

T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Mikrobiyoloji Bilim Dalı

**MUŞ YÖRESİNDE TOPLUM KÖKENLİ *Klebsiella* SUŞLARININ
ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammet Seyit POLAT

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Hanifi KÖRKOCA

MUŞ-2014

T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Muhammet Seyit POLAT tarafından yapılan “**Muş Yöresinde Toplum Kökenli *Klebsiella* Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılığının Araştırılması.**” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Ekrem ATALAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hanifi KÖRKOCA

Üye : Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ALLAHVERDİ

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 02/01/2014

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../...../...

Prof. Dr. Cevad SELAM
Enstitü Müdürü

ÖZET

Klebsiella spp. hastane enfeksiyonlarına neden olmakla birlikte toplum kökenli enfeksiyonlara da yol açabilmektedir. Toplumdaki bireylerin bulunduğu ortamda kişiden kişiye teması veya kişisel eşyaların kullanımı toplum kökenli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle toplum kökenli enfeksiyonlara yol açan *Klebsiella* spp. taşıyıcılığı önem arz etmektedir. Bu tez çalışmasıyla toplum kökenli *Klebsiella* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulması amaçlandı. Bu amaç ile Muş ili devlet hastanesine başvuran 332 poliklinik hastasına ait dışkı örnekleri izolasyon amacıyla kullanıldı. Dışkı örneklerinden 23 (%6.93) adet *Klebsiella* spp. izole edilmiştir. Çalışmada ayrıca poliklinik hastalarından izole edilen 11 idrar izolatu kullanıldı. Dışkı örneklerinden izole edilen izolatlardan 19 suş *K. pneumoniae*, 2 suş *K. oxytoca*, 1 suş *K. ozaenae* ve 1 suş *K. rhinoscleromatis* olarak tanımlandı. İdrar izolatlarının tamamı *K. pneumoniae* olarak tanımlandı. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle ortaya konuldu. Zon çaplarının değerlendirilmesi Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) kriterlerine göre yapıldı. Çalışma sonucunda antibiyotiklere karşı çeşitli oranlarda duyarlılık tespit edildi. İzolatlara en etkili antimikrobiyal ajanların sırasıyla; imipenem, amikasin ve ofloksasin (%100); siprofloksasin, gentamisin ve kloramfenikol (%97.06); sefepim ve tobramisin (%94.12); seftazidim, sefotaksim ve aztreonam (%91.18); amoksisilin/klavulonik asit (%88.24); sefuroksim ve sefazolin (%82.35) olduğu tespit edildi. Antimikrobiyal direnç düşük oranlarda tespit edildi. Ayrıca suşlarda GSBL tespit edilmedi. Sonuç olarak; bölgemizde toplum kökenli *Klebsiella* izolatlarında önemli derecede antimikrobiyal direnç tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Toplum kökenli *Klebsiella* spp., antimikrobiyal duyarlılık, GSBL.

ABSTRACT

A Research of Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired *Klebsiella* Strains in Muş Region

Klebsiella spp. can lead to community-acquired infections while its species cause hospital infections. Community-acquired infections by them may be caused owing to contact from person to person or use of your personal belongings. Therefore *Klebsiella* spp. Carriage that cause community-acquired infections is important. With this thesis, the antimicrobial susceptibility of community-acquired strains of *Klebsiella* was aimed to reveal.

Total 332 stool samples taken from outpatients applied Muş state hospital were used for isolation for this aim. 23 *Klebsiella* spp. strains was isolated at ratio of 6.93% from 332 stool samples. In addition, 11 urine strains isolated from outpatients were used in the study. Fecal *Klebsiella* isolates were identified as following; 19 *K. pneumoniae*, 2 *K. oxytoca*, 1 *K. ozaenae* and 1 *K. rhinoscleromatis*. All of urine isolates were identified as *K. pneumoniae*. Antimicrobial susceptibility of isolates were examined using disc diffusion technique. Evaluation of zone diameter of test strains were carried out according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Findings of the study show that test strains have sensitivity to test antibiotics in various rates. The most effective antimicrobial agents against to isolates were imipenem, amikacin and ofloxacin (100%); ciprofloxacin, gentamicin and chloramphenicol (97.06%); cefepime and tobramycin (94.12%); ceftazidime, cefotaxime and aztreonam (91.18%); amoxicillin/clavulanic acid (88.24%); cefazolin and cefuroxime (82.35%), respectively. Antimicrobial resistance was detected at low levels while ESBL was not detected.

As a result, significant antimicrobial resistance was not detected in community-acquired *Klebsiella* isolates in our region.

Key words: Community-acquired *Klebsiella* spp., antimicrobial susceptibility, ESBL.

ÖNSÖZ

Toplumda bulunan fertler çevrelerinde bulunan mikroorganizmalarla her zaman temas halindedirler. Okulda, iş yerinde, hastanede, evde, oturduğu, dokunduğu, soluduğu her mekanda olduğu gibi. Toplum kaynaklı mikroorganizmalar duyarlı kişilere çeşitli yollarla bulaşır. Günümüzde antimikrobiyal direnç hastane izolatları dışında toplum kökenli izolatlarda da rapor edilmektedir. Dolayısıyla toplum kökenli suşlarda antimikrobiyal direncin tespiti direnç paterninin izlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması açısından önemlidir. Literatür taraması sonucu özellikle ülkemizde toplum kökenli *Klebsiella* spp. izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların epidemiyolojisinin aydınlatılmasına yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışması ile Muş ilinde toplum kökenli *Klebsiella* spp. izolatlarında antimikrobiyal direnç paternini ortaya koymak, bu yolla bundan sonra yapılacak çalışmalara kaynak teşkil etmek amaçlanmıştır.

Beni yetiştirip bu günlere getiren anneme ve babama, çalışmam esnasında sabır gösteren eşime, Muş ili devlet hastanesi laboratuvarında çalışan Uzm. Dr. Nuray ÇALIŞKAN GÜRSEV ve laboratuvar çalışanlarına, yüksek lisans eğitimim ve tezimin hazırlanışının her aşamasında yardımını esirgemeyen, her konuda yardımını gördüğüm değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hanifi KÖRKOCA'ya teşekkür ederim.

Muhammet Seyit POLAT, 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. <i>Klebsiella</i> Genel Özellikleri	3
2.2. Enfeksiyon ve Enfeksiyon Hastalığının Tanımı	5
2.3. Toplum Kökenli Enfeksiyonlar ve Fekal Taşıyıcılık	5
2.4. Sık Karşılaşılan <i>Klebsiella</i> Enfeksiyonları ve Epidemiyolojisi	6
2.4.1. Pnömoni	7
2.4.1.1. Toplum Kökenli Pnömoniler	7
2.4.1.2. Hastane Kökenli Pnömoniler	8
2.4.1.3. Bağışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Görülen Pnömoniler	8
2.4.2. İdrar Yolu Enfeksiyonları (IYE)	9
2.4.3. Bakteriyemi/Sepsis	9
2.5. <i>Klebsiella</i> 'nın Patojenite Faktörleri	10
2.5.1. Kapsüler Antijenler	10
2.5.2. Genel Pili (Tip 1)	11
2.5.3. Tip 3 Pili	11
2.5.4. Serum Direnci ve Lipopolisakkarit	12
2.5.5. Sideroforlar	12
2.6. Antibiyotiklere Direnç Mekanizması	12
2.6.1. Doğal (İntrinsik) Direnç	12
2.6.2. Kazanılmış (Kalıtsal) Direnç	13
2.6.3. Kromozomal Direnç	13
2.6.4. Plazmidlere Bağlı Direnç	13
2.6.5. Traspozonlara Bağlı Direnç	13
2.7. Beta-Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları	14
2.8. Beta Laktamaz Enzimleriyle Antimikrobiyal Maddenin İnaktivasyonu	14
2.9. Beta-Laktamazların Sınıflandırılması	15
2.10. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL)	15
2.10.1. Penisilinler	16
2.10.2. Sefalosporinler	17

2.10.3. Monobaktamlar	18
2.10.4. Karbapenemler	18
2.10.5. Beta-laktamaz Enzim İnhibitörleri	18
2.11. GSBL'nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri	19
3. MATERYAL ve METOT	20
3. 1. Kullanılan alet ve cihazlar	20
3.2. Çalışmada kullanılan çözelti ve besi yerlerinin hazırlanması	21
3.3. Çalışmada kullanılan Antibiyotik Diskleri	21
3.4. Dışkıdan <i>Klebsiella</i> spp. İzolasyonu	21
3.5. Çalışmada İzole Edilen Bakterilerin İdentifikasyon	21
3.5.1. Gram Boyama	21
3.5.2. Oksidaz Deneyi	22
3.5.3. Katalaz Testi	22
3.5.4. Hareket Testi	22
3.5.5. İndol Testi	22
3.5.6. Kapsül Boyama	22
3.5.7. VogesProskauer Testi	23
3.5.8. Metil Kırmızısı Deneyi	23
3.5.9. Üreaz Deneyi	23
3.5.10. Sitrat Deneyi	23
3.5.11. Lizin Dekarboksilaz Deneyi	23
3.5.12. Laktoz Fermentasyon Testi	24
3.6. Antibiyotik Duyarlılık Testi	24
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	26
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	32
6. KAYNAKLAR	39
EKLER	52
ÖZGEÇMİŞ	56

ŞEKİLLER

	Sayfa No:
Şekil A. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan MR testi	30
Şekil B. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan VP testi	30
Şekil C. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan Sitrat testi	30
Şekil D. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan Üreaz testi	30
Şekil E. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan Lysin Dekarboksilaz testi	31
Şekil F. <i>Klebsiella</i> spp. izolatları için yapılan Oksidaz testi	31

TABLULAR

	Sayfa No:
Tablo 1. <i>Klebsielleae</i> familyası içindeki türler ve majör cinslerin ayrımı	4
Tablo 2. <i>Klebsiella</i> cinsindeki türlerin ayrımı	5
Tablo 3. Numune alınan kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı	20
Tablo 4. Numune alınan kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı	20
Tablo 5. CLSI'ya göre disk difüzyon yöntemine göre zon çaplarının değerlendirilmesi (R: direnç, I: orta derecede duyarlı, S: duyarlı)	25
Tablo 6. İzole ve identifiye edilen suşların örneklere göre dağılımı	26
Tablo 7. Çalışmada izole ve identifiye edilen suşların yaş gruplarına göre dağılımı	27
Tablo 8. Çalışmada izole ve identifiye edilen suşların cinsiyete göre dağılımı	27
Tablo 9. İzolatların çalışmada kullanılan antimikrobiyallere karşı duyarlılık oranları (%)	28
Tablo 10. Çalışmada izole edilen <i>Klebsiella</i> spp. suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları	29

KISALTMALAR

Ark.	: Arkadaşları
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CPS	: Kapsüler Polisakkarit
CTX	: Sefotaksim
DNA	: Deoksiribonukleik asit
DNase	: Deoksiribonukleaz
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EMB	: Eosin Methylene Blue Agar
GBS	: B Grubu Streptokok
GN	: Gram Negatif
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
HKP	: Hastane Kökenli Pnömoniler
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KCN	: Potasyum Siyanid
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>K. ozaenae</i>	: <i>Klebsiella ozaenae</i>
<i>K. oxytoca</i>	: <i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. rhinoscleromatis</i>	: <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
MHB	: Muller Hinton Broth

MHA	: Muller Hinton Agar
OXA	: Oxacillin Hydrolysis Agar
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
Penisilin G	: Benzil Penisilin
Penisilin V	: Fenoksimetil Penisilin
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	: <i>Staphylococcus epidermidis</i>
SHV	: Sulphydryl Variable
SIM	: Sülfide İndole Motility Agar
spp.	: Species pulural
TEM	: Temoneira
TSA	: Tryptic Soy Agar
XLD	: Xylose Lysine Deoxycholate Agar

1. GİRİŞ

Klebsiella cinsi adını, 19.yy'ın sonlarında yaşamış Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'ten almıştır. *Klebsiella pneumoniae*'nin yaptığı ağır öldürücü pnömoni tablosunu araştırmacı Carl Friedlander ayrıntılı bir biçimde tanımlamıştır. Bundan dolayı *K. pneumoniae* yıllarca "Friedlander basili" olarak adlandırılmıştır (Akman, 2008). 1970 yılında Thom, *Klebsiella* spp. için seçici bir besiyeri ortamı geliştirmiştir (Kregten ve ark., 1984). *Klebsiella* türlerinin iki tür doğal yerleşim yeri vardır. Bunlardan birincisi su yüzeyleri, lağımlar, toprak ve bitkilerden oluşan çevredir. İkincisi ise insanlar, atlar veya domuzların mukozal yüzeyleridir. *K. pneumoniae* insanların nazofarenks ve intestinal yollarında saprofit olarak bulunur. Gaitadan izole edilme oranı %5-38 arasında değişirken bu oran nazofarenkste %1-6'dır. (Podschun ve Ullmann, 1998; Yakar, 2006). *K. pneumoniae*, alkolik ve diyabetik hastalarda; safra yolları enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolları enfeksiyonları, osteomyelit ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *Klebsiella* türleri özellikle idrar yolları ve akciğer enfeksiyonları ile bakteriyemide sık karşılaşılan etkenlerdir (Shon ve ark., 2013). Semptomatik üriner sistem enfeksiyonları hekime en sık başvuru olan bakteriyel hastalıklar arasındadır. Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık insidansı 20- 40 yaşları arasında cinsiyet bakımından kadınlarda saptanmıştır. Yeni doğan döneminde %1- 2 oranında görülen enfeksiyon erkek çocukların sünnet olmaması nedeni ile bu dönemde erkeklerde daha sıktır. Yaşamın sonraki yıllarında kızlarda daha sıktır. Yaşlılık döneminde kadınların yaklaşık %10 erkeklerin ise %20 kadarında bakteriüri saptanır (Saltoğlu, 2008). *K. pneumoniae* toplum kökenli pnömoninin önemli nedenlerindedir. Oluşturduğu pnömoni akut başlar ve ciddi, destrüktif akciğer enfeksiyonuna dönüşür. Semptom olarak üşüme-titreme, yüksek ateş, öksürük ve göğüs ağrısı sayılabilir. Bazen bronkopnömoni ve bronşit olarak seyreden akciğer enfeksiyonlarına da rastlanır (Işıkkay ve ark., 2008). Bakteriyemi/sepsis, özellikle immun sistemi bozuk hastalarda cerrahi sonrası meydana gelebilir. Özellikle üriner kateter takılı hastalarda üriner sistem enfeksiyonu bakteriyemi/sepsis oluşumunda etkili olabilir (Baştürk, 2005). Mikroorganizmalar yeryüzünün en eski canlılarıdır. Bunun en önemli nedeni değişen koşullara hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta enfeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklere direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik direnci; bir mikroorganizma türünün bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmemesi ya da

antibiyotiğe duyarlı bir suşun çeşitli direnç mekanizmalarından biri ile dirençli hale dönmesi olarak tanımlanır. Kazanılmış antibiyotik direnci ya mikroorganizmaların kromozomunda oluşan mutasyonlarla ya da dirençli bir mikroorganizmanın direnç genini duyarlı mikroorganizmalara aktarması ile ortaya çıkar. Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immün sistemi bozulmuş hastaların sayısının artması, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması ve gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Toplum kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden olan *Klebsiella pneumoniae* en çok direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalar arasında yer almaktadır (Demirtürk ve Demirdal, 2004).

Bu tez çalışması ile toplum kökenli *Klebsiella* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. *Klebsiella Genel Özellikleri*

Klebsiella cinsi bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesinin genel karakterlerini gösteren bazen ikişer ikişer, bazen kısa zincirler oluşturan 0.7-1.5 x 2.0-5.0 µm boyutlarında Gram negatif hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü çomakçılardır (Bilgehan, 2000). *Klebsiella*'lar fermantatif bakterilerdir, karbon kaynağı olarak malonat ve sitratı kullanırlar. Birçoğu şekeri fermente etmelerine rağmen bu konuda kökenler arasında farklılıklar vardır. D-glukoz, laktoz ve sukrozu fermente etmelerinin yanında mannitol, adonitol, trehaloz ve mukatı da fermente ederler. Buna karşın *Klebsiella rhinoscleromatis*, laktozu ve mukatı fermente edemez (Podschun ve Ullmann, 1998). Diğer tüm *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde olduğu gibi oksidaz aktiviteleri yoktur. *Klebsiella* cinsi bakteriler deoksiribonukleaz enzim aktivitesine sahip değildir ve H₂S üretmezler (Koneman ve ark., 1997; Holt ve ark., 1994).

