

BAHAR ERGÜL

← Adınızı soyadınızı giriniz

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



DOKTORA TEZİ

Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak



İSTANBUL-2019

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

KARİDES VE MİDYELERDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI*'LERDE FENOTİPİK OLARAK BETA-LAKTAM, AMİNOGLİKOZİD VE KİNOLON DİRENÇLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

BAHAR ERGÜL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SEYYAL AK

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI


İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

Bu çalışma 14.01.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul
edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ


Prof. Dr. Seyyal AK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd.



Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd.



Prof. Dr. Tolga KAHRAMAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi
Besin Hijyeni ve Teknolojisi Abd.



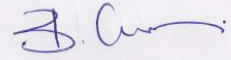
Doç. Dr. Esra KOCAKAYA BÜYÜKCANGAZ
Uludağ Üniversitesi
Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Abd.



Doç. Dr. Ayşe Seher BİRTEKSÖZ
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bahar ERGÜL

İTHAF

Bu tez çalışmamı, canımdan çok sevdiğim kızım Defne'ye ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmam süresince tüm sabrı, değerli bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı danışman öğretim üyesi Prof. Dr. Seyyal AK'a,

Tez çalışmam süresince bana yardımcı olan ve araştırmama katkıda bulunan, Prof. Dr. A. Funda BAĞCIGİL'e, Prof. Dr. Serkan İKİZ'e, bilgi ve desteği için Doç Dr. Kemal METİNER'e, sonsuz sabrı ile her daim yanımda olan Doç. Dr. Beren Başaran KAHRAMAN'a, deneyimleriyle bana yol gösteren Dr. Belgi Diren SİĞIRCI ve Dr. Baran ÇELİK'e, tecrübeleriyle yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cemal ADIGÜZEL, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Araş Gör. Barış HALAÇ'a, Vet. Hek. Ilgın KEKEÇ'e, Dr. Nisa Sipahi ve teknisyenimiz Gülten KARAKUZ'a,

Anlayış ve desteğiyle her zaman yanımda duran, iyi bir müdürden de öte çok iyi bir insan olan Sn. Hatice Canan ÇELİK'e, bu zorlu süreci özveriyle karşılayan ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma,

Araştırma sürecimde her türlü değerli desteğini benden esirgemeyen başta sevgili annem Nergün CUMALI, ablam Nesrin CUMALI ve babam Şemsi CUMALI'ya

En başından beri destekçim olan, her zorlukta ayağa kaldıran sevgili eşim Doğukan Hazar ERGÜL'e ve hayat enerjim kızım Defne ERGÜL'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23894

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.β-laktam Antibiyotikler.....	2
2.1.1.β-laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	2
2.1.2.β-laktam Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları.....	3
2.2.β-Laktamazlar ve Tipleri.....	5
2.2.1.Genişlemiş Spektrumlu β-laktamazlar ve Tipleri.....	5
2.2.1.1.TEM Tipi β-laktamazlar.....	5
2.2.1.2.SHV Tipi β-laktamazlar.....	6
2.2.1.3.CTX-M Tipi β-laktamazlar.....	6
2.2.1.4.OXA Tipi β-laktamazlar.....	6
2.2.1.5.Diğer GSBL Tipleri.....	7
2.2.2.AmpC Tipi β-laktamazlar.....	7
2.2.3.Karbapenamazlar.....	8
2.2.3.1.Sınıf A Karbapenamazlar.....	8
2.2.3.2.Sınıf B Karbapenamazlar.....	9
2.2.3.3.Sınıf D Karbapenamazlar.....	9

2.3.Veteriner Hekimlikte β -laktam Antibiyotiklerin Kullanım Alanları.....	9
2.4.GSBL Tanı Yöntemleri.....	10
2.4.1.Fenotipik GSBL Tarama Testleri.....	10
2.4.2.Fenotipik GSBL Doğrulama Testleri.....	10
2.4.2.1.Kombine Disk Yöntemi.....	11
2.4.2.2.Çift Disk Sinerji Yöntemi.....	11
2.4.2.3.E-test Yöntemi.....	11
2.4.2.4.Mikrodilüsyon Yöntemi.....	12
2.4.2.5.Üç Boyutlu Test.....	12
2.4.2.6.Diğer Testler.....	12
2.4.2.7.Moleküler Yöntemler.....	12
2.5.Aminoglikozid Antibiyotikler.....	13
2.5.1.Aminoglikozid Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	13
2.5.1.1.Permeabilititeye Bağlı Direnç.....	13
2.5.1.2.Aminoglikozid Modifiye Edici Enzimlere Bağlı Direnç.....	13
2.5.1.3.Ribozomal Direnç.....	13
2.5.2.Veteriner Hekimlikte Aminoglikozid Antibiyotiklerin Kullanım Alanları.....	14
2.6.Kinolon Antibiyotikler.....	14
2.6.1.Kinolon Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	14
2.6.2.Veteriner Hekimlikte Kinolon Antibiyotiklerin Kullanım Alanları.....	15
2.7.Çoklu İlaç Dirençliliği.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1.Gereç.....	17
3.1.1.Örnekler.....	17
3.1.2.Besiyerleri.....	22
3.1.2.1.Sefotaksim Katkılı MacConkey Agar.....	22
3.1.2.2.%7 Defibrine Koyun Kanlı Agar.....	22
3.1.2.3.Üre Agar.....	22
3.1.2.4.Citrat Agar.....	23
3.1.2.5.Fenil Agar.....	23

3.1.2.6.Jelatin Agar.....	23
3.1.2.7.Oksidasyon/Fermentasyon Besiyeri.....	23
3.1.2.8.Mueller Hinton Agar.....	23
3.1.2.9.MacConkey Agar.....	24
3.1.2.10.Trypticase Soy Broth.....	24
3.1.2.11.Karbonhidrat Fermentasyon Test Besiyerleri.....	24
3.1.3.Biyokimyasal Testler ve Ayıraçlar.....	24
3.1.4.Antibiyotik Diskleri.....	24
3.1.4.1. β -laktam Direnci Saptanmasında Kullanılan Diskler.....	24
3.1.4.2.Aminoglikozid Direnci Saptanmasında Kullanılan Diskler.....	25
3.1.4.3.Kinolon Direnci Saptanmasında Kullanılan Diskler.....	25
3.1.4.4.Çoklu İlaç Direnci Saptanmasında Kullanılan Diskler.....	25
3.1.5.Standart Suşlar.....	25
3.1.6.Diğer Gereçler.....	26
3.2.Yöntem.....	26
3.2.1.İzolasyon ve İdentifikasyon.....	26
3.2.1.1.GSBL ve AmpC Tarama Testi.....	26
3.2.1.2.Karbapenem Tarama Testi.....	27
3.2.1.3.GSBL Doğrulama Testi.....	29
3.2.1.4.Aminoglikozid Direnç Varlığının Araştırılması.....	29
3.2.1.5.Kinolon Direnç Varlığının Araştırılması.....	30
3.2.2.Çoklu İlaç Direnç Varlığının Araştırılması.....	31
4.BULGULAR.....	31
4.1.İzolasyon ve İdentifikasyon.....	31
4.2.GSBL ve AmpC Tarama Testi Sonuçları.....	31
4.3.Karbapenem Tarama Testi Sonuçları.....	32
4.4.GSBL Doğrulama Testi Sonuçları.....	33
4.5.Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç.....	36
4.6.Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç.....	37
4.7.Çoklu İlaç Dirençliliği.....	38

5.TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	47
HAM VERİLER.....	65
FORMLAR.....	82
ETİK KURUL KARARI.....	83
PATENT HAKKI İZİNİ.....	84
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	85
ÖZGEÇMİŞ.....	86



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1:Aminoglikozit Antibiyotikler ve Birincil Kullanım Alanları

Tablo 3-1:Örnek numarası ve çeşidi, örneklerin kaynağı, alınma yerleri ve tarihleri

Tablo 3-2:Aminoglikozit Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Antibiyotikler ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Tablo 3-3:Kinolon Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Antibiyotikler ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Tablo 3-4:Çoklu İlaç Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Diğer İlaçlar, Disk İçerikleri ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Tablo 4-1:GSBL ve AmpC Tarama Testi, Karbapenem Tarama Testi ve GSBL Doğrulama Testi Sonuçlarına Toplu Bakış

Tablo 4-2: Aminoglikozit Direnci Saptanan *E. coli* izolatları

Tablo 4-3: Kinolon Direnci Saptanan *E. coli* İzolatları

Tablo 4-4:Örnek Numarası, Beta-laktam , Sülfonamid, Fenikol, Tetrasiklin, Aminoglikozit ve Kinolon Grubu İlaçlar ve Ölçüm Sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: GSBL tarama testi sonucu GSBL pozitif olarak belirlenen örnek görüntüsü (Örnek No: 163)

Şekil 4-2: Temosilin diskinin etrafında üreme-inhibisyon zonu oluşmayan izolatın disk difüzyon test görüntüsü (Örnek No: 139)

Şekil 4-3: GSBL doğrulama testi pozitif örnek görüntüsü (Tekli sefalosporin disklerinin etrafında zon oluşmayarak direnç görülmesi ve antibiyotiklere klavulanat eklendiğinde GSBL enziminin inhibe olmasıyla beta-laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması) (Örnek No: 148).

Şekil 4-4: Aminoglikozit direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 148)

Şekil 4-5: Kinolon direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 58)

Şekil 4-6: Çoklu antibiyotik direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 163)

Şekil 4-7: İthal ve yerli izolatların GSBL, Aminoglikozid, Kinolon ve Çoklu İlaç Dirençliliğinin Karşılaştırılması

Şekil 4-8: Karides ve midyelerin menşesine göre yüzde dağılımı

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Beta	β
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DNA	Deoksiribonükleik asit
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibili Testing
Gram	g
Karbapenamaz	KPC
Litre	L
Metallobeta-laktamaz	M β L
Mikrogram	μ g
Mikrolitre	μ l
Miligram	mg
Mililitre	ml
Milimetre	mm
Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu	MİK
Mueller Hinton Agar	MHA
Oksidasyon/Fermentasyon Besiyeri	OF
Penisilin Bağlayan Proteinler	PBP
Polimerase Chain Reaction	PCR
Power of Hydrogen	pH
Santigrat Derece	$^{\circ}$ C
Sodyum klorür	NaCl
Trypticase Soy Broth	TSB

ÖZET

Ergül B. (2018). Karides ve midyelerden izole edilen *Escherichia coli*'lerde fenotipik olarak beta-laktam, aminoglikozid ve kinolon dirençliliğinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mikrobiyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada, Marmara Denizi'nden yakalanan ve ayrıca ülkemize ithal edilen karides ve midyelerin sindirim kanallarından *Escherichia coli* izolasyonu ve izole edilen *E. coli*'lerde fenotipik olarak GSBL, aminoglikozit, kinolon ve çoklu antibiyotik dirençliliğinin araştırılması amaçlandı. 96 karides ve 96 midye örneği kanlı agar, MacConkey agar ve 1 mg/L sefotaksim içeren MacConkey agara ekildi. Şüpheli bulunan kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle yapılarak 34 *E. coli* izolatu elde edildi. 34 izolatu 15'i karides ve 19'u midyeye aitti. GSBL, AmpC, karbapenem beta laktamaz, aminoglikozit, kinolon ve çoklu ilaç dirençliliği CLSI ve EUCAST'da verilen yöntemlere göre yapıldı. %1,04 oranında GSBL ve 34 adet izolatta %32,3 oranında aminoglikozit, %29,4 oranında kinolon ve %14,7 oranında çoklu antibiyotik direnci belirlendi. Bu çalışmada karideslerin sindirim kanalından ilk defa GSBL aktivitesi gösteren ve çoklu ilaç direnci taşıyan *E. coli* izolatları saptandı. Sonuçta normal mikrobiyotalarında olmayan *E. coli*'nin karides ve midye gibi su ürünlerinde saptanması ve değişik oranlarda ilaç dirençliliklerinin belirlenmesi deniz ekosistemine atıklar ve fekal kontaminasyon yoluyla dirençli bakterilerin karıştığını gösterdi ve bu şartların canlılar için önemli bir risk faktörü oluşturduğunu düşünöldü.

Anahtar Kelimeler : Karides, Midye, *E. Coli*, Çoklu İlaç Direnci, GSBL

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:23894

ABSTRACT

Ergul B. (2018). The investigation of beta-lactam, aminoglycoside and quinolone resistance phenotypically in *Escherichia coli* which are isolated from shrimps and mussels. İstanbul University-Cerrahpaşa, Graduate Institute of Education, Microbiology Department. Doctoral Thesis. İstanbul.

In this study, it was aimed to investigate the isolation of *Escherichia coli* from the digestive tracts of shrimps and mussels, which were captured from the Marmara Sea and imported from our country, and detection of ESBL, aminoglycoside, quinolone and multiple antibiotic resistances, phenotypically, in the isolates. 96 shrimp and 96 mussels samples were inoculated onto Blood agar, MacConkey agar and MacConkey agar with 1 mg / L cefotaxime. 34 *E. coli* isolates were isolated from the suspected colonies by conventional methods. Of the 34 isolates, 15 belonged to shrimp and 19 to the mussel. ESBL, AmpC, carbapenem beta lactamase, aminoglycoside, quinolone and multidrug resistance tests were performed according to CLSI and EUCAST. Out of 34 isolates, ESBL were detected in 1.04%, aminoglycoside resistance in 32.3%, quinolone resistance in 29.4% and multiple antibiotic resistance in 14.7%. In this study, *E. coli* isolates with both ESBL activity and multidrug resistance were found for the first time in digestive tract of shrimps. As a result, determination of *E. coli* which is not in normal microbiota in aquatic products such as shrimp and mussel and of drug resistance in different ratios, suggested the possibility of contamination of antibiotic resistant bacteria via fecal contamination and waste into marine ecosystems and those conditions are considered to be a significant risk factor for living organisms.

Key Words: Shrimp, Mussel, *E. coli*, Multiple Drug Resistance, ESBL

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 23894

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda aquatik çevrelerde antibiyotik kontaminasyonunun giderek artan bir çevre kirliliği yarattığı bilinmektedir (Huang ve ark. 2001; Kümmerer 2004). Çevredeki antibiyotik kalıntıları, bakteri popülasyonları üzerinde selektif baskı oluşturarak dirençli bakteri prevalansında artışa yol açmaktadır (Stepanuskas ve ark. 2006). Bununla birlikte kontamine atık sular işlenmeden aquatik çevrelere salındığında insan ve hayvan patojenlerini, kommensal bakterileri ve bunlarla birlikte antibiyotik direnç genlerini de taşımaktadır. Böylelikle bu sular sadece dirençli bakterilerin değil, doğal bakteriyel ekosistemi değiştirebilecek olan direnç genlerinin de yayılmasına neden olmaktadır (Baquero ve ark. 2008; Rosenblatt-Farrell 2009).

Escherichia coli fırsatçı yara enfeksiyonlarından şiddetli sistemik enfeksiyonlara kadar dünya üzerinde hem hayvan hem de insanları etkileyen geniş spektruma sahip bir mikroorganizmadır (Gyles ve ark.2010). Hayvanlarda kullanılan antibiyotikler sadece patojen mikroorganizmalara değil aynı zamanda flora elemanı olan *E. coli* ve enterokoklarda da direnç gelişimine neden olmaktadır (McEwen ve ark. 2012). β -laktam, aminoglikozit ve kinolon grubu gibi antibiyotikler veteriner hekimlikte kullanılan önemli antibiyotik grupları arasında yer almaktadır. Bu antibiyotiklere direnç kazanan bakterilerin besin zincirinde taşınımıyla dirençli suşların yayılma riski artmaktadır. Artan antibiyotik direnciyle beraber tedavide kullanılacak ilaç alternatiflerinin azalması, mortalitenin ve hastane masraflarının artması gibi sonuçlar meydana gelmektedir (Bozkurt ve Leblebicioğlu 2015). Son yıllarda Akdeniz’de deniz kaplumbağaları (*Caretta caretta*)’nda, Atlantik Okyanusu’nda doğal ortamından yakalanan balıklarda saptanan antibiyotik dirençli bakteriler, özellikle GSBL ve çoklu ilaç direncine sahip *E. coli*’lerin izole edilmesi sorunun deniz ekosistemine de yayılmasının bir göstergesidir (Foti ve ark. 2009, Sellera ve ark. 2018).

Bu çalışmada karides ve midyelerde, mikrobiyotalarında bulunmayan ancak sucul ortamlarda fekal kontaminasyonun bir göstergesi olabileceği düşünülen *Escherichia coli*’nin izolasyonu ve antimikrobiklere karşı oluşmuş direnç varlığının fenotipik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2.1.β-laktam Antibiyotikler

2.1.1. 2.1.1.β-laktam Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

β-laktam grubu antibiyotikler son yıllarda hem hastane ortamında hem de hastane ortamı dışında kullanılan en sık antibiyotik türevlerinin başını çekmektedir. Bu gruptaki antibiyotikler dört üyeli β-laktam halkasından oluşmaktadır. Farklı β-laktam antibiyotik gruplarını yapılarındaki yan zincir kombinasyonları ve farmakokinetik özellikleri meydana getirmektedir. Sınıflandırmalar kimyasal yapı (karbapenemler, monobaktamlar, β-laktamaz inhibitör kombinasyonları, monobaktamlar, sefalosporinler, penisilinler), aktivite tipi (bakterisit / bakteriostatik) ya da bakteri etki spektrumuna (dar / geniş) göre yapılmıştır (Murray ve ark. 2005).

Penisilinler beş grupta sınıflandırılırlar:

1.Doğal Penisilinler: Üyelerinin başında penisilin G (parenteral penisilin) ve penisilin V (oral penisilin) gelmektedir. Beta laktamaz üretmeyen gram pozitif kok ve basiller, anaeroblar, *Neisseria* türleri, *Haemophilus* türleri ve *Pasteurella multocida* gibi gram negatif bakterilerle *Treponema* ve *Leptospira* gibi spiroketler üzerine etkilidir (Ayaz, 2008). Enterokoklar ve beta laktamaz üreten bakterilere karşı dirençlidir (Khardori, 2006).

2.Penisilinaz direnci gösteren penisilinler: Metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin bu grubun üyeleridir. Penisilinaz üreterek penisilinlere direnç geliştiren bakterilerin tedavisinde kullanılabilirler. Özellikle, metisiline duyarlı stafilokoklar ve streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (Ayaz, 2008).

3. Aminopenisilinler: Bu grupta ampisilin ve amoksisilin yer alır. Etki spektrumu doğal penisilinlere benzer. Bununla birlikte, enterokoklara, *Listeria* ve *Haemophilus* türlerine, *Proteusmirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Escherichia coli* gibi enterik basillere karşı etkinlikleri penisilinden daha yüksektir (Ayaz, 2008 ; Khardori, 2006).

4. Karboksipenisilinler: Karbenisilin, tikarsilin antibiyotikler bu sınıftadır.

5.Üreidopenisilinler: Azlosilin, mezlosilin, piperasilin. Bu son iki grup, anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılır ve Gram negatif bakterilere karşı aktiviteleri diğer gruplardan daha fazladır (Akova ve ark. 2002). Direncin özellikle

sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler (Ayaz, 2008 ; Akova ve ark. 2002).

Sefalosporinler: Antimikrobiyal etkilerine göre sefalosporinler dört gruba ayrılırlar:

1. kuşak sefalosporinler (dar spektrumlu sefalosporinler); sefazolin, sefalotin, sefapirin. Gram pozitif bakterilere iyi, Gram negatif bakterilere orta derecede etkilidirler.

2. kuşak sefalosporinler (genişlemiş spektrumlu sefalosporinler); sefamandol, sefonisit, sefuroksim, sefamisinler, sefoksitin, sefotetan. Anaerob bakterilere daha fazla etkilidir. Diğer sefalosporinlere göre genişlemiş spektrumlu beta laktamazlardan daha az etkilenirler.

3. ve 4. kuşak sefalosporinler (geniş spektrumlu sefalosporinler); sefaperazon, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim. Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakteriler üzerine etkilidirler (Murray ve ark. 2005).

Karbapenemler: Bu grupta imipenem, doripenem, ertapenem ve meropenem bulunmaktadır. En geniş spektrumlu antimikrobiyaller arasındadır. Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. Hastane ortamına direnç kazanmış *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının tedavisinde bu grup antibiyotikler kullanılmaktadır (Livermore ve Woodford 2006). Metisilin dirençli stafilokoklar ve *Enterococcus faecium* hariç tüm bakteriler üzerinde etkilidirler. Hem GSBL hem AmpC beta-laktamazlar üzerinde etkilidir (Yang ve Guiglielmo 2007).

