 179 in the SHV-6 extended-spectrum -lactamase. *FEMS Microbiol Lett*, 152, 163-167, 1997.
- Armutlulu İH: İşletmelerde Uygulamalı İstatistik. Sayısal Yöntemler I. Alfa Yayınları, 3. Baskı, 2008.

Aykan SB, Ciftci IH: Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz. Mikrobiyol Bul, 47 (4): 603-618, 2013.

Azap ÖK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoglu S, Erdogan H, Timurkaynak F, Senger SS: Risk factors for extended-spectrum b-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. Clin Microbiol Infect, 16, 147-151, 2010.

Begum SA, Afreen S, Ahamed F, Chowdhury A, Jobayer M, Samsuzzaman SM: Etiology of UTI and frequency of ESBL producing bacteria isolated from patients of Dhaka Medical College Hospital with their antimicrobial susceptibility pattern. J Dhaka Med Coll, 25 (1): 26-31, 2016.

Bektaş A, Güdücüoğlu H, Gürsoy NC, Berktaş M, Gültepe BS, Parlak M, Otlı B, Tekerekoğlu MS: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının GSBL genlerinin araştırılması. FLORA, 23 (3): 116-123, 2018.

Bisen PS, Debnath M, Prasad GBKS: Identification and Classification of Microbes. In: Bisen PS, Debnath M, Prasad GBKS (Eds): Microbes: Concepts and Applications, First Edition. Wiley-Blackwell, UK, 2012.

Bitsori M: Treatment of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J, 38 (12): e332-e335, 2019.

Bonnet R, Sampaio JL, Labia R, De Champs C, Sirot D, Chanal C, Sirot J: A novel CTX-M beta-lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-resistant *Enterobacteriaceae* isolated in Brazil. Antimicrob Agents Chemother, 44, 1936-1942, 2000.

Bradford P: Extended spectrum beta lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev, 14 (4): 933-951 2001.

Brolund A, Franzén O, Melefors O, Tegmark-Wisell K, Sandegren L: Plasmidome-analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* using conventional typing and high-throughput sequencing. PLoS One. 8 (6): e65793, 2013.

Bush LM and Johnson CC: Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Infect Dis Clin North Am, 14, 409-433, 2000.

Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal GC, Quintana S, Vila J, Garau J: Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother, 57 (4): 780-783, 2006.

Calbo E and Garau J: The changing epidemiology of hospital outbreaks due to ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: The CTX-M-15 type consolidation. Future Microbiol, 10, 1063-1075, 2015.

Canton R and Coque TM: The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol, 9 (5): 466-475, 2006.

Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM: Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect, 14 (Suppl 1): 144-153, 2008.

Canton R, Loza E, Aznar J: Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). Rev Esp Quimioter, 32 (2): 145-155, 2019.

Carroll KC, Glanz BD, Borek AP, Burger C, Bhally HS, Henciak S, Flayhart D: Evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System for identification and antimicrobial susceptibility testing of *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*, 44 (10): 3506-3509, 2006.

Carroll KC and Weinstein MP: Manual and Automated Systems for Detection and Identification of Microorganisms. In: Murray PR (Ed): Manual of Clinical Microbiology. P. 192-217. ASM Press, 9th ed., Vol. 1, Washington, DC, 2007.

Celik C, Uysal EB, Tutar U, Erturk R, Bakici MZ, Gozel MG. Evaluation of the compatibility of Phoenix 100 and Microflex LT MALDI-TOF MS systems in the identification of routinely isolated microorganisms in the clinic microbiology laboratory. *J Lab Med*, 40 (3): 183-189, 2016.

Cesur S and Demiröz AP: Antibiotics and the mechanisms of resistance to antibiotics. *Med J Islamic World Acad Sci*, 21 (4): 138-142, 2013.

Chanawong A, M'Zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM: Characterisation of extended-spectrum beta-lactamases of the SHV family using a combination of PCR-single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) and PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *FEMS Microbiol Lett*, 184, 85-89, 2000.

Chander A and Shrestha CD: Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes*, 6:487, 2013.