Klebsiella suşları, buyyon, jeloz, kanlı jeloz, MacConkey, EMB, XLD gibi besiyerlerinde ürerler. Aerob ve fakültatif anaerobtur. Optimal 37°C ve pH 7'de iyi ürerler (Akman, 2008). Ancak *K. pneumoniae* dışındaki suşlar 4-44°C'de ürerler. Optimal üreme ısısından daha düşük sıcaklıklarda kapsül oluşturma şansı daha fazladır. Suşların çoğu geniş kapsül oluşturup, katı besiyerlerinde büyük (3-4 mm), mukoid, akıcı koloniler (M kolonileri) oluşturur (Eraç, 2000; Bilgin, 2006; Yakar, 2006). Dik jeloz veya jelatin besiyerinde yüzeyde yayvan bombeli bir üreme besiyerinin dibine doğru ise dar bir üreme zonu görülür. Buna çivi gibi üreme de denir. Kapsül oluşturmayan suşlar düzensiz ve R tipi koloniler oluştururken, bazıları daha az kapsül oluşturur ve S tipi koloniler görünümünde olur (Fırat, 2005).

K. pneumoniae suşlarını 55°C'de 30-45 dakika ısıtmak öldürücüdür. *K. pneumoniae* suşlarının birçoğu hemen bütün şekerleri; asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Nişastayı en geç 4 gün içerisinde gaz oluşturarak parçalamaları diğer enterik bakterilerden ayırt eder. İndol oluşturmazlar (Fırat, 2005; Bilgin, 2006). Metil kırmızısı deneyi negatif, Voges Proskauer pozitifdir. Tek karbon kaynağı olarak sitratı kullanırlar, IMVIC testleri --++'dir. Üreaz olumlu olup, jelatini hidrolize etmezler. Potasyum siyanidli (KCN) besiyerlerinde ürerler ve lizini dekarboksile ederler (Aladağ ve Durak, 2007).

K. rhinoscleromatis diğer türlerden sitrat negatif olmasıyla ayrılır. *K. rhinoscleromatis* üst solunum yolları enfeksiyonlarına neden olur. “Rhinosclerema” denilen burun ve farinks mukozasını etkileyen hastalığın etkenidir. Bu hastalıkta, burun boşluğunda tümör gibi granülotomoz kitleler meydana gelir. Bu nedenle hava yolu tıkanıklığı gelişebilir, *K. rhinoscleromatis* suşları streptomisin, tetrasiklin duyarlıdır ve tedavi 6-8 hafta kadar sürdürülmektedir (Ustaçelebi, 1999). Burun akıntısı ve beyin abselerinden izole edildiği bildirilen *K. oxytoca* ile *K. pneumoniae* arasında birçok benzerlik vardır. *K. oxytoca* mikrobiyolojik olarak indol yapabilmesi ile *K. pneumoniae*’den ayrılır (Yakar, 2006; Ustaçelebi, 1999). *Klebsiellae* familyası içindeki türler ve majör cinslerin ayrımı Tablo 1’de, *Klebsiella* cinsindeki türlerin ayrımı Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1. *Klebsiellae* Familyası İçindeki Türler ve Majör Cinslerin Ayrımı (Koneman ve ark. 1994)

Biyokimyasal Test	<i>KLEBSIELLA</i>		<i>ENTEROBACTER</i>		<i>PANTOEA</i>	<i>HAFNIA</i>	<i>SERRATIA</i>	
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>P. agglomerans</i>	<i>H. alvei</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>S. liquefaciens</i>
İndol	-	+	-	-	V (20)	-	-	-
Hareket	-	-	+	+	V (85)	V (85)	+	+
Lizin	+	+	+	-	-	+	+	+
Arjinin	-	-	-	+	-	-	-	-
Ornitin	-	-	+	+	-	+	+	+
DNaz (25 °C)	-	-	-	-	-	-	+	V (85)
Jelatinaz (22 °C)	-	-	-	-	-	-	+	+
Laktoz Fermentasyonu	+	+	+	+	V (40)	-	-	-
Sukroz Fermentasyonu	+	+	+	+	V (75)	-	+	+
Sorbitol Fermentasyonu	+	+	+	+	V (30)	-	+	+
Adonitol Fermentasyonu	+	+	+	V (25)	-	-	V (40)	-
Arabinoz Fermentasyonu	+	+	+	+	+	+	-	+

+, %90 veya daha fazla pozitif; -, %90 veya daha fazla negatif; V, %11-89pozitif

Tablo 2. *Klebsiella* Cinsindeki Türlerin Ayrımı

Biyokimyasal Test	KLEBSİELLA			
	<i>K. pneumoniae</i> Subsp. <i>pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i> Subsp. <i>ozaenae</i>	<i>K. pneumoniae</i> Subsp. <i>rhinoscleromatis</i>	<i>K. oxytoca</i>
İndol	-	-	-	+
Metil Red	-	+	+	V (20)
Voges-Proskauer	+	-	-	+
Üreaz	+	-	-	+
Lizin	+	V (40)	-	+
Ornitin	-	-	-	-
ONPG	+	V (80)	-	+
Malonat	+	-	+	+
5 °C'de üreme	-	-	-	-
10 °C'de üreme	-	-	-	+
41 °C'de üreme	+	NA	NA	+

+, %90 veya daha fazla pozitif; -, %90 veya daha fazla negatif; V, %11-89pozitif; NA, sonuçlar elde edilemedi.

2.2. Enfeksiyon ve Enfeksiyon Hastalığının Tanımı

Enfeksiyon hastalıkları kana doğrudan inoküle olanlar hariç, mikroorganizmaların deri ve müköz membranlara kolonize olmasıyla başlar. Sonuçta mikroorganizma konağa zarar vermeden ortadan kaldırılır (geçici kolonizasyon) veya florada olduğu gibi kalıcı olabilir. Kolonize olan mikroorganizmalar bağışık yanıtı yol açarlar ise bu duruma **enfeksiyon** denilmektedir. Enfeksiyona yol açan mikroorganizma çoğalarak veya metabolik ve parçalanma ürünleri ile konağa zarar vererek değişik yanıtlara neden oluyorsa bu duruma **enfeksiyon hastalığı** denir. Enfeksiyonlar başlıca üç bölüme ayrılarak ele alınabilir.

I-Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar

II-Hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar (nozokomiyal)

III-Bağışıklı sistemi baskılanmış konakta görülen enfeksiyonlar (Tabak, 2009).

2.3. Toplum Kökenli Enfeksiyonlar ve Fekal Taşıyıcılık

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi üreten bakterilerle gelişen toplum kökenli enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde hastane kökenli bakteriler için çeşitli veriler bulunurken, dışkıdan izole edilen *Enterobacteriaceae* kökenlerinden özellikle salgın dışı dönemlerde GSBL sıklıkları ve tipleri hakkında da az sayıda çalışma bulunmaktadır (Küçükbasmacı, 2009). GSBL salgılayan bakterilerle

oluşan enfeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur (Kurt Azap ve ark., 2007).

Kötü sağlık koşulları, GSBL salgılayan Gram negatif bakterilerin fekal-oral yol ile alınmasını kolaylaştırmaktadır. En yüksek taşıyıcılık oranı düşük ve orta gelirli kişilerde gözlenmiştir. İçme suyu, gıda ve kirli eller ile kişiden kişiye bulaş olmaktadır (Herindrainy ve ark., 2011). Kurt Azap ve ark. (2007), yaptıkları çalışmada 928 hastadan alınan örneklerden 184'ünde GSBL üreten bakteri izole ettiklerini, bunlardan 14'ünün (%8) *Klebsiella* spp. (9 *K. oxytoca* suşu, 5 *K. pneumoniae* suşu) olduğunu bildirmişlerdir. Ünver ve Küçükbasmacı (2008), yaptıkları çalışmada 250 hastanın 36'sında GSBL üreten bakteri izole etmişlerdir. Bu izolatlardan 7'sini (%18,4) *K. pneumoniae*, 2'sini ise (%5,3) *K. oxytoca* olarak tanımlamışlardır. Küçükbasmacı (2009), çalışmasında 150 kişiden alınan dışkı örneğinde 32'sinde GSBL üreten bakteri izole edilmiş. Bu izolatların 4'ünü (%12,5) *K. pneumoniae*, 1'ini (%3,1) *K. oxytoca* olarak tanımlamıştır. Herindrainy ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada 484 hastadan 49 hastada GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyesi izolat tespit ettiklerini, bunlardan 14'ünü (%28) *K. pneumoniae* olarak tanımlamışlardır. Abdulrahman ve ark. (2011), çalışmalarında 632 hastadan alınan örneklerin 400'ünde GSBL üreten bakteri tespit ettiklerini, bu izolatlardan 96'sını (%24) *K. pneumoniae*, 11'ini (%2,75) *K. oxytoca* olarak tanımlamışlardır. Woerther ve ark. (2011), çalışmalarında 256 hastanın 17'sinde GSBL üreten bakterileri tespit ettiklerini, bunlardan 4'ünü (%24) *K. pneumoniae* olarak tanımlamışlardır.

2.4. Sık Karşılaşılan *Klebsiella* Enfeksiyonları ve Epidemiyolojisi

Sağlıklı bireylerin solunum yolunda ve dışkıda %5-10 oranında *K. pneumoniae* bulunmaktadır. Nadir olarak normal kişilerin orofarinkslerinde %1-6 oranında bulunur. Doğada da çok yaygın olarak bulunmaktadırlar. *K. pneumoniae* tipik lobar pnömoni oluşturur. Hem hastane ortamından hem de toplumdan kazanılan bir hastalık olmasına karşın fırsatçı bir enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilebilir. Çünkü *K. pneumoniae*; solunum yolları savunma sistemi bozuk olan alkolizm, diabetes mellitus, kronik tıkalı akciğer hastalığı gibi ağır bir problemi olan kişilerde görülür. Sinsi başlar, bazı olgularda bronkopnömoni ve bronşit şeklinde gelişir. Tipik olarak ağır ve akciğerlerde destrüktif değişikliklerle seyrederek nekrotik inflamasyon ve hemorajiler oluşturur. Balgam kalın, mukoid ve kiremit kırmızısı renğinde veya ince ve jel gibi olabilir. Abse

oluşumu, ampiyem, plevra sıvısı oluşma ihtimali yüksektir. Bu hastalarda ölüm oranı da yüksektir. Tedavide kombine antibiyotiklerin kullanıldığı güçlü bir yol izlenmektedir. Pnömoni olgularından K1, K3, K4 ve K5 antijenine sahip K (kapsüler antijen) tipleri sıklıkla izole edilmektedir (Akman, 2008).

Klebsiella ile idrar yolu ve cerrahi yara enfeksiyonları, bakteriyemi diğer Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlardaki klinik belirtilere benzer seyredir. Bakteriyemiye çok defa damar içi kateter uygulaması, bağırsaktan translokasyon veya akciğer enfeksiyonu neden olur. *Klebsiella pneumoniae* ile menenjit, safra kesesi enfeksiyonu, çeşitli organlarda abse oluşumu gibi enfeksiyonlar da meydana gelir ve organa özel klinik belirtiler verir (Bilgin, 2006).

2.4.1. Pnömoni

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etkenlerle oluşan inflamasyonudur. Pnömonilerin çoğunun nedeni mikroorganizmalardır, ancak aspirasyon (gıda, mide içeriği), yabancı cisim, ilaçlar, lipidli maddeler, hidrokarbonlar, radyasyon hipersensivitesi gibi nonenfeksiyöz nedenler de pnömoniyeye yol açabilirler (Can, 2005).

2.4.1.1. Toplum Kökenli Pnömoniler

Toplum kaynaklı pnömonilerin %1-5'ini *K. pneumoniae* pnömonisi oluşturmaktadır. *K. pneumoniae* toplum kökenli lobar pnömoninin önemli bir nedenidir. Oluşturduğu pnömoni akut başlar ve ciddi, destrüktif akciğer enfeksiyonuna dönüşür. Balgamın kanla karışık oluşu kiremit kırmızısı renk diye tanımlanmasına neden olur. İnfiltrasyona uğramış olan lobda adeta bir şişme klasik radyolojik görüntü olup fissürde bir çanaklaşma ya da yer değiştirme hali vardır. Apse formasyonu, kavitasyon ve ampiyem komplikasyonlarıdır. Akciğer filmleri tipik lobar tutulum gösterip, lezyonlar nekrotik ve hemorajiktir. Balgam paslı ve “kuş üzümü peltesi” şeklindedir. Apse ve kavite oluşumu, ampiyem, plevra yapışıklıkları sıktır (Işıkay ve ark., 2008).

2.4.1.2. Hastane Kökenli Pnömoniler

Hastane kaynaklı pnömoniler (HKP); hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde ya da hastaneden taburculuk sonrasında ilk 48 saat içinde oluşan ve bilinen herhangi bir hastalığın inkübasyon döneminde olmayan hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Hastane kökenli pnömonilerin gelişiminde risk faktörleri; konakçıya ait faktörler, orofarenks ve/veya midenin kolonizasyonunu artıran faktörler, aspirasyon veya reflü riskini artıran faktörler, akciğerlerin fonksiyonuna engel olan durumlar, bakım verenlerin elleri ile kontaminasyon ve ortak alanda bulunma olarak tanımlanmaktadır (Jung ve ark., 2012). Hastane kaynaklı pnömoniler, hastane kaynaklı enfeksiyonlar arasında ikinci sırada yer alırken, bu enfeksiyonlara bağlı ölümlerin %60'ından sorumludurlar. Hastane kaynaklı pnömoniler başlangıç sürelerine göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 gruba ayrılır. Erken başlangıçlı HKP; hastaneye yatıştan sonraki ilk 4 gün içinde gelişen pnömoniler olarak tanımlanır ve *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Mycoplasma pneumonia* gibi toplumda gelişen pnömoni etkenleri ön planda karşımıza çıkar. Geç başlangıçlı HKP ise hastaneyi yatışın 5. gününden itibaren görülen pnömonilerdir. Geç başlangıçlı HKP'lerde genel olarak antibiyotik dirençli suşlar olan *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, Gram negatif enterik basiller, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak diğer hastane kökenli enfeksiyonlarda olduğu gibi HKP'lerde etken hastanenin kendi florasına bağlı olarak değişmektedir (Tezer, 2011).

2.4.1.3. Bağışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Görülen Pnömoniler

Bunlar primer veya sekonder immün yetmezlikte ortaya çıkan pnömonilerdir. Çocuklarda çok sayıda hastalık bağışıklık sistemi eksikliğine neden olabilir. Bu hastalarda akciğerlerde oluşan infiltrasyonlarda enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı nedenler söz konusudur. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda sık görülen mikroorganizmalar ile gelişen pnömoniler genellikle ağır klinik seyir gösterir ve sağlıklı konakçıda hastalık yapmayan fırsatçı mikroorganizmalar ile ağır pnömoniler görülür. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklardaki akciğer enfeksiyonlarının mortalitesinin yüksek olması ve tanı güçlüğü nedeniyle tanı ve tedavinin multidisipliner bir yaklaşımla ve hızla gerçekleştirilmesi gerekir (Özçelik ve ark., 2002).

2.4.2. İdrar Yolu Enfeksiyonları (İYE)

İdrar yolu enfeksiyonu; üretra, mesane, üreter, toplayıcı sistem veya böbrek parankiminde enfeksiyon ve inflamasyon varlığı olarak tanımlanır (Can, 2005). İdrar yolu enfeksiyonları özellikle kadınlarda oldukça yaygındır. Çoğu vakada, İYE bir organizmanın idrar yolundan asendan yolla mesaneyi enfekte etmesi sonucu oluşur. En yaygın idrar yolu patojenleri enterik bakterilerin üyeleridir (Madigan ve Martinko, 2010). Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık rastlanılan etkenler Gram (-) enterik bakterilerdir. Tüm yaş gruplarında, asemptomatik bakteriüride olduğu gibi, semptomatik idrar yolu enfeksiyonlarında da en sık neden *Klebsiella* spp. dir (Can, 2005; Bilgin, 2006) ve idrar yolu enfeksiyonlarında *Klebsiella*'lar % 9 dolayında bir pay alırlar ve çok defa ürolojik bir inceleme veya uygulama sonrası oluşur (Bilgin, 2006).