Betalaktamaz inhibitör kombinasyonları; Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını parçalama suretiyle antimikrobiyalleri etkisiz hale getiren enzim yapılarıdır. Beta-laktam antimikrobiyaller, beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edildiğinde parçalanma önlenir. Etki spektrumları taşıdığı beta-laktam antimikrobiyale benzer özelliktedir. En sık kullanılan beta laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, tazobaktam, ve sulbaktam'dır (Shahid ve ark. 2009). Klavulanik asit, amoksisilin ile; sulbaktam, ampisilin ve sefoperazon ile; piperasilin ise tazobaktam ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Aralarında en geniş spektrumlu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, piperasilin/tazobaktamdır (Sili ve ark. 2010).

Monobaktamlar: Pratikte kullanılan tek monobaktam aztreonamdır. Yalnızca Gram negatif aerob bakterilere etkilidir (Şenol, 2008).

2.1.2.β-Laktam Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları

Beta-laktam antibiyotikler bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek etki gösterirler. Bakterilerin hücre duvarında yer alan peptidoglikan (mürein) tabakası mikroorganizmanın yapısını ve bütünlüğünü korumaktadır. Bu tabaka çapraz bağlı olan kısa peptid zincirleri ile sağlam hale gelir (Gür, 2002). Beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin 3 yolla olduğu görülmektedir:

1. Hücre içinde β-laktam antibiyotiğin yoğunluğunun azalması

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

Gram negatif bakteriler için hücre zarı geçirgenliğinin azalması Gram pozitiflere göre daha büyük önem taşır çünkü bu bakterilerin membran yapıları daha kompleksdir. Beta-laktam antibiyotikler, gram negatif bakterilerde dış membrandaki outer membrane protein (OMP) olarak adlandırılan porlar aracılığı ile hücreye girmektedir. Dış membrandan ise porin F ve porin C adı verilen başlıca 2 kanal aracılığı ile geçerler (Sarı, 2005). Porin sistemlerinden MexA, MexC, MexD, OprJ, MexB ve OprM sistemi imipenem dışındaki birçok beta-laktama direnç sağlamaktadır. MexC, MexD, OprJ sistemi de sefepim ve sefpiroma dirençliyen diğer beta-laktamlara karşı duyarlılığı artırmaktadır (Gür, 2002).

2. Hedef bölgesinde (Penisilin Bağlayan Protein –PBP-) değişim

- Mevcut PBP'lerin değiştirilmesi
 - Mozaik PBP yaratılması
 - PBP genlerinin mutasyonu

- Yeni PBP'lerin dışardan alınması

3. β-laktam antibiyotiğin parçalanması (β-laktamaz üretimi)

- β-laktamaz üretiminin artması
 - Daha etkili promoter kazanımı
- Mevcut promoterin mutasyonu
- Yeni bir promoter alınması
 - Üretim kontrol mekanizmasının bozulması (mutasyon)
- β-laktamaz yapısının modifikasyonu (mutasyon)
- Farklı spektrumlu yeni β-laktamazların alınması

β-laktamlara karşı oluşan direnç *Enterobacteriaceae* familyasında kromozom ya da plazmidlerin β-laktamaz üretimini kodlamasıyla meydana gelmektedir. GSBL, AmpC

ve metallo- β -laktamazların üretilmesi geniş spektrumlu β -laktam direncinin oluşmasına neden olmaktadır (Batchelor ve ark. 2005; Bradford 2001). β -laktamazların üretimi anaerob bakteriler, gram pozitif ve gram negatif bakteriler tarafından sağlanır. β -laktamaz üreten en önemli patojenlerden biri gram pozitif bakteriler arasında yer alan stafilokoklardır. Gram negatif bakteriler, gram pozitif bakterilere göre daha fazla sayıda beta-laktamaz üretirler. *Enterobacteriaceae* familyasında bakterilerin β -laktam direncindeki en önemli mekanizma β -laktamaz üretimidir (Pool, 2004).

2.2. β -laktamazlar ve Tipleri

Bugüne kadar *Enterobacteriaceae* familyasında en az 350'ye yakın β -laktamaz enzimi gösterilmiştir. Beta-laktamaz üretimine bağlı gelişen β -laktam direncinden sorumlu enzimler:

1. GSBL'ler : SHV, TEM ve CTX-M tipi

2. Karbapenemazlar:

-A sınıfı (*K.pneumoniae* karbapenemazlar [KPC tipi])

-B sınıfı (VIM,IPM ve NDM tipleri gibi metallo- β -laktamazlar [MBL])

-D sınıfı oksasilinazlar (OXA-48-benzeri)

3. Plazmid kaynaklı Ampe β -laktamazlar (CMY tipi) (Jacoby ve Munoz-Price. 2005).

2.2.1 Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar ve Tipleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, birçok gram negatif bakteride bulunurlar. Genel olarak tanımlanan GSBL'lerin büyük çoğunluğu TEM, SHV ve OXA enzimlerinden köken almıştır. Son yıllarda bu üç enzimin dışında bunlardan köken almayan CTX-M, PER, VEB vs. genişlemiş spektrumlu enzimlerde büyük bir artış olmuştur (Gür ve ark. 2005).

2.2.1.1.TEM Tipi β -laktamazlar

İlk TEM türevi GSBL 1965 yılında Atina'da bulunan bir hastaya ait penisilin ve 1. kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* suşundan izole edilmiştir (Datta ve Kontomichalou 1965). TEM-1,-2 ve -13 gibi varyasyonları 1980 yılında keşfedilmiş

olup (Paterson ve Bonomo 2005), TEM-3 1987 yılında bildirilmiştir. Gram negatif bakterilerde en sık bulunan enzim TEM-1 olup ampisiline dirençli *E.coli*'lerin büyük bir kısmında dirence bu enzim neden olmaktadır. *E.coli* ve *K. pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella spp.* gibi *Enterobacteriaceae* üyelerinde sık bulunmaktadır. Nadir de olsa *P. aeruginosa*'da da bildirilmiştir (Bradford, 2001).

2.2.1.2.SHV Tipi β -laktamazlar

Bu grup beta-laktamazların öncüsü SHV-1 enzimidir ve 1970 yılında penisilin ve 1. kuşak sefalosporinlere dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşundan tanımlanmıştır (Stürenburg ve ark. 2003). SHV-2 enzimi 1983 yılında Almanya'da tanımlanmıştır. SHV grubu enzimler *K. pneumoniae*'dan başka *Citrobacter diversus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa*'da bildirilmiştir (Bradford, 2001).

2.2.1.3.CTX-M Tipi β -laktamazlar

CTX-M tipi enzimler TEM ve SHV tipi GSBL'lerin aksine mevcut enzimlerin mutasyonu sonucu değil, *Klyvera ascorbata*'nın kromozomal AmpC beta-laktamazından köken almıştır (Pitout ve ark. 2004). *Enterobacteriaceae* familyasında diğer enzim tiplerinden daha yoğun olarak geniş spektrumlu sefalosporin direncinden sorumludur. Bu enzimlerin bir diğer özelliği de tazobaktamın CTX-M grubuna karşı inhibitör etkisinin klavulonik asite ve sulbaktama göre daha fazla olmasıdır. CTX-M beta-laktamaz ilk olarak 1989 yılında Almanya'da *E. coli* izolatından tanımlanmıştır daha sonra *Salmonella spp.* başta olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* türünde saptanmıştır (Bonnet R. 2004). Tanımlanma sırası ve filogenetiğine göre beş sınıfa ayrılır: CTX-M Grup 1, CTX-M Grup 2, CTX-M Grup 8, CTX-M Grup 9 ve CTX-M Grup 25 (Woodford ve ark. 2006). CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2 en yaygın enzimlerdir. CTX-M tipi enzim üreten mikroorganizmalar çoğunlukla hastane infeksiyonlarından izole edilmekte olup bu enzimlerin sentezlenmelerini sağlayan plazmid ve hareketli genetik elementlerle yayılımları meydana gelmektedir (Bonnet, 2004).

2.2.1.4.OXA Tipi β -laktamazlar

Bu gruptaki β -Laktamazlar, oxasilin ve kloksasilini hidrolize etme özelliğine sahiptir. TEM ve SHV grubundaki beta-laktamazların aksine OXA tipi beta-laktamazlar

moleküler sınıf D ve fonksiyonel grup 2d'de yer alırlar. Daha çok *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunmaktadır ama başka birçok gram negatif bakteride de tespit edilmiştir (Paterson ve Bonomo 2005). En çok bilinen OXA tipi beta-laktamaz, OXA-1 *E. coli* izolatlarında %1 ile %10 arasında bulunur. OXA tipi beta-laktamazların büyük bir çoğunluğu sefalosporinleri hidrolize edemez ve GSBL olarak sayılmazlar fakat başta OXA-10 olmak üzere OXA-11,-14,-15,-16,-17,-18,-19,-28,-31,-32,-35 ve -45 tipleri istinadır. OXA tipi beta-laktamaz familyasında yeni üyelerin bir çoğu Türkiye ve Fransa'dan orijin almaktadır (Bradford, 2001).

2.2.1.5. Diğer GSBL Tipleri

GSBL'lerin büyük bir çoğunluğu TEM ve SHV gruplarından köken alırken küçük bir kısmını birbirleriyle çok yakın ilişkileri olmayan yeni tipler oluşturmaktadır. VEB (Vietnam genişlemiş spektrumlu β -laktamaz), PER (*Pseudomonas*-genişlemiş dirençli), TLA (Tlahuica Hintlileri), BES (Brezilya genişlemiş spektrumlu), GES (Guyana genişlemiş spektrumlu), SFO (*Serratia fonticola*) ve IBC (integron kaynaklı sefalosporinaz) diğer GSBL türleridir (Bradford, 2001). PER-1 beta-laktamazlar ilk olarak Türkiye'deki hastalarda *P. aeruginosa*'dan izole edilmiştir. Daha sonra *S. enterica serovar typhimurium* ve *A. baumannii*'de saptanmıştır. PER-1 ile ilişkili diğer bir enzim de VEB-1 beta-laktamaz'dır. VEB-1 beta-laktamaza ilk olarak Vietnam'daki bir hastadan izole edilen *E. coli*'de rastlanılmıştır fakat sonrasında Tayland'da bir hastada *P. aeruginosa*'dan da izole edilmiştir (Naas ve ark. 1999).

2.2.2. AmpC Tipi β -laktamazlar

AmpC beta-laktamazlar Ambler sınıf C'de yer alırlar. AmpC beta-laktamazların sentezlenmesi için gerekli genler bakteriyel kromozomun üzerinde ya da *P. aeruginosa*'da ve *Enterobacteriaceae* familyasındaki bir çok bakteride bulunan plasmidle taşınmaktadır. Bakteriyel kromozom üzerinde bulunan AmpC genleri az miktarda beta-laktamaz sentezlemektedir, fakat sefoksitin kullanımıyla birlikte aktif hale geçebilir. Plasmid üzerinde taşınan AmpC genleri esas olarak beta-laktamazları üretir. AmpC beta-laktamazlar karbapenem ve monobaktamlara karşı minimal aktivite gösterirler. Bununla birlikte, AmpC tipi beta-laktamazlar azaltılmış hassaslıkta porin ve efflux mekanizmaları ile kombine edildiğinde belirgin seviyede bir dirence ulaşırlar (Marsik ve ark. 2011). *E. coli*, kromozomal genleri ile AmpC tipi β -laktamaz

sentezleyebilmektedir; kromozomal AmpC genleri az düzeyde direnç oluşturmalarına rağmen gen mutasyonları ve duplikasyonlarla bu oran yükselmektedir. AmpC tip beta-laktamazların bazı enzim tipleri *E.coli*'de bazıları da *Klebsiella spp.*'de sıklıkla görülmektedir (Philippon ve ark. 2002).

2.2.3.Karbapenemazlar

GSBL aktivitesi gösteren suşlar, karbapenem dışındaki sefalosporinler de dahil olmak üzere beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilme yeteneğindedir. Bu enfeksiyonların tedavisinde başvurulan antibiyotikler karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) olmaktadır. Bu nedenle karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* suşları mortalitesi yüksek ve tedavisi zor enfeksiyonlara neden olmaktadır (Falagas ve ark. 2014). Karbapenemazlar, karbapenemleri hidrolize ederek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde yükselmeye neden olur. Karbapenem direncini oluşturan mekanizmalar efluks, impermeabilite ve bunlara eşlik eden AmpC veya GSBL üretimidir. Karbapenemazların fonksiyonel ve yapısal olarak çeşitli sınıflandırmaları olsa da çoğunlukla moleküler sınıflandırma olarak kullanılan Ambler sınıflandırması esas alınır. Karbapenemazlar; Ambler sınıflandırmasında A, B ve D sınıfı beta-laktamazları içeren geniş bir gruptur. A ve D sınıfı beta-laktamazlar aktif bölgesinde serin'i içerir; B sınıfı beta-laktamazlar ise çinko (Zn) içerir bu nedenle metallo-beta-laktamaz (MBL) adını alır (Queenan ve ark. 2007).

2.2.3.1.Sınıf A Karbapenemazlar

Bu sınıfta bulunan karbapenemazlar geniş hidrolitik aktiviteye sahiptir; aztreonam, penisilin ve sefalosporin gibi antibiyotikleri hidrolize edebilirler. Sınıf A karbapenemazlarda üç majör enzim grubu tanımlanmıştır: plazmidle kodlanan KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) ve kromozomal kodlanan NMC/IMI (Not metalloenzyme carbapenemase/Imipenem hydrolyzing β -lactamase) ile SME (*Serratia marcescens* enzime). Grubun çoğunluğunu KPC üreten suşlar oluşturmaktadır (Nordmann ve ark. 2011).

2.2.3.2. Sınıf B Karbapenemazlar

Metallo-beta-laktamazlar (MBL) olarak da bilinirler ve beta-laktam halkasındaki amid bağlarını serin beta-laktamazlardan ayrı bir mekanizma ile hidrolize ederler. Enzimin aktif bölgesinde çinko (Zn^{++}) iyonları mevcuttur, bu nedenle etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olurlar. *Enterobacteriaceae* suşlarında yaygın görülen MBL enzim tipleri: Verona integron-encoded MBL (VIM), Imipenemase (IMP) ve New Delhi MBL-1 (NDM-1)'dir (Walsh, 2005).

2.2.3.3.Sınıf D Karbapenemazlar

Bu sınıf Oksasilinazlar olarak da bilinir. Fonksiyonel olarak oksasilin ve kloksasilini hidrolize edebilen penisilinazlar olarak tanımlanır. Oksasilinazlar ilk olarak 1993 yılında *Acinetobacter baumannii* suşunda tanımlanmıştır ve *Acinetobacter* Resistant to Imipenem (ARI-1) olarak adlandırılmış olsa da yapılan sekans çalışmalarıyla OXA grubuna ait olduğu ortaya çıkmış ve OXA-23 olarak tekrar sınıflandırılmıştır (Queenan ve ark. 2007). *Enterobacteriaceae* familyasında karbapenemaz aktivitesi en çok öne çıkan OXA tipi enzim OXA-48'dir. OXA-48 tipi karbapenemaz, ilk olarak 2001 yılında Türkiye'de bir hastada *K. pneumoniae* suşunda tespit edilmiştir (Poirel ve ark. 2004).

2.3.Veteriner Hekimlikte β -laktam Antibiyotiklerin Kullanım Alanları

Veteriner ilaçları gerek hayvan sağlığının korunmasında gerek ülkemiz ve dünya hayvansal gıda üretiminde kullanılan unsurlardandır. Özellikle gıda sanayisinde kullanılan hayvanların yaklaşık %80'ine, hayatlarının belli bir döneminde ilaçla tedavi uygulandığı görülmektedir (Pavlov ve ark. 2008). Antibakteriyel ilaçlara karşı direnç gösteren bakteri suşlarının gelişimi ve bu direncin patojen bakterilere geçişinin riski endişe verici bir hal almıştır. Veteriner ilaçlarının kontrolsüz kullanımı sonucu kan, idrar, atık sular ile su kaynağı ve toprağa bulaşma söz konusu olmaktadır (Liguoro ve ark. 2003). 2006 verilerine göre Türkiye'de; veteriner hekimlikte ana ilaç grupları arasında toplam tüketimin %77'sini, bakteriyel (%33) ve paraziter hastalıklarda (%28) kullanılan ilaçlar ile verim arttırıcı ilaçlar (%16) oluşturmaktadır (Visad, 2006). Veteriner hekimlikte en sık kullanılan antibiyotikler arasında beta-laktam (penisilinler

ve sefalosporinler), tetrasiklin grubu, fenikol ve kinolon grubu antibiyotikler bulunmaktadır (Chafer ve ark. 2010).

Beta-laktam grubu antibiyotiklerden olan penisilin sığırlarda *S. aureus* nedenli mastitis tedavisinde 1950'den beri kullanılmaktadır fakat son yıllarda ortaya çıkan direnç sorunu nedeniyle birinci seçenek olmaktan çıkarılmıştır (Oliver ve ark. 2012). İlacın etki spektrumu genişledikçe direnç gelişim riskini de beraberinde getirmektedir. Finlandiya ve İsviçre'de geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ötenaziden başka seçeneği kalmamış olan hayvanlarda kullanılmaktadır (Bengtsson ve ark. 2014).

2.4.GSBL Tanı Yöntemleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların tanısı fenotipik ve genotipik olmak üzere iki yöntemle yapılmaktadır. Fenotipik tanı; tarama ve doğrulama testleri olmak üzere iki testten oluşmaktadır (CLSI 2016).

2.4.1.Fenotipik GSBL Tarama Testleri

Disk difüzyon veya dilüsyon yöntemlerine göre 0.5 MacFarland standartına göre hazırlanan bakteri süspansiyonundan alınarak MHA besiyerine sürüntü ekimi yapılır. Sefpodoksim (30 µg), seftazidim (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftriakson (30 µg) veya aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirilerek oluşan üreme inhibisyon zon çapları ölçülür. *E. coli* için seftazidim ≤ 22 mm, seftriakson ≤ 25 mm, sefotaksim ≤ 27 mm, sefpodoksim ≤ 17 mm ve aztreonam ≤ 27 mm olması durumunda GSBL tarama testi pozitif kabul edilerek doğrulama testine geçilir (CLSI 2016).

2.4.2.Fenotipik GSBL Doğrulama Testleri

Doğrulama testleri, klavulanik asidin GSBL enzim aktivitesini inhibe etmesi esasına dayanır (CLSI 2016).

2.4.2.1.Kombine Disk Yöntemi

0.5 MacFarland standardına göre hazırlanan bakteri süspansiyonundan MHA agara ekim yapılarak seftazidim (30 µg), sefotaksim (30 µg), seftazidim-klavulanik asit (30/10 µg) ve sefotaksim-klavulanik asit (30/10 µg) antibiyotik diskleri yerleştirilir. 35 °C’de 18-24 saat inkubasyondan sonra, sefotaksim ve seftazidim disklerinin klavulanik asit ile kombinasyonundaki zon çapı, tek başına oluşturdukları zon çapından ≥ 5 mm fazla ise GSBL pozitif kabul edilir (Gülay ve ark. 2004).

2.4.2.2.Çift Disk Sinerji Yöntemi

Jarlier ve ark. 1988 tarafından geliştirilen ve yaygın olarak kullanılan yöntemlerden birisidir. Besiyeri plağının tam ortasına amoksisilin-klavulanik asit diski (20/10 µg) ile disk merkezleri arası 25 mm olacak şekilde seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), aztreonam (30 µg) ve imipenem (10 µg) diskleri yerleştirilir. 35 °C’de 18-24 saat inkubasyondan sonra sefalosporinlerin veya aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskiye doğru genişlemesi veya bakteri üremesinin olmadığı bir sinerji alanının varlığı GSBL varlığını, aksi durum ise GSBL negatif olduğunu göstermektedir (Kaçmaz ve ark. 2010).

2.4.2.3.E-test Yöntemi

0.5 MacFarland standardına uygun hazırlanan bakteri süspansiyonundan MHA besiyerine ekim yapılır ve ekim yapılan plaklara E-test şeritleri yerleştirilir. Bunlar ticari olarak hazırlanmış şeritlerdir ve bir ucunda üçüncü kuşak sefalosporin diğer ucunda da üçüncü kuşak sefalosporinin klavulanik asitle kombinasyonu emdirilmiş halde hazırlanmaktadır. Klavulanik asitle kombinasyon olan tarafta ölçülen MİK değeri klavulanik asitsiz taraftakinden 8 kat veya daha fazla küçükse GSBL pozitif, aksi durumda ise negatif kabul edilir (Harada ve ark. 2008).

2.4.2.4.Mikrodilüsyon Yöntemi

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin MİK değerleri, hem tek başına hem de klavulanik asit varlığında saptanır. Klavulanik asit varlığında MİK değerlerinde ≥ 8 kat azalma GSBL pozitif olarak kabul edilir (Gülay ve ark. 2004).