Chatzigeorgiou KS, Sargentanis TN, Tsiodras S, Hamodrakas SJ, Bagos PG: Phoenix 100 versus Vitek 2 in the identification of Gram-positive and Gram-negative bacteria: A comprehensive meta-analysis. *J Clin Microbiol*, 49 (9): 3284-3291, 2011.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2006.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty Second Informational Supplement Update. CLSI document M100-S22 U. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.

Copur Cicek A, Saral A, Ozad Duzgun A, Yasar E, Cizmeci Z, Balci PO, Sari F, Firat M, Altintop YA, Ak S, Caliskan A, Yildiz N, Sancaktar M, Budak EE, Erturk A, Ozgumus OB, Sandalli C: Nationwide study of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases TEM, SHV and CTX-M in Turkey. *J Antibiot (Tokyo)*, 66 (11): 647-650, 2013.

Coque TM, Baquero F, Canton R: Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Eurosurveillance*, 13,47:19044, 2008.

Cormican MG, Marshall SA, Jones RN: Detection of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains by the Etest ESBL screen. *J Clin Microbiol*, 34, 1880-1884, 2006.

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

Dallas SD, Avery AL, Pekarek PM, Mills TJ, Neal WJ, Smallbrook AG, Hejna J: Comparison of BD Phoenix to Biomérieux Vitek for the identification and susceptibility testing of common bacterial isolates. 105th General Meeting of the American Society for Microbiology, Atlanta, Georgia, June 5-9, 2005.

Demir N: Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.

Deniz Ögedey E, Cömert F, Köktürk F, Külah C, Aktaş E: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. İzolatlarında CTX-M Enzimlerinin Belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 46 (2): 88-96, 2016.

Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, Lewis JS 2nd, Howard WJ, Johnson LE, Polsky B, Jorgensen JH, Richter SS, Shutt KA, Paterson DL: Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. Clin Infect Dis, 56, 641-648, 2013.

Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V: Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in *Enterobacteriaceae*: Review and bench guide. Clin Microbiol Infect, 14 (Suppl 1): 90-103, 2008.

Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: Risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med, 28, 1718-1723, 2002.

Duggal S, Gaind R, Tandon N, Deb M, Chugh TD: Comparison of an automated system with conventional identification and antimicrobial susceptibility testing. ISRN Microbiol, 2012, 107203, 1-4, 2013.

Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L: Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. Antimicrob Chemother Agent, 47, 3724-3732, 2003.

Elhassan MM, Ozbazk HA, Hemeg HA, Ahmed AA: Dissemination of CTX-M extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Al-Madenah Al-Monawwarah region, Saudi Arabia. Int J Clin Exp Med, 9 (6): 11051-11057, 2016.

Erdem I, Kara Ali R, Ardic E, Elbasan Omar S, Mutlu R, Topkaya AE: Community-acquired lower urinary tract infections: Etiology, antimicrobial resistance, and treatment results in female patients. J Glob Infect Dis, 10 (3): 129-132, 2018.

Erukunakpor K: Evaluation of an Agar Dilution Method for Identification of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae* in the Environment. Master of Public Health Thesis, Georgia State University, USA, 2016.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistances of Clinical and/or Epidemiological Importance. Version 1.0, December, 2013.

Fagundo-Sierra R, Cerros-Santos MA, Perez-Jauregui J, Garcia-Lopez ES, Mata-Rocha M, Andrade-Almaraz V: Evaluación del equipo automatizado Phoenix para la detección de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Bioquímica, 33 (3): 94-102, 2008.

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

Farmer JJ, Davis BR, Hickman-Brenner FW, McWhorter A, Huntley-Carter GP, Asbury MA, Riddle C, Wathen-Grady HG, Elias C, Fanning GR: Biochemical identification of new species and biogroups of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol, 21, 46-76, 1985.

Fluit AC, Visser MR, Schmitz FJ: Molecular detection of antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev, 14, 836-871, 2001.

Garrec H, Drieux-Rouzet L, Golmard JL, Jarlier V, Robert J: Comparison of nine phenotypic methods for detection of extended-spectrum beta-lactamase production by *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol, 49 (3): 1048-1057, 2011.

Gholipour A, Soleimani N, Shokri D, Mobasherizadeh S, Kardi M, Baradaran A: Phenotypic and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase produced by *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* isolates in an educational hospital. Jundishapur J Microbiol, 7 (10): e11758, 2014.