2.4.3. Bakteriyemi/Sepsis

Bakteriyemi/sepsis, özellikle immun sistemi bozuk hastalarda cerrahi sonrası meydana gelebilir. Özellikle üriner kateter takılı hastalarda üriner sistem enfeksiyonu bakteriyemi/sepsis oluşumunda etkili olabilir (Baştürk, 2005).

Yenidoğan sepsisi, yaşamının ilk 30 günündeki bebeklerin, bakterilerle oluşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Kimi bebeklerde beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer organların da tutulumu söz konusu ise de, yenidoğan sepsisi temel olarak kan dolaşımının hastalığıdır. Ancak hastaların çoğunda, enfeksiyon etkeninin kan dolaşımına geçişine yol açacak bir odak bulunamaz. Yenidoğan sepsisi, “yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteriyemi ile nitelenen klinik bir sendrom” olarak tanımlanabilir. Sistemik enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı sepsisi, sağlıklı yenidoğanlarda görülebilen geçici bakteriyemiden ayırt ettirir (Arısoy, 2010). Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken -başlangıçlı- ve geç -başlangıçlı- sepsis olarak ayrılır. Genel benimsenlikle erken sepsis, yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkar, ama genelde doğumu izleyen ilk günlerde görülür (Cengiz, 2009). Kimi uzmanlarsa erken sepsisi yaşamın ilk 3, 4 ya da 5 gününde gelişen sepsis olarak tanımlar. Yaşamın ilk 3 gününde gelişen sepsis, çok erken -başlangıçlı- sepsis adıyla da nitelenmektedir. Geç sepsis yaşamın 8-30. günlerinde, çok geç -başlangıçlı- sepsisse 30. günden sonra, bebeğin evine gidişine değin geçen sürede gelişen sepsistir. Geri kalmış ülkelerde, erken sepsis etkeni olarak, Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere göre iki kat sıklıkla görüldüğü, önde gelen etkenin *Klebsiella* suşları olduğu, ardından

Staphylococcus aureus ve *E. coli*'nin geldiği, B grubu streptokok (GBS) görülme sıklığının düşük olduğu; yine çok erken sepsiste de Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 1.4:1 olduğu, etken olarak önde *Klebsiella* suşlarının, ardından *S. aureus*, GBS ve *E. coli*'nin geldiği bildirilmiştir. Ülkemizde de erken sepsis etkeni olarak, en sık *Klebsiella* suşları ve *Staphylococcus epidermidis*'in görüldüğü, GBS'nin ise ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir. Bu bilgiler, geri kalmış ülkelerde erken sepsis etkenlerinin çoğunun doğum ya da sonrasında, sağlığa uygun olmayan uygulamalar nedeniyle hastane ya da toplumdan edinildiğini düşündürmektedir. Ülkeler arasında GBS'nin erken yenidoğan sepsisi etkeni olarak farklı sıklıkta görülmesinin, gebelerde vajina kolonizasyonu oranı, antikor düzeyi ya da suş virülansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Arısoy, 2010). Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir. Çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde erken sepsisin mortalitesi %35, geç sepsisin mortalitesi ise %17-19'dur (Cengiz, 2009).

2.5. *Klebsiella*'nın Patojenite Faktörleri

Klebsiella cinsi bakterilerin patojenite derecelerinin belirlenmesinde günümüzde 5 faktör kullanılır. Bunlar kapsül antijenleri, fimbria, lipopolisakaritler, serum direnci ve siderofor üretimidir. Bunların dışında bakterilerin patojenitesini etkileyen diğer faktörler ise bakteriyosin üretimi, hemolitik aktivite ve geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığıdır (Yakar, 2006).

2.5.1. *Kapsüller Antijenler (K)*

Klebsiella'nın genellikle asidik polisakaritlerden oluşan belirgin bir kapsülü vardır. Kapsüller, yapısında 4-6 şeker ve sıklıkla üronik asit bulunan tekrarlayan alt ünitelerden oluşmuştur ve 77 serolojik tipi vardır. Kapsüler yapı *Klebsiella*'nın virülansında temel teşkil etmektedir. Kapsüler form, bakterinin yüzeyini kalın bir tabaka halinde kaplayan fibrilöz yapıdan oluşmuştur. Bu yapı bakteriyi bir yandan fagositozdan korurken diğer taraftan bakterinin bakterisidal serum faktörleri tarafından öldürülmesini engellemektedir. Olayın muhtemel moleküler mekanizması; aktivasyon inhibisyonu veya özellikle C3b komplemanı olmak üzere kompleman komponentlerinin alınımının

engellenmesinden oluşmaktadır. Kapsüler yapı *Klebsiella*'nın virülansında temeldir. *Klebsiella* kapsül polisakkaritlerinin invitro olarak makrofajların fonksiyonel kapasitelerini ve farklılaşmalarını engelledikleri rapor edilmiştir. K2 suşu dünya çapında klinik izolatlar arasında en çok görülen izolat iken çevreden en nadir izole edilen suştur (Aydoğan ve Başustaoğlu, 2000).

2.5.2. Genel Pili (Tip 1)

Tip 1 pililer primer olarak alt üriner sistem enfeksiyonlarının patogenezi ile ilgili olsa da aynı zamanda piyelonefritlerin patogenezi de rol alırlar. Piyelonefritlerde proksimal tübül hücrelerine bağlandıkları gösterilmiştir. Tip 1 fimbrialar ayrıca idrarda veya tükürükte bulunan Tamm-Horsfall proteini gibi çözünür mannozil içeren glikoproteinlere bağlanma yeteneğine sahiptir (Aydoğan ve Başustaoğlu, 2000). Bu bulgular Tip 1 pililerin bakterinin ürogenital ve solunum sistemine kolonizasyonunda rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bakterinin solunum sistemine adezyonu üst solunum yolunda kolonizasyon direncinin bozulmasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda fakültatif bakterinin proliferasyonu gelişmektedir. Bu bozulma özellikle uzun süreli mekanik ventilasyondaki hastalarda pnömoni gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (Aydoğan ve Başustaoğlu, 2000; Işık, 2007).

2.5.3. Tip 3 Pili

Diğer fimbriyalardan farklı olarak sadece tanen ile muamele edilmiş olan eritrositi aglutine ederler. Tip 3 pili, *K. pneumoniae* suşlarının endotelial hücrelere, solunum sisteminin epiteline ve üroepitelial hücrelere yapışmasında rol alır. Kısa zaman önce 3 yeni *Klebsiella* adezini rapor edilmiştir (Aydoğan ve Başustaoğlu, 2000).

2.5.4. Serum Direnci ve Lipopolisakkarit

Serum direncinden TraT lipoproteini veya porini gibi dış membranın çeşitli proteinlerinin asitleri, kapsüler polisakkarit (CPS) ve O antijenlerinin (lipopolisakkaritler) sorumlu olduğu ortaya konmuştur (Işık, 2007).

2.5.5. Sideroforlar

Sideroforlar bakteriler ve bazı funguslar tarafından üretilen, düşük molekül ağırlıklı, spesifik ferrik demir yakalayıcılarına verilen isimdir (Yakar, 2006).

Demir intrasellüler olarak hemoglobulin, ferritin, hemosiderin, myoglobulin ve ekstrasellüler olarak transferin gibi proteinlere bağlıdır. Birçok bakteri konakta ihtiyacı olan demiri siderofor adı verilen yüksek duyarlıklı, düşük molekül ağırlıklı şelatlar ile sağlarlar (Işık, 2007). Konak organizmadaki demir miktarının enfeksiyonların patojenitesi üzerindeki etkisi çok çarpıcıdır. Hint domuzları üzerinde yapılan bir çalışmada domuzların derisinde bulunan demir iyonu miktarının zenginleştirilmesi neticesinde *K. pneumoniae* kaynaklı enfeksiyonların gözle görülür bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (Yakar, 2006).

2.6. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Yeni antibakteriyel ilaçların kullanıma girmesiyle kaçınılmaz olarak bakteriler, çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmişlerdir. Bakteriler antibiyotiklere karşı doğal dirence sahip olabildikleri gibi kromozomal genlerde meydana gelen mutasyon veya kromozom dışı genetik materyal kazanılması (plazmid, transpozon vs) gibi yollarla sonradan da direnç geliştirebilmektedirler (Balıkçı ve Kayacan, 2007). Mikroorganizmaların antimikrobiklere karşı gösterdiği direnç doğal (intrinsik) ve kazanılmış (kalıtsal) direnç diye iki ana bölümde ele alınabilir (Işık, 2007).

2.6.1. Doğal (İntrinsik) Direnç

Kalıtsal özellikte olmayan direnç tipidir. Bir organizmanın yapısı nedeniyle dirençli oluşu anlamına gelir. Antimikrobik maddenin bağlanarak etkili olduğu hedef molekülün olmaması ve ilacın hedefe ulaşmasını önleyen doğal engeller bu tip dirençten sorumludur. İlaçların etkili olması için mikroorganizmanın aktif üreme döneminde olması gerekir. Bakteri sporları veya dormant haldeki mikobakteriler gibi inaktif mikroorganizmalar dirençli görülebilir, ama bunlardan oluşan yeni kökenler ilaçlara duyarlıdır. Bir çok Gram-negatif bakteri vankomisin ve metisilin, enterokoklar sefalosporinlere duvar yapıları nedeniyle intrinsik direnç gösterirler. Zorunlu anaerob bakterilerde ilaç hücre içine giremediğinden aminoglikozidler etki göstermezler (Öztürk, 2008).

2.6.2. Kazanılmış (Kalıtsal) Direnç

Kazanılan bir direnç tipidir. Burada bakterilere antimikrobik madde ilk temasta etkilidir, ancak temas süresinde veya tekrarlanan tedaviler sırasında antimikrobik maddeye karşı direnç gelişir. Antimikrobiklere karşı gelişen direnç esas olarak bu yolla olmakta ve genetik değişim sonunda seleksiyonla dirençli kökenler ortaya çıkıp yayılmaktadır. Genetik direnç kromozom, plazmid, transpozon kontrolü altındadır (Öztürk, 2008).

2.6.3. Kromozomal Direnç

Bu tip direnç kromozomda kendiliğinden (spontan) bir mutasyon sonucu oluşmaktadır. Kromozomal mutasyonla gelişen direnç başka türden bakterilere yayılmadığından ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişebilir üremesi kısıtlanabileceğinden dolayı plazmidle oluşan dirence göre daha seyrek görülür (Işık, 2007).

2.6.4. Plazmidlere Bağlı Direnç

Plazmidler, bakterilerde bulunabilen ve kromozomdan bağımsız olarak replike olabilen ekstrakromozomal DNA parçacıklarıdır. R (rezistans) faktörleri bir ya da birkaç antibiyotiğe ve ağır metallerle karşı direnç genlerini taşıyan plazmidlerdir. Plazmid genleri, genellikle ilaçları parçalayan enzimlerin üretilmesinden sorumludurlar (Sığırcı, 2010).

2.6.5. Transpozonlara Bağlı Direnç

Bakteri kromozomunun değişik yerlerine yerleşebilen veya kromozomdan plazmide, plazmiden plazmide, plazmiden DNA veya bakteriyofaja aktarılabilen, kendi kendilerine replike olamayan, bu nedenle kromozom, plazmid veya bakteriyofaj gibi bir replikon üzerinde bulunan DNA dizileridir. Direnç genlerini taşıyan ekstrakromozomal hareketli genetik yapılar, bir bakteriden diğerine transdüksiyon, transformasyon, konjugasyon ve transpozisyon gibi mekanizmalarla aktarılırlar (Sığırcı, 2010). Ampisilin, kloramfenikol, kanamisin, tetrasiklinler ve trimetoprim karşı direnç gelişiminden sorumludur. Özellikle çok kısa sürede çoklu ilaç dirençli (multiple-drug

resistance) kökenlerin ortaya çıkıp yayılışında tranpozonların rolü vardır. R-plazmidleri ve tranpozonların etkisiyle; antimikrobik maddeyi parçalayan enzim oluşturulması, hücre çeperi geçirgenliğinin bozulması, ilacın hücreden dışarı atılması, ilacın ortamdan alınışının azalması, ilacın hücre içindeki etki yerine bağlanmasının azalması sonucu direnç gelişir (Işık, 2007).

2.7. Beta-Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Bakteriler arasında beta-laktam ajanlara karşı direnç geliştirmek için 4 temel yol vardır.

- 1) Dış membrandan geçmek için gereken kanalların (porinler) daralması veya bazı kanalların sayısının azalması.
- 2) Periplazmik boşlukta yerleşmiş olan bazı pompa sistemleri sayesinde içeri girmiş olan antibiyotiğin aktif olarak dışarı pompalanması.
- 3) Beta-Laktamların bağlanarak etkinliklerini gösterdikleri penisilin bağlayıcı protein (PBP) yapısında değişiklik yaparak (konformasyonel değişim) antibiyotiğin bağlanmasının engellenmesi veya azaltılması
- 4) Beta-laktam antibiyotikleri parçalayan beta-laktamaz enzimlerinin üretimi (Fırat, 2005).

2.8. β -Laktamaz Enzimleriyle Antimikrobiyal Maddenin İnaktivasyonu

β -laktamlar, peptidoglikan sentezinde görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazları inhibe edip, hücre duvar sentezini durdurarak etki gösterir. Ancak bakterisidal etkileri, bakteriyel otolizinlerin aktive olmasına bağlıdır. β -laktamazlar, β -laktamların etkisini siklik amid bağına parçalayarak yok eden enzimlerdir. β -laktam antibiyotiklere karşı klinikte görülen direncin en sık nedenidir. β -laktamaz genleri bakteri kromozomunda veya plazmid, tranpozon, integron gibi hareketli genetik elemanlarda bulunabilir. Günümüzde birçok Gram-negatif, Gram-pozitif bakteri türü ve mikobakterilerde substrat profili, moleküler yapı, inhibitörlere duyarlılık, hidrolitik etkinlik gibi özellikler açısından farklı 400'den fazla β -laktamaz tanımlanmıştır. β -laktamaz enzimi üretimi, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından birisidir. Bunların yaklaşık 150 tanesi genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) dir (Işık, 2007).

2.9. Beta-Laktamazların Sınıflandırılması

Beta-laktamaz enzimler hidroliz etme özellikleri, inhibitörlere duyarlılıkları, kromozom veya plazmid tarafından kodlanmalarına göre çeşitli şekilde sınıflandırılmışlardır. İlk sınıflandırma 1973 yılında Richmond ve Skyes tarafından, enzimlerin substrat profili, inhibitörlere duyarlılıkları izoelektrik noktaları, moleküler büyüklükleri ve immunolojik özellikleri gibi fenotipik özellikleri göz önüne alınarak yapılmıştır ve I, II, III, IV, V olmak üzere 5 temel grupta toplanmıştır. Ancak bu sınıflandırma GSBL enzimlerinin yaygın hale geçişinden önce gerçekleştiği için TEM ve SHV enzim türevlerinin farklılıklarını içermemektedir. 1995 yılında Bush–Jacoby–Medeiros en son sınıflandırma şeklini sunmuş ve bu sınıflandırmaya göre enzimleri 4 ana gruba ve altı alt gruba ayırmıştır. Ambler beta-laktamazları genetik özelliklerine göre sınıflandırmıştır. Bu şekilde yapılmış moleküler sınıflandırma A, B, C ve D olmak üzere 4 sınıftan oluşmaktadır. A, C ve D sınıfları aktif bölgelerinde serin içerirler, B sınıfı Zn^{2+} içerir (Yurtman, 2007). Grup-1, moleküler sınıf C'ye ait, CA tarafından inhibe edilemez sefalosporinazlardan oluşur. Grup-2, moleküler sınıf A ve D'ye aittir. 2a alt grubu, sadece penisilinazları içerirken, 2b ise; sefalosporinleri de inaktive eder. 2be alt grubunda “e” harfi genişlemiş anlamına gelir. 2br; inhibitörlere dirençli (IRT) TEM türevidir. CA ve sulbaktama dirençli, tazobaktamlara duyarlıdır. 2c; karbenisilini, benzilpenisilinden, 2d; oksasilini, benzilpenisilinden daha çok hidrolize eder. CA ile az inhibe olur. 2e; monobaktamları da hidrolize eden sefalosporinazlardır. 2f; serin içeren karbapenemazlardır. Grup-3, çinko bazlı metallo- β -laktamazlar, moleküler sınıf B'ye aittir. Grup-4, CA ile inhibe olmayan penisilinazlardır (Yurtman, 2007; Işık, 2007).