2.4.2.5.Üç Boyutlu Test

Bakteri süspansiyonu agar yüzeyine yayılır ve agarda bir yarık açılır. Yarığın içerisine test edilecek mikroorganizmanın ürettiği sıvı besi yeri konur. Antibiyotik diskleri yarıktan 30 mm uzak olacak şekilde dizilir. Test disk difüzyon esasına göre çalışır ve sefotaksim, seftazidim, aztreonam, seftriakson gibi antibiyotik diskleri kullanılabilir. Yarığa bakan kısımda oluşan zonda herhangi bir bozulma ya da daralma olması GSBL pozitif olarak değerlendirilir (Gülay ve ark. 2004).

2.4.2.6.Diğer Testler

Ticari olarak bulunmasının zorluğu, çok kısa süre sonuç elde edilememesi gibi nedenlerle rutinde uygulanması zor olan testlerdir. Boronik asit yöntemi ile boronik asidin AmpC beta-laktamaz aktivitesini inhibe etme özelliğinden yararlanır (Patel ve ark. 2009). Otomatize sistemlerde ise VITEK-2, Phoenix ve Micro-scan panel test gibi sistemler GSBL varlığını saptayabilir (Endimiani ve ark. 2010).

2.4.2.7.Moleküler Yöntemler

GSBL'lerin belirlenmesi amacıyla PCR (Polimerase Chain Reaction), DNA problemleri, PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analizi, oligotiplendirme, PCR-Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP) analizi, Ligase Chain Reaction (LCR) ve nükleotid analizi gibi testler kullanılmaktadır (Bradford ve ark. 2001). PCR en sık ve yaygın kullanılan yöntemlerdendir fakat bu yöntem enzimin bağlı olduğu familyayı saptayabilir, enzim varyantları arasında ayırım yapamaz. Dizi analizi yöntemi ise enzim genlerindeki nükleotid değişikliklerini tam olarak saptayabilir ve altın standart olarak bilinir fakat teknik olarak zor bir yöntemdir (Bush ve ark. 1995).

2.5.Aminoglikozid Antibiyotikler

Tarihçesine bakıldığında ilk olarak 1944 yılında *Streptomyces griseus*'tan streptomisin elde edilmiştir. Daha sonra neomisin, kanamisin, paromamisin ve tobramisin yine *Streptomyces* türlerinden izole edilmiştir (Wilke ve ark. 2003; Leblebicioğlu, 2004). Aminoglikozitler bakteri ribozomunun 30S alt ünitesinin 16S rRNA bölgesine bağlanarak protein sentezini engelleyerek bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdendir (Doi ve ark. 2007).

2.5.1.Aminoglikozid Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Enterokoklarda aminoglikozit direnci üç farklı mekanizma ile meydana gelir.

2.5.1.1.Permeabiliteye bağlı direnç

Aminoglikozitler pozitif yüklüdür ve hücre içine aktif ve oksijene bağımlı transport sistemi ile girerler. İç ve dış zarda kromozomal mutasyon sonucu değişiklik meydana gelmesiyle ilacın içeri alınma sistemi de bozulmuş olur. Oksijene bağımlı aktif transport sistemi anaeroblarda olmadığından bu mikroorganizmalar doğal olarak dirençli sayılır (Başustaoğlu ve ark. 2002).

2.5.1.2.Aminoglikozid modifiye edici enzimlere bağlı direnç

Aminoglikozitlere karşı dirençte en önemli mekanizma enzimatik aktivasyondur. Genellikle plazmid veya transpozon kaynaklı olan ve aminoglikozitleri modifiye eden enzimler üç reaksiyondan sorumludur: N-asetilasyon, O-nükleotidilasyon ve O-fosforilasyon. Bu reaksiyonlar için asetil transferazlar (AAC), adenil transferazlar (ANT) ve fosfotransferazlar (APH) enzim grupları vardır. ANT ve APH hidroksil gruplarını, AAC ise amino gruplarını etkileyerek ilaç etkinliğinin kaybolmasına neden olur. Kısacası antibiyotiğin yapısının değişmesi onun hücre içi alımını ve protein sentezi yapmasını bozar (Davies, 1994, Mayer ve ark. 1995).

2.5.1.3.Ribozomal direnç

Çok nadir görülmekle birlikte daha çok streptomisin direncinde önemlidir. Bir ribozomal proteinde meydana gelebilecek aminoasit değişikliği o ribozomun antibiyotiğe düşük affinite göstermesine neden olur. Örneğin 30S ribozomal alt birimin S12 proteininde meydana gelen mutasyon sonucu streptomisin hedefe bağlanamaz ve

dolayısıyla bu antibiyotiğe direnç gelişmiş olur (Mayer ve ark. 1995; Başustaoglu ve ark. 2002).

2.5.2. Veteriner Hekimlikte Aminoglikozid Antibiyotiklerin Kullanım Alanları

Aminoglikozitler geniş antibakteriyel spektruma sahip, kimyasal olarak stabil antibiyotiklerdir. Gram negatif aerobik basiller üzerindeki hızlı bakterisid etkileri ve ucuz olmaları nedeniyle tercih edilirler. Terapötik indekslerinin küçük olmaları ve çabuk direnç gelişimine neden olmaları dezavantajlarındandır (Kemper, 2008). Kullanımının yaygın olmasının başlıca sebeplerinden biri de *Mycobacterium tuberculosis* üzerine olan etkisidir. Pseudomonas enfeksiyonlarında da çok sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Nefrotoksisite ve ototoksisite gibi akut yan etkileri mevcuttur.

Tablo 2-1: Aminoglikozid Antibiyotikler ve Birincil Kullanım Alanları

Sınıf	Bileşik	Birincil Kullanım
Aminoglikozitler	Apramisin	Sadece domuzlarda
	Gentamisin	Tüm hayvanlar, insanlar
	Kanamisin	Köpek, domuz, sığır, at
	Neomisin	Tüm hayvanlar
	Sisomisin	Sadece insanlarda
	Spektinomisin	Domuz, sığır, koyun, kümes hayvanları

2.6. Kinolon Antibiyotikler

Kinolonlar ilk olarak 1962 yılında nalidiksik asit formuyla kullanılmaya başlanmıştır ve çoğu *Enterobacteriaceae* üyesi üzerinde bakterisid etkilidir. 1970'lerde kinolon molekülünün C-6 pozisyonuna flor atomunun eklenmesiyle aktivitesi arttırılmış ve ilk florokinolon olan norfloksasin elde edilmiştir. Daha sonra çeşitli eklemeler yapılarak yeni florokinolonlar türetilmiş ve etkisi genişletilmiştir (Hooper ve ark. 2010).

2.6.1. Kinolon Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

Etki mekanizmasını DNA giraz (topoizomeraz II) ve Topoizomeraz IV enzimlerini hedef alarak sağlamaktadır. DNA giraz DNA replikasyon, rekombinasyon ve onarımında, Topoizomeraz IV ise replikasyon sırasında oluşan yavru DNA iplikçiklerini birbirinden ayırarak yavru hücrelere geçmelerinde rol oynar.

Topoizomeraz-DNA kompleksine bağlanan kinolonlar DNA sentezini inhibe ederler (Ruiz, 2003; Rice ve ark. 2007).

Kinolonlara karşı direnç oluşumunda en önemli mekanizma DNA giraz (gyrA ve gyrB) ve topoizomeraz IV'te (parC ve parE) meydana gelen mutasyonlardır. Bunun yanı sıra dışa atım pompalarında meydana gelen bozukluk ve dış membran geçirgenliğinde azalma şekillenmesi de direnç oluşumunda etkilidir. İlk olarak 1998 yılında *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında plazmidler aracılığıyla aktarılan ve qnr adı verilen bir gen tespit edilmiş olup, yeni bir direnç mekanizması ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra plazmidle aktarılan genlere kinolon atım pompası qepA, çoklu ilaç direnci atım pompası oqxAB ve modifiye aminoglikozid asetil transferaz geni aac(6')-Ib-cr genleri eklenmiştir (Martinez ve ark. 1998, Yamane ve ark. 2007).

2.6.2. Veteriner Hekimlikte Kinolon Antibiyotiklerin Kullanım Alanları

Kinolonlar ilk kullanımlarında daha çok gram negatif bakterilere karşı etkiliyken, yeni florokinolonların sentezlenmesiyle birlikte etki spektrumu genişleyerek gram negatif, gram pozitif ve anaeroblara karşı de etki göstermiştir. Florokinolonlar solunum yolu, gastrointestinal, kemik-eklem ve yumuşak doku sistemi infeksiyonlarında sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Hem beşeri hem de veteriner hekimliğin tedavi prosedüründe kendine yer bulmaktadır (Schwarz ve ark. 2001).

Florokinolon grubu antibiyotiklerin kanatlı sektöründe yaygın olarak kullanılması sonucu *Campylobacter spp.*'nin direnç kazandığı gözlenmiştir. *Campylobacter jejuni* insanlarda görülen gastroenterit şikayetlerinin yaygın nedenlerinden biridir ve iyi pişirilmemiş süt ve süt ürünleriyle hayvanlardan insanlara geçmektedir. Antibiyotik direnci gösteren enteropatojenik bakteri türüne bir diğer örnek de siprofloksasine dirençli *Campylobacter spp.*'dir ve kontamine kanatlı etiyle bulaştığı belirlenmiştir (Bianchini ve ark. 2014). Adıgüzel ve ark. (2018)'nin kanatlılardan izole edilen *Campylobacter* türlerinde antimikrobiyal direnci üzerine yaptıkları çalışmada yüksek oranda direnç tespit etmişlerdir. Son yıllarda plazmid aracılı kinolon direnç geni taşıdığı tespit edilen *E. coli* başta olmak üzere gram negatif bakteriler hayvanlarla insanlar arasında bir transfer köprüsü olmakta ve toplum sağlığı açısından risk taşımaktadır (Poirel ve ark. 2012).

2.7.Çoklu Antibiyotik Dirençliliği

Literatürde çoklu antibiyotik dirençliliği (MDR-Multiple Drug Resistance) birden fazla antimikrobiyal ajana dirençli anlamında kullanılmaktadır fakat standart bir tanım medikal otorite tarafından yapılmamıştır. Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler için çoklu antibiyotik direncinin en çok kullanılan tanımı üç veya daha fazla antibiyotik sınıfına direnç gösteren olarak kullanılmaktadır (Magiorakos ve ark. 2012). Antibiyotik kullanımının artmasıyla beraber çoklu ilaç dirençliliği sorunu da baş göstermektedir. Beşeri ve veteriner hekimlikte antibiyotiklerin kullanımı Avrupa'da 1950'li yıllardan itibaren başlamıştır. Beşeri hekimlikte; yaşam kalitesinin artırılması, bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve tedavinin yanı sıra transplantasyon, kemoterapi, ortopedik operasyonlar için de antibiyotik kullanımı vazgeçilmez yerini almaktadır. Veteriner hekimlikte, terapötik kullanımına ek olarak çiftlik hayvanlarında düşük dozlarda tedavi amacı dışında da kullanımı olmuştur. Bu nedenle AB mevzuatı 2006 yılından itibaren çiftlik hayvanlarında büyüme arttırıcı olarak antibiyotik kullanımı yasaklamıştır. Avrupa'da insan ve veteriner hekimliğinde antibiyotik kullanımının yıllar içerisinde değiştiği görülmektedir. 1997 ile 1999 yılları arasında, Avrupa Hayvan Sağlığı Federasyonu (FEDESA) tarafından görevlendirilen bir komisyonun yaptığı araştırma total antibiyotik kullanımının %10'luk bir artışla 12,752 tondan 13,216 tona yükseldiği belirlenmiştir. İnsan hekimliğinde %5'lik bir antibiyotik kullanımı artışı görülürken; veteriner hekimliğinde bu oran %1,5'tur fakat bu süre içerisinde büyüme arttırıcı olarak antibiyotik kullanımı %51 oranında artış göstermiştir (Carvalho ve ark. 2016).

İnfeksiyöz etkenlerden olan *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium* ve *Pneumococci* bakteri türlerinde birçok ilaca karşı direnç şekillendiği ve şu anda mevcut antibiyotiklerin hiçbirine duyarlı olmayan *Enterobacter faecium* ve *Pseudomonas cepium* suşları bulunmaktadır. Vankomisin dirençli *Streptococcus bovis* suşlarının, insan patojenik Gram pozitif bakterilere transmisyonunun arttığı yönünde raporlar mevcut olup bu durum medikal bir felaket olarak yorumlanmaktadır (Lester, 1999).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1.Örnekler

Çalışmada Ocak 2017 – Eylül 2017 tarihleri arasında 96 adet karides ve 96 adet midye örneği incelendi. Örnekler İstanbul'un çeşitli semtlerindeki balıkçı tezgahlarından, bazı semtlerde kıyıdan ve ülkeye ilk giriş yeri olan liman gümrüğünden alındı. 96 adet midyenin 21 tanesi el yardımıyla kıyı şeridinden steril eldivenler ile, 21 tanesi ithalat gümrüğünden ve 54 adet midye örneği de farklı semtlerdeki çeşitli balıkçı tezgahlarından sabah saatlerinde alındı. 96 adet karidesin 21 tanesi ithalat gümrüğünden olup geriye kalan 75 adeti farklı semtlerdeki çeşitli balıkçı tezgahlarından alındı. Örnekleme yapılırken İstanbul'da kıyı şeridi semtler seçildi. Örnek sayısı %95 güven düzeyi ve %5 mutlak kesinliğe göre belirlendi. Örnek alınan karides ve midyelerin orjin bilgileri ve alınma tarihleri not edildi. Bu bilgiler Tablo 3-1'de özetlendi.

Her bir karides ve midye örnekleri ayrı ayrı steril poşetlerin içerisine konuldu. Midye örnekleri alınırken kabuklarının kapalı olmasına dikkat edildi. Alınan örnekler kuru buz yardımıyla strafor kolilerde ve soğuk zincir bozulmadan aynı gün içerisinde İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına getirilerek ekildi. Ekim yapılamayan örnekler -20 °C'de saklandı.

Tablo 3-1: Örnek numarası ve çeşidi, örneklerin kaynağı, alınma yerleri ve tarihleri

ÖRNEK NO	ÖRNEK ÇEŞİDİ	KAYNAK	ALINMA YERİ	TARİH
1	Midve	Yunanistan	İthalat Gümrüğü	Ocak 2017
2	Karides			
3	Midve	Silivri / İstanbul	Kıyı Şeridi (elle)	Ocak 2017
4	Midve			
5	Midve	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Ocak 2017
6	Midve			
7	Karides	Vietnam	İthalat Gümrüğü	Ocak 2017
8	Karides			
9	Karides	Vietnam	İthalat Gümrüğü	Ocak 2017
10	Karides			
11	Midve	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Ocak 2017
12	Midve			
13	Karides	Büyüçekmece / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
14	Karides			
15	Karides			
16	Midve	Büyüçekmece / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
17	Midve			
18	Midve	Ambarlı Su ürünleri Hali / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
19	Midve			
20	Midve	Ambarlı Su Ürünleri Hali / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
21	Karides			
22	Karides			
23	Midve	Ambarlı Su Ürünleri Hali / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
24	Midve			
25	Karides	Ambarlı Su Ürünleri / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Şubat 2017
26	Karides			
27	Karides			
28	Karides	Bakırköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mart 2017
29	Karides			
30	Karides	Bakırköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mart 2017
31	Midve			
32	Midve			
33	Karides	Bakırköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/ Kıyı Şeridi(elle)	Mart 2017
34	Midve			
35	Midve	Zeytinburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mart 2017
36	Midve			
37	Karides	Zeytinburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mart 2017
38	Midve			
39	Midve			
40	Karides	Zeytinburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mart 2017
41	Karides			
42	Midve			
43	Karides	Pendik / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Nisan 2017
44	Karides			
45	Karides	Pendik / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Nisan 2017
46	Midve			
47	Midve			
48	Midve	Pendik / İstanbul	Kıyı Şeridi (elle)	Nisan 2017
49	Karides			
50	Midve			
51	Midve	Tuzla / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Nisan 2017

52	Karides	Tuzla / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Nisan 2017
53	Midve			
54	Midve	Tuzla / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Nisan 2017
55	Midve			
56	Midve			
57	Karides	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
58	Midve			
59	Midve			
60	Midve	Tayland	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
61	Karides			
62	Midve	Tayland	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
63	Midve			
64	Karides			
65	Karides	Tayland	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
66	Midve			
67	Karides	Tayland	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
68	Karides			
69	Midve	Endonezya	İthalat Gümrüğü	Nisan 2017
70	Midve			
71	Midve			
72	Midve	Beşiktaş / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Mayıs 2017
73	Karides			
74	Karides			
75	Midve	Beşiktaş / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mayıs 2017
76	Karides			
77	Karides			
78	Karides	Ortaköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/ Kıyı Şeridi (elle)	Mayıs 2017
79	Midve			
80	Midve			
81	Midve	Sarıyer / İstanbul	Kıyı Şeridi (elle)	Mayıs 2017
82	Midve			
83	Midve	Sarıyer / İstanbul	Kıyı Şeridi (elle)	Mayıs 2017
84	Karides			
85	Midve	Tarabya / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Mayıs 2017
86	Midve			
87	Karides			
88	Karides	Yeniköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mayıs 2017
89	Karides			
90	Karides	Yeniköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mayıs 2017
91	Karides			
92	Karides	İstinye / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mayıs 2017
93	Midve			
94	Midve			
95	Midve	İstinye / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Mayıs 2017
96	Karides			
97	Karides			
98	Midve	Endonezya	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017
99	Midve			
100	Midve			
101	Midve	Çin	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017
102	Midve			
103	Karides			
104	Midve	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017

105	Karides	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017
106	Midve	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017
107	Midve			
108	Karides	Hindistan	İthalat Gümrüğü	Haziran 2017
109	Karides			
110	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
111	Karides			
112	Midve			
113	Midve			
114	Karides	Emirgan / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
115	Karides			
116	Midve			
117	Midve			
118	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
119	Karides			
120	Karides			
121	Midve	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
122	Midve			
123	Midve			
124	Midve	Emirgan / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
125	Midve	Beşiktaş / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
126	Karides			
127	Karides			
128	Midve	Beşiktaş / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Temmuz 2017
129	Karides			
130	Karides			
131	Midve	Ortaköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
132	Karides	Ortaköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Temmuz 2017
133	Midve			
134	Midve			
135	Karides	Ortaköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Temmuz 2017
136	Midve			
137	Midve			
138	Midve			
139	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
140	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
141	Midve			
142	Midve			
143	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
144	Karides	Akıntıburnu / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
145	Midve			
146	Midve			
147	Karides			
148	Karides	Rumeli Hisarı / İstanbul	Balıkçı Tezgahı/Kıyı Şeridi (elle)	Ağustos 2017
149	Midve	Rumeli Hisarı / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
150	Midve			
151	Midve			
152	Midve	Rumeli Hisarı / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
153	Midve	Sarıyer / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
154	Midve			
155	Midve			
156	Midve	Sarıyer / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
157	Midve			

158	Midve	Sarıyer / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
159	Midve			
160	Midve			
161	Midve	Tarabya / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
162	Midve			
163	Karides	Tarabya / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Ağustos 2017
164	Midve			
165	Midve	Tarabya / İstanbul	Kıvrı Seridi (elle)	Ağustos 2017
166	Karides	Vietnam	İthalat Gümrüğü	Eylül 2017
167	Karides			
168	Karides			
169	Karides	Vietnam	İthalat Gümrüğü	Eylül 2017
170	Karides			
171	Karides			
172	Karides	Vietnam	İthalat Gümrüğü	Eylül 2017
173	Karides	Üsküdar / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
174	Karides			
175	Karides			
176	Karides	Üsküdar / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
177	Karides			
178	Karides			
179	Karides	Kadıköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
180	Karides			
181	Karides	Kadıköy / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
182	Karides			
183	Karides			
184	Karides	Beykoz / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
185	Karides	Beykoz / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
186	Karides			
187	Karides	Beykoz / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
188	Karides			
189	Karides			
190	Karides	Beykoz / İstanbul	Balıkçı Tezgahı	Eylül 2017
191	Karides			
192	Karides			

3.1.2.Besiyerleri

Ön zenginleştirme için Trypticase Soy Broth (TSB) (HiMedia, M011), *Escherichia coli* izolasyonu için MacConkey agar, %7 defibrine koyun kanlı agar ve GSBL üreten *E. coli* izolasyonu için sefotaksim (1 mg/L) katkılı MacConkey agar kullanıldı. Şüpheli izolatların identifikasyonları için Nutrient buyyon (HiMedia, CM0001), Metil kırmızısı (MR) (HiMedia, M070), Üre agar, Triple Sugar Iron Agar (TSIA) (HiMedia, M021), Fenil Agar, Sitrat Agar, Jelatin Agar, Oksidasyon-Fermentasyon (OF) Test Besiyeri ve karbonhidrat fermentasyon test besiyerleri; antibiyotik duyarlılık testi için Mueller-Hinton agar (MHA) (HiMedia, M391) kullanıldı.