Göktuğ HNG ve Tuygun C: Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında antibiyotik uygulamaları. Turk Urol Sem, 1, 232-236, 2010.

Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N, Doğanay M, Sümerkan B, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S, Köksal I, Leblebicioğlu H, Günaydin M: A Surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother, 43, 373-378, 1999.

Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B: İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. JCEI, 4 (1): 56-62, 2013.

Gür D: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar. **İçinde:** Ulusoy S (Ed): Beta Laktamazlar ve Klinik Önemi. P. 70-84. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005.

Güran M ve Köksal F: Çukurova Bölgesindeki *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında CTX-M tipi genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların araştırılması. FLORA, 18 (1): 20-27, 2013.

Hayajneh WA, Hajj A, Hulliel F, Sarkis DK, Irani-Hakimeh N, Kazan L, Badal RE: Susceptibility trends and molecular characterization of Gram-negative bacilli associated with urinary tract and intra-abdominal infections in Jordan and Lebanon: SMART 2011-2013. Int J Infect Dis, 35, 56-61, 2015.

He Q, Chen W, Huang L, Lin Q, Zhang J, Liu R, Li B: Performance evaluation of three automated identification systems in detecting carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 15(1):40, 2016.

Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K: Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis, 55 (7): 967-975, 2012.

Ho PL, Shek RH, Chow KH: Detection and characterization of extended-spectrum β -lactamases among bloodstream isolates of *Enterobacter* spp. in Hong Kong, 2000-2002. J Antimicrob Chemother, 55, 326-32, 2005.

Hosoglu S, Gundes S, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdağ K, Günaydin M, Altindis M, Caylan R, Ucmak H: Extended spectrum β -lactamases in ceftazidime resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish hospitals. Indian J Med Microb, 25, 346-350, 2007.

Hyun M, Lee YJ, Kim HA, Ryu SY: Comparison of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* acute pyelonephritis in Korean patients. Infect Chemother, 51 (2): 130-141, 2019.

Jacoby GA: Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin N Am*, 11, 875-887, 1997.

Jacoby GA and Munoz-Price LS: The new β -lactamases. *N Engl J Med*, 352, 380-391, 2005.

Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A: Extended spectrum beta lactamases conferring transferable resistance to newer beta lactam agents in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*, 10 (4): 867-878, 1988.

Jena J, Sahoo RK, Debata NK, Subudhi E: Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M genes of extendedspectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in adults. *3 Biotech*, 7(4):244, 2017.

Kadanalı A: Üriner sistem enfeksiyonları. *Eurasian J Med*, 38 (3): 119-123, 2006.

Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH: Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*, 50 (2): 312-317, 2012.

Kantele A, Laaveri T, Mero S, Vilkman K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J: Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*, 60 (6): 837-846, 2015.

Karagöz Y: İlişki katsayıları ile öğrenci başarısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 9 (32): 425-446, 2010.

Karagöz Y: SPSS 18'deki Cross Tabulation Menüsünde Geçen İlişki Katsayıları. Detay yayıncılık, Ankara, 2016.

Karamanlioğlu D, Aysert-Yıldız P, Kaya M, Sarı N: Extended-spectrum β -lactamase production rates and antibiotic susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from urine. *Klinik Derg*, 32 (3): 233-239, 2019.

Kargar M, Kargar M, Jahromi MZ, Najafi A, Ghorbani-Dalini S: Molecular detection of ESBLs production and antibiotic resistance patterns in Gram negative bacilli isolated from urinary tract infections. *Indian J Pathol Microbiol*, 57 (2): 244-248, 2014.

Kesah CNF and Odugbemi TO: β -lactamase detection in nosocomial bacterial pathogens in Lagos, Nigeria. *Nig Postgrad Med J*, 9, 210-213, 2002.

Kim YJ, Lee M, Cho J, Lee JH: Change in the annual antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in community-onset urinary tract infection between 2008 and 2017 in a tertiary care hospital in Korea. *J Korean Med Sci*, 34 (34): e228, 2019.

Kola A, Holst M, Chaberny IF, Ziesing S, Suerbaum S, Gastmeier P: Surveillance of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect*, 66 (1): 46-51, 2007.