2.10. Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz (GSBL)

Gram negatif patojenlerde beta-laktam direncinde beta-laktamaz oluşturma en önemli faktördür. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler betalaktamaz enzimleri tarafından hidrolize edilerek etkisiz şekle dönüşmektedir. En az 340 farklı beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır ve en önemli enzim grupları plazmidlerle kodlanan sefalosporinaz, metallo-beta-laktamaz ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlardır (GSBL). Gram negatif bakterilerin çoğunluğu kromozomal veya plazmidik olarak kodlanan beta-laktamaz enzimleri üretirler. GSBL'lerin büyük bir kısmı TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 grubu enzimlerdir. Geri kalanlar CTX-M tipi enzimler

veya OXA'lardan GSBL spektrumuna sahip olanlar veya henüz gruplandırılmıyan GSBL enzimleri olarak bilinmektedir (Delialioğlu ve ark., 2005).

Beta laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

- 1) Penisilinler
- 2) Sefalosporinler
- 3) Monobaktamlar
- 4) Karbapenemler
- 5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulonat, sulbaktam, tazobaktam)

2.10.1. Penisilinler

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

Doğal penisilinler: Penisilin G, prokain penisilin G, kristalize penisilin G, benzatin penisilin G, penisilin V (Fenoksi metil penisilin).

Penisilinaza dayanıklı penisilinler: Metisilin, nafsilin, izaksazolil penisilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin, oksasilin.

Aminopenisilinler: Ampisilin, amoksisilin, bakampisilin, siklasilin, episilin, pivampisilin.

Pseudomonaslara etkili penisilinler: Karbenisilin, indanil karbenisilin (korindasilin), tikarsilin.

Geniş spektrumlu pseudomonaslara etkili penisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin.

Amdinopenisilinler: Amdinosilin, pivamdiosilin.

Beta-laktam inhibitörlü kombine penisilinler: Ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulonat, tikarsilin/klavulonat, piperasilin/tazobaktam.

Doğal penisilinler ve penisilinaza dayanıklı penisilinler Gram-pozitif bakterilere etkilidirler. Aminopenisilinlerin etki spektrumu Penisilin G'ye benzer ve kendi üyeleri arasında da etkinlik açısından farklılık yoktur. Her ne kadar insan florasında yer alan çoğu *E. coli*, aminopenisilinlere duyarlı ise de hastane kökenlerinde plazmidlerle yayılan direnç yaygındır. *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi* dahil çoğu salmonellalar beta-laktamaza bağlı direnç gösterirler. Ayrıca *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* türleri ve *Bacteriodes fragilis*'lerin çoğu penisilinlerin bu sınıfına dirençlidir. Çünkü tüm aminopenisilinler Gram negatif ve Gram-pozitif

bakterilerin beta-laktamaz enzimlerine duyarlıdırlar. Bugün için Gram negatif basil enfeksiyonlarında aminopenisilinler ampirik olarak seçilmemelidir (Demir, 2006).

2.10.2. Sefalosporinler

Beta-laktam halkası yanında penisilindeki 5 üyeli tiazolidin halkası yerine sefalosporinlerde 6 üyeli bir dihidrotiazin halkası bulunur. Dihidrotiazin halkasında fazladan bulunan karbon atomu 3. pozisyonda da yeni yan dalların ilavesi ile daha değişik ve çok sayıda sefalosporinler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Kronolojik esasa dayanan ve bakterilere karşı etki spektrumundaki gelişmeyi de yansıtması yönünden pratik değeri olan bir sınıflandırma şu şekildedir;

1. kuşak sefalosporinler: sefalotin, sefazolin, sefaloridin, sefaleksim, sefapirin, sefradin, sefadroksil, sefasekil, seftezol.
2. kuşak sefalosporinler: sefuroksim, sefoksitin, sefamandol, sefonisid, sefonarid, sefaklor, sefotiam, sefmetazol, sefotetan.
3. kuşak sefalosporinler: sefotaksim, seftizoksim, sefooperazon, seftriakson, moksolaktam, seftazidim, sefsulodin, sefmenoksim, sefpiramid
4. kuşak sefalosporinler: sefepim, sefpirom

Parenteral uygulanan 1. kuşak sefalosporinlerin etkinlikleri birbirine benzerdir. Yalnızca sefazolinin stafilokoklara etkinliği biraz daha az, Gram negatif basillere etkinliği diğer 1. kuşak üyelerine göre biraz daha fazladır. Birinci kuşak sefalosporinlerden herhangi birisi in vitro antibiyotik duyarlılık testinde diğerlerinin yerine kullanılabilir. İkinci kuşak sefalosporinler, birinci kuşağa göre stafilokok ve streptokoklara daha az, Gram negatif basillere ve anaeroblara daha fazla etkilidir. Sefoksitin, Gram negatif basillerin ürettiği bazı betalaktamazlara dirençlidir ve bazı *Enterobacteriaceae*'lar tarafından üretilen betalaktamazların oldukça etkili indükleyicisidir (Eraç, 2000).

2.10.3. Monobaktamlar

Bu grubun tek üyesi, *Chromobacterium violaceum* bakterisinin salgıladığı bir antimikrobik olan aztreonamdir. Aztreonam, parenteral uygulamadan sonra dokulara ve vücut sıvılarına çok iyi dağılır. Monosiklik bir beta laktam halkasından oluşur. Gram pozitif ve anaerob bakterilere etkisizdir. Gram negatif bakterilerde PBP3'e bağlanır. Birçok plazmidik ve kromozomal beta laktamaz etkisine dirençli olduğundan *Enterobacteriaceae* ailesi ve *Pseudomonas* türleri gibi birçok Gram negatif çomaklara etkilidir (Demir, 2006; Balıkçı ve Kayacan, 2007).

2.10.4. Karbapenemler

Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır. Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlu grubudur (Demir, 2006). İmipenem ve meropenem şu an kullanılan, ertapenem ve parapenem yeni geliştirilen fakat henüz kullanıma girmemiş karbapenemlerdir. Birçok Gram negatif çomak, Gram pozitif kok ve anaerob bakteriye etkilidirler (Balıkçı ve Kayacan, 2007). Mikobakteriler, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir nonfermentatifler ve *Aeromonas* dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidirler. Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen birçok beta-laktamaza karşı stabiliteye sahiptir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten Gram negatif bakterilere karşı etkinliklerini korurlar (Demir, 2006).

2.10.5. Beta Laktamaz Enzim İnhibitörleri

Beta laktamaz inhibitörlerinin yapısal olarak beta laktam grubuna özgü amid bağları vardır. Ancak yan zincirlerinde farklılık göstermektedirler. Yapıları açısından beta-laktamazlara geri dönüşümsüz bağlanarak antibiyotiğin inaktivasyonunu engellerler. Klavulanik asit ile, penisilanik asit sülfon türevi olan sulbaktam ve tazobaktam bugün klinik kullanımdaki beta laktamaz inhibitörleridir (Balıkçı ve Kayacan, 2007).

2.11. GSBL'nin Klinik Önemi ve Risk Faktörleri

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

GSBL pozitif *K. pneumoniae*'ye bağlı 32 bakteriyemi olgusunda sefalosporin etkinliğini araştırılmıştır. Sefalosporinlere orta düzeyde duyarlı bakterilerle gelişen dört olguda sefalosporin tedavisi başarısız olurken, in vitro olarak sefalosporinlere duyarlı görünen suşlarla enfekte olguların 15/28 (%58)'inde tedavi başarısızlığı, 11 olguda tedavi değişikliği ve dört olguda ölüm gözlenmiştir (Paterson ve ark., 2004). Yakın zamanda yayınlanan çok merkezli prospektif bir çalışmada, GSBL sentezleyen *K. pneumoniae* ile gelişen bakteriyemilerde antibiyotik seçiminin çok önemli olduğu ve bakteriyeminin başlangıcından itibaren ilk beş gün içinde uygulanan karbapenemin in vitro olarak aktif görünen diğer antibiyotiklere kıyasla mortaliteyi önemli oranda azalttığı bulunmuştur. Diğer retrospektif bir çalışmada ise GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* bakteriyemilerinde sefalosporin kullanıldığında tedavi başarısının düşük olduğu ve en etkili antibiyotiklerin siprofloksasin ve karbapenemler olduğu gözlenmiştir. Buna karşın amprik tedaviye uygun antibiyotik ile başlanmasa bile duyarlılık test sonuçlarına göre uygun antibiyotiğe geçildiğinde mortalitede bir fark olmadığı gözlenmiştir (Işık, 2007).

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

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmada 332 kişiden alınan gaita örnekleri ile bu örneklerden izole edilen *Klebsiella* suşları ve ilimiz devlet hastanesinin çeşitli polikliniklerine başvuran idrar yolu enfeksiyonuna sahip kişilerden izole edilen 16 suş çalışmanın materyalini oluşturdu.

Numune Alınan Kişilerin Özellikleri

Tablo 3’de numune alınan kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı, Tablo 4’te numune alınan kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 3. Numune alınan kişilerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	n (%)
1-10	79 (22.70)
11-20	41 (11.78)
21-30	69 (19.82)
31-40	60 (17.24)
41-50	45 (12.93)
51-60	30 (8.62)
61-70	21 (6.03)
70>	3 (0.86)

Tablo 4. Numune alınan kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	n (%)
Bayan	168 (48.28)
Erkek	180 (51.72)

3.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Otoklav (Nüve, Stoam art, OT 40L), Buzdolabı (Arçelik, TÜRKİYE, 8190NF), Hassas terazi (AND, JAPAN), Etüv (WiseCube, füze kontrol sistem), Mikroskop (OLYMPUS, Cx21, GERMANY), Su banyosu (WiseBath, füze kontrol sistem)

3.2. Çalışmada Kullanılan Çözelti ve Besi Yerlerinin Hazırlanması

Çalışma sürecinde kullanılan besi yerleri ve çözeltilerin hazırlanma şekilleri Ek-I ve Ek-II'de verilmiştir:

3.3. Çalışmada Kullanılan Antibiyotik Diskleri

Çalışmada; amoksisilin/klavulonik asit (Oxoid, 30 µg), amikasin (Oxoid, 30 µg), gentamisin (Oxoid, 10 µg), tetrasiklin (Oxoid, 30 µg), siprofloksasin (Oxoid, 5 µg), sefuroksim (Oxoid, 30 µg), seftazidim (Oxoid, 30 µg), sefotaksim (Oxoid, 30 µg), tobramisin (Oxoid, 10 µg), ofloksasin (Oxoid, 5 µg), sefalotin (Oxoid, 30 µg), sefazolin (Oxoid, 30 µg), imipenem (Oxoid, 10 µg), aztreonem (Oxoid, 30 µg), kloramfenikol (Oxoid, 30 µg), sefepim (Oxoid, 30 µg), trimetoprim/sulfametoksazol (Oxoid, 25 µg) olmak üzere toplam 17 antibiyotik diski kullanılmıştır.

3.4. Dışkıdan Klebsiella spp. İzolasyonu

İzolasyon amacıyla 332 dışkı toplama kabı ile toplanan örneklerden EMB agara tek koloni düşecek şekilde ekim gerçekleştirilerek 37⁰C'de 48 saat inkübe edildi. EMB agar üzerinde üreyen mukoid görümlü şüpheli kolonilerin TSA'ya pasajları gerçekleştirildi.

3.5. Çalışmada İzole Edile Bakterilerin İdentifikasyonu

Gram negatif basil şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, hareketsiz, kapsüllü, DNaz negatif, fermentatif bakteriler *Klebsiella* spp. olarak identifiye edildiler. Tür düzeyinde identifikasyon IMVIC (İndol, Metil-Red, Voges Proskauer, Sitrat) testi, üreaz ve lizin dekarboksilaz, laktoz fermentasyonu testleri ile gerçekleştirildi (Winn ve ark., 2006).

3.5.1. Gram Boyama

Preparat hazırlama: temiz bir lam üzerinde bir damla fizyolojik tuzlu su (%0.9) ile iyice karıştırılan bakteri oda ısısında kurutularak, alevde fikse edildi.

Gram Boyama: Preparat üzeri kristal viyole solüsyonu ile kaplanarak 2 dakika bekletildi. Daha sonra hafif akan çeşme suyu ile yıkanan preparatın üstü lugol solüsyonu ile kaplanarak 2 dakika bekletildi. Daha sonra hafif akan çeşme suyu ile

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

3.5.2. Oksidaz Deneyi

TSA'da üretilmiş saf bakteri kolonilerinden öze ile alınarak "N,N-Dimethyl-p-phenylendiammoniumdichloride" emdirilmiş 4 nolu Whatman kâğıtları üzerine sürülerek oksidaz aktiviteleri araştırıldı. Pembe renk oluşumu oksidaz pozitif, renk değişikliğinin olmaması ise oksidaz negatif olarak değerlendirildi (Berktaş ve ark., 2003).

3.5.3. Katalaz Deneyi

TSA'da üretilmiş saf bakteri kolonilerinden öze ile alınarak temiz bir lam üzerine bırakıldı. Daha sonra üzerine %3'lük H₂O₂ solüsyonundan damlatılarak hava kabarcığı oluşumu gözlemlendi. Kabarcık oluşumu katalaz pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

3.5.4. Hareket Testi

SIM mediyuma iğne uçlu öze ile ekilen bakteriler 37⁰C'de bir gece inkübe edildiler. İnkübasyon sonrasında sadece ekim hattında üreyen bakteriler hareketsiz, ekim hattı dışına yayılarak üreyen bakteriler hareketli olarak değerlendirildiler.

3.5.5. İndol Testi

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

3.5.6. Kapsül Boyama

Bu amaçla çini mürekkebi kullanıldı. Temiz bir lam üzerine bir iki öze çini mürekkebi konuldu. Kanlı agarda üretilmiş kolonilerden öze ile alınarak çini mürekkebi

ile karıştırıldı. Daha sonra üzeri lamel ile kapatıldı. Lamelin üzerine kurutma kâğıdı ile hafifçe bastırıldı. Preparatın kurumaması için lamelin etrafı sıvı parafin ile çevrelenerek kapatıldı. Kapsül varlığı immersiyon objektifle araştırıldı (Bilgehan, 2009).

3.5.7. Voges Proskauer Testi

Bakteriler MR/VP Broth içerisinde 35⁰C’de bir gece inkübe edildi. Buradan temiz bir tüp içerisine 2 ml aktarıldı. Daha sonra aktarılan MR/VP broth üzerine %5’lik α-naftol solüsyonundan 6 damla damlatılarak çalkalandı. Bunun da üzerine %40’lık potasyum hidroksid solüsyonundan 2 damla damlatıldı. Çalkalayıcı üzerinde 30 dakika süre ile çalkalanan karışımda pembe-kırmızı rengin oluşumu gözlemlendi. Pembe-kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Isenberg, 2007).

3.5.8. Metil Kırmızısı Deneyi

MR/VP besiyerine saf kültürden ekim yapıldı. 35⁰C’de 48 saat inkübe edildi. Daha sonra kültür içerisine 5-6 damla ayıraç damlatıldı. Kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

3.5.9. Üreaz Deneyi

Bu amaçla hazır besiyeri (BIOPEN) kullanıldı. Saf olarak üretilen kolonilerden besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35⁰C’de 48 saat inkübe edildi. Pembe renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi.

3.5.10. Sitrat Deneyi

Saf olarak üretilen kolonilerden besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35⁰C’de 48 saat inkübe edildi. Mavi renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi.

3.5.11. Lizin Dekarboksilaz Deneyi

Saf olarak üretilen kolonilerden besi yerine iğne uçlu öze ile ekim yapılarak 35⁰C’de 4 gün inkübe edildi. Kırmızımsı-mor renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan, 2009).

3.5.12. Laktoz Fermentasyon Testi

Saf olarak üretilen kolonilerden %1 oranında laktoz içeren karbonhidrat fermentasyonu temel besiyerine inokulasyon gerçekleştirilerek 37⁰C'de 7 gün inkübe edildi. Durham tüpünde gaz oluşturan izolatlar laktoz fermentatif olarak değerlendirildi.