3.1.2.1.Sefotaksim Katkılı MacConkey Agar

MacConkey Agar (HiMedia, M081B) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak, otoklavda 121°C'de 15 dk sterilize edildi. 50°C'ye kadar soğuması beklenerek steril şartlar bozulmadan sefotaksim (toz formda) (1 mg/L) (HiMedia, MB134) ilave edildi, 25'er ml petri kutularına dağıtılarak kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.2.%7 Defibrine Koyun Kanlı Agar

Nutrient agar (HiMedia, M001) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak, otoklavda 121°C de 15 dk sterilize edildi. Yaklaşık 50°C'ye kadar soğuması beklenerek, steril şartlar bozulmadan %7 oranında defibrine koyun kanı ilave edildi. 25'er ml petri kutularına dağıtılarak kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.3.Üre Agar

Urea agar base (HiMedia, M112) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak, otoklavda 121°C de 15 dk sterilize edildi. 50°C'ye soğuması beklenerek son solüsyon %2 olacak şekilde %40 üre solüsyonu (Oxoid, SR0020) ilave edildi. Steril koşullar bozulmadan 5'er ml tüplere dağıtıldı, besiyeri tüpler yarı yatık haldeyken katılaştırıldı ve kullanımına kadar 4 °C'de saklandı.

3.1.2.4.Sitrat Agar

Simmons-Citrat Agar (Merck, 1.02501.0500) (2,25 g) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak 7'şer ml tüplere dağıtıldı ve 121 °C de 15 dakika süreyle steril edildi. Kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.5.Fenil Agar

DL Phenyl (0,2 g), Yeast Extract (0,3 g), NaCl (0,5 g), Na₂PO₄ (0,1 g), Agar (1,2 g) ve Distile Su (100 ml) oranında ve yöntemine göre hazırlanarak 7'şer ml tüplere dağıtıldı. 121°C de 15 dakika steril edildi. Kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.6.Jelatin Agar

Pepton (0,5 g), Beef Extract (0,3 g), Jelatin (12 g) ve Distile Su (100 ml) yöntemine göre karıştırılarak 4'er ml tüplere dağıtıldı ve 121°C'de 15 dakika steril edildi. Kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.7.Oksidasyon/Fermentasyon Besiyeri

Yeast (0,1 g), Glikoz (1 g), Pepton (0,2 g), NaCl (0,5 g), K₂PO₄ (0,03 g), Bromthymol blue (0,03 g), Agar (0,3 g) ve Distile Su (100 ml) oranında ve yöntemine göre hazırlanarak 4'er ml tüplere dağıtıldı. 121°C'de 15 dakika steril edildi. Kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.8.Mueller Hinton Agar

Mueller Hinton Agar (Merck, 1.05437.0500) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak, otoklavda 121°C'de 15 dk sterilize edildi. 50°C'ye kadar soğuması beklenerek 25'er ml petri kutularına steril şekilde dağıtılarak kullanımına kadar 4°C'de saklandı.

3.1.2.9.MacConkey Agar

MacConkey Agar (HiMedia, M081B) belirtilen oranda ve yöntemde hazırlanarak, otoklavda 121°C’de 15 dk sterilize edildi. 50°C’ye kadar soğuması beklenerek steril şartlar bozulmadan 25’er ml petri kutularına dağıtıldı ve kullanımına kadar 4°C’de saklandı.

3.1.2.10.Trypticase Soy Broth (TSB)

TSB (Merck, 1.05459.0500) (3 g) , 100 ml distile su ile karıştırılarak otoklavda 121 °C’de 15 dk sterilize edildi. 4’er ml tüplere dağıtıldı ve kullanımına kadar 4 °C’de saklandı.

3.1.2.11.Karbonhidrat Fermentasyon Test Besiyerleri

1 L distile su içerisinde 10 g bakteriyolojik pepton (Oxoid, LP0037) ve 5 g NaCl (Oxoid, LP0005) çözdürülerek son konsantrasyon %0,0025 olacak şekilde bromkresol moru (Sigma, B5880) ilave edildi. Tüplere 4’er ml olacak şekilde dağıtılarak otoklavda 121°C de 15 dk sterilize edildi. Her tüpe son konsantrasyon %1 olacak şekilde laktoz (Himedia, RM565), sorbitol (Sigma, S-1876), mannoz (Himedia, RM104-25G), inositol (Sigma, I-5125), mannitol (Sigma, M-4125), maltoz (Sigma, M-2250), ksiloz (Himedia, RM-25G) ‘un steril solüsyonları ilave edildi ve kullanımına kadar 4°C de saklandı.

3.1.3.Biyokimyasal Testler ve Ayıraçlar

Katalaz Testi (Sigma, H3410), Oksidaz İdentifikasyon Stikleri (Oxoid, BR 64A), İndol Ayıracı (Kovaks), MR Ayıracı, Fenil Ayıracı.

3.1.4. Antibiyotik Diskleri

3.1.4.1.GSBL, AmpC ve Karbapenem Direncinin Saptanmasında Kullanılan Antibiyotik Diskleri

GSBL + AmpC Screen Kit (Rocso 98008) ; Sefotaksim 30 µg (CTX30), Sefotaksim + Klavulanat(CTX+C) 30 µg, Sefotaksim + Kloksasilin (CTXCX) 30 µg, Sefotaksim + Klavulanat + Kloksasilin (CTXCC) 30 µg.

KPC/Metallo-B-Lactamase Confirm Kit (Rosco 98015) ; Meropenem 10 µg (MRP10), Meropenem + Fenilboronik Asit 10 µg (MRPBO), Meropenem + Kloksasilin 10 µg (MRPCX), Meropenem + Dipikolinik Asit 10 µg (MRPDP), Temosilin 30 µg (TEMOC).

GSBL Confirm Kit (Rosco 98014) ; Sefotaksim 30 µg (CTX30), Sefotaksim 30 µg + Klavulanat (CTX+C), Seftazidim 30 µg (CAZ30), Seftazidim 30 µg + Klavulanat (CAZ+C), Sefepim 30 µg (FEP30), Sefepim 30 µg + Klavulanat (FEP+C).

3.1.4.2.Aminoglikozit Direncinin Saptanmasında Kullanılan Antibiyotik Diskleri

Amikasin (AK; 30 µg, Oxoid CT0107B), Gentamisin (CN; 10 µg, Oxoid CT0024B), Streptomisin (S; 10 µg, Oxoid CT0047B), Kanamisin (K; 30 µg, Oxoid CT0026B).

3.1.4.3.Kinolon Direncinin Saptanmasında Kullanılan Antibiyotik Diskleri

Ofloksasin (OFX; 5 µg, Oxoid CT0446B), Levofloksasin (LEV; 5 µg, Oxoid CT1587B), Norfloksasin (NOR; 10 µg, Oxoid CT0434B), Nalidiksik Asit (NA; 30 µg, Oxoid CT0031B), Siprofloksasin (CIP; 5 µg, Oxoid CT0425B).

3.1.4.4.Çoklu İlaç Direnci Saptanmasında Kullanılan Diğer Diskler

Tetrasiklin (TE; 30 µg, Oxoid CT0054B), Kloramfenikol (C; 30 µg, Oxoid CT0013B), Trimetoprim-sulfametaksazol (SXT; 1.25/23.75 µg, Oxoid CT0052B), Amoksisilin/klavulonik asit (AMC; 20/10 µg, Oxoid CT0223B), Ampisilin/sulbaktam (SAM; 10/10 µg, Oxoid CT0520B), Aztreonam (ATM;30 µg, Oxoid CT0264B) , Sefotaksim (CTX; 5µg, Oxoid CT0407B)

3.1.5.Standart Suşlar

Yapılan antibiyogram testlerinin değerlendirmelerinde kontrol olarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AbD kültür koleksiyonundan

sağlanan *E. coli* ATCC 25922 pozitif kontrol ve *E. coli* ATCC 35218 negatif kontrol kullanıldı.

3.1.6.Diğer Gereçler

Otomatik pipetler (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl; Isolab), Vorteks (Biosan) Etüv, Otoklav.

3.2.Yöntem

3.2.1.İzolasyon ve İdentifikasyon

Karides örneklerinin her biri steril bistüri yardımıyla dorsal kısmından yarıldı ve sindirim kanalı açığa çıkarıldı, steril öze yardımıyla sindirim kanalından alınan bir parça ön zenginleştirme amacıyla 15 ml Trypticase Soy Broth'a ekilerek, aerob ortamda, 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Midye örnekleri de sulanma olmasına izin verilmeden donuk halde steril bistüri yardımıyla kabuk kısmından açıldı ve sindirim kanalından öze ile bir parça alınarak ön zenginleştirme amacıyla TSB'ye ekildi ve aerobik ortamda 37°C'de 24 saat inkübe edildi (Overdevest ve ark. 2011). İnkubasyon süresi sonunda TSB'lerden 10'ar µl alınarak %7 defibrine koyun kanlı agar, MacConkey agar ve sefotaksim katkılı MacConkey agarlara ekimler yapıldı. 24 saat 37°C'de inkubasyona bırakıldılar. İnkubasyon süresi sonunda, besiyerlerinde üreyen kolonilerin makroskobik morfolojileri incelendi. Şüpheli kolonilerden Gram boyama yapılarak incelendi. Uygun makroskobik ve mikroskobik morfolojiye sahip olan koloniler kaynağına göre MacConkey agar ve sefotaksim katkılı MacConkey agarlara pasajlanarak saflaştırıldı.İdentifikasyon amacıyla şüpheli izolatlar OF, katalaz, oksidaz, jelatin, fenil-alanin, sitrat, indol, MR, TSIA'da üreme, üre ve karbonhidrat fermentasyon testleri uygulandı (Quinn ve ark. 1994).

3.2.1.1.GSBL ve AmpC Tarama Testi

E. coli olarak tanımlanan saf kültürlerden öze yardımıyla alınan örnek steril FTS içerisinde çözdürülerek 0,5 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyonu elde edildi. Süspansiyondan 0,1 ml alınarak MHA üzerine yayıldı. GSBL-AmpC tarama test kitindeki Sefotaksim (CTX30), Sefotaksim + Klavulanat (CTX+C), Sefotaksim + Kloksasilin (CTXCX) ve Sefotaksim+ Klavulanat+ Kloksasilin (CTXCC) antibiyotik

diskleri yerleştirilerek 37°C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda üreme inhibisyon zon çapları birbirleriyle karşılaştırılarak test kitinin sonuç değerlendirme yönergelerine göre incelendi.

3.2.1.2.Karbapenem Tarama Testi

Taze ve saf kültürlerdeki kolonilerden bir öze ile alınan koloni örneği steril serum fizyolojik içerisinde çözdürülerek 0,5 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyonu elde edildi. Süspansiyondan 0,1 ml alınarak Mueller Hinton Agar üzerine yayıldı. Karbapenem tarama test kitindeki Meropenem (MRP10), Meropenem + Fenilboronik Asit (MRPBO), Meropenem + Kloksasilin (MRPCX), Meropenem + Dipikolinik Asit (MRPDP) ve Temocilin (TEMOC) antibiyotik diskleri yerleştirilerek 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda üreme inhibisyon zon çapları birbirleriyle karşılaştırılarak test kitinin sonuç değerlendirme yönergelerine göre incelendi.

Kitte bulunan sonuç değerlendirme kriterleri;

- MRP10 diskinin etrafında oluşan üreme inhibisyon zon çapı ölçülerek Meropenem+inhibitör disklerinin oluşturduğu zon çaplarıyla karşılaştırılır. Eğer zon’lar arasındaki fark 3 mm’den azsa suş karbapenemaz ve metallo-beta-laktamaz aktivitesi yönünden negatif kabul edilir.
- MRP10 diskinin üreme inhibisyon zon çapı ölçülür ve iki kombinasyon diskinin(MRPCX ve MRPBO) inhibisyon zonlarıyla karşılaştırılır. Eğer MRP10 diskinin üreme inhibisyon zon çapıMRPCX üreme inhibisyon zon çapından ≥ 5 mm ve MRPBO üreme inhibisyon zon çapından ≥ 4 mm ise suşun yalnızca AmpC aktivitesine sahip olduğu belirlenir.
- MRP10 diskinin üreme inhibisyon zon çapı MRPBO ve MRPCX üreme inhibisyon zon çaplarıyla karşılaştırılır. Eğer MRPBO zonu ≥ 4 mm ve MRPCX zonu ≤ 3 mm ise suş karbapenemaz aktivitesi gösteriyor demektir. Ayrıca MRPBO ve MRPCX disklerinin üreme inhibisyon zonları da karşılaştırıldığında MRPBO zonu MRPCX zonundan ≥ 4 mm ise karbapenemazaktivitesinin pozitifolduğu belirlenebilir.
- MRPDP diskinin üreme inhibisyon zon çapıMRP10 diskinin üreme inhibisyon zon çapından ≥ 5 mm ise suşun metallo-beta-laktamaz aktivitesi gösterdiği belirlenir.

- TEMOC diskinin etrafında oluşan üreme inhibisyon zon çapı ölçülür. Eğer diskin etrafında inhibisyon zonu oluşmamışsa suşun OXA-48(ve benzerleri) yönünden pozitif olduğu düşünülebilir.

3.2.1.3.GSBL Doğrulama Testi

GSBL tarama testinde saptanan şüpheli izolatların doğrulanması için GSBL doğrulama test kiti kullanıldı. Şüpheli izolatların taze ve saf kültürleri hazırlanarak örneklerden 0,5 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyonu hazırlandı ve bu süspansiyondan 0,1 ml alınarak MHA üzerine yayıldı. Kit içeriğinde olan Sefotaksim (CTX30), Sefotaksim + Klavulanat (CTX+C), Seftazidim (CAZ30), Seftazidim + Klavulanat (CAZ+C), Sefepim (FEP30), Sefepim + Klavulanat (FEP+C) antibiyotik diskleri MHA agar üzerine yerleştirildi. 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda oluşan üreme inhibisyon zon çapları ölçülerek kitte verilen değerlerle karşılaştırıldı. Sefalosporin grubun disklerin üreme inhibisyon zonuyla sefalosporin + klavulanat kombinasyon disklerinin zon çapları karşılaştırıldı. Eğer sefalosporin kombinasyon zonu tekli sefalosporin zonundan ≥ 5 mm ise izolat GSBL pozitif olarak değerlendirildi.

3.2.1.4.Aminoglikozid Direnç Varlığının Araştırılması

Aminoglikozid direncinin belirlenmesi amacıyla Mueller Hinton Agar’a izolatların 0,5 MacFarland yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonlarından 0,1 ml yayıldı. Agar üzerine amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), streptomisin (10 µg) ve kanamisin (30 µg) diskleri yerleştirildi. 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda oluşan üreme inhibisyon zonları Tablo 3-4’deki referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirildi (EUCAST 2018, CLSI 2016).

Tablo 3-2: Aminoglikozid Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Antibiyotikler ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Aminoglikozit Türü	Üreme İnhibisyon Zon Çapları		Kaynak
	Dirençli	Duyarlı	
Amikasin (30 µg)	<15 mm	≥ 18 mm	EUCAST 2018
Gentamisin (10 µg)	<14 mm	≥ 17 mm	EUCAST 2018
Streptomisin (10 µg)	≤ 11 mm	≥ 15 mm	CLSI 2016
Kanamisin (30 µg)	≤ 13 mm	≥ 18 mm	CLSI 2016

3.2.1.5. Kinolon Direnç Varlığının Araştırılması

İzolatlardan 0,5 MacFarland yoğunluğunda süspansiyon hazırlanarak Mueller Hinton Agar'a 0,1 ml yayıldı. Siprofloksasin (5 µg), nalidiksik Asit (30 µg), oflofloksasin (5 µg), levofloksasin (5 µg) ve norfloksasin (10 µg) antibiyotik diskleri agarın üzerine yerleştirilerek 37 °C'de 24 saat inkube edildi. İnkubasyon süresi sonunda üreme inhibisyon zonları ölçüldü ve Tablo 3-5'deki referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirildi (EUCAST 2018, CLSI 2016).

Tablo 3-3: Kinolon Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Antibiyotikler ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Kinolon Türü Antibiyotikler	Üreme İnhibisyon Zon Çapları		Kaynak
	Dirençli	Duyarlı	
Siprofloksasin (5 µg)	<24 mm	≥26 mm	EUCAST 2018
Nalidiksik Asit (30 µg)	≤13 mm	≥19 mm	CLSI 2016
Oflofloksasin (5 µg)	<22 mm	≥24 mm	EUCAST 2018
Levofloksasin (5 µg)	<19 mm	≥23 mm	EUCAST 2018
Norfloksasin (10 µg)	<19 mm	≥22 mm	EUCAST 2018

3.2.2.Çoklu İlaç Direnç Varlığının Araştırılması

Çoklu ilaç direncinin ölçülmesi amacıyla her bir izolata ayrı ayrı antibiyotik duyarlılık testleri uygulandı. *E. coli* izolatlarının belirlenen aminoglikozit ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlılıklarının dışında tetrasiklin, fenikol, sulfonamid, penisilin ve monobaktam grubu antimikrobiklere karşı duyarlılıkları da belirlendi(EUCAST (2018) ve CLSI (2016)). Bu amaçla her bir izolatın taze kültüründen steril FTS içinde 0,5 MacFarland bulanıklık standardına uygun süspansiyon hazırlanarak steril bir svap yardımıyla Mueller-Hinton Agar yüzeyine üç yönde sürüldü ve plak yüzeyine diskler aralıklı olarak yerleştirildi. Test plakları 37 °C’de 24 saat aerob koşullarda inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda oluşan üreme inhibisyon zonları ölçüldü. Elde edilen sonuçlarda üç ve/veya üçten fazla ilaç grubunda direnç saptanan suşlar çoklu ilaç direnci pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 3-4:Çoklu İlaç Dirençliliğinin Belirlenmesinde Kullanılan Diğer İlaçlar, Disk İçerikleri ve Referans İnhibisyon Zon Çapları

Antimikrobikler	Disk İçeriği	İnhibisyon Zon		Kaynak
		Dirençli	Duyarlı	
Ampisilin/Sulbaktam	10/10 µg	<14 mm	≥14 mm	EUCAST 2018
Amoksisilin/Klavulanik asit	20/10 µg	<19 mm	≥19 mm	EUCAST 2018
Aztreonam	30 µg	<21 mm	≥26 mm	EUCAST 2018
Kloramfenikol	30 µg	<17 mm	≥17 mm	EUCAST 2018
Tetrasiklin	30 µg	≤11 mm	≥15 mm	CLSI 2016
Trimetoprim/Sulfametaksazol	1,25µg/23,75µg	<11 mm	≥14 mm	EUCAST 2018
Sefotaksim	30 µg	≤17 mm	≥20 mm	EUCAST 2018
Seftazidim	30 µg	≤19 mm	≥22 mm	EUCAST 2018
Sefepim	30 µg	≤24 mm	≥27 mm	EUCAST 2018

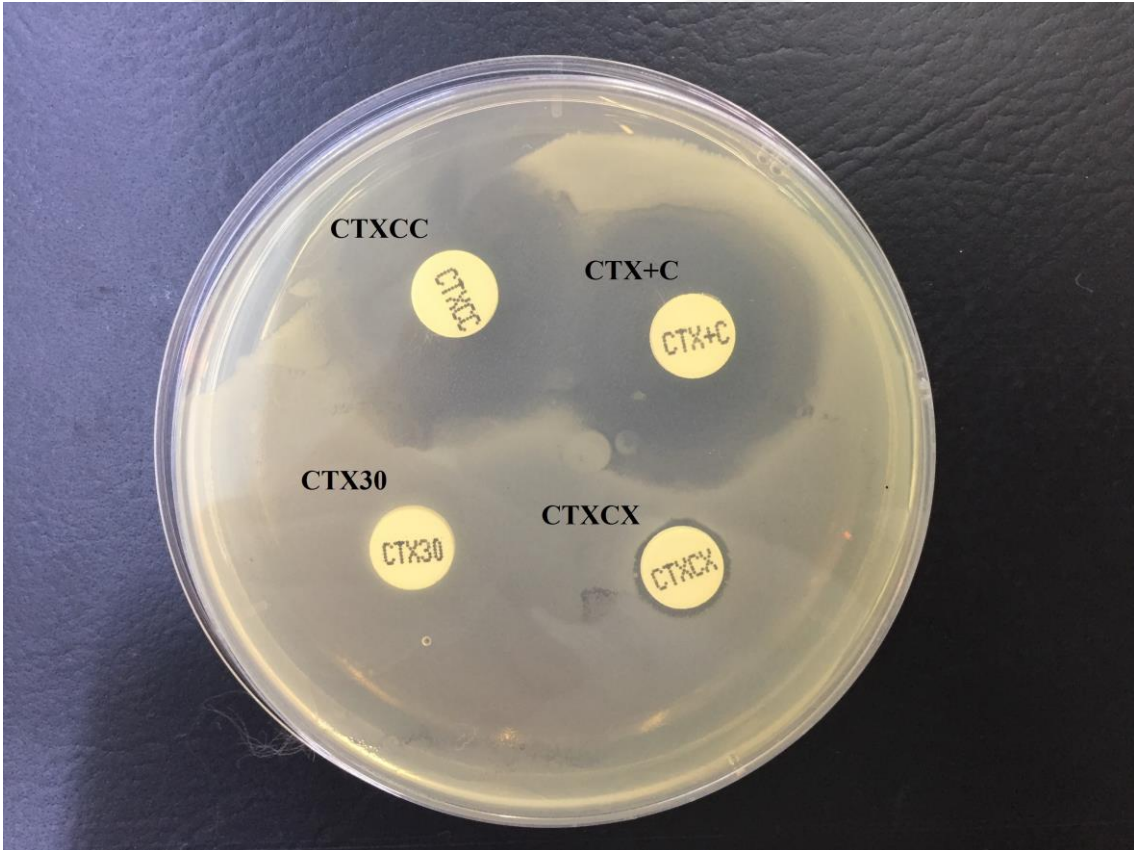
4.BULGULAR

4.1.İzolasyon ve İdentifikasyon

Sefotaksim katkılı MacConkey agardan 2 *E. coli* suşu izole ve identifiye edildi (Örnek No:148 ve 163). Her iki suşta kaynak karidedi. Midye ve karideslerden toplamda antibiyotik katkısı olmayan MacConkey agardan 34 *E. coli* izole ve identifiye edildi. 34 adet izolatın 15'i karides örneklerinden, 19'u midye örneklerinden izole edildi.