Leverstein-van HMA, Fluit AC, Paauw A, Box AT, Brisse S, Verhoef J: Evaluation of the Etest ESBL and the BD Phoenix, VITEK 1, and VITEK 2 automated instruments for detection of extended-spectrum β -lactamases in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol*, 40, 3703-3711, 2002.

Levinson W: Review of medical microbiology and immunology. P. 71-73. The McGraw-Hill Companies, Inc., 9th Ed., 2004.

Lim YK, Lee MK, Kim TH: Management of extended-spectrum beta-lactamase-positive Gram-negative bacterial urologic infections. *Urogenit Tract Infect*, 10 (2): 84, 2015.

Madigan T, Johnson JR, Clabots C, Johnston BD, Porter SB, Slater BS, Banerjee R: Extensive household outbreak of urinary tract infection and intestinal colonization due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* sequence type 131. Clin Infect Dis, 61(1):e5-12, 2015.

Mahesh E, Ramesh D, Indumathi VA, Kempegowda P: Complicated urinary tract infection in a tertiary care center in South India. Al Ameen J Med Sci, 3 (2): 120-127, 2010.

Mahmudunnabi G, Majlish ANK, Momtaz F, Foysal MJ, Rahman MM, Islam K: Molecular detection and PCR-RFLP analysis using Pst 1 and Alu 1 of multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infection in women in the eastern part of Bangladesh. J Genet Eng Biotechnol, 16 (1): 77-82, 2018.

Marmur J: A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from microorganisms. J Mol Biol, 3, 208-218, 1961.

Martinez P, Garzon D, Mattar S: CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. Braz J Infect Dis, 16 (5): 420-425, 2012.

Marty L and Jarlier V: Surveillance of multiresistant bacteria: Justification, role of the laboratory, indicators, and recent French data. Pathol Biol, 46, 217-226, 1998.

Marucco AP, Minervini P, Snitman GV, Sorge A, Guelfand LI, Moral LL, Integrantes de la Red de Micología CABA: Comparison of the identification results of *Candida* species obtained by BD PhoenixTM and Maldi-TOF (Bruker Microflex LT Biotyper 3.1). Rev Argent Microbiol, 50 (4): 337-340, 2018.

Mert D, Çeken S, Ertek M: İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 77 (1): 25-32, 2020.

Michael NS and Saadi AT: Detection of bla CTX-M, bla TEM-01 and bla SHV genes in multidrug resistant uropathogenic *E. coli* isolated from patients with recurrent urinary tract infections. IJMRHS, 7 (9): 81-89, 2018.

Mollick S, Dasgupta T, Hasnain J, Ahmed M: Isolation and characterization of pathogens responsible for urinary tract infection in Bangladesh and determination of their antibiotic susceptibility pattern. J Appl Pharm Sci, 6 (4): 72-76, 2016.

Munita JM and Arias CA: Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol Spectr, 4 (2): VMBF-0016-2015, 2016.

Namikawa H, Yamada K, Fujimoto H, Oinuma KI, Tochino Y, Takemoto Y, Kaneko Y, Shuto T, Kakeya H: Clinical characteristics of bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a tertiary hospital. Intern Med, 56 (14): 1807-1815, 2017.

Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS 2nd: Extended-spectrum beta-lactamases: Epidemiology, detection, and treatment. Pharmacotherapy, 21 (8): 920-928, 2001.

Neuhauser MM and Danziger LH: β -Lactam Antibiotics. In: Piscitelli SC, Rodvold KA (Eds): Drug Interactions in Infectious Diseases. Infectious Disease. Pp 255-287. Humana Press, USA, 2005.

Obeng-Nkrumah N, Twum-Danso K, Krogfelt KA, Newman JM: High levels of extended-spectrum β -lactamases in a major hospital in Ghana: The need for regular monitoring and evaluation of antibiotic resistance. Am J Trop Med Hyg, 89 (5): 960-964, 2013.

O'hara CM: Manual and automated instrumentation for identification of *Enterobacteriaceae* and other aerobic Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Rev, 18 (1): 147-162, 2005.

Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, Mensa J: Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: Predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*, 63 (3): 568-574, 2009.