3.6. Antibiyotik Duyarlılık Testi

Antimikrobiyal duyarlılığın tespiti amacıyla disk difüzyon metodu kullanıldı. Bu amaçla Mueller-Hinton agar (Oxoid) yaklaşık 4 mm kalınlıkta olacak şekilde 9 cm çapında petrilere döküldü. Test mikroorganizmalarının TSA'da saf kolonileri elde edildi. Daha sonra test mikroorganizmalarının 0.5 McFarland standart bulanıklığında (108 cfu ml⁻¹) inokulumları direk koloni süspansiyonu metoduna göre Mueller-Hinton broth (Oxoid) içerisinde hazırlandı. Steril pamuk svap inokulum içerisine daldırılarak birkaç kez çevrildi ve fazla inokulumu uzaklaştırmak için, svap inokulum seviyesinin üzerinde tüpün iç duvarına sıkıca bastırıldı. İnokulumun eşit dağılımını sağlayacak şekilde yüzeyi kurumuş olan Mueller-Hinton agar (MHA) üzerine çizerek inokulasyon gerçekleştirildi. Petri kapakları aralık bırakılarak besiyerinin yüzeyinin kurumaması için 3-5 dakika oda ısısında bekletildi. Antibiyotik diskleri, inokulasyon yapılan MHA petri kutuları üzerine yerleştirilerek, 35±2⁰C de 18-24 saat inkübe edildi. Daha sonra meydana gelen inhibisyon zonlarının çapı milimetre olarak ölçüldü. Zon çaplarına göre izolatlar her bir antibiyotik için; duyarlı (S), orta derecede duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi (CLSI, 2006). Değerlendirme kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. CLSI'ya göre disk difüzyon yöntemine göre zon çaplarının değerlendirilmesi (R: Dirençli, I: Orta derecede duyarlı, S: Duyarlı).

Antibiyotikler	Zon Çapları (mm)		
	R	I	S
Tetrasiklin (30 mcg)	≤11	12-14	≥15
Siproflaksin (5 mcg)	≤15	16-20	≥21
Sefuroksim (30 mcg)	Parenteral ≤14 Oral ≤14	Parenteral 15-17 Oral 15-22	Parenteral ≥18 Oral ≥23
Amikasin (30 mcg)	≤14	15-16	≥17
Tobramisin (10 mcg)	≤12	13-14	≥15
Sefalotin (30 mcg)	≤14	15-17	≥18
Ofloksin (5 mcg)	≤12	13-15	≥16
Imipenem (10 mcg)	≤13	14-15	≥16
Sefazolin (30 mcg)	≤14	15-17	≥18
Aztreonam (30 mcg)	≤15	16-21	≥22
Klorofenikol (30 mcg)	≤12	13-17	≥18
Gentamisin (10 mcg)	≤12	13-14	≥15
Sefepim (30 mcg)	≤14	15-17	≥18
Sultametokzolin/Trimetoprim (25 mcg)	≤10	11-15	≥16
Amoksisilin/Klavulonik asit (30 mcg)	≤13	14-17	≥18
Sefazidim (30 mcg)	≤14	15-17	≥18
Sefotaksim (30 mcg)	≤14	15-22	≥23

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışmada 332 kişiden dışkı örneği alındı. EMB’de üreyen şüpheli kolonilerden; Gram negatif, hareketsiz, ikişer ikişer veya kısa zincirler oluşturan, basil şeklinde olan, oksidaz negatif, katalaz pozitif, H₂S negatif, fermentatif, sporsuz, kapsüllü bakteriler *Klebsiella* spp. olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca ilimiz devlet hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarından toplanan 16 izolat için bahsi geçen testler uygulandı. Bu testler sonucunda dışkı örneklerinden 23 (%6.93; 23/332) adet *Klebsiella* spp. izole ve tanımlanmış oldu. Bununla birlikte hastaneden toplanan 16 izolatın 11’i (%68.75; 11/16) *Klebsiella* spp. olarak tanımlanmış oldu. Hastane izolatlarından diğer üç izolat *Raoutella planticola*, iki izolat ise *Raoutella terrigena* olarak tanımlanmışlardır.

Cins düzeyinde tanımlanmış olan toplam 34 *Klebsiella* spp. izolatının tür düzeyinde tanımlanmaları sonucunda, 30 suş (%88.24) *K. pneumoniae*, 1 suş (%2.94) *K. ozaenae*, 2 suş (%5.88) *K. oxytoca*, 1 suş (%2.94) *K. rhinoscleromatis* olarak tanımlanmışlardır. Tablo 6’te çalışmada izole ve tanımlanmış olan suşların örneklere göre dağılımı, Tablo 7’te çalışmada izole ve tanımlanmış olan suşların yaş gruplarına göre dağılımı, Tablo 8’de çalışmada izole ve tanımlanmış olan suşların hastaların cinsiyetine göre dağılımı sunulmuştur.

Tablo 6. İzole ve tanımlanmış olan suşların örneklere göre dağılımı.

Numune <i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	<i>K. ozaenae</i> n (%)	<i>K. rhinoscleromatis</i> n (%)
Dışkı	19 (55.88)	2 (5.88)	1 (2.94)	1 (2.94)
İdrar izolatları	11 (32.35)	-	-	-

Tablo 7. Çalışmada izole ve identifiye edilen suşların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları (n) <i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i> n (%)		<i>K. oxytoca</i> n (%)		<i>K. ozaenae</i> n (%)		<i>K. rhinoscleromatis</i> n (%)	
	Dışkı	İdrar	Dışkı	İdrar	Dışkı	İdrar	Dışkı	İdrar
1-10 (12)	4 (33.33)	6 (50)	2 (16.67)	-	-	-	-	-
11-20 (4)	4 (100)	-	-	-	-	-	-	-
21-30 (3)	3 (100)	-	-	-	-	-	-	-
31-40 (4)	1 (25)	3 (75)	-	-	-	-	-	-
41-50 (5)	2 (40)	2 (40)	-	-	-	-	1 (20)	-
51-60 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-
61-70 (5)	4 (80)	-	-	-	1 (20)	-	-	-
70> (1)	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 8. Çalışmada izole ve identifiye edilen suşların hastaların cinsiyetine göre dağılımı (n=34).

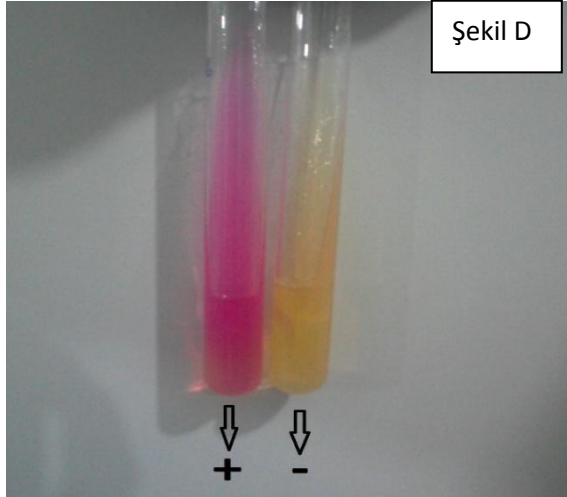
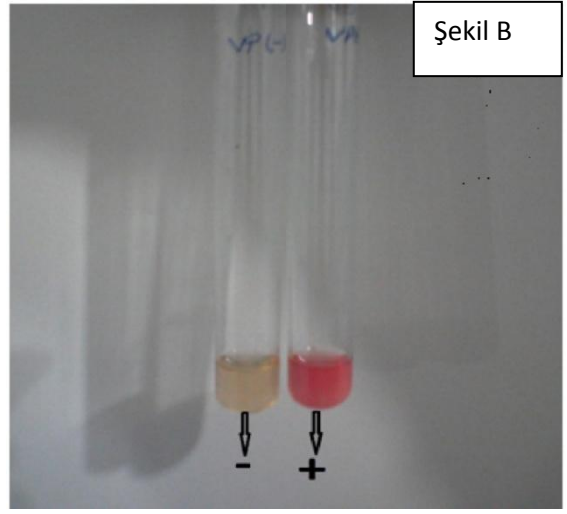
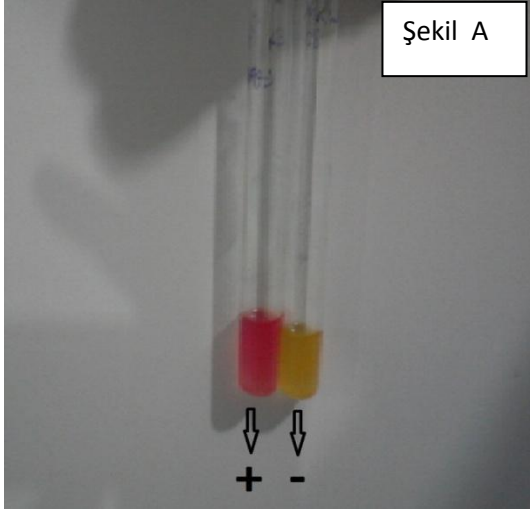
Cinsiyet (n) <i>Klebsiella</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i> n (%)	<i>K. oxytoca</i> n (%)	<i>K. ozaenae</i> n (%)	<i>K. rhinoscleromatis</i> n (%)
	Bayan (19)	15 (78.95)	2 (10.53)	1 (5.26)
Erkek (15)	15 (100)	-	-	-

İzolatların antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması sonucunda; izolatların tamamı ofloksasin, amikasin ve imipeneme duyarlı bulunurken diğer antimikrobiyal ajanlara değişen oranlarda direnç ve duyarlılık tespit edilmiştir. Tablo 9’da izolatların bu tez çalışmasında kullanılan antimikrobiyallere karşı duyarlılık oranları sunulmuştur. Tablo 10’da izolatların antimikrobiyallere duyarlılıkları sunulmuştur.

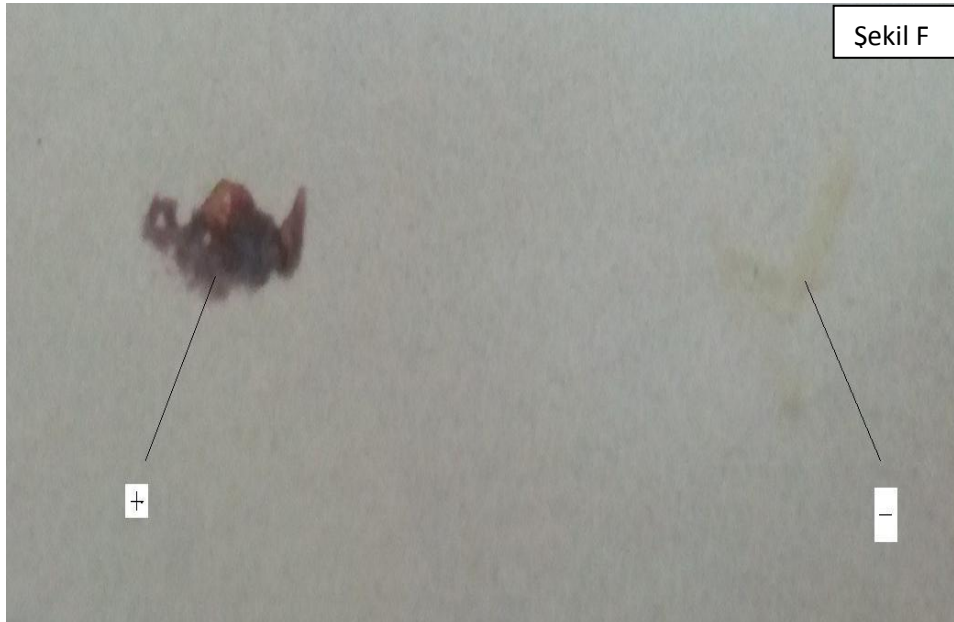
Tablo 9. İzolatların çalışmada kullanılan antimikrobiyallere karşı duyarlılık oranları (%)

Antibiyotik Grupları	Antibiyotikler	S/I/R*		
		S (%)	I (%)	R (%)
B-laktamlar	Amoksisilin/Klavulonik asit	88.24	8.82	2.94
Florokinolonlar	Siprofloksasin	97.06	2.94	0
	Ofloksasin	100	0	0
Sefalosporinler	Sefuroksim	82.35	5.88	11.77
	Sefalotin	29.42	35.29	35.29
	Sefazolin	82.35	5.88	11.77
	Sefepim	94.12	2.94	2.94
	Seftazidim	91.18	5.88	2.94
	Sefotaksim	91.18	0	8.82
Aminoglikozidler	Amikasin	100	0	0
	Tobramisin	94.12	2.94	2.94
	Gentamisin	97.06	0	2.94
Karbapenemler	İmipenem	100	0	0
Monobaktamlar	Aztreonam	91.18	0	8.82
Fenikoller	Kloramfenikol	97.06	2.94	0
Folat Yolu İnhibitörleri	Sülfametaksazol/Trimetoprim	79.41	0	20.59
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	79.41	5.88	14.71

*S:Duyarlı, I: Orta derecede duyarlı, R: Dirençli.



Şekil: Test suşları için uygulanan A: MR testi, B:VP testi, C: Sitrat testi, D: Üreaz testi.



Şekil: Test suşları için uygulanan E: Lysin Dekarboksilaz testi, F: Oksidaz testi

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

İnsanların fekal florasında dirençli bakteri kolonizasyonunun oluşumunda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, yaş, stres, beslenme alışkanlığı ve yaşanan çevrenin etkili olduğu belirtilmiştir (Berends ve ark., 2001). Kötü sağlık koşulları, GSBL salgılayan Gram negatif bakterilerin fekal yol ile alınmasını kolaylaştırmaktadır. İçme suyu, gıda ve kirli eller ile kişiden kişiye bulaş olmaktadır (Herindrainy ve ark., 2011). Fekal taşıyıcılık oranları ile ilgili yapılan çalışmalarda; Tullus ve ark. (1988) 953 yenidoğandan elde ettikleri dışkı örneklerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, %1.68 (16/953) oranında *Klebsiella* spp. suşu tespit etmişler bunların %93.75'inin (15/16) *K. oxytoca*, %6.25'inin (1/16) ise *K. pneumoniae* olduğunu bildirmişlerdir. Bu izolatların tür düzeyinde izolasyon oranı çalışılan örnekler dikkate alındığında araştırmacılar, *K. oxytoca*'nın izolasyon oranını %1.57 (15/953), *K. pneumoniae*'nin izolasyon oranını ise %0.10 (1/953) olarak bildirmişlerdir. Smith ve ark. (2009) 200 hastadan aldıkları dışkı örneklerinden %7 (14 adet) oranında *K. oxytoca* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Kiremitçi ve ark. (2011) 194 hastadan aldıkları dışkı örneklerini incelemişlerdir. Araştırmacılar bu örneklerden 3 adet (%1.55) *K. pneumoniae*, 1 adet (%0.52) *K. oxytoca* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Cheng ve ark. (2012) 1,650 kişinin diyareli dışkı örneklerini incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışma örneklerinden %1.82 (30/1650) oranında *K. oxytoca* tespit etmişlerdir. Severin ve ark. (2012) çalışmalarında 1422 hastadan aldıkları dışkı örneklerini incelemişlerdir. Dışkı örneklerinden %2.46 (35/1422) oranında *K. pneumoniae* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Joainig ve ark. (2010) 121 hastadan aldıkları dışkı örneklerini incelemişler ve örnek dışkılarından %15.7 oranında (19/121) *K. pneumoniae*, % 4.13 oranında (5/121) *K. oxytoca* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Korkoca ve Bayram (2011) çeşitli yaş gruplarına ait 48'i kadın, 72'si erkek toplam 120 poliklinik hastalarına ait gaita örneklerinde %5 oranında (6/120) *K. pneumoniae* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Gijon ve ark. (2012) 1.100 hastadan aldıkları dışkı örneklerinde %1.81 oranında (20/1100) *K. pneumoniae* ve %0.90 oranında (1/1100) *K. oxytoca* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Isendal ve ark. (2012) çocuklara ait 446 dışkı örneğinde %20.4 oranında (91/446) *K. pneumoniae* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Luvsansharav ve ark. (2012) 417 dışkı örneğinde %3.12 oranında (13/417) *K. pneumoniae* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Moles ve ark. (2013) 821 hastadan alınan dışkı örneğinden %2.8 oranında (23/821) *K. pneumoniae* izole

etiklerini bildirmişlerdir. Lee ve ark. (2013) 1.266 hastadan aldıkları dışkı örneğinde %23.1 oranında (292/1266) *K. pneumoniae* izole ettiklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada poliklinik hastalarına ait toplam 332 dışkı örneği analiz edildi. Çalışma örneklerinden %6,93 oranında *Klebsiella* spp. izole edildi. Bu oran daha önce Körkoca ve Bayram tarafından elde edilen izolasyon bulgusuna yakın bulundu. Aksine bu oran Joainig ve ark. tarafından elde edilen %19.83'lük orandan oldukça düşük bulunurken, Kiremitçi ve ark., Tullus ve ark. ve Gijon ve ark. tarafından elde edilen izolasyon bulgularından (sırasıyla; %2.06, %1.68, %1.91) yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasında elde edilen izolatlardan 19 tanesi (%82.61; 19/23) *K. pneumoniae*, 2 tanesi (%8.69;2/23) *K. oxytoca*, 1 tanesi (%4.35; 1/23) *K. rhinoscleromatis* ve 1 tanesi de (%4.35;1/23) *K. ozoneae* olarak tanımlandı. Bu bulgular tür düzeyinde ele alındığında bu çalışmada elde edilen %5.72'lik *K. pneumoniae* izolasyon oranı Körkoca ve Bayram tarafından elde edilen izolasyon oranı (%5) ile uyumlu bulunmuştur. Aynı bulgu Joainig ve ark., Isendal ve ark. ve Lee ve ark. bulgularından (sırasıyla; %15.7, %20.4, %23.1) oldukça düşük bulunurken, Tullus ve ark., Kiremitçi ve ark., Severin ve ark., Gijon ve ark., Luvsansharav ve ark. ve Moles ve ark. (sırasıyla;%0.10, %1.55, %2.46, %1.81, %3.12, %2.8) çalışmalarından ise yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada *K. oxytoca* için elde edilen %0.60'lık izolasyon oranı Kiremitçi ve ark. ve Gijon ve ark. tarafından elde edilen izolasyon oranları (sırasıyla; %0.52, %0.90) ile uyumlu bulunmuştur. Aynı bulgu Joainig ve ark., Smith ve ark., Tullus ve ark. ve Cheng ve ark. tarafından elde edilen bulgulardan (sırasıyla; %4.13, %7, %1.57, %1.82) düşük bulunmuştur.