4.2.GSBL ve AmpC Tarama Testi Sonuçları

Sefotaksim katkılı MacConkey agarda üreyen 2 *E. coli* suşunda GSBL aktivitesi pozitif bulundu, 34 izolatın hiçbirinde AmpC aktivitesi saptanmadı.

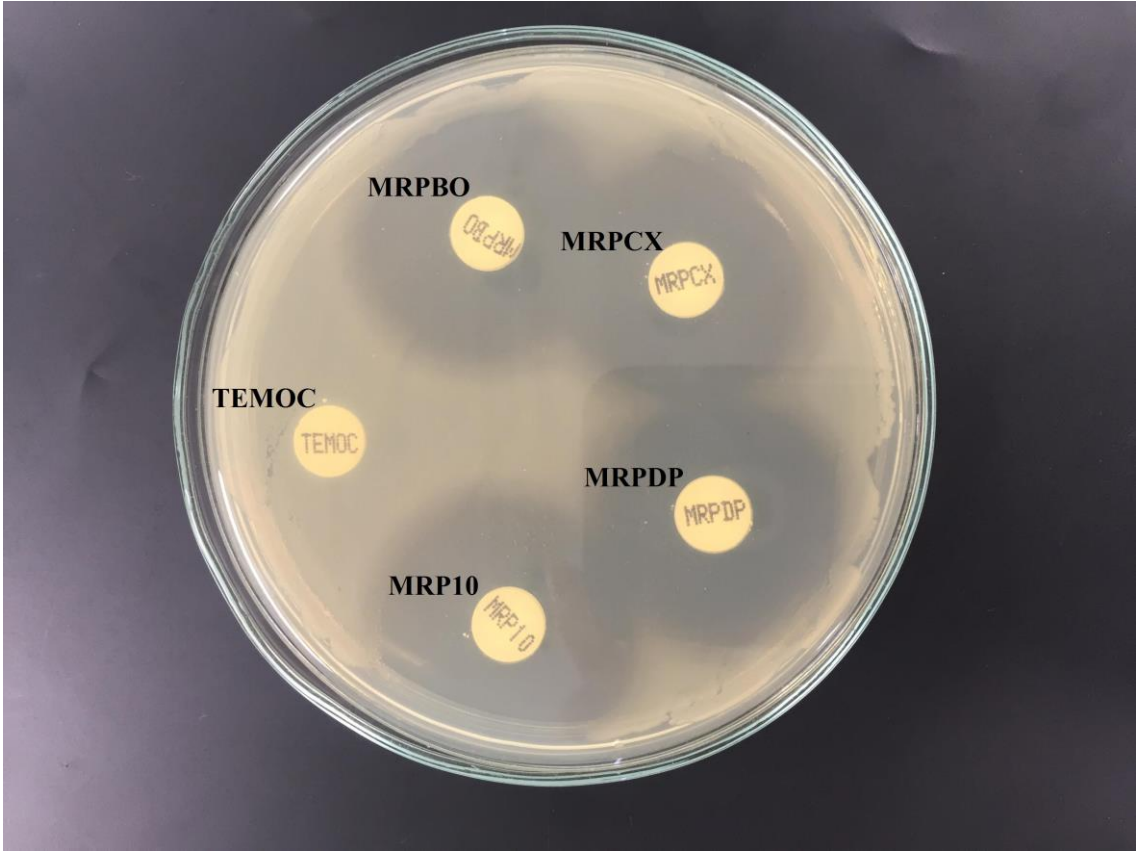


Şekil 4-1: GSBL tarama testi sonucu GSBL pozitif olarak belirlenen örnek görüntüsü (Örnek No: 163)

CTX30: Sefotaksim, CTX+C: Sefotaksim + Klavulanat, CTXCC: Sefotaksim + Kloksasilin, CTXCX: Sefotaksim+ Klavulanat+ Kloksasilin

4.3.Karbapenem Tarama Testi Sonuçları

İzolatların (n=34) hiçbirinde karbapenamaz ve metallo-betalaktamaz aktivitesine rastlanılmadı. Yerli karidesten elden edilen 1 adet suşta (Örnek No:139) temosilin antibiyotik diskinin etrafında üreme inhibisyon zonu oluşmadı, bu nedenle OXA-48 yönünden fenotipik olarak pozitiflik saptandı (Şekil 4-2).

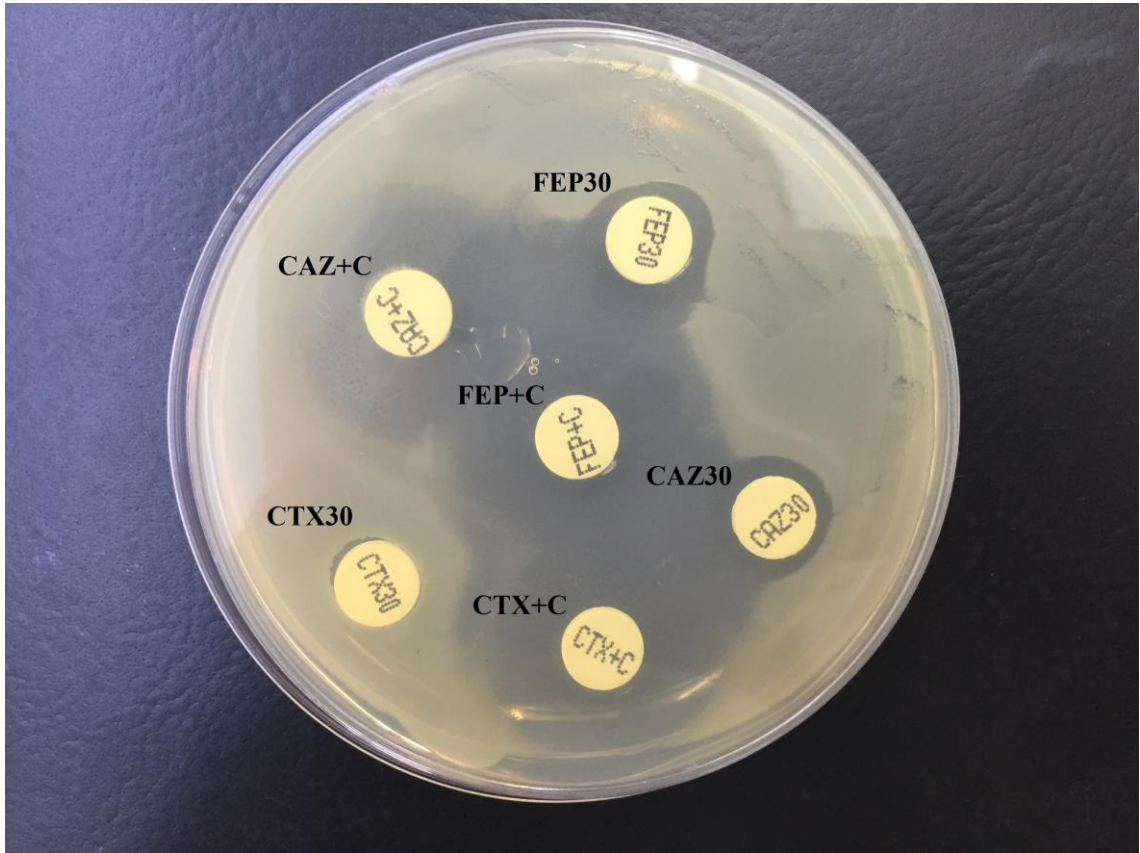


Şekil 4-2: Temosilin diskinin etrafında üreme-inhibisyon zonu oluşmayan izolatın disk difüzyon test görüntüsü (Örnek No: 139)

MRP10: Meropenem, MRPBO: Meropenem + Fenilboronik Asit, MRPCX: Meropenem + Kloksasilin, MRPDP: Meropenem + Dipikolinik Asit, TEMOC: Temocilin

4.4.GSBL Doğrulama Testi Sonuçları

GSBL tarama testi sonucunda pozitif saptanan iki suş, GSBL doğrulama testinin sonucunda da pozitif olarak saptandı. GSBL aktivitesi pozitif saptanan her iki *E. coli* suşunda da klavulanatlı sefalosporin disklerinin etrafında oluşan ve ölçülen zonların klavulanatsız sefalosporin grubu disklerin etrafındaki zondan ≥ 5 mm olduğu belirlendi.




Şekil 4-3: GSBL doğrulama testi pozitif örnek görüntüsü (Tekli sefalosporin disklerinin etrafında zon oluşmayarak direnç görülmesi ve antibiyotiklere klavulanat eklendiğinde GSBL enziminin inhibe olmasıyla beta-laktam antibiyotiğin aktivitesinin artması) (Örnek No: 148).


CTX30:Sefotaksim, CTX+C :Sefotaksim + Klavulanat, CAZ30:Seftazidim, CAZ+C : Seftazidim + Klavulanat, FEP30:Sefepim, FEP+C:Sefepim + Klavulanat


Tablo 4-1: GSBL ve AmpC Tarama Testi, Karbapenem Tarama Testi ve GSBL Doğrulama Testi Sonuçlarına Toplu Bakış


ÖRNEK NO:	GSBL + AmpC Tarama Testi Üreme İnhibisyon Zonu (mm)				GSBL Tarama Testi Sonucu		GSBL Doğrulama Testi Üreme İnhibisyon Zonu (mm)						GSBL Doğrulama Testi Sonucu	Karbapenem Testi Üreme İnhibisyon Zonu (mm)					Karbapenem Testi Sonucu
	CTX30	CTX+C	CTXCX	CTXCC	GSBL	AmpC	CTX30	CTX+C	CAZ30	CAZ+C	FEP30	FEP+C		MRP10	MRPB0	MRPCX	MRPDP	TEMOC	
1	28	18	30	30	-	-	30	20	26	20	30	30	-	30	30	30	28	24	-
2	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	27	-
3	31	31	31	31	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	31	30	30	-
4	32	32	32	32	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	26	-
11	30	30	30	30	-	-	28	30	27	26	30	27	-	30	30	30	30	24	-
13	30	30	30	30	-	-	30	31	30	30	30	30	-	30	31	30	30	24	-
32	32	32	32	32	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	26	-
36	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	24	-
52	30	30	30	31	-	-	30	30	28	29	30	30	-	30	30	30	30	25	-
54	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	24	-
58	31	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	28	-
70	32	31	31	31	-	-	30	30	30	30	30	31	-	31	30	31	31	30	-
71	30	30	30	30	-	-	30	30	28	29	30	30	-	30	30	30	30	24	-
73	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	24	-
79	30	30	30	30	-	-	30	30	29	30	29	30	-	30	31	31	30	23	-
84	31	30	30	31	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	25	-
87	30	30	30	30	-	-	30	30	26	28	30	30	-	30	30	30	30	22	-
89	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	25	-
93	29	30	30	30	-	-	30	30	27	27	30	30	-	30	30	30	30	24	-


94	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	32	32	32	32	30	-
96	30	30	30	30	-	-	30	31	30	30	30	30	-	30	30	30	29	26	-
97	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	31	25	-
114	30	30	30	30	-	-	30	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	26	-
115	29	30	30	30	-	-	29	30	30	30	30	30	-	30	30	30	30	23	-
124	30	30	30	30	-	-	29	30	26	29	30	30	-	30	30	30	30	25	-
125	30	31	30	30	-	-	30	30	26	29	30	30	-	30	30	30	30	24	-
133	30	30	31	31	-	-	30	30	27	30	30	31	-	31	32	30	30	26	-
135	30	30	30	30	-	-	29	30	29	30	30	30	-	30	30	30	30	25	-
136	30	31	31	31	-	-	30	31	30	31	30	30	-	31	31	31	31	26	-
139	18	21	20	23	-	-	23	24	20	20	25	28	-	30	30	30	29	0	Oxa-48+
142	30	30	30	30	-	-	30	30	28	29	30	30	-	30	30	30	30	24	-
147	30	30	31	32	-	-	30	30	29	30	30	30	-	30	30	30	30	24	-
148	0	30	0	30	+	-	0	30	14	26	15	30	+	30	30	30	30	24	-
163	0	30	10	30	+	-	0	30	15	30	15	30	+	30	30	30	30	25	-

 :Sefotaksim 30 µg

 :Sefotaksim 30 µg+ Klavulanat


 :Sefotaksim 30 µg + Kloksasilin


 :Sefotaksim 30 µg+Klavulanat+Kloksasilin


 :GSBL Pozitifligini


 :AmpC Pozitifligini


 :Meropenem 10 µg


 :Meropenem+Fenilboronik Asit 10µg


 :Meropenem + Kloksasilin 10 µg

 :Meropenem+Dipikolinik Asit 10µg


 :Temosilin 30 µg


 :Karbepenem Testi Sonucu

 Seftazidim 30 µg

 :Seftazidim 30 µg + Klavulanat

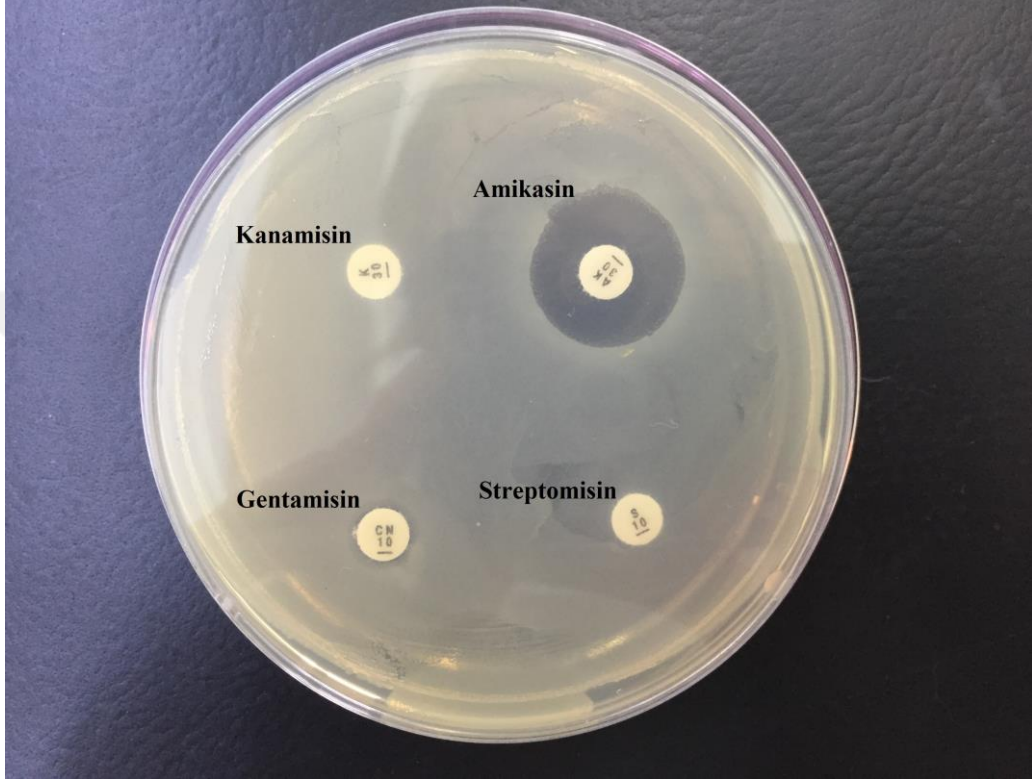
 :Sefepim 30 µg

 :Sefepim 30 µg + Klavulanat

 :GSBL Doğrulama Testi Pozitifligini Göstermektedir.

4.5. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Saptanan Direnç

Elde edilen sonuçlarda 5 (%14,7)'i karides, 6 (%17,6)'sı midyeden izole edilen 11 (%32,4) izolatın bir ve/veya birden fazla Aminoglikozit grubu antibiyotiğe dirençli olduğu belirlendi (Tablo 4-2)



Şekil 4-4: Aminoglikozid direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 148)

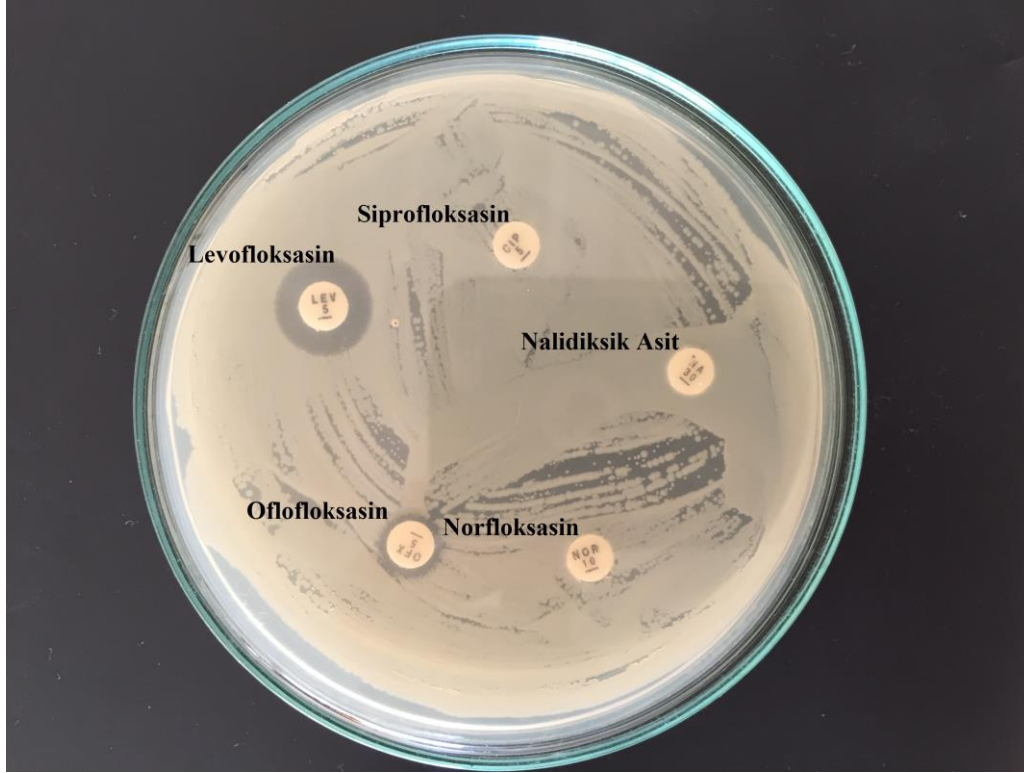
Tablo 4-2: Aminoglikozid Direnci Saptanan *E. coli* izolatları

Örnek No	Amikasin (30µg)	Gentamisin(10µg)	Streptomisin(10)	Kanamisin(30 µg)
2	R	S	S	S
58	S	S	R	R
70	S	M	R	M
79	S	S	R	S
94	S	S	R	M
96	S	S	R	S
114	S	S	R	S
125	S	S	R	R
147	S	S	R	R
148	S	R	R	R
163	S	R	R	R

S :Duyarlı M :Orta Duyarlı R :Dirençli Suşları Göstermektedir.