Özdamar K: Paket Programlar ile İstatistiksel Veri Analizi. Kaan Kitabevi, 5. Baskı, Eskişehir, 2004.

Öztürk U ve İmamoğlu MA: Komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda antibiyotik uygulamaları. *Turk Urol Sem*, 1, 226-231, 2010.

Paczosa MK and Mecsas J: *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev*, 80, 629-661, 2016.

Pai H, Lyu S, Lee JH, Kim J, Kwon Y, Kim J, Choe KW: Survey of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence of TEM-52 in Korea. *J Clin Microbiol*, 37, 1758-1763, 2001.

Peterson DL and Bonomo RA: Extended spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*, 18 (4): 657-686, 2005.

Pitout JD, Reisbig MD, Venter EC: Modification of the double-disc test for detection of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum and AmpC β -lactamases. *J Clin Microbiol*, 41, 3933-3935, 2003.

Pitout JD, Hossain A, Hanson ND: Phenotypic and molecular detection of CTX-M-beta-lactamases produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Microbiol*, 42, 5715-5721, 2004.

Podschun R and Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*, 11, 589-603, 1998.

Poirel L, Lebessi E, Castro M, Fevre C, Foustoukou M, Nordmann P: Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase SHV-5-producing isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Athens, Greece. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 2277-2279, 2004.

Quinones D, Valverde A, Rodriguez-Banos M, Kobayashi N, Zayaz A, Abreu M, Canton R, del Campo R: High clonal diversity in a non-outbreak situation of clinical ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the first national surveillance program in Cuba. *Microb Drug Resist*, 20, 45-51, 2014.

Radice M, Power P, Di Conza J, Gutkind G: Early dissemination of CTX-M-derived enzymes in South America. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 602-604, 2002.

Ranjbar R, Memariani H, Sorouri R: Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Infect Dis*, 5 (2): e39000, 2017.

Reid R and Samaras S: The development and evaluation of a multiplex real-time PCR assay for the detection of ESBL genes in urinary tract infections. *Int J Clin Microbiol*, 1 (1): 16-24, 2018.

Reist M, Geser N, Hachler H, Scharrer S, Stephan R: ESBL-producing *Enterobacteriaceae*: occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the Swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. *PLoS One*, 8 (8): e71725, 2013.

Rodriguez-Bano J, Gutierrez-Gutierrez B, Machuca I, Pascual A: Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*, 31: e00079-17, 2018.

Salman RA and Ghaima KK: Prevalence of ESBL genes in ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with urinary tract infections in Baghdad, Iraq. Biosci Res, 15 (3): 2049-2059, 2018.

Sanguinetti M, Posteraro B, Spanu T, Ciccaglione D, Romano L, Fiori B, Nicoletti G, Zanetti S, Fadda G: Characterization of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from Italy by the BD Phoenix extended-spectrum beta-lactamase detection method. J Clin Microbiol, 41, 1463-1468, 2003.

Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A: Extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae*: Related to age and gender. New Microbiol, 25 (3): 363-366, 2002.

Shashwati N, Kiran T, Dhanvijay AG: Study of extended spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* and antibiotic coresistance in a tertiary care teaching hospital. J Nat Sc Biol Med, 5 (1): 30-35, 2014.

Shilpi T, Ahmed MN, Huq SMA, Baul SK, Khatun M: Isolation of bacteria causing urinary tract infections and their antibiotic susceptibility profile at Anwer Khan Modern Medical College Hospital. AKMMC J, 4 (2): 23-27, 2013.

Sid Ahmed MA, Bansal D, Acharya A, Elmi AA, Hamid JM, Sid Ahmed AM, Chandra P, Ibrahim E, Sultan AA, Doiphode S, Bilal NE, Deshmukh A: Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from intensive care units at Hamad Medical Corporation, Qatar. Antimicrob Resist Infect Control, 5:4, 2016.

Singh VK, Tuladhar R, Chaudhary MK: Beta lactamase producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* among uropathogens. Nepal J Sci Technol, 16 (1): 105-112, 2015.