Antibiyotiklere direnç, enfeksiyonların tedavi edilmesinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Beta-laktamaz üretme yeteneği kazanan bakteriler, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler de dâhil olmak üzere, farklı gruptan antibiyotiklere direnç gösterirler. Bu nedenle bakterilerin beta-laktamaz üretimlerinin araştırılması ve antibiyotik direnç durumlarının izlenmesi, bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların etkili tedavisine imkân vermektedir (Çalışkan ve ark., 2011). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların sayısı giderek artmakta olup, günümüzde 200'den fazla GSBL enzimi bulunmaktadır (Paterson ve Bonomo, 2005). GSBL sıklığını ortaya koyan çalışmalardan, GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* oranını Lin ve ark. (2013) %69.7, Kaur ve ark. (2013) %60.3, Kızılca ve ark. (2012) %53.2, Isendahl ve ark. (2012) %48.4, Andriatahina ve ark. (2010) %47.2, Severin ve ark. (2012) %45.7, Ko ve ark. (2013) %45, Eftekhari ve ark. (2012) %27.45, Essayagh ve

ark.(2012) %27, Herindrainy ve ark. (2011) %26.4, Quinones ve ark. (2013) %23.6, Lee ve ark. (2013) %23.1, Kanoksil ve ark. (2013) %11.4, Chong ve ark. (2013) %8.7, Sood ve Gupta (2012) %8.69, Barguigua ve ark. (2013) %7.5, Luvsansharav ve ark. (2012) %4.7, Dias ve ark. (2011) %4.3, Lonchel ve ark. (2012) %4.2, Wollheim ve ark. (2011) %2.6, Weisenberg ve ark. (2012) %1.4 ve Wegner ve ark. (2013) %0.27, olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu bulguların aksine Körkoca ve Bayram çalışmalarında elde ettikleri izolatlarda GSBL varlığını tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL etimi tespit edilmemiştir. Bu bulgu Körkoca ve Bayram'ın elde ettiği bulgu ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca bu tez çalışmasında izole edilen *K. oxytoca*, *K. ozonae* ve *K. rhinoscleromatis* sayısı oldukça az olduğundan bu izolatlardaki GSBL varlığına yönelik bir tartişma mümkün olmamıştır.

Klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL varlığının dışında antimikrobiyal duyarlılığın tespitine yönelik daha önce yapılan çalışmalarda %80 ve üzeri oranda duyarlılık/direnç dikkate alındığında; Herindrainy ve ark. (2011) antimikrobiyal dirençlilik oranını amoksisilin/klavulanik asite %100 ve seftazidime %92.8 olarak tespit ederken, imipeneme ve amikasine %100 oranında duyarlılık olduğunu; Lonchel ve ark. (2012) ise gentamisine ve trimetoprim/sulfametoksazola %100 oranında direnç bildirirken, amikasine %100 oranında duyarlılık tespit ettiklerini; Linhares ve ark. (2012) amoksisilin/klavulanik asite %81.6 oranında direnç tespit ederken, imipeneme %99.6, sefepime %98.4, amikasine %97.4, tobramisine %94.2, aztreonama %93.8, gentamisine %92.7, seftazidime %92.1 ve sefuroksime %83.9 oranında duyarlılık belirlediklerini; Akoachere ve ark. (2012) gentamisine %100 oranında direnç olduğunu bildirirken, siprofloksasine ise %100 oranında duyarlılık belirlediklerini; Gündem ve ıkman (2012) trimetoprim/sulfametoksazola %85.7 oranında direnç bildirirlerken, imipeneme %100, amikasine %85.7 ve gentamisine %85.7 oranında duyarlılık tespit ettiklerini; Kandemir ve ark. (2012) ise amoksisilin/klavulanik asite %92.6 oranında direnç bildirirlerken, sefepim, imipenem, amikasin ve gentamisine %100, sefazoline %96.3, ofloksasin, siprofloksasin ve sefuroksime %88.9 oranında duyarlılık belirlediklerini; Karaayak Uzun ve ark. (2012) amoksisilin/klavulanik asit, sefepim, sefazolin, seftazidim ve aztreonama %100, siprofloksasine %92 oranında direnç olduğunu, imipeneme ise %82 oranında duyarlılık belirlediklerini; Liu ve ark. (2012) trimetoprim/sulfametoksazola %81.8 oranında direnç tespit ederlerken, imipeneme

%90.2 ve amikasinine %81 oranında duyarlılık belirlediklerini; Aslan ve ark. (2012) sefazoline ve sefotaksime %100 oranında direnç bildirirlerken, imipeneme %100 oranında duyarlılık tespit ettiklerini; Lowe ve ark. (2012) trimetoprim/sulfametoksazola %84.8 ve siprofloksasine %82.7 oranında direnç bildirirlerken, imipeneme %100 ve amikasinine %92.3 oranında duyarlılık belirlediklerini; Ahmed ve ark. (2013) amoksisilin/klavulanik asite %91.7, aztreonama %88.9, seftazidime %84.1, sefuroksime %83.3 ve sefepime %80.9 oranında direnç bildirirlerken, imipeneme %92.2 oranında duyarlılık tespit ettiklerini; Gündem ve ark. (2013) sefazoline ve sefuroksime %100, amoksisilin/klavulanik asite ve sefotaksime %90.5 oranında direnç bildirirlerken, amikasinine %95.2 oranında duyarlılık tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Isendal ve ark. (2012) seftazidime ve sefotaksime %97.8, tobramisine %94.5, gentamisine %93.4 ve trimetoprim/sulfametoksazola %91.2 oranında direnç olduğunu; Qureshi ve ark. (2012) tobramisine %100, seftazidime %97.6 ve siprofloksasine %92.6 oranında direnç olduğunu; Jung ve ark. (2012) imipeneme %99.6, gentamisine %97.5, amikasinine ve aztreonama %97.1, sefotaksime ve seftazidime %96.7, tobramisine %96 ve siprofloksasine %95 oranında direnç olduğunu; Chiu ve ark. (2013) sefazolin, sefotaksime ve seftazidime %100, imipeneme %98.8, siprofloksasine %91.5, sefepime %89.1 ve trimetoprim/sulfametoksazola %81.4 oranında direnç olduğunu bildirmişlerdir.

K. pneumoniae suşlarının duyarlılığını belirlemeye yönelik diğer çalışmalarda da Canton ve ark. (2011) imipeneme %99.6, amikasinine %98.4, sefepime %94.2, seftazidime %93, siprofloksasine %89.3 ve amoksisilin/klavulanik asite %87.4 oranında duyarlılık olduğunu; Rammaert ve ark. (2012) ise amikasin, imipenem, sefotaksim ve seftazidime %97.4, sefepime %96.7, amoksisilin/klavulanik asite %94.7, siprofloksasine %92.3 ve gentamisine %89.7 oranında duyarlılık olduğunu; Ertürk ve ark. (2012) imipeneme %100 ve siprofloksasine %82 oranında duyarlılık olduğunu; Güner ve ark. (2012) imipeneme %100, amikasinine %98.9, sefepime %97.4, siprofloksasine %96.6, gentamisine %88.4, amoksisilin/klavulanik asite %87.8, sefotaksime %84.5 ve trimetoprim/sulfametoksazola %80 oranında duyarlılık olduğunu; Parlak ve ark. (2012) imipeneme %99 ve amikasinine %95 oranında duyarlılık olduğunu; Flamm ve ark. (2012) gentamisine %94,3 ve seftazidime %90.2 oranında duyarlılık olduğunu; Aydın ve ark. (2012) imipeneme %95, siprofloksasine %89.7 ve amikasinine %87.9 oranında duyarlılık olduğunu; Machado-Alba ve ark. (2012) siprofloksasine

%93.2, gentamisine %87.5 ve seftazidime %83.3 oranında duyarlılık olduğunu; Morfin-Otera ve ark. (2012) imipeneme %98.4, sefepime %92.7, amikasine %84.1, gentamisine %82.6 ve siprofloksasine %80.8 oranında duyarlılık olduğunu; Magliano ve ark. (2012) imipeneme %99.9, amikasine %97.1, siprofloksasine %93.6, gentamisine %92.9, trimetoprim/sulfametoksazola %89.8 ve amoksisilin/klavulanik asite %81.4 oranında duyarlılık olduğunu; Adams-Sapper ve ark. (2012) imipenem, seftazidim, sefotaksim ve aztreonama %100, gentamisin, amikasin, tobramisin ve siprofloksasine %98, sefazoline %94, sefuroksime ve trimetoprim/sulfametoksazola %90 oranında duyarlılık olduğunu; Tao ve ark. (2012) sefepime %100, seftazidime %95.8 ve siprofloksasine %91.7 oranında duyarlılık olduğunu; Galani ve ark. (2012) tobramisine %93.8, siprofloksasine %90 ve amikasine %82,3 oranında duyarlılık olduğunu; Fernandez-Canigia ve Dowzicky (2012) imipeneme %96, amikasine %94.9, sefepime %85.5 ve seftazidime %82.8 oranında duyarlılık olduğunu; Luvsansharav ve ark. (2012) imipeneme %99.6 ve amikasine %99.3 oranında duyarlılık olduğunu; Güneş ve ark. (2013) gentamisine, imipeneme ve amikasine %100, seftazidime ve trimetoprim/sulfametoksazola %85.7 oranında duyarlılık olduğunu; Sia-Joo ve ark. (2013) imipeneme ve amikasine %100, siprofloksasine %89.3, amoksisilin/klavulanik asite %87.5, sefuroksim, seftazidim ve gentamisine %83.9 oranında duyarlılık olduğunu; Hastemi ve ark. (2013) imipeneme ve siprofloksasine %93.3, seftazidime (%90), sefotaksime ve amikasine %83.3 oranında duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir.

Bu tez çalışması sonucunda antibiyotikler için çeşitli oranlarda duyarlılık tespit edildi. İzolatlara en etkili antimikrobiyal ajanların (\geq %80); imipenem, amikasin ve ofloksasin (%100); siprofloksasin, gentamisin ve kloramfenikol (%97.06); sefepim ve tobramisin (%94.12); seftazidim, sefotaksim ve aztreonam (%91.18); amoksisilin/klavulonik asit (%88.24); sefuroksim ve sefazolin (%82.35) olduğu tespit edilmiştir. Yine bu tez çalışmasında antimikrobiyallere %0-35.29 oranında direnç tespit edilmiş olup, en yüksek direnç %35.29'luk oranla sefalotinde tespit edilmiştir. Bu tez çalışmasındaki **imipeneme duyarlılık oranı (%100)**; Herindrainy ve ark., Linhares ve ark., Gündem ve Çıkman, Kandemir ve ark., Aslan ve ark., Luvsansharav ve ark., Güneş ve ark., Sia-Joo ve ark., Lowe ve ark., Canton ve ark., Ertürk ve ark., Güner ve ark., Parlak ve ark., Machado-Alba ve ark., Maglino ve ark. ve Adams ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunurken, Rammaert ve ark., Fernandez-Canigia ve Dowzicky, Aydın ve ark., Hastemi ve ark., Ahmed ve ark., Liu ve ark. ve Karaayak-

Uzun ve ark. (sırasıyla; %97.4, %96, %95, %93.3, %92.2, %90.9 ve %82) elde ettikleri oranlardan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **amikasine duyarlılık oranı (%100)**; Herindrainy ve ark., Lonchel ve ark., Kandemir ve ark., Canton ve ark., Güner ve ark., Adams ve ark., Luvsansharav ve ark. ve Güneş ve ark. bulguları ile uyumlu bulunurken, Linhares ve ark., Rammaert ve ark., Maglino ve ark., Gündem ve ark., Parlak ve ark., Fernandez-Canigia ve Dowzicky, Lowe ve ark., Aydın ve ark., Gündem ve Çıkman, Machado-Alba ve ark., Hastemi ve ark., Galani ve ark. ve Liu ve ark. (sırasıyla; %97.4, %97.4, %97.1, %95.2, %95, %94.9, %92.3, %87.9, %85.7, %84.1, %83.3, %82.3 ve %81) oranlarından yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **ofloksasine duyarlılık oranı (%100)**; Kandemir ve ark. (%88.9) oranından yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **siprofloksasine duyarlılık oranı (%97.06)**; Adams ve ark. ve Güner ve ark. tespit ettikleri oran ile uyumlu bulunmuştur. Aksine Akoachere ve ark. elde ettikleri (%100) orandan düşük bulunurken, Maglino ve ark., Hastemi ve ark., Rammaert ve ark., Tao ve ark., Galani ve ark., Aydın ve ark., Canton ve ark., Sia-Joo ve ark., Kandemir ve ark., Ertürk ve ark. ve Machado-Alba ve ark. elde ettikleri orandan (sırasıyla; %93.6, %93.3, %92.3, %91.7, %90, %89.7, %89.3, %89.3, %88.9, %82 ve %80.8) yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **gentamisine duyarlılık oranı (%97.06)**; Adams ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunmuştur. Aksine Kandemir ve ark. ve Güneş ve ark. (sırasıyla; %100 ve %100) elde ettikleri orandan düşük bulunurken, Flamm ve ark., Maglino ve ark., Linhares ve ark., Rammaert ve ark., Güner ve ark., Sia-Joo ve ark., Gündem ve Çıkman ve Machado-Alba ve ark. (sırasıyla; %94.3, %92.9, %92.7, %89.7, %88.4, %85.9, %85.7 ve %82.6) elde ettikleri orandan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **sefepime duyarlılık oranı (%94.12)**; Canton ve ark., Rammaert ve ark. ve Machado-Alba ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunmuştur. Aksine Kandemir ve ark., Tao ve ark., Linhares ve ark. ve Güner ve ark. (sırasıyla; %100, %100, %98.4 ve %97.4) elde ettikleri orandan düşük bulunurken, Fernandez-Canigia ve Dowzicky'nin (%85.5) elde ettikleri orandan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **tobramisine duyarlılık oranı (%94.12)**; Linhares ve ark. ve Galani ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunurken, aksine Adams ve ark. (%98) elde ettikleri orandan düşük bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **seftazidime duyarlılık oranı (%91.18)**; Linhares ve ark., Hastemi ve ark., Flamm ve ark. ve Canton ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunmuştur. Aksine Adams ve ark., Rammert ve ark. ve Tao ve ark. (sırasıyla; %100, %97.4 ve %95.8) elde ettiği orandan düşük bulunmuştur; Güneş ve ark., Sia-Joo ve ark. ve Fernandez-Canigia

ve Dowzicky (sırasıyla; %85.7, %83.9 ve %82.8) elde ettiği orandan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **sefotaksime duyarlılık oranı (%91.18)**; Adams ve ark. ve Rammert ve ark. (sırasıyla; %100 ve %97.4) elde ettikleri orandan düşük bulunurken, aksine Güner ve ark. ve Hastemi ve ark. (sırasıyla; %84.5 ve %83.3) elde ettikleri orandan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **aztreonama duyarlılık oranı (%91.18)**; Linhares ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunurken, aksine Adams ve ark. (%100) elde ettikleri orandan düşük bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **amoksisilin/klavulonik asite duyarlılık oranı (%88.24)**; Canton ve ark., Güner ve ark. ve Sia-Joo ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunmuştur. Aksine Rammaert ve ark. (%94.7) elde ettikleri orandan düşük bulunurken, Magliano ve ark. (%81.4) elde ettikleri orandan yüksek bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **sefuroksime duyarlılık oranı (%82.35)**; Linhares ve ark. ve Sia-Joo ve ark. elde ettikleri oran ile uyumlu bulunurken, aksine Adams ve ark. ve Kandemir ve ark. (sırasıyla; %90 ve %88.9) elde ettikleri orandan düşük bulunmuştur. Bu tez çalışmasındaki **sefazoline duyarlılık oranı (%82.35)**; Kandemir ve ark. ve Adams ve ark. (%96.3 ve %94) elde ettikleri orandan düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak; bu tez çalışması ile Muş yöresinde toplum kökenli *Klebsiella* spp. izolatlarında önemli oranda antimikrobiyal direnç tespit edilmemiştir. Ancak konu ile ilgili kapsamlı ve sürekli çalışmalar bu bakterilerde antimikrobiyal direncin takibi açısından önem arz etmektedir.