4.6. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Saptanan Direnç

Yapılan testler sonucunda 10 (%29,4) adet izolatın bir ve/veya birden fazla kinolon grubu antibiyotiğe dirençli olduğu görüldü. Direnç gösteren 10 suşun 5 (%14,7)'i midye ve 5 (%14,7)'i karidesten izole edildi. (Tablo 4-3).



Şekil 4-5: Kinolon direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 58)

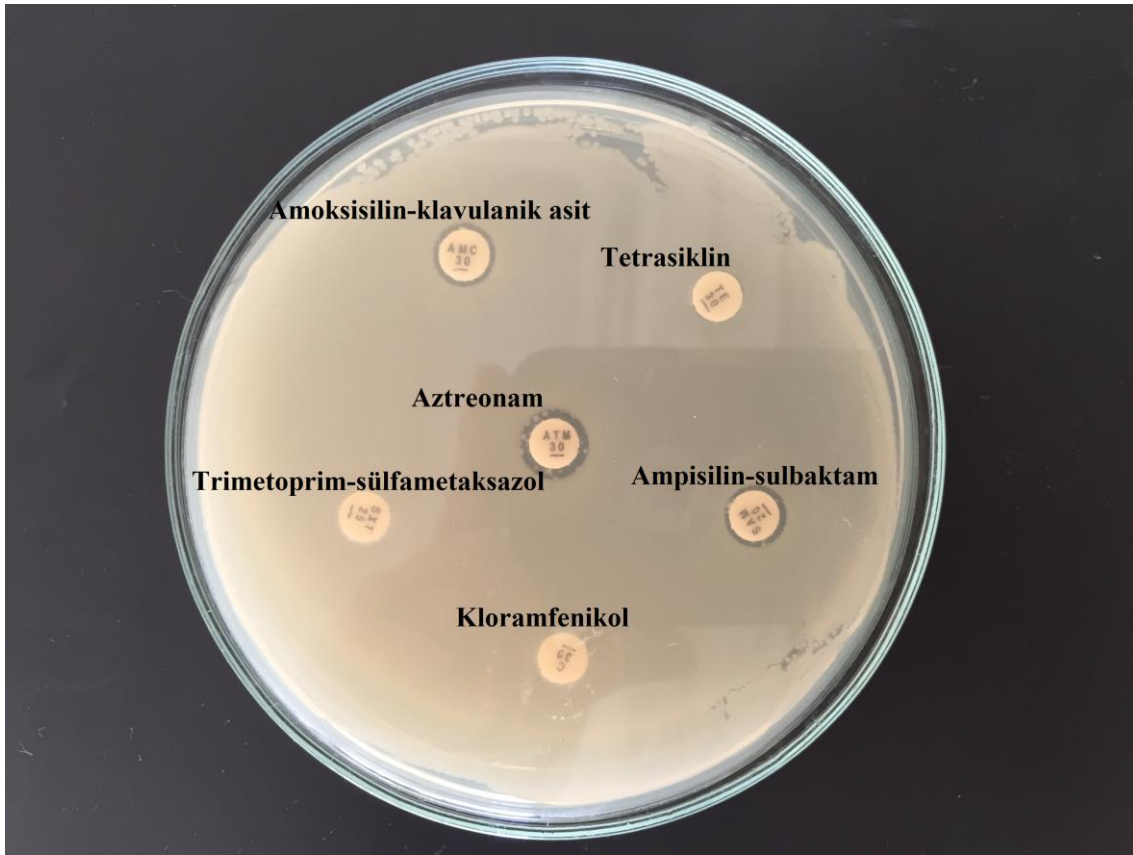
Tablo 4-3: Kinolon Direnci Saptanan *E. coli* İzolatları

Örnek No	Siprofloksasin	Nalidiksik asit	Oflofloksasin	Levofloksasin	Norfloksasin
2	S	S	S	S	R
58	R	R	R	M	R
70	R	R	R	R	S
87	S	S	S	S	R
94	R	R	R	R	R
125	S	R	M	S	M
133	S	S	R	R	S
147	S	R	S	S	S
148	R	R	R	R	R
163	R	R	R	R	R

S :Duyarlı M :Orta Duyarlı R :Dirençli Suşları Göstermektedir.

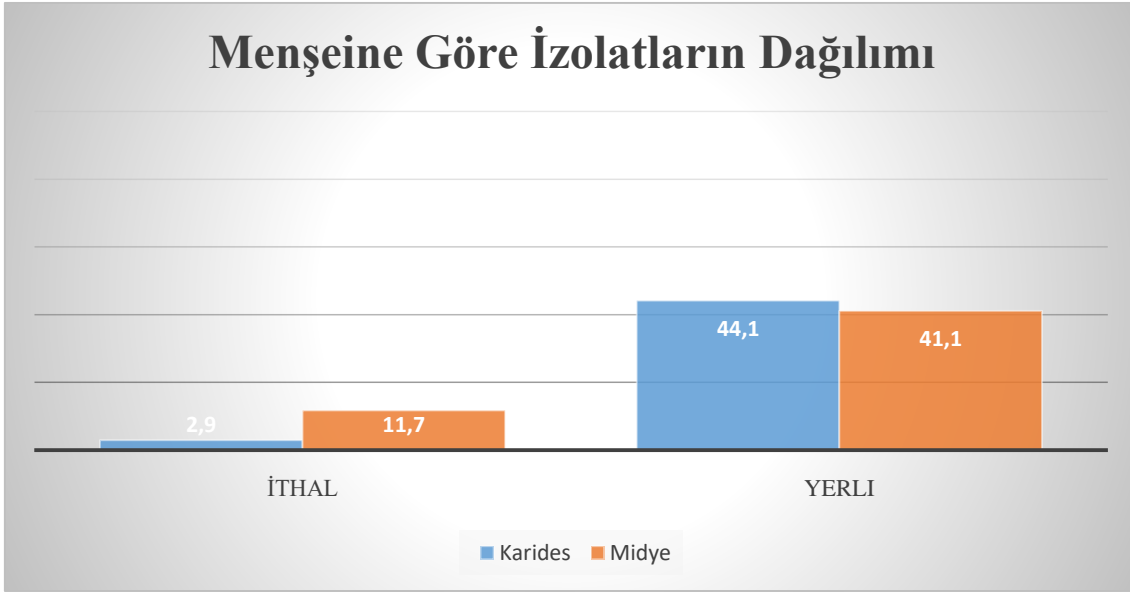
4.7. Çoklu İlaç Dirençliliği Sonuçları

Elde edilen sonuçlarda 34 adet *E. coli* izolatın 5 (%14,7)'inde en az üç antibiyotik grubuna karşı direnç görüldü (Örnek No 125, 142, 147, 148 ve 163). Dirençli olduğu saptanan 5 suşun 2 (%5,8)'si midye ve 3 (%8,8)'ü karidesten izole edildi. Bir izolat (Örnek no 142) üç antibiyotik grubuna, iki izolat (Örnek no 125, 147) beş antibiyotik grubuna, iki izolat (Örnek no 148, 163) altı antibiyotik grubuna direnç gösterdi (Tablo 4-4).

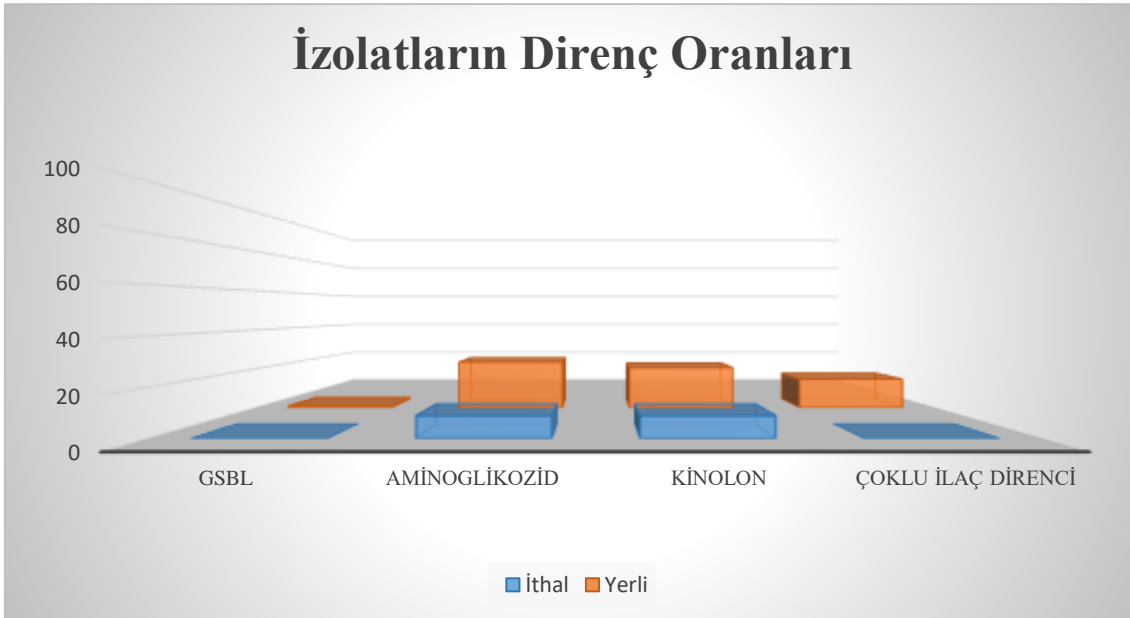


Şekil 4-6: Çoklu antibiyotik direncine sahip bir *E.coli* izolatının disk difüzyon testi sonucunun görüntüsü (Örnek No: 163)

Şekil 4-8: Karides ve midyelerin menşesine göre yüzde dağılımı



Şekil 4-7: İthal ve yerli izolatların GSBL, Aminoglikozid, Kinolon ve Çoklu İlaç Dirençliliğinin Karşılaştırılması



Tablo 4-4: Örnek Numarası, Beta-laktam , Sülfonamid, Fenikol, Tetrasiklin, Aminoglikozid ve Kinolon Grubu İlaçlar ve Ölçüm Sonuçları

Örnek No	Beta-laktam Grubu								Sülfonamid Grubu	Fenikol Grubu	Tetrasiklin Grubu	Aminoglikozit Grubu				Kinolon Grubu				
	CTX	CAZ	FEP	MRP	TEMOC	SAM	AMC	ATM	SXT	C	TE	AK	CN	S	K	CIP	NA	OFX	LEV	NOR
1	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
11	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
13	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
32	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
36	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
52	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
54	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
58	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	R	R	M	R	R
70	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	R	M	R	R	R	R	R	S	S
71	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	M	S	S	S	S	S	S	S	S	S
73	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
79	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
84	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
87	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	R
89	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
93	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
94	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	M	R	R	R	R	R	R	R
96	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
97	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
114	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
115	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
124	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
125	S	S	S	S	S	M	S	S	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	S	M
133	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	R	R	S	S
135	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
136	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	M	S	S	S	S	S	S	S
139	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
142	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	S	S	M	S	S	S	S	S	S
147	S	S	S	S	S	R	M	S	R	R	S	S	R	R	S	R	S	S	S	S
148	R	R	R	S	S	R	M	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
163	R	R	R	S	S	R	M	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R

S

:Duyarlı

R

:Dirençli

M

:Orta Duyarlı

:Çoklu Dirençli suşları göstermektedir.

CTX:Sefotaksim, CAZ:Seftazidim, FEP:Sefepim, MRP:Meropenem, TEMOC:Temosilin, SAM: Ampisilin-sulbaktam, AMC:Amoksisilin-klavulanik asit, C:Kloramfenikol, SXT:Trimetoprim-sülfametaksazol, TE:Tetrasiklin, ATM:Aztreonam, AK:Amikasin, CN:Gentamisin, S:Streptomisin, K:Kanamisin, CIP:Siprofloksasin, NA:Nalidiksik asit, OFX:Oflofloksasin, LEV:Levofloksasin, NOR:Norfloksasin

5.TARTIŞMA

Çeşitli hayvanlardan izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL, aminoglikozit, kinolon ve çoklu ilaç dirençliliği bildirilmiştir (Bellaaj ve ark. 2003, Rashid ve ark. 2015, Kahraman ve ark. 2016, Yugendran ve Harish 2016, Gümüş ve ark. 2017).

GSBL ve AmpC üreten *E. coli* sorunu, Avrupa, Asya ve ABD’de hızla yayılmış ve son 15 yılda medikal önemini arttırarak büyük bir probleme dönüşmüştür (Bradford, 2001, Le ve ark. 2008, Allocati ve ark. 2013, Obeid A. 2018). Ballode ve ark. (2013) tarafından 42 şehiri içine alan ve insan örneklerinden izole edilen 2197 *E. coli* izolatının %15,3’ünde GSBL pozitifliği görülmüştür ve GSBL prevalansında ülkeler karşılaştırıldığında en yüksek orana sahip ülkeler arasında Bulgaristan (%24,2), Romanya (%24,3) ve Türkiye (%30,9) yer almıştır.

Türkiye’de Akçam ve ark. (2004)’nın hastanede yaptıkları çalışmada, 135 Gram negatif bakteriden 83 *E. coli* elde edilmiş ve bunun %7,2’sinde GSBL aktivitesi görülmüştür. Taşlı ve ark. (2005) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise insanlardan alınan 166 klinik örnekten 53 *E. coli* elde edilmiş ve bu izolatlarda GSBL oranı %17 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise bir yıl içerisinde hastanede yatan hastalara ait klinik örneklerden (kan, idrar, solunum yolu, yara ve vücut sıvıları) 1145 Gram negatif suş üzerinde çalışılmış ve elde edilen 457 *E. coli* izolatının %26’sında GSBL pozitifliği saptanmıştır (Gür ve ark. 2008). Gür ve ark. (2009) tarafından yapılan HİTİT-2 adlı çalışmada, Gram negatif hastane izolatları üzerinde antibiyotik direnci araştırılmış ve 438 *E. coli* izolatında %42 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır. Sönmez ve ark. (2018)’nin hastanede yaptıkları bir araştırmada 94 bakteriyemi geçiren hastadan %35,1 oranında GSBL pozitif *E. coli* izole edilmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde Kahraman ve ark. (2016)’nın yaptıkları çalışmada, 384 tavuk eti ve 384 tavuk dışkı örneği incelenmiş, dışkı örneklerinden elde ettikleri 76 *E. coli* izolatında %39,4 GSBL, %18,4 AmpC; et örneklerinden izole edilen 14 izolatta ise %40 GSBL, %60 AmpC aktivitesi saptanmıştır. Gümüş ve ark. (2017)’nin İstanbul’da kedi-köpek dışkı örneklerinde yaptıkları bir çalışmada köpek dışkılarında (n=192); %20,3 GSBL ve %3,7 AmpC, kedi dışkılarında (n=192); %8,3 GSBL ve %0,6 AmpC pozitifliği saptanmıştır.

Cezayir’de yapılan bir çalışmada deniz suyundan izole edilen 34 Gram negatif bakteri izolatının üçü (%8,8) GSBL yönünden pozitif bulunmuştur (Alouache ve ark. 2012). Cezayir’de yapılan başka bir araştırmada 300 balığın bağırsak ve solungaçlarından izole edilen Gram negatif bakterilerde %21,3 GSBL pozitifliği saptanmıştır (Brahmi ve ark. 2018). Bangladeş’te yapılan bir araştırmada su örneklerinden elde edilen 8 *E. coli* izolatında GSBL pozitiflik oranının %50 olduğu belirlenmiştir (Rashid ve ark. 2015). Brezilya’nın Atlantik kıyılarının vahşi yaşam alanlarından avlanan 42 balıktan *E. coli* izole edilmiş ve ilk defa bu bölgede GSBL pozitifliğine neden olan CTX-M genine rastlanılmıştır (Sellera ve ark. 2018). Ülkemizde Kürekçi ve ark. (2017) Asi Nehri ve yakınındaki atık su arıtma tesisinden aldıkları su örneklerinde GSBL pozitif *E. coli* araştırmışlar ve 54 GSBL pozitif izolat saptayarak Türkiye’de yüzey sularının GSBL genlerinin taşınmasında akuatik bir rezervuar olduğu sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada fenotipik olarak %17,7 oranında *E. coli* saptanan karides ve midyelerde GSBL üreten *E. coli* prevalansı sadece yerli karideslerde %1,04 (n=2) saptanmıştır. Karideslerin yaşam döngüsü düşünüldüğünde yaz aylarında yaşamlarını kıyı bölgelerde geçiren ve doğal mikrobiyotasında *E. coli* olmayan karideslerin koliform bakterileri taşıyabileceğini göstermiştir. Ayrıca gerek insanlarda gerekse hayvanlarda ve akuatik çevrede GSBL üreten *E. coli* prevalansının yüksek olması, su ürünlerinin mikrobiyotasında dirençli bir bakterinin var olmasının önemli olduğunu düşündürmüştür.

KPC ve MBL daha çok *K. pneumoniae* suşlarında ve daha az oranda diğer *Enterobacteriaceae* türleri arasında birçok ülkede hızlı yayılım göstermiştir (Canton ve ark. 2012, Nordmann ve ark. 2012, Kılıç ve ark. 2016). Oxa-48 tipi karbapenamazlar en yoğun olarak Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Türkiye’de görülmekte olup; daha sonra Avrupa ülkelerine yayılmıştır (Carrer ve ark. 2010, Ktari ve ark. 2011, Nordmann ve ark. 2014). Güney Amerika, Kuzey Amerika, İsrail ve Hindistan’da sporadik olarak gözlenmektedir (Glupczynski ve ark. 2012, Poirel ve ark. 2012, Voulgari ve ark. 2013, Mathers ve ark. 2013, Nordmann ve ark. 2014). OXA-48 varlığı ilk olarak Türkiye’de insanlarda *Klebsiella pneumoniae* izolatında rapor edilmiştir (Nazik ve ark. 2011). Ülkemizde karbapenamazlar üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla insanlardan alınan

örnekler üzerinde olup; balıkçılık ürünlerinde bu dirençle ilgili literatürlere rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada fenotipik karbapenamaz ve metallo beta-laktamaz direncine rastlanılmamıştır. Ancak bir suşta temosilin antibiyotik diskinin etrafında üreme-inhibisyon zonunun oluşmaması nedeniyle izolatta saptanan direncin genotipik yönden araştırılması gerekliliği düşünülmüştür.

E. coli'de aminoglikozit direnci üzerine Fransa (Galimand ve ark. 2003), Japonya (Yokoyama ve ark. 2003; Yamane ve ark. 2004), Tayvan (Yan ve ark. 2004), İspanya (Gonzalez-Zorn ve ark. 2005), Güney Kore (Kang ve ark. 2008), Belçika (Bogaert ve ark. 2007) ve Çin (Chen ve ark. 2007) gibi birçok ülkeden bildirimler yapılmıştır. ABD'de 1950-2002 yılları arasında Tadesse ve ark.(2012)'nin 1729 *E. coli* izolatu üzerine yaptığı çalışmada fenotipik olarak aminoglikozit dirençliliği araştırılmış ve direnç oranları insanda %0,1 (n=983), sığırdada %16,1 (n=323), tavukta %16,7 (n=138), domuzda %14 (n=285) bulunmuştur. Aminoglikozit grubu antibiyotik direnci üzerine ABD'de yapılan başka bir çalışmada 81 sığır orjinli izolatuın 11'inde fenotipik olarak amikasin, gentamisin, kanamisin ve streptomisine direnç saptanmıştır (Davis ve ark. 2010).

Türkiye'de Kaya ve ark.(2007)'nin tavuk intestinal sisteminden izole ettikleri 80 *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında %17,5 oranında aminoglikozit direnci saptanmıştır. İskenderun Körfezi balıklarında yapılan bir çalışmada ise balık solungaçlarından (n=93) ve barsak içeriğinden (n=75) olmak üzere 168 adet Gr (-) bakteri izole edilmiş ve aminoglikozit grubu antibiyotiklerden olan kanamisine direnci araştırılmıştır; solungaçlardan elde edilenlerde %1,1 ve barsaktan izole edilen izolatlarda da %4 oranında direnç saptanmıştır (Matyar ve ark. 2009). Karadeniz'in doğu sahilinden alınan deniz suyu kökenli 43 koliform bakteri izolatuında (39 adeti *E. coli* izolatu) aminoglikozit antibiyotiklerden olan streptomisine direnç %9,3 oranında bulunmuş olup gentamisin, kanamisin ve amikasine karşı suşların duyarlı olduğu görülmüştür (Çolakoğlu ve ark. 2010).