Snyder JW, Munier GK, Johnson CL: Direct comparison of the BD Phoenix System with the MicroScan WalkAway System for identification and antimicrobial susceptibility testing of *Enterobacteriaceae* and nonfermentative Gram-negative organisms. J Clin Microbiol, 46 (7): 2327-2333, 2008.

Stamm WE and Norrby SR: Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis, 183 (1): S1-S4, 2001.

Swati M ve Balasubramanian U: Comparison of BD Phoenix Automated System with conventional methods for identification & susceptibility testing of common bacteria. Int J Sci Res, 6 (9): 252-255, 2017.

Taconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodriguez-Bano J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B, European Society of Clinical Microbiology: ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect, 20 (Suppl 1): 1-55, 2014.

Tand eD, Jallot N, Bougoudogo F, Montagnon T, Gouriou S, Sizun J: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a Malian orphanage. Emerg Infect Dis, 15 (3): 472-474, 2009.

Temoçin F ve Köse H: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg, 32 (3): 79-86, 2018.

Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond. Clin Infect Dis, 44, 418-23, 2007.

Thomson KS, Cornish NE, Hong SG, Hemrick K, Herdt C, Moland ES: Comparison of Phoenix and VITEK 2 extended-spectrum-beta-lactamase detection tests for analysis of *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with well-characterized beta-lactamases. *J Clin Microbiol*, 45 (8): 2380-2384, 2007.

Tofteland S, Haldorsen B, Dahl KH, Simonsen GS, Steinbakk M, Walsh TR, Sundsfjord A, Norwegian ESBL Study Group: Effects of phenotype and genotype on methods for detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Norway. *J Clin Microbiol*, 45, 199-205, 2007.

Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, Gur D: Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol*, 25 (5): 919-925, 2010.

Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF: Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis*, 55 (11): 1505-1511, 2012.

Turng B, Votta M, Turner D, Pollitt J, Callihan D, Wulff S, Wiles T. Detection of extended spectrum beta-lactamase among *Enterobacteriaceae* using Phoenix™ Automated Microbiology System with BDXpert™ System. The Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Diego, California, 2002.

Tutun H, Karagöz A, Altıntaş L, Koçak N: Determination of antibiotic susceptibility, ESBL genes and pulsed-field gel electrophoresis profiles of extended-spectrum β -lactamase-containing *Escherichia coli* isolates. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 66 (4): 407-416, 2019.

Valverde A, Coque TM, García-San Miguel L, Baquero F, Cantón R: Complex molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: A long-term perspective from a single institution in Madrid. *J Antimicrob Chemother*, 61, 64-72, 2008.

van Westreenen M, Paauw A, Fluit AC, Brisse S, van Dijk W, Verhoef J: Occurrence and spread of SHV extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Curaçao, *J Antimicrob Chemother*, 52 (3): 530-532, 2003.

Vandepitte J, Verhaegen J, Engbaek K, Rohner P, Piot P, Heuck CC: Basic Laboratory Procedures in Clinical Bacteriology. World Health Organization, Geneva, 2003.

Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Stürenburg E, Seifert H: Detection of extended-spectrum beta-lactamases among *Enterobacteriaceae* by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol*, 45 (4): 1167-1174, 2007.

Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, Weinstein RA: Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA*, 281 (6): 517-523, 1999.

Yan JJ, Wu SM, Tsai SH, Wu JJ, Su IJ: Prevalence of SHV-12 among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases and identification of a novel AmpC enzyme (CMY-8) in Southern Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 1438-1442, 2000.

Yang Q, Zhang H, Wang Y, Xu Z, Zhang G, Chen X, Xu Y, Cao B, Kong H, Ni Y, Yu Y, Sun Z, Hu B, Huang W, Wang Y, Wu A, Feng X, Liao K, Luo Y, Hu Z, Chu Y, Lu J, Su J, Gui B, Duan Q, Zhang S, Shao H, Badal RE: Antimicrobial susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from Chinese patients with urinary tract infections between 2010 and 2014. *BMC Infect Dis*, 17(1):192, 2017.

Yao J and Moellering R: Antibacterial Agents. In: Versalovic J, Carroll K, Funke G (Eds): Manual of Clinical Microbiology. P. 1043-1081. ASM Press, 10th ed, Washington DC, 2011.