6. KAYNAKLAR

Abdul Rahman, E.M. and Hamed El-Sherif, R. 2011. *High Rates of Intestinal Colonization with Extended-Spectrum Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Among Healthy Individuals*. Journal Investig Medical 59 (8): 1284-1286.

Adams-Sapper, S., Sergeevna-Selezneva, J., Tartof, S., Raphael, E., An Diep, B., Perdreau-Remington, F. and Riley, L.W. 2012. *Globally Dispersed Mobile Drug-Resistance Genes in Gram-Negative Bacterial Isolates From Patients with Bloodstream Infections in a US Urban General Hospital*. Journal of Medical Microbiology, 61 (7): 968-74.

Ahmed, S.M., Pai Jakribettu, R., Meletath, S.K., Arya, B. and Shakir, V.P.A. 2013. *An Insight Into The Prevalence and The Antibiogram of The Gram Negative, Respiratory, Bacterial Agents*. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 7 (2): 253-6.

Andriatahina, T., Randrianirina, F., Hariniana, E.R., Talarmin, A., Raobijaona, H., Buisson, Y. and Richard, V. 2010. *High Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a Pediatric Unit in Madagascar*. BMC Infectious Diseases, 12 (10): 204.

Akman, S. 2008. *Klinik Örneklerden İzole Edilen Klebsiella Bakterilerinin İdentifikasyonu ve Enzimatik Aktivitesi*. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, s. 5, 8, 35.

Akoachere, J.F., Yvonne, S., Akum, N.H. and Seraphine, E.N. 2012. *Etiologic Profile and Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired Urinary Tract Infection in Two Cameroonian Towns*. BMC Research Notes, 7 (5): 219.

Aladağ, M.O. ve Durak, Y. 2007. *Üriner Sistem Enfeksiyonlarından İzole Edilen Klebsiella pneumoniae'ların Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları*. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2 (4): 41-47.

Arısoy E.S. 2010. *Yenidoğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları*. Ankem Dergisi 24 (2): 168-175.

Aslan, S., Citak, E.Ç., Yis, R., Degirmenci, S. ve Arman, D. 2012. ***Bacterial Spectrum And Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bloodstream Infections in Children with Febrile Neutropenia: Experience of Single Center in Southeast of Turkey.*** Indian Journal Microbiology, 52 (2): 203–208.

Aydın, S.A., Çakır, N. ve Küçükbayrak, B. 2013. ***Çocukluk Çağı İdrar Yolu Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları.*** Abant Medical Journal, 2 (2): 95-101.

Aydoğan, H. ve Başustaoğlu, A. 2000. ***Nozokomiyal Patojen Olarak Klebsiella Türlerinin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri.*** Hastane Enfeksiyon Dergisi, 4 (3): 135-143.

Balıkçı, A. ve Kayacan, Ç. 2007. ***Escherichia coli ve Klebsiella Cinsi Bakterilerde Plazmidik Ampc Tipi Beta Laktamaz Direnci.*** İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu Proje no: T-674 /30062005.

Barguigua, A., El Otmani, F., Talmi, M., Reguig, A., Jamali, L., Zerouali, K. and Timinouni, M. 2013. ***Prevalence and Genotypic Analysis of Plasmid-Mediated B-Lactamases Among Urinary Klebsiella pneumoniae Isolates in Moroccan Community.*** Journal Antibiot (Tokyo), 66 (1): 11-6.

Baştürk, S. 2005. ***Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması.*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, s. 10-18.

Berends, B.R., Van den Bogaard, A.E., Van Knapen, F. ve Snijders, J.M. 2001. ***Human Health Hazards Associated with The Administration of Antimicrobials to Slaughter Animals. Part II. An Assessment of The Risks of Resistant Bacteria in Pigs and Pork.*** Veterinary Quarterly, 23 (1): 10-21.

Bilgin, Y. 2006. ***Escherichiae coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve Staphylococcus aureus Suşlarında Çeşitli Aminoglikozidlerin Duyarlılıklarının Araştırılması.*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, s. 12, 18, 19.

- Bilgehan, H. 1996. *Temel Mikrobiyoloji ve Başıkklık Bilimi*. 12. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir, s. 125.
- Bilgehan, H. 2000. *Klinik Mikrobiyoloji*. 10. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir, s. 230.
- Bilgehan, H. 2009. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 3. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, İzmir, s. 110.
- Can, E. 2005. *Solunum Yolu Semptomları ile Başvuran Hastalarda İdrar Yolu Enfeksiyonu Sıklığı*. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, s. 23-26.
- Canton, R., Loza, E., Aznar, J., Calvo, J., Cercenado, E., Cisterna, R., Romo, F.G., Lopez, J.L., Hontangas, J.L.L., Calvo, C.R., Barrenechea, A.I.S., Tubau, F., Weber, I., Yuste, P. and Cavanillas, R. 2011. *Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Organisms from Intra Abdominal Infections and Evolution of Isolates with Extended Spectrum B-Lactamases in The SMART Study in Spain (2002-2010)*. Revista Espanola Quimioterapia, 24 (4): 223-32.
- Cengiz, A.B. 2009. *Yenidoğan Sepsisi*. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 19 (3): 174-81.
- Cheng, V.C.C., Yam W.C., Tsang, L.L., Yau M.C.Y., Siu G.K.H., Wong, S.C.Y., Chan J.F.W., To, K.K.W., Tse H., Hung I.F.,N., Tai J.W.M., Ho, P.L. ve Yuen K.Y. 2012. *Epidemiology of Klebsiella oxytoca Associated Diarrhea Detected by Simmons Citrate Agar Supplemented with Inositol, Tryptophan, and Bile Salts*. Journal of Clinical Microbiology, 50 (5): 1571-9.
- Chiu, S.K., Wu, T.L., Chuang, Y.C., Lin, J.C., Fung, C.P., Lu, P.L., Wang, J.T., Wang, L.S., Siu, L.K. and Yeh, K.M. 2013. *National Surveillance Study on Carbapenem Non-Susceptible Klebsiella pneumoniae in Taiwan: The Emergence and Rapid Dissemination of KPC-2 Carbapenemase*. Plos/One, 8 (7): e69428.
- Chong, Y., Shimoda, S., Yakushiji, H., Ito, Y., Mivamoto, T., Kamimura, T., Shimono, N. and Akashi, K. 2013. *Community Spread of Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Proteus mirabilis: A Long-Term Study in Japan*. Journal Medical Microbiology, 62 (7): 1038-43.

Clinical and Laboratory Standarts Institute, 2006. **“Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests”** 9th ed. Approved Standard M2-A9 CLSI, Wayne.

Çalışkan, E., Öztürk, C.E. ve Ankaralı, H. 2011. **Gram Negatif Bakterilerde Beta Laktamaz Varlığının ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması.** Düzce Tıp Dergisi, 13 (3): 13-17.

Delioğlu, N., Öcal, N.D., Emekdaş, G., 2005. **Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella Türlerinde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Oranları.** Ankem Dergisi, 19 (2): 84-87.

Demir, N. 2006. **Gram Negatif Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimine Katkıda Bulunan Çeşitli Risk Faktörlerinin Araştırılması.** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, s. 6-16.

Demirtürk, N. ve Demirdal, T. 2004. **Antibiyotiklerde Direnç Sorunu.** Kocatepe Tıp Dergisi, 5 (2): 17.

Dias, A., Oliveira, G., Oliveira, H., Marques, M. and Rodrigues, F. 2011. **Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Bacilli in a Paediatric Hospital.** Acta Medical Portuguesa, 24 (2): 197-206.

Eftekhar, F., Rastegar, M., Golalipoor, M. and Mansoursamaei, N. 2012. **Detection of Extended Spectrum Beta-Lactamases in Urinary Isolates Of Klebsiella pneumoniae in Relation to Bla₁, Bla₂ and Bla₃ Gene Carriage.** Iran Journal of Public Health, 41 (3): 127-32.

Eraç, B. 2000. **İdrar Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae Suşlarında Beta Laktam Direncinin Araştırılması.** Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, s. 8-15, 22.

Ertürk, A., Çopur Çiçek, A., Köksal, E., Şentürk Köksal, Z. ve Özyurt S. 2012. **Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları.** Ankem Dergisi, 26 (1): 1-9.

Essayagh, T., Karimou, A. and Elhamzaoui, S. 2012. *Carbapenemases Among Klebsiella pneumoniae; Sensitivity, E-Test and Hodge Test*. Annales de Biologie Clinique, 70 (3): 299-304.

Fernandez-Canigia, L. and Dowzicky, M., J. 2012. *Susceptibility of Important Gram-Negative Pathogens to Tigecycline and Other Antibiotics in Latin America Between 2004 and 2010*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 11 (1): 29.

Fırat Yüce, P. 2005. *Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Escherichia coli ve Klebsiella spp. Suşlarının Karbapenem ve Beta-Laktamaz İnhibitörlü Kombinasyonlara Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması*. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, s. 9,13-20.

Flamm, R.K., Sader, H.S., Farrell, D.J. and Jonesa, R.N. 2012. *Summary of Ceftaroline Activity Against Pathogens in The United States, 2010: Report from The Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) Surveillance Program*. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 56 (6): 2933-40.

Galani, I., Souli, M., Daikos, G.L., Chrysouli, Z., Poulakou, G., Psychogiou, M., Panagea, T., Argyropoulou, A., Stefanou I., Plakias, G., Giamarellou, H. ve Petrikos, G. 2012. *Activity of Plazomicin (ACHN-490) Against MDR Clinical Isolates of Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and Enterobacter spp. from Athens, Greec*. Journal of Chemotherapy, 24 (4): 191-4.

Gijon, D., Curiao, T., Baquero, F., Coque, T.M. and Canton, R. 2012. *Fecal Carriage of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: A Hidden Reservoir in Hospitalized and Nonhospitalized Patients*. Journal of Clinical Microbiology, 50 (5): 1558-63.

Gündem, N.S., Çıkman, A. ve Gülhan, B. 2013. *İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üretimi ve Antibiyotik Direnci*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 4 (1): 56-62.

Gündem, N.S. ve Çıkman, A. 2012. *Yara Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları*. Ankem Dergisi, 26 (4): 165-170.

Güner, Ş.N., Göktürk, B., Bayrakçı, U.S. ve Baskın, E. 2012. *Çocuklarda İdrar Örneklerinden Saptanan Toplum Kaynaklı Gram Negatif Mikroorganizmaların Dağılımı ve 2003-2010 Yılları Arasında Antibiyotik Direncindeki Artışın Değerlendirilmesi*. Turk Pediatri Arşiv Dergisi, 47: 107-13.

Güneş, H., Donma, M.M., Nalbantoğlu, B., Aydın, M., Demet Kaya, A. ve Topçu, B. 2013. *Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Başvuran Çocuklarda İdrar Örneklerinden İzole Edilen Etkenler ve Antibiyotik Direnç Durumları*. Cumhuriyet Tıp Dergisi, 35 (1): 1-8.

Hashemi, S.H., Esna-Ashari, F., Tavakoli, S. and Mamani, M. 2013. *The Prevalance of Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae Strains Isolated in Community and Hospital Acquired Infections in Teaching Hospitals of Hamadan, West of Iran*. Journal of Research in Health Sciences, 13 (1): 75-80.

Herindrainy, P., Randrianirina, F., Ratovoson, R., Ratsima Hariniana, E., Buisson, Y., Genel, N., Decre, D., Arlet, G., Talarmin, A. ve Richard, V. 2011. *Rectal Carriage of Extended-Spectrum Beta Lactamase- Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar*. Plos/One, 6 (7): e22738.

Holt, J.G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., Staley, J.T. and Williams, S.T. (1994). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. A Waverly Company, 1: 639.

Isendal, J., Turlej-Rogacka, A., Manjuba, A., Rodrigues, A., Giske, C. G. ve Naucle'r, P. 2012. *Fecal Carriage of ESBL-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Children in Guinea-Bissau: A Hospital-Based Cross-Sectional Study*. Plos/One, 7 (12): e51981.

Isenberg, H.D., (2007). *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Second Edition. Washington, D.C.

Işık, F., 2007. *Kan Kültürlerinden İzole Edilen Klebsiella pneumoniae Suşlarında Geniş Spektrumlu Beta-laktamaz Varlığının Saptanmasında Üç Yöntemin (Çift Disk Sinerji, Kombine Disk ve E-Test) Karşılaştırılması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Araştırılması*. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, s. 3-10, 20-25.

- Joainig, M.M., Gorkiewicz, G., Leitner, E., Weberhofer, P., Zollner-Schwetz, I., Lippe, I., Feierl, G., Krause, R., Hinterleitner, T., Zechner, E.L. and Hoogenauer C. 2010. ***Cytotoxic Effects of Klebsiella Oxytoca Strains Isolated From Patients with Antibiotic-Associated Hemorrhagic Colitis or Other Diseases Caused By Infections and From Healthy Subjects.*** Journal of Clinical Microbiology, 48 (3): 817-24.
- Jung, Y., Lee, M.J., Sin, H.Y., Kim, N.H., Hwang, J.H., Park, J., Choe, P.G., Park, W.B., Kim, E.S., Park, S.W., Park, K.U., Kim, H.B., Kim, N.J., Kim, E.C., Song, K.H. and Oh M.D. 2012. ***Differences in Characteristics Between Healthcare-Associated and Community-Acquired Infection in Community-Onset Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection in Korea.*** BMC Infectious Diseases, 12: 239.
- Kanoksil, M., Jatapai, A., Peacock, S.J. and Limmathurotsakul, D. 2013. ***Epidemiology, Microbiology and Mortality Associated with Community-Acquired Bacteremia in Northeast Thailand: A Multicenter Surveillance Study.*** Plos/One, 8(1): e54714.
- Kandemir, Ö., Akdağ, A. ve Kurt, A.Ö. 2012. ***Mersin İli Merkezindeki Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonu Etkenlerindeki Antibiyotik Direnç Oranları.*** TAF Preventive Medicine Bulletin, 11 (5): 589-598.
- Karaayak Uzun, B., Güngör, S., Şerifhan İlgün, M., Özdemir, R., Baran, N. ve Yüksel Ergin, Ö. 2012. ***Kan Kültürlerinden İzole Edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae İzolatlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı ve İn-vitro Antibiyotiklere Direnç Paternleri.*** Ankem Dergisi, 26 (4): 181-186.
- Kaur, J., Chopra, S., Sheevani and Mahajan G. 2013. ***Modified Double Disc Synergy Test to Detect ESBL Production in Urinary Isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae.*** Journal of Clinical Diagnostic Research, 7 (2): 229–233.
- Kiremitçi, A., Dinleyici E.Ç., Yargıç Z. A., Durmaz G., Tekin N., Aybey, A. D., ve Akşit M.A. 2011. ***Prevalence and Risk Factors of Fecal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae in Hospitalized and Ambulatory Children.*** Journal Pediatric Infection. 5: 54-8.
- Kızılca, Ö., Siraneci, R., Yılmaz, A., Öztürk, E., Kıyak, A. ve Özkök, D. 2012. ***Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Caused By ESBL-Producing Bacteria in Children.*** Pediatrics International, 54 (6): 858-62.