Ülkemizde insan örneklerinde (idrara) aminoglikozit direnci üzerine yapılan araştırmalarda: İbn-i Sina Hastanesinde 547 *E. coli* izolatu üzerine yapılan bir çalışmada %8 gentamisine direnç saptanmışken amikasine direnç görülmemiştir (Wilke ve ark. 2003). Erdem ve ark. (2004) 289 *E. coli* suşunda %6,9 gentamisin ve %3,9 amikasin

direnci saptamışlardır. Sivas'ta Kömürlüoğlu ve ark.(2018) tarafından yapılan çalışmada 4421 hastadan 2049 *E. coli* suşu elde edilmiş ve %16,1 amikasin, %15,7 gentamisin direnci bulunmuştur.

Bu çalışmada elde edilen 34 *E. coli* izolatının aminoglikozid direnci amikasine %2,9, gentamisine %5,8, kanamisine %14,7'dir ve içlerinde en yüksek oranda %29,4 ile streptomisine karşı direnç saptanmıştır. Aminoglikozid dirençli *E. coli* izolatlarının sayısı yönünden çalışmada kullanılan diğer antibiyotik grupları ile karşılaştırıldığında aminoglikozit direncine sahip izolat sayısının diğerlerine oranla daha fazla olduğu dikkati çekmiştir.

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı dirençli *E. coli* suşlarının Avrupa ülkelerindeki prevalansına bakıldığında 2015 yılında dirençli suş oranının ortalama %22,8 olduğu ve prevalansın ülkeler arasında %6,8 (İzlanda) ile %45,5(Kıbrıs) oranında değiştiği saptanmıştır (ECDC, 2015). Ülkemizde Nazik ve ark. (2008)'nin insan örneklerinden izole ettikleri 117 *E. coli* izolatından %2,5 kinolon dirençli suş saptamışlardır. Öktem ve ark. (2008)'nin çeşitli insan örneklerinden izole ettikleri 34 *E. coli* izolatında %2,9 kinolon dirençli suş bulunmuştur.

İsveç'te domuzlardan, Çin'de ördeklerden izole edilen *E. coli* izolatlarında qnrB direnç geni saptanmıştır (Thyselius ve ark. 2007, Yue ve ark. 2008). Çin'de yapılan başka bir çalışmada domuz, tavuk, ördek, gönüllü insan (dışkıları) ve markette satılan etlerden izole edilen 2297 *E. coli* izolatında %52,7 oranında siprofloksasine dirençli suş tespit etmişlerdir (Yang ve ark. 2014).

Cezayir'de deniz suyu örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde yapılan çalışmada %5,8 siprofloksasine, %85,2 oranında nalidiksik asite direnç saptanmıştır (Alouache ve ark. 2012). Jiang ve ark.(2012) Çin'de 300 çiftlik balığı örneğine üzerinde çalışmış ve izole ettikleri 80 *E. coli* suşunun %73,8'inde siprofloksasine direnç belirlemişlerdir. Aynı ülkede Zhao ve ark.(2012) tarafından yüzeysel deniz suyu numunelerinde yapılan bir araştırmada 82 Gram negatif suşta %66 oranında nalidiksik asit direnci saptanmıştır. Boss ve ark.(2016)'nin İsviçre'de somon balığı, panga balığı, karides ve istiridye üzerinde yaptıkları çalışmada izole ettikleri 60 *E. coli* izolatının elde %22'si siprofloksasiline, %12'sinin nalidiksik asite dirençli bulduklarını bildirmişlerdir. Türkiye'de çevresel orjinli bir bakteride plazmid aracılı kinolon direncinin tespit edildiği ilk araştırma olan ve Özgümüş ve ark.(2009)

tarafından Kuzey Doğu kıyı şeridindeki farklı nehir sularından elde edilen 88 *E. coli* izolatının birinde (%1,1) kinolon direnç geni tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada karides ve midyelerden izole edilen 34 *E. coli* izolatında 10 adet kinolon direnci gösteren suş bulunarak direnç oranı %29,4 tespit edilmiştir. Bu oran gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında önem arz edebilecek nitelikte bulunmuştur.

Çoklu antibiyotik direncinin belirlenmesi amacıyla 2012-2015 yılları arasında Avrupa'da birçok ülkeden insan örneklerinden izole edilmiş *E. coli*'ler üzerinde çalışılmış ve çoklu direnç profilleri ortaya konmuştur. Başlangıçta Avrupa ülkelerindeki çoklu direnç oranının %4,9 olduğu, 2015'te bu oranın %5,3'e yükseldiği saptanmıştır. (ECDC, 2015).

Kumar ve ark.(2005) Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 188 balık, su ve buz örnekleri üzerinde çalışmış ve 73 *E. coli* izolatı (%38.8) elde etmişlerdir. Bu izolatlara 14 farklı antibiyotik uygulayarak %34,2'sinin (n=25) çoklu antibiyotik dirençliliği gösterdiğini belirlemişlerdir. Foti ve ark.(2009) İtalya'da 19 deniz kaplumbağası (*Caretta caretta*)'ndan aldıkları oral ve kloakal svaplardan 57 Gram negatif bakteri izolatı elde etmişler ve izolatlara 31 farklı antimikrobik madde uygulayarak çoklu antibiyotik direnç profillerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda elde edilen izolatların hepsinin en az bir antibiyotiğe, izolatların yarısından fazlasının da 9 farklı antibiyotiğe karşı dirençli olduğunu, diğer bakteri türlerinin yanısıra birkaç *E. coli* izolatında önemli seviyede çoklu antibiyotik direnci saptadıklarını bildirmişlerdir.

Akkan ve ark.(2015) İskenderun Körfezi'ndeki balık çiftliklerinden su örneği alarak 78 *E. coli* izolatı elde etmiş ve çoklu direnç profillerini belirleyerek, oranın yüksek olduğunu vurgulamışlardır.

Bu çalışmadaki izolatların çoklu antibiyotik dirençliliği %14,7 oranında saptanmış olup diğer çalışmalarla yakın değerlere sahiptir. Çalışmada kullanılan karides ve midyelerin doğal (yaban) yaşam alanı içinden olması, herhangi bir terapötik madde ile direk olarak karşılaşmamış olması ve canlının normal mikrobiyotasında olmayan bir çoklu dirence sahip bakteriyi taşıması önemli bulunmuş, gıda olarak tüketilen bu canlılarda bu oranda çoklu antibiyotik direnci saptanmasının insan sağlığı açısından risk oluşturabileceğini düşündürmüştür.

Dalsgaard ve ark.(2013)'nin yaptıkları çalışmaya göre *E. coli* su ürünlerinin gastrointestinal sistem florasında yer almamaktadır fakat Gerzova ve ark.(2014) ve Brahmi ve ark.(2018) *E. coli*'nin balıkların mikrobiotasında yer aldığı görüşündedir. Sullam ve ark.(2012) ve Zhao ve ark.(2018) ise çalışmalarında balık bağırsak mikrobiotasının beslenme, balığın katettiği mesafe, kirli alanda bulunması, bağışıklık sistemi gibi faktörlere göre değişiklik gösterebileceğini ortaya koymuşlardır. Kireççi ve ark.(2006) ve Kayhan ve ark.(2016) *E. coli*'nin sucul ortamlarda tespit edilmesini fekal kontaminasyon göstergesi olarak yorumlamışlardır.

Bu çalışmada normal mikrobiyotasında olmayan bir bakteri olan *E. coli*'nin %17,7 oranında izolasyonu, %1,04 oranında GSBL pozitifliği, %14,7 oranında çoklu ilaç direncinin belirlenmesi, deniz ekosistemine atıklar ve fekal kontaminasyon yoluyla dirençli bakterilerin karıştığı bir göstergesi olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak antibiyotiklere karşı direncin her geçen yıl artması insan ve hayvan sağlığını dolayısıyla ekosistemi etkileyerek bir tehdit unsuru halini almıştır. Hayvansal orjinli antibiyotik direnci taşıyan *E. coli*'ler diğer patojenik *E. coli*'ler için de bir donör kaynağıdır. Marmara Denizi'nden yakalanan karideslerde fenotipik olarak GSBL aktivitesine sahip *E. coli*'nin saptanması, ayrıca karides ve midyelerin çoklu antibiyotik direnci taşıyan *E. coli*'leri bünyesinde barındırması bu canlılarla birlikte akuatik bir rezervuar oluşumuna sebebiyet vermiştir. Bu tehlike sadece insan tüketimi için söz konusu olmayıp, balıklar, bölgede yaşayan kuşlar, göçmen kuşlar ve memelilerin de besin zincirine katılmasıyla dirençli genlerin taşınımına ve yayılmasına neden oluşturmuştur ya da oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

Adıgüzel M. C, Sığırcı B. D, Çelik B, Kahraman B. B, Metiner K, İkiz S, Bağcıgil A. F, Ak S ve Özgür N. Y. (2018). Phenotypic and genotypic examination of antimicrobial resistance in thermophilic *Campylobacter* species isolated from poultry in Turkey. *J Vet Res* 62, 463-468.

Akçam Z. F, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. (2004). Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak. Derg.*11(1) / 6 – 9

Akkan T, Özşavlı A, Dinçer S. (2015). Balık çiftliklerinin ekolojik tahribatına bir örnek: bakterilerdeki antibiyotik dirençliliğine etkileri, İskenderun Körfezi. *Anadolu Doğa Bilimleri Derg.* 6(1): 20-27.

Akova M, Kayaalp S.O. (2002). Beta laktam antibiyotikler I: Penisilinler. 10. Baskı *Rasyonel Tedavi önünden Tıbbi Farmakoloji ed: Kayaalp SO.* Ankara: Hacettepe Taş p. 210-33.

Allocati N, Masulli M, Alexeyev M. F, Illio C. D. (2013). *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10(12), 6235-6254.

Alouache S, Kada M, Messai Y, Estepa V, Torres C, Bakour R. (2012). Antibiotic resistance and extended-spectrum β -lactamases in isolated bacteria from seawater of Algiers beaches (Algeria). *Microbes Environ.* Vol. 27, No.1, 80-86.

Ayaz C. (2012). Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. 3. Baskı *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. p. 266-78.

Balode A, Punda-Polic V, Dowzicky M. J. (2013). Antimicrobial susceptibility of gram-negative and gram-positive bacteria collected from countries in eastern Europe: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T) 2004-2010. *Int. J. Antimicrob Agents*, 41, 527-535.

Baquero F, Martínez J-L, Cantón R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*;19:1-6.

Başustaoğlu A, Aydoğan H. (2002) Enterokoklar. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi*. 5:45-60.

Batchelor M., Hopkins K.L., Threlfall E.J., Clifton-Hadley F.A., Stallwood A.D., Davies R.H., Liebana E. (2005). Characterization of AmpC-mediated resistance in clinical *Salmonella* isolates recovered from humans during the period 1992 to 2003 in England and Wales. *J Clin Microbiol*. 43, 2261-2265.

Bellaaj A, Bollet C, Ben-Mahrez K. (2003). Characterization of the 3-N-aminoglycoside acetyltransferase gene *aac(3)-IIa* of a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Annals of Microbiology*, 53, 211-217.

Bengtsson B, Greko C. (2014). Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare and food production. *Ups J Med Sci*;119(2): 96-102.

Bianchini V, Luini M, Borella L, Parisi A, Jonas R, Kittl S. ve ark. (2014). Genotypes and antibiotic resistances of *Campylobacter jejuni* isolates from cattle and pigeons in dairy farms. *Int J Environ Res Public Health*;11(7):7154-62.

Bogaard van den E. A, Stobberingh E. E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents*; 14(4): 327-35.

Bogaerts, P., M. Galimand, C. Bauraing, A. Deplano, R. Vanhoof, R. De Mendonca, H. Rodriguez-Villalobos, M. Struelens, and Y. Glupczynski. (2007). Emergence of ArmA

and RmtB aminoglycoside resistance 16S rRNA methylases in Belgium. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:459–464.

Bonnet R. Growing group of extended spektrum beta lactamases: The CTX-M enzymes. (2004). *Antimicrobial Agents Chemother*; 48: 1-14.

Boss R, Overesch G, Baumgartner A. (2016). Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli*, Enterococci, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus* from Raw Fish and Seafood Imported into Switzerland. *Journal of Food Protection*: July 2016, Vol. 79, No. 7, pp. 1240-1246

Bozkurt İ, Leblebicioğlu H. (2015). Hayvanlarda Oluşan Antibiyotik Direncinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*;1(2):76-82

Bradford P. (2001). Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 14, 933-51.

Brahmi S, Touati A, Dunyach-Remy C, Sotto A, Pantel A, Lavigne J. P. (2018). High prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in wild fish from the Mediterranean Sea in Algeria. *Microb. Drug Resist.* 24, 290-298.

Bush K, Jacoby GA, Mederios A. A. (1995). A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*;39:1211-33.

Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske C. G, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore D. M, Miriagou V, Naas T, Rossolini G. M, Samuelsen O, Seifert H, Woodford N, Nordmann P. (2012). Rapid evolution and spread of carbapenemases

among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18 Number 5, May.

Carrer A, Poirel L, Yılmaz M, Akan Arıkan Ö, Feriha Ç, Cuzon G, Matar G, Honderlick P, Nordmann P. (2010). Spread of OXA-48-Encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. p. 1369–1373 Vol. 54, No. 3

Carvalho I. T., Santos L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International* 94 ;736–757.

Chafer-Perica C., Maquieria A., Puchades R. (2010). Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *Trends Anal. Chem.* 29, 1038-1049.

Chen, L., Z. L. Chen, J. H. Liu, Z. L. Zeng, J. Y. Ma, and H. X. Jiang. (2007). Emergence of RmtB methylase-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* isolates from pigs in China. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:880–885.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2016. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Clinical and Laboratory Standard Institute, CLSI, Wayne, Pennsylvania. M100-S25, 26th edition.

Çolakoğlu F, Özgümüş B. O, Sandallı C, Sevim Ç. E, Karaoğlu Ş. A. (2010). Deniz suyu kökenli koliformlarda sınıf 1 ve sınıf 2 integron gen kasetleri ve antibiyotik direncinin karakterizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 40 (2): 97-108.

Dalsgaard A, Uddin G.M.N, Larsen M. H, Guardabassi L. (2013). Bacterial flora and antimicrobial resistance in raw frozen cultured seafood imported to Denmark. *Journal of Food Protection*, Vol.76. No.3. Pages 490-499.

Datta N, Kontomichalou P. (1965). Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*. 208(5007), 239-41.

Davies J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*; 264:375-82.

Davis M. A, Baker Katherine N. K, Orfe L. H, Shah D. H, Besser T. H, Call D. R. (2010). Discovery of a gene conferring multiple-aminoglycoside resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June, p. 2666-2669.

Doi Y, Arakawa Y. (2007) 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis*; 45:88-94.

Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, Windau A. R, Good CE, Choudhary Y, Hujer AM, Bethel CR, Bonomo R. A, Jacobs M. R. (2010). Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol*;48(12):4417-25.

Erdem H, Avcı A, Pahsa A. (2004). Toplum kaynaklı üropatojen *Escherichia coli* suşlarında antibakteriyel direnç, *ANKEM Derg*;18:40-4.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2015). Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe; *Escherichia coli*, page:19-33.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (2018). "Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, March 2018". www.eucast.org/clinical_breakpoints/ Son erişim tarihi: 15 Mart 2018.

Falagas M. E, Tansarli G. S, Karageorgopoulos D. E, Vardakas K. Z. (2014). Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections, *Emerg Infect. Dis.*;20(7):1170-5.

Foti M, Giacopello C, Bottari T, Fisichella V, Rinaldo D, Mammina C. (2009). Antibiotic Resistance of Gram Negatives isolates from loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) in the central Mediterranean Sea. *Marine Pollution Bulletin* 58, 1363-1366.

Galimand, M., P. Courvalin, and T. Lambert. (2003). Plasmid-mediated high level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2565–2571.

Gerzova L, Videnska P, Faldnova M, Sedlar K, Provaznik I, Cizek A, Rychlik I. (2014). Characterization of microbiota composition and presence of selected antibiotic resistance genes in carriage water of ornamental fish. *PLoS One* 9, e103865.

Glupczynskia Y, Huanga T, Bouchahroufa W, Rezende de Castroa R, Baurainga C, Gérardb M, Verbrugenc A, Deplanod A, Denisd O, Bogaertsa P. (2012). Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in Belgian hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39 168– 172

Gonzalez-Zorn, B., T. Teshager, M. Casas, M. C. Porrero, M. A. Moreno, P. Courvalin, and L. Dominguez. (2005). armA and aminoglycoside resistance in *Escherichia coli*. *Emerg. Infect. Dis.* 11:954–956.

Gülay Z. GSBL'lerin tanı yöntemleri. Ünal S, Vahaboğlu H, Leblebicioğlu H, Öztürk R, Köksal İ(eds). (2004). Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara,

Gümüş B, Çelik B, Kahraman B. B, Sığırcı D. B, Ak S. (2017) Determination of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC beta-lactamase producing *Escherichia coli* prevalence in faecal samples of healthy dogs and cats. *Revue Med. Vet.* 168, 1-3, 46-52.

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

Gür D. (2005). Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar. In: Ulusoy S.(ed) Beta laktamazlar ve klinik önemi. Ankara: *Bilimsel Tıp Yayınevi*;; 70-84.

Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö., Aktaş Z, Bal Kayacan Ç., Çakıcı Ö, Eraç B, Gültekin M, Ögünç D, Söyletir G, Ünal N, Uysal S. (2008). Türkiye’de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli hitit sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul*; 42: 537-544.

Gyles C. L. , Fairbrother J.M. (2010). *Escherichia coli*. 267-308. In: Gyles CL, Prescott JF, Songer JG, Thoen CO(Eds), Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals. *Blackwell Publishing*, Singapore.

Hammerum A. M, Heuer O. (2009). Human health hazards from antimicrobial-resistant *Escherichia coli* of animal origin. *Food Safety*. 48 (1 April) 917-921.

Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. (2008). Extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical laboratory and therapy, *Korean J Lab Med*;28(6):401-12.

Hooper DC, Strahilevitz J. (2010). Quinolones, “Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds):Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practices of Infectious Diseases, 7 ed.” s. 487-510, Elsevier Chirchill Livingstone, Philadelphia

Huang C. H, Renew J. E, Smebly K. L, Pinkerstone K, Sedlak D. L. (2001). Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis. *Water Resour Update*; 120:30-40.

Jacoby G.A., Munoz-Price L.S. (2005). The new beta-lactamases. *The New England Journal of Medicine*. 352: 380–391.

Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. (1988). Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in

Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*;10(4):867-78.

Jiang H. X, Tang D, Liu Y. H, Zhang X. H, Zeng Z. L, Xu L, Hawkey P. M. (2012). Prevalance and characteristics of β -lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from farmed fish in China. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* Advance Access published July 18.

Kaçmaz B, Ece G. (2010) Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz saptanmasında ikinci, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin çift disk sinerji testinde kullanılması ve sefoksitin duyarlılığı, *ANKEM Derg*;24(2):61-4.

Kahraman B. B, Sığırcı D. B, Çelik B, Gümüş B, Metiner K, Adıgüzel C. M, Bağcıgil F. A, İkiz S, Özgür Y. N, AK S. (2016). Detection of extended-spectrum β -lactamase and AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* isolates from chickens. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* Doi: 10.9775/kvfd.2016.15121

Kang, H. Y., K. Y. Kim, J. Kim, J. C. Lee, Y. C. Lee, D. T. Cho, and S. Y. Seol. (2008). Distribution of conjugative-plasmid-mediated 16S rRNA methylase genes among amikacin-resistant Enterobacteriaceae isolates collected in 1995 to 1998 and 2001 to 2006 at a university hospital in South Korea and identification of conjugative plasmids mediating dissemination of 16S rRNA methylase. *J. Clin. Microbiol.* 46:700–706.

Kaya S, Çetin S. E, Arıkan S, Tetik T, Kesbiç H, Yaşar S. (2007).Tavuklardan izole edilen E. coli, klebsiella ve enterokoklarda antibiyotik duyarlılık durumları. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 14 (2) / 24-17.

Kayhan E. F, Sesal C. N, Güldür S. (2016) Kara Midye'lerin (*Mytilus galloprovincialis*) Gram-Negatif Bakteri Florasının Tespiti. *Marmara Fen Bilimleri Derg.*, 2: 66-69.

Kemper N. (2008). Veterinary Antibiotics in the Aquatic and Terrestrial Environment, *Ecological Indicators*, 8, 1-13.

Khardori N. (2006). Antibiotics Past, Present, and Future. *Med Clin N Am*;90:1049-76.

Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. (2016). Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. *ANKEM Dergi*; 30(2): 62-75.