Yasmin T: Prevalence of ESBL Among *Esch. coli* and *Klebsiella* spp. in a Tertiary Care Hospital and Molecular Detection of Important ESBL Producing Genes by Multiplex PCR. Mymensingh Medical College, Mymensingh, Dhaka University, Degree of Master, 2012.

Yilmaz Y, Tazegun ZT, Aydin E, Dulger M: Bacterial uropathogens causing urinary tract infection and their resistance patterns among children in Turkey. Iran Red Crescent Med J, 18 (6): e26610, 2016.

Yuluğ N: Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. ANKEM Derg, 11, 205-207, 1997.



7. EKLER

Ek-1. Örneklerden izole edilen bakterilerin PCR ile saptanan GSBL özellikleri

Sıra no	Örnek kodu	Mikrorganizma	PCR		
			CTX-M	TEM	SHV
1	1	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
2	2	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
3	3	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
4	5	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
5	7	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
6	8	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
7	9	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
8	10	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
9	11	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
10	12	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
11	14	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
12	15	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
13	16	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
14	17	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
15	18	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
16	19	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
17	20	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
18	21	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
19	23	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
20	24	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif
21	25	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
22	27	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
23	28	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
24	29	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
25	30	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
26	35	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
27	37	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
28	38	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
29	41	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
30	42	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
31	43	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
32	45	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
33	46	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
34	47	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
35	48	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
36	50	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
37	51	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
38	52	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
39	53	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
40	54	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
41	55	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
42	56	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
43	57	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
44	58	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
45	59	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
46	60	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif

47	61	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Negatif
48	62	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
49	63	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
50	64	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
51	65	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
52	66	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
53	67	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
54	68	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
55	69	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
56	70	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
57	71	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
58	73	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
59	74	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
60	75	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
61	76	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
62	77	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
63	79	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
64	80	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
65	83	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
66	84	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
67	85	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
68	86	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Negatif
69	87	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
70	88	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
71	89	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
72	90	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
73	91	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
74	92	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
75	93	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
76	94	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
77	95	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
78	96	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
79	97	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
80	98	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
81	99	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif
82	100	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
83	101	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
84	103	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Pozitif
85	104	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
86	105	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
87	106	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
88	107	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
89	108	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
90	109	<i>E. coli</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
91	110	<i>E. coli</i>	Negatif	Negatif	Negatif
92	111	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
93	112	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
94	113	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
95	114	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
96	115	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
97	116	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
98	117	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Negatif

99	118	<i>E. coli</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
100	119	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
101	120	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
102	121	<i>E. coli</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
103	6k	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif
104	6m	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
105	13	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif
106	22	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif
107	31	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
108	33	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Pozitif	Pozitif
109	34	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
110	36	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
111	39	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Negatif
112	40	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Negatif
113	44	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
114	49	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Negatif	Pozitif
115	72	<i>K. pneumoniae</i>	Pozitif	Pozitif	Pozitif
116	78	<i>K. pneumoniae</i>	Negatif	Negatif	Negatif

8. ÖZGEÇMİŞ

27/08/1981 yılında Kars ilinde doğdum. İlkokulu Kars ilinde bulunan Cumhuriyet İlkokulunda, Ortaokulu Atatürk Ortaokulunda, Lise eğitimini Kars Sağlık Meslek Lisesinde akabinde ise Lisans eğitimini Kafkas Üniversitesi Hemşirelik Bölümünde tamamladım. Lisans eğitimini tamamladıktan sonra Akyaka Merkez Sağlık Ocağında göreve başladım devamında Ardahan Devlet Hastanesinde, Kars Kümbet Köyü Sağlık Ocağında, Kars Doğumevinde çalıştım. 2007 yılında evlenerek Şanlıurfa İli, Siverek İlçesi, Karabahçe Köyünde bulunan Karabahçe Köyü Sağlık Ocağında daha sonra eşimin atamaları nedeni ile sırasıyla Siverek Devlet Hastanesi, Artvin Devlet Hastanesinde görev yaptım. 2012 yılında tekrar Kars'a tayin olarak Kars Devlet Hastanesine atandım. Halen Kars ilinde Verem Savaş Dispanserliğinde görev yapmaktayım. Evli ve üç çocuk annesiyim.