Kregten, E.V., Westerdaal, N.A.C. and Willers J.M.N. 1984. *New, Simple Medium For Selective Recovery of Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca from Human Feces*. Journal of Clinical Microbiology, 20 (5): 936-41.

Körkoca H., Bayram Y., 2011. *Çeşitli Poliklinik Hastalarına Ait Dışkı Örneklerinden İzole Edilen Klebsiella pneumoniae Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılıkları*. 26. Ankem Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Kızılağaç/Manavgat.

Kurt Azap, Ö., Arslan, H., Karaman, S., Ö. ve Togan, T. 2007. *Risk Factors for Fecal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in The Community*. Turk Journal of Medical Science, 37 (1): 31-38.

Küçükbasmacı, Ö., 2009. *Dışkıda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Enterobacteriaceae Üyelerinin Prevalansının Araştırılması*. Türk Mikrobiyoloji Cem Dergisi, 39 (3-4): 85-88.

Lee, H. L., Whang, D. H., Park, D. W., Lee, Y. C., Kim, Y. H., Chin, H. J., Kim, S. and Koo, H.S. 2013. *Higher Prevalence of Klebsiella pneumoniae Extended Spectrum B-Lactamase in Patients on Renal Replacement Therapy*. Journal of Korean Medical Science, 28 (8): 1187-93.

Lee, K., Lim C., H., Cho, J., H., Lee, W., G., Uh, Y., Kim, H., J., Yong, D. ve Chong, Y. 2006. *High Prevalence of Ceftazidime-Resistant Klebsiella pneumoniae and Increase of Imipenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter spp. in Korea: A KONSAR Program in 2004*. Yonsei Medical Journal, 47 (5): 634-45.

Lin, H. C., Lai, L.A., Wu, J.Y., Su, Y.M., Chang, S.P. and Hsueh, Y.M. 2013. *Risk Factors For Acquiring Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Geriatric Patients with Multiple Comorbidities in Respiratory Care Wards*. Geriatrics Gerontology International, 13 (3): 663-71.

Linhares, I., Raposo, T., Rodrigues, A. ve Almeida A. 2013. *Frequency and Antimicrobial Resistance Patterns of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections: A Ten-Year Surveillance Study (2000–2009)*. BMC Infectious Diseases, 13: 19.

Liu, H.Y., Lin, H.C., Lin, Y.C., Yu, S.H., Wu, W.H. and Lee, Y.J. 2011. *Antimicrobial Susceptibilities of Urinary Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-*

Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae to Fosfomycin and Nitrofurantoin in a Teaching Hospital in Taiwan. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 44 (5): 364-8.

Lonchel, C.M., Meex, C., Gangoue-Pieboji, J., Boreux, R., Okomo Assoumou, M.C., Melin, P. and De Mol, P. 2012. *Proportion of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae in Community Setting in Ngaoundere, Cameroon.* BMC Infectious Diseases, 12: 53.

Luvsansharav, U. O., Hirai, I., Nakata, A., Imura, K., Yamauchi, K., Niki, M., Komalamisra, C., Kusolsuk, T. and Yamamoto, Y. 2012. *Prevalence of and Risk Factors Associated with Faecal Carriage of CTX-M Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Rural Thai Communities.* Journal Antimicrobial Chemotherapy, 67 (7): 1769–1774.

Lowe, C.F., McGeer, A., Muller, M.P. and Katz, K. 2012. *Decreased Susceptibility to Noncarbapenem Antimicrobials in Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolates in Toronto, Canada.* Antimicrobial Agents Chemotherapy, 56 (7): 3977.

Machado-Alba J.E. and Murillo-Munoz M.M. 2012. *Using an Antibiotic Sensitivity Assay on Urine Cultures From Patients Attending General Practice Healthcare Institutions in Pereira.* Revista de Salud Publica, 14 (4): 710-719.

Madigan, M.T. and Martingol, J.M. (2010). *Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi.* 11. Baskı, Palme yayıncılık, Ankara.

Magliano, E., Grazioli, V., Deflorio, L., Leuci, A.I., Mattina, R., Romano, P. and Cocuzza, C.E. 2012. *Gender and Age-Dependent Etiology of Community-Acquired Urinary Tract Infections.* The ScientificWorld Journal, 2012: 349597.

Moles, L., Gomez, M., Heilig, H., Bustos, G., Fuentes, S., de Vos, W., Fernandez, L., Rodriguez1, J. M. and Jimenez, E. 2013. *Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota During The First Month of Life.* Plos/One, 8 (6): e66986.

Morfin-Otero, R., Tinoco-Favila, J.C., Sader, H.S., Salcido-Gutierrez, L., Perez-Gomez, H.R., Gonzalez-Diaz, E., Petersen, L. and Rodriguez-Noriega E. 2012. *Resistance*

Trends in Gram-Negative Bacteria: Surveillance Results from Two Mexican Hospitals, 2005–2010. BMC Research Notes, 5: 277.

Özçelik, U., Hamutcu Ersu, R., Ceyhan, M., Kutluk, T., Öztürk, G., Sarıalioğlu, F., Tezcan, İ. ve Uçkan, B. 2002. ***Bağıışıklığı Baskılanmış Çocuklarda Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi.*** Toraks Dergisi, 10 (10): 7-11.

Öztürk, R. 2002. ***Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu.*** Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, 31: 83-100.

Parlak, M., Çıkman, A., Bektaş, A. ve Berktaş, M. 2012. ***Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimi ve Antibiyotiklere Direnç.*** Sakarya Medical Journal, 2 (1): 11-15.

Paterson, D.L. and Bonomo, R.A. 2005. ***Extended Spectrum Beta-Lactamases. A Clinical Update.*** Clinical Microbiology Reviews, 18 (4): 657-86.

Paterson, D.L., Ko, W.C., Gottberg, A.V., Mohapatra, S., Casellas, J.M., Goossens, H., Mulazimoglu, L., Trenholme, G., Klugman, K.P., Bonomo, R.A., Rice, L.B., Wagener, M.M., McCormack, J.G., Yu, V.L., 2004. ***Antibiotic Therapy for Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum Beta-Lactamases.*** Clinical Infectious Diseases, 39 (1): 31–7.

Podschun, R. and Ullmann, U., 1998. ***Klebsiella spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors.*** Clinical Microbiology Reviews, 11 (4): 589–603.

Qureshi, Z.A., Paterson, D.L., Potoski, B.A., Kilayko, M.C., Sandovsky, G., Sordillo, E., Polsky, B., Adams-Haduch, J.M. and Doi, Y. 2012. ***Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing Klebsiella pneumoniae: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens.*** Antimicrobial Agents Chemotherapy 56 (4): 2108.

Quinones, D., Valverde, A., Rodriguez-Banos, M., Kobayashi, N., Zayaz, A., Abreu, M., Canton, R. and del Campo, R. 2013. ***High Clonal Diversity in a Non-Outbreak Situation of Clinical ESBL-Producing Klebsiella pneumoniae Isolates in The First National Surveillance Program in Cuba.*** Microbial Drug Resistance,

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/mdr.2013.0021> (Erişim tarihi: 20.11.2013).

Rammaert, B., Goyet, S., Beauté, S., Hem, S., Te, V., Lorn Try, P., Mayaud, C., Borand, L., Buchy, P., Guillard, B. and Vong, S. 2012. ***Klebsiella pneumoniae Related Communityacquired Acute Lower Respiratory Infections in Cambodia: Clinical Characteristics and Treatment.*** BMC Infectious Diseases, 12: 3.

Saltoğlu, N. 2008. ***Toplum Kókenli Úriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım.*** Toplumdan Edinilmis Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No: 61; s. 139-150

Severin, J.A., Lestari, E.S., Kloezen, W., Lemmens-den Toom, N., Mertaniasih, N. M., Kuntaman, K. ve Goessens, W.H. (2012). ***Faecal Carriage of Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Among Humans in Java, Indonesia, in 2001–2002.*** Tropical Medicine International Health, 17 (4): 455-61.

Sia, K.J., Tang, I.P. and Prepageran, N. 2013. ***Antibiotic Sensitivity and Spectrum of Bacterial Isolates in Otorhinolaryngological Infection: A Retrospective Study.*** Medical Journal Malaysia, 68 (1): 6-9.

Sığırcı, F. 2010. ***Klebsiella spp. Suşlarında Ceftriaxone ve Imipenem Dirençlilik Frekansının Saptanması.*** Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana, s. 1-13.

Smith, S.A., Campbell, S.J., Webster, D., Curley, M., Leddin, D. and Forward, K.R. 2009. ***A Study of The Prevalence of Cytotoxic and Noncytotoxic Klebsiella oxytoca Fecal Colonization in Two Patient Populations.*** Journal of Infectious Diseases Medical Microbiology, 20 (4): 169-72.

Shon, A.S., Bajwa, R.P.S. ve Russo, T.A. ***Hipervirulent Klebsiella pneuminae.*** Virulence, 4 (2): 107-118.

Sood, S. and Gupta, R. 2012. ***Antibiotic Resistance Pattern Of Community Acquired Uropathogens at a Tertiary Care Hospital in Jaipur, Rajasthan.*** Indian Journal Community Medical, 37 (1): 39–44.

Tabak, F. 2009. ***Enfeksiyon hastalıkları.*** İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul.

- Tezer, H. 2011. *Hastane Kaynaklı Pnömoniler*. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 5: 203-7.
- Tullus, K., Berglund, B., Fryklund, B., Kuhn, I. ve Burman L. 1988. *Epidemiology of Fecal Strains of The Family Enterobacteriaceae in 22 Neonatal Wards and Influence of Antibiotic Policy*. Journal of Clinical Microbiology, 26 (6): 1166-70.
- Ustaçelebi, Ş. 1999. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara, s. 339-346.
- Ünver, D. ve Küçükbaşmacı, Ö. 2008. *Salgın Dışı Durumlarda Dışkıda Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Enterobacteriaceae Üyelerinin Prevalansının Saptanması*. Türk Mikrobiyoloji Cem Dergisi, 38 (3-4): 126-131.
- Yakar, U. 2006. *Ankara'da Tüketime Sunulan Süt ve Süt Ürünlerinden Klebsiella Türlerinin İzolasyonu, Bazı Virulans Faktörlerinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Dirençlilikleri*. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, s. 10-16.
- Yılmaz, E. ve Uraz, G. 2011. *Klebsiella pneumoniae ve Klebsiella oxytoca Bakterilerinde Kombine Disk Yöntemi ile Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazın Belirlenmesi*. Fen Bilim Dergisi, 15 (1): 41-45.
- Yurtman, A.N. 2007. *Gram Negatif Basillerde CTX-M Tipi Beta-Laktamazların Genotiplerinin Araştırılması*. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, s. 1-13.
- Tao, L.L., Hu, B.J., He, L.X., Wei, L, Xie H.M., Wang, B.Q., Li, H.Y., Chen, X.H., Zhou, C.M. and Deng, W.W. 2012. *Etiology and Antimicrobial Resistance of Community-Acquired Pneumonia in Adult Patients in China*. Chinese Medical Journal, 125 (17): 2967-2972.
- Wegner, C., Hubner, N.O., Gleich, S., Thalmaier, U., Kruger, C.M. and Kramer, A. 2013. *One-Day Point Prevalence of Emerging Bacterial Pathogens in a Nationwide Sample of 62 German Hospitals in 2012 and Comparison with The Results of The One-Day Point Prevalence of 2010*. GMS Hygiene and Infection Control, 8 (1): Doc12.

Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E.W., Procop, G., Schreckenberger, P. and Woods, G. (2006). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostik Microbiology*. 6 th ed. Lippincott W. and Wilkins.

Weisenberg, S.A., Mediavilla, J.R., Chen, L., Alexander, E.L., Rhee, K.Y., Kreiswirth, B.N. and Jenkins, S.G. 2012. *Expended Spectrum Beta-Laktamase Producing Enterobacteriaceae in International Travelers and Non-Travelers in New York City*. Plos/One, 7 (9): e45141.

Woerther, P.L., Angebault, C., Jacquier, H., Hugede, H.C., Janssens, A.C., Sayadi, S., El Mniai, A., Armand-Lefe`vre, L., Ruppe, E., Barbier, F., Raskine, L., Page, A.L., Rekeneire, N. ve Andreumont, A. 2011. *Massive Increase, Spread and Exchange of Extended Spectrum Beta-Lactamase–Encoding Genes Among Intestinal Enterobacteriaceae in Hospitalized Children with Severe Acute Malnutrition in Niger*. Clinical Infectious Diseases, 53 (7): 677–685.

Wollheim, C., Guerra, I.M.F., Conte V.D., Hoffman S.P., Schreiner F.J ., Delamare A.P.L., Barth A.L., Echeverrigaray S., ve da Costa, S.O.P., 2011. *Nosocomial and Community Infections Due to Class a Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing Escherichia coli and Klebsiella spp. in Southern Brazil*. Braz Journal Infectious Disaeses, 15 (2): 138-143.

EKLER

EK-I

Çalışmada Kullanılan Besiyerleri

EMB-Agar (Merck)

Besiyeri 36 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Su banyosunda 50-55⁰C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck)

Besiyeri 21 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplerde 5'er ml dağıtıldı ve otoklavda 121⁰C'de 1.2 atmosfer basıncında 15 dakika süre ile steril edildi. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck)

Besiyeri 34 gr olarak tartılarak 1 litre distile suda süspanse edildi. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Su banyosunda 50-55⁰C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

SIM medium (Merck)

Besiyerinden 30 gr tartılarak 1 litre distile suda süspanse edildi. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Su banyosunda 50-55⁰C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

Tryptic Soy Agar (TSA) (Merck)

Tryptic Soy Broth'tan 30 gr olarak tartıldı, 15 gr agar (Merck) ilave edilerek, 1 litre distile suda süspanse edildi. Tamamen çözünene kadar kaynatıldı. Otoklavda 121⁰C'de 15 dakika steril edildi. 50-55⁰C'ye kadar soğutuldu ve 4 mm kalınlıkta olacak şekilde steril petrilere döküldü. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

Triple Sugar Iron Agar (Merck)

Besiyeri 65 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 7'şer ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

MR/VP Broth (Merck)

Besiyeri 17 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplerde 5'er ml dağıtıldı ve otoklavda 121⁰C'de 1.2 atmosfer basıncında 15 dakika süre ile steril edildi. Oda ısısında birkaç saat bekletilerek buzdolabında muhafaza edildi.

SIMMONS-Citrat-Agar (Merck)

Besiyeri 22.5 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 5'er ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

Lysin Iron Agar (Merck)

Besiyeri 32 gr tartıldı, 1 litre distile suda eritildi. Cam tüplere 7'şer ml olacak şekilde dağıtıldı. Otoklavda 121⁰C'de, 1.2 atm basıncında 15 dakika steril edildi. Daha sonra yatık olacak şekilde birkaç saat oda ısısında bekletilerek, buzdolabında muhafaza edildi.

Laktoz Fermentasyonu İçin Besiyeri

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

EK-II

Gram Boyama Solüsyonları

Solüsyon 1:

Kristal moru eriyiği:

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

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

Solüsyon 2:

Gram iyot eriyiği:

İyot kristalleri	1 gr
Potasyum iyodür	2 gr
Saf su	300 ml

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

Solüsyon 3:

Ziehl Neelsen'in fenollü (Carbol fuchsine) fuksini:

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

5 gr fenol 100 ml saf suda eritilerek %5 eriyik hazırlandı. Bunun 50 ml'si 100 ml'lik bir balon jøjeye aktarıldı. 1 gr bazik fuksin cam bir havanda ezildi ve 10 ml alkol ile yavaş yavaş eritildi. Bu eriyik balon jøjedeki fenollü suya eklendi, arta kalmış olan fenollü su azar azar havana dölüp, boya tortusu yıkandı. Bu yıkantı suyu da balona aktarıldı. Bu

şekilde balon jodedeki 100 ml işaretine kadar devam edildi. Eriyik 24 saat oda ısısında bekletildikten sonra, kâğıt süzgeçte süzöldü ve renkli şişede saklandı. Kullanılan boyanın içeriği şöyledir;

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

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Erzurum/Karayazı ilçesinde doğdu. İlkokulu Şanlıurfa'da, Lise öğrenimini Adıyaman'da tamamladı. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne başladı ve aynı fakülteden 2009 yılında mezun oldu. Özel bir hastanede laborant olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.