Kirecçi E, Savaşçı M, Uslu H. (2006). Kars ve Sarıkamış Çevresindeki İçme Suyu Kaynaklarından Membran Filtrasyon Yöntemi ile *Escherichia coli* İzolasyonu. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 1 (1-2) 29-32

Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsüreççi Y, Başaranoğlu T. S, Bıçakçığıl A, Liste Ü, Altun B, Sancak B, Cengiz B. A, Kara A, Ceyhan M. (2018). Gram Negatif İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis.* 1: 10-17

Kumar H. S, Parvathi A, Karunasagar I. (2005). Prevalence and antibiotic resistance of *Escherichia coli* in tropical seafood. *World Journal of Microbiology & Biotechnology* 21: 619-623.

Krumperman P. (1983). H. Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Applied and Environmental Microbiology*, July, p. 165-170.

Kümmerer K. (2004). Resistance in environment. *J Antimicrob Chemoth*;54:311-20.

Kürekçi C, Aydın M, Yipel M, Katouli M, Gündoğdu A. (2017). Characterization of extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Asi (Orontes) River in Turkey. *Journal of Water and Health.* October, 15 (5) 788-798; DOI: 10.2166/wh.2017.257

Ktari S, Mnif B, Louati F, Rekik S, Mezghani S, Mahjoubi F, Hammami A. (2011). Spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 β -lactamase in a Tunisian

university hospital. *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkr181 Advance Access publication 11 May 2011.

Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman J. M. (2008). Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*; 27: 314-318.

Leblebicioğlu H (2004). Aminoglikozidlerin klinik kullanımı. *Türk Klin Tıp Bilim Derg*, 4, 9-14.

Lester A. Mitscher, Segaran P. Pillai, Elmer J. Gentry, Delbert M. Shankel. (1999). Multiple Drug Resistance. John Wiley & Sons, Inc. *Med Res Rev*, 19, No. 6, 477–496.

Liguoro MD., Cibin V., Capolongo F., Sorensen BH., Montesissa C. (2003). Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil. *Chemosphere*, 52, 203-212.

Livermore D. M.ve Woodford N. (2006). “The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter”. *Trends of Microbiology*, 14(9), 413-420.

Magiorokas A. P., Srinivasan A., Carey B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18 Number 3, March.

Marsik, Frederic J. PhD, ABMM; Nambiar, Sumathi MD, MPH. (2011). Review of Carbapenemases and AmpC-beta Lactamases. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: December - Volume 30 - Issue 12 - p 1094–1095

Martinez L. M, Pascual A, Jacoby G.A. (1998). Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*; 351(9105): 797-9.

Mathers Amy J, Hazen Kevin C, Carroll J, Yeh Anthony J, Cox Heather L , Bonomo Robert A, Sifria Costi D. (2013). First Clinical Cases of OXA-48-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States: the “Menace” Arrives in the New World. *Journal of Clinical Microbiology* p. 680–683 February Volume 51 Number 2.

Matyar F, Eraslan B, Akkan T, Kaya A, Dinçer S. (2009). İskenderun Körfezi Balıklarından İzole Edilen Bakterilerde Antibiyotik ve Ağır Metal Dirençliliklerinin Araştırılması. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi* 1 (3): 69-73.

Mayer K. H, Opal S. M, Mederios A. A. (1995). Mechanisms of antibiyoitic resistance. In: *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practise of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone :212-25.

McEwen S. A. (2012). Human health importance of use of antimicrobials in animals and its selection of antimicrobial resistance. In: Keen PL, Montforts MH, eds. *Antimicrobial Resistance In The Environment*. Canada: Wiley-Blackwell; p.391-423.

Murray P. R, Pfaller M.A, Rosenthal K.S. (2005). *Medical Microbiology*, 5th ed., Elsevier/Mosby, Philadelphia A.B.D.

Naas T, Poirel L, Karim A, and Nordmann P. (1999). Molecular characterization of In50, a class1 integron encoding the gene for the extended spectrum β -lactamase VEB-1 in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol. Lett.* 176:411–419

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

Nazik H, Bektöre B, Öngen B, Özyurt M, Yazıcı H, Baylan O, Haznedaroğlu T. (2011). Determination of *Escherichia coli* and *Citrobacter koseri* isolates with OXA-48 carbapenemase in İstanbul. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*;31(6):1502-6.

Nordmann P, Naas T, Poirel L. (2011). Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Emerg Inf Dis*;17(10):1791-8.

Nordmann P, Dortet L, Poirel L. (2012). Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine* May, Vol. 18, No. 5

Nordmann P, Poirel L. (2014). The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20 Number 9, September.

Obeid A, Maliha P, Abdallah S, Akl E, Deeb M, Moussawi E. H, Salem- Sokhn E, Matar G, Daoud Z. (2018). ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in two major Lebanese hospitals: molecular epidemiology and correlation with consumption. *Journal of Infection in Developing Countries*. Supplement, Vol. 12, p8-8. 1p.

Oliver S. P, Murinda S.E. (2012) Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*;28(2): 165-85.

Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P. ve ark. (2011). Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 17(7), 1216-22.

Öktem İ. M. A, Gülay Z, Biçmen M, Gür D. (2008). HİTİT Project Study Group: qnrA prevalence in extended –spectrum beta-lactamase-positive Enterobacteriaceae isolates from Turkey, *Jpn J Infect Dis*;61(1):13-7.

Öktem İ. M. A, Biçmen M, Gülay Z. (2008). Kan kültürlerinden soyutlanan Enterobacteriaceae izolatlarında plazmit ilişkili kinolon direnci genlerinin saptanması,

8. Antimikrobik ve Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı, P.28, *Türk Mikrobiyoloji Cem. Yayını* No.57, İstanbul.

Özgümüş Birol O, Sandallı C, Sevim A, Sevim Çelik E, Sivri N. (2009). Class 1 and Class 2 integrons and plasmid-mediated antibiotic resistance in coliforms isolated from ten rivers in Northern Turkey. *The Journal of Microbiology*, February, p. 19-27.

Patel J. B, Rasheed J. K, Kitchel B. (2009). Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: activity, epidemiology and laboratory detection. *Clin Microbiol Newsletter*;31(8):55-62.

Paterson, D. L., Bonomo, R.A. (2005). Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* **18(4)**, 657-86.

Pavlov A., Lashev L., Vachin I., Rusev V. (2008). Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia J. Sci.*, 6, 23-25.

Philippon A, Arlet G, Jacoby G. A. (2002). Plasmid-determined AmpC type β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* **46(1)**, 1-11.

Pitout J. D, Hossain A, Hanson N. D. (2004). Phenotypic and molecular detection of CTX-M- β -lactamases produced by *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* *J Clin Microbiol.* 42(12), 575-21.

Poirel L, Heritier C, Tolün V, Nordmann P. (2004). Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother*;48(1):15-22.

Poirel L, Cattoir V, Nordmann P. (2012). Front plasmid-mediated quinolone resistance; interactions between human, animal and environmental ecologies. *Microbio*;3:24.

Poirel L, Potron A, Nordmann P. (2012). OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*; 67: 1597–1606

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

Queenan A. M, Bush K. (2007). Carbapenemases: the versatile beta-lactamases, *Clin Microbiol Rev*;20(3):440-58.

Quinn P. J, Carter M. E, Markey B. K, Carter G.R. (1994). *Clinical Veterinary Microbiology*. Mosby-Year Book Europe, London, 221.

Rashid M, Rakib M. M, Hasan B. (2015). Antimicrobial-resistant and ESBL-producing *Escherichia coli* in different ecological niches in Bangladesh. *Infection Ecology and Epidemiology*, 5:26712.

Rice L. B, Bonomo R. A. (2007). Mechanisms of resistance to antibacterial agents, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 9 ed." S.1114-45, ASM Press, Washington

Rosenblatt-Farrell N. (2009). The landscape of antibiotic resistance. *Environ Health Perspect*;117:A245–50.

Ruiz J. (2003). Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection, *J Antimicrob Chemother* 51(5):1109-17.

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

Schwarz S, Chaslus-Dancla E. (2001) Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance, *Vet Res*;32(3-4):201-25.

Sellera P. F, Fernandes R. M, Moura Q, Carvalho P. N. M, Lincopan N. (2018). Extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M)-producing *Escherichia coli* in wild fishes from a polluted area in the Atlantic Coast of South America. *Marine Pollution Bulletin* 135; 183-186.

Stepanauskas R, Glenn T. C, Jagoe C. H, Tuckfield R. C, Lindell A. H, King C. J. ve ark. (2006). Coselection for microbial resistance to metals and antibiotics in freshwater microcosms. *Environ Microbiol*;8:1510–4.

Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan H. M, Jonas D. ve ark. (2009). Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Crit Rev Microbiol*:35;81-108.

Sili U, Mert A. (2010). 1986'dan 2010'a Beta-Laktamaz İnhibitörleri. *ANKEM Derg*:24;28-32.

Sönmez U, Çalık Ş, Çayıröz U. M, Olut I. A, Arı A, Tosun S, Yiş R. (2018). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumonia* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg* ;32(1):1-8. doi: 10.5222/ankem.2018.001

Stepanauskas R, Glenn T. C, Jagoe C. H, Tuckfield R. C, Lindell A. H, McArthur J. V. (2005). Elevated microbial tolerance to metals and antibiotics in metal-contaminated industrial environments. *Environ Sci Technol* ;39:3671–8

Stürenburg E, Mack D. (2003). Extended spektrum beta lactamases: İmplications for the clinical microbiology laboratory, therapy and infection control. *J Infect*; 47: 279-95.

Sullam K. E, Essinger S. D, Lozupone C. A, O'Connor M. P, Rosen G. L, Knight R, Kilham S. S, Russell J. A. (2012). Environmental and ecological factors that shape the gut bacterial communities of fish: a meta-analysis. *Mol. Ecol.* 21, 3363-3378.

Şenol E. (2008). Karbapenemler ve Monobaktam. 3. *Baskı Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar* ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. p. 288-94.

Tadesse D. A, Zhao S, Tong E, Ayers S, Singh A, Bartholomew M. J, Dermott P. F. (2012). Antimicrobial drug resistance in *Escherichia coli* from humans and food animals, United States, 1950-2002. *Emerging Infectious Diseases*. www.cdc.gov/eid. Vol.18, No.5, May.

Taşlı H, Bahar İ.H. (2005). Molecular characterization of TEM- and SHV-Derived Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Hospital-Based Enterobacteriaceae in Turkey. *Jpn. J. Infect. Dis.*; 58: 162-167.

Thyselius S, Hellqvist B, Grönlund-Andersson U, Englund S, Greko C. (2007). Plasmid-mediated quinolone resistance in two Swedish porcine *Escherichia coli* isolates. In: *Program and abstracts of the 2nd Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment* (Tours, France).

Visad. (2006). IX. Kalkınma planı ilaç sanayii özel ihtisas komisyonu. Veteriner ilaç sanayi alt çalışma grubu (VİSAD) raporu.

Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos Drosos E, Vrioni G, Mamali V, Dgalaki Katerina T, Tsakris A. (2013). Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother*; 68: 84–88

Walsh T.R. (2005). The emergence and implications of metallo- β -lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*;11(Suppl 6):2-9.

Wilke A, Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. (2003). Aminoglikozidler. Güncel Bilgiler Eşliğinde Antibiyotikler. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. Yayın No:46, S:313-324.

Woodford N, Fagan E. J., Ellington M. J. (2006). Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. (57)1, 154-5.

Yamane, K., Y. Doi, K. Yokoyama, T. Yagi, H. Kurokawa, N. Shibata, K. Shibayama, H. Kato, and Y. Arakawa. (2004). Genetic environments of the *rmtA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:2069–2074

Yamane K, Wochino J, Suzuki S. ve ark. (2007). New plasmid-mediated quinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*; 51(9):3354-60.

Yan J. J, Wu J. J, Ko W. C, Tsai S. H, Chuang C. L, Wu H. M, Lu Y. J, ve Li J. D. (2004). Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* isolates from two Taiwanese hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 54:1007–1012.

Yang K. ve Guiglielmo B. J. (2007). “Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC β -lactamase-producing organisms”. *Annals of Pharmacotherapy.* 41(9), 1427-1435.

Yang T, Zeng Z, Rao L, Chen X, He D, Lv L, Wang J, Feng M, Liu Jian H. (2014). The association between occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance and ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates of different origins. *Veterinary Microbiology* 17; 89-96.

Yokoyama, K., Y. Doi, K. Yamane, H. Kurokawa, N. Shibata, K. Shibayama, T. Yagi, H. Kato, and Y. Arakawa. (2003). Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 362:1888–1893.

Yue L, Jiang H. X, Liao X. P. (2008). Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in poultry and swine clinical isolates of *Escherichia coli*. *Vet Microbiol*; 132:414-20.

Yugendran ve Harish (2016). High incidence of plasmid-mediated quinolone resistance genes among ciprofloxacin-resistant clinical isolates of Enterobacteriaceae at a tertiary care hospital in Puducherry, India. *PeerJ* 4:e1995;DOI 10.7717/peerj.1995

Zhao J, Dang H. (2012). Coastal seawater bacteria harbor a large reservoir of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Jiaozhou Bay, China. *Microb Ecol* 64:187-199.

Zhao Y, Duan C, Zhang X, Chen H, Ren H, Yin Y, Ye L. (2018). Insights into the gut microbiota of freshwater shrimp and its associations with surrounding microbiota and environmental factors. *J Microbiol. Biotechnol.* 28, 946-956.

HAM VERİLER

Örnek No: 1

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:2)		
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S	(Zon Çapı:2)		
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:28)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:22)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:22)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX30	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:22)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:28)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:18)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:22)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:28)

Örnek No: 2

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:22)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:24)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:28)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:28)
Cefotaxime	CTX30	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:27)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(ZonÇapı:0)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:31)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:25)

Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(ZonÇapı:0)	
Ciprofloxacin	CIP5	R≤24-26≤S		(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S		(Zon Çapı:21)

Örnek No: 3

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:24)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:26)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:25)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:31)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:22)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:12)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:22)
Ciprofloxacin	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:28)

Örnek No: 4

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:24)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:24)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S		(Zon Çapı:19)	
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:26)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:25)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:22)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:18)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:22)
Ciprofloxacin	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 11

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:22)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:16)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:23)

Örnek No: 13

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:16)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:28)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:28)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:22)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:12)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:22)

Örnek No: 32

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:25)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:25)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 36

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:17)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:21)

Örnek No: 52

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:29)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:22)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:28)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:21)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 54

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:19)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:18)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:28)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:23)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:23)

Örnek No: 58

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:25)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:27)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(ZonÇapı:12)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S		(Zon Çapı:20)	
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S	(ZonÇapı:15)		
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:16)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(ZonÇapı:10)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(ZonÇapı:13)		
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S	(ZonÇapı:15)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 70

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:25)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:28)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:25)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(ZonÇapı:12)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S	(ZonÇapı:18)		
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S	(ZonÇapı:15)		
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(ZonÇapı:11)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S		(Zon Çapı:14)	
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S	(ZonÇapı:15)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 73

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:21)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:20)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:24)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 71

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:28)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S		(Zon Çapı:15)	
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:18)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:20)

Örnek No: 79

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:18)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:25)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:21)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:28)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:21)

Örnek No: 87

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:19)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:27)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:24)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:28)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:24)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(Zon Çapı:14)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:21)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:31)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:21)

Örnek No: 84

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:21)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:28)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:17)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 89

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:17)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:21)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:26)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:31)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:13)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:31)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 93

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:25)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:22)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloksacin	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 94

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:17)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:24)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:30)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(ZonÇapı:15)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S	(ZonÇapı:17)		
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S	(ZonÇapı:15)		
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:22)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(ZonÇapı:10)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S		(Zon Çapı:15)	
Ciprofloksacin	CIP5	R≤24-26≤S	(ZonÇapı:15)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 96

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:24)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:26)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:26)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:0)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:25)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:28)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:10)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 97

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:21)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:30)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:28)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:32)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:18)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:15)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:18)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:26)

Örnek No: 114

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:23)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:24)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:24)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:8)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:23)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:28)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı: 28)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(ZonÇapı:11)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:22)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 115

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:19)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:26)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:24)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:25)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:24)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı: 30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:18)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:21)

Örnek No: 124

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:18)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:25)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:22)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:24)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:24)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:24)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:18)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:16)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:18)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:22)

Örnek No: 125

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:12)	
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:0)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S		(Zon Çapı:20)	
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:25)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S		(Zon Çapı:20)	
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:21)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S	(Zon Çapı:22)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 133

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:21)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:20)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:22)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:29)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			+
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S	(Zon Çapı:0)		
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S	(Zon Çapı:0)		
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:16)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 135

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:27)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:28)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:27)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:21)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 136

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:22)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:22)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:25)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:26)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:30)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:26)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:19)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 139

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:20)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S			(Zon Çapı:26)
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:28)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S			(Zon Çapı:26)
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:28)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:19)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:15)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:15)
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:19)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:25)

Örnek No: 142

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S			(Zon Çapı:16)
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:20)
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:28)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:0)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:25)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:30)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:30)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:30)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:18)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S		(Zon Çapı:14)	
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S			(Zon Çapı:18)
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:30)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S			(Zon Çapı:24)

Örnek No: 147

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:10)		
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S		(Zon Çapı:15)	
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S			(Zon Çapı:30)
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S			(Zon Çapı:20)
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S			(Zon Çapı:30)
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S			(Zon Çapı:22)
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S			(Zon Çapı:24)
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			(Zon Çapı:22)
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:20)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S			(Zon Çapı:20)
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S			(Zon Çapı:24)
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 148

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:8)		
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S		(Zon Çapı:15)	
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S	(ZonÇapı:10)		
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:0)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S	(Zon Çapı:0)		
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(Zon Çapı:0)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S	(ZonÇapı:12)		
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S			
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:18)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S	(Zon Çapı:0)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

Örnek No: 163

Etken Madde	Kod	Zon Çapı	Duyarsız	Orta Duyarlı	Duyarlı
Ampicilin/Sulbactam	SAM20	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:7)		
Amoxicillin/Clavulanic Acid	AMC30	R≤13-18≤S		(Zon Çapı:14)	
Aztreonam	ATM30	R≤21-26≤S	(ZonÇapı:10)		
Chloramphenicol	C30	R≤12-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Tetracycline	TE30	R≤14-19≤S	(Zon Çapı:0)		
Trimethoprim/Sulphamethoxazole	SXT25	R≤11-14≤S	(Zon Çapı:0)		
Cefotaxime	CTX5	R≤17-20≤S	(Zon Çapı:0)		
Norfloksasin	NOR10	R≤19-22≤S	(Zon Çapı:0)		
Levofloksasin	LEV5	R≤19-23≤S	(ZonÇapı:12)		
Oflofloksasin	OFX5	R≤22-24≤S	(Zon Çapı:8)		
Amikacin	AK30	R≤14-17≤S			(Zon Çapı:18)
Gentamicin	CN10	R≤12-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Streptomycin	S10	R≤11-15≤S	(Zon Çapı:0)		
Kanamycin	K30	R≤13-18≤S	(Zon Çapı:0)		
Ciprofloxacın	CIP5	R≤24-26≤S	(Zon Çapı:0)		
Nalidiksik Asit	NA30	R≤13-19≤S	(Zon Çapı:0)		

FORMLAR



ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2016/ 50

01 / 11 / 2016

Sayın Prof. Dr. Seyyal AK
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji ABD

Sorumluluğunu üstlendiğiniz Veteriner Hekim Bahar ERGÜL'e ait "Yerli ve İthal Karides ve Midyelerden İzole Edilen Escherichia coli'lerde Plazmit Aracılı Kinolon Direncinin Araştırılması" başlıklı projeniz; incelenmiş olup, Orman ve Su İşleri Bakanlığının 15.02.2014 tarih ve 28914 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliği'nin 8.Maddesi (k-2) bendi hükümlerince, araştırmanızda kullanılacak materyal dikkate alındığında, çalışmanızın Etik Kurul Onayı almayı gerektirmediğine karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KARİDES VE MIDYELERDEN İZOLE EDİLEN ESCHERİCHIA COLİ'LERDE FENOTİPİK OLARAK BETA-LAKTAM, AMİNOGLİKOZİD VE KİNOLOİN DİRENCLİLİĞİNİN ARASTIRILMASI

ORIJİNALLIK RAPORU

% 10 BENZERLİK ENDEKSİ	% 7 İNTERNET KAYNAKLARI	% 4 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	--------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.ankemderneği.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	% 1
5	e-dergi.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.aku.edu.tr:8080	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	BAHAR	Soyadı	ERGÜL
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	17.08.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	23414079998
Email	baharcumali@hotmail.com	Tel	0537 203 36 60

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2011
Lise	Yeşilköy Anadolu Lisesi	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Veteriner Hekim	Ambarlı Veteriner Sınır Kontrol Noktası Müdürlüğü	4-...
2.	Veteriner Hekim	İstanbul-Arnautköy Tarım ve Orman Bakanlığı İlçe Müdürlüğü	1
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	76	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	83		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yağlı boya resim, sinema.