



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM VE DIŞINDAKİ SERVİSLERDE YATAN  
HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli*  
İZOLATLARINDA ST131 KLONUNUN GERÇEK-  
ZAMANLI PZR İLE ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Figen HASLİ**

**Samsun**

**Haziran – 2019**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM VE DIŞINDAKİ SERVİSLERDE YATAN  
HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli*  
İZOLATLARINDA ST131 KLONUNUN GERÇEK-  
ZAMANLI PZR İLE ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Figen HASLİ**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Kemal BİLGİN**

**Samsun**

**Haziran – 2019**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Figen HASLİ tarafından Dr. Öğr. Üyesi Kemal BİLGİN danışmanlığında hazırlanan “Yoğun Bakım ve Dışındaki Servislerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarında ST131 Klonunun Gerçek-Zamanlı PZR ile Araştırılması” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 13.06.2019 tarihinde yapılan sınav ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Asuman BİRİNCİ      Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Kemal BİLGİN      Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç Dr. Yeliz ÇETİNKOL      Ordu Üniversitesi

ONAY

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

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

**Prof. Dr. Ahmet UZUN**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**  
**Müdürü**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve ilgisini eksik etmeyen, bana her türlü araştırma olanağı sağlayan, akademik çalışmaların her aşamasında karşılaştığım güçlükleri aşmamda yardımını esirgemeyen, bilgi ve birikimi ile bana yol gösteren değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Kemal BİLGİN'e minnettarlığımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmalarım boyunca bilgi, ilgi ve yardımseverlikleriyle desteklerini gördüğüm ve her zaman rehberliklerine başvurduğum değerli hocalarım Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Asuman BİRİNCİ, Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Belma DURUPINAR, Doç. Dr. Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI ve Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜR VURAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans süresince bana pek çok konuda destek olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistanları, doktora ve yüksek lisans öğrencileri ve de laboratuvar çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getirmek için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve bu süreçte moral ve motivasyon kaynağım olan anneme, babama, abim ve ablama sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecinde yanımda olan birçok konuda desteklerini hissettiğim kıymetli arkadaşlarım Bilay KAZAZ, Sefa BAYRAKTAR, Hamza KADI ve Çağrı ÇAVDAR'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP. 1904.18.017 proje numarası ile desteklenmiştir.

## ÖZET

### YOĞUN BAKIM VE DIŞINDAKİ SERVİSLERDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN *Escherichia coli* İZOLATLARINDA ST131 KLONUNUN GERÇEK-ZAMANLI PZR İLE ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Enfekte olan hastalarda tedavi başarısızlıklarının daha fazla yaşandığı bilinen *E. coli* ST131 klonunun görölme sıklığı ve yayılım hızı, araştırılması gereken önemli bir konu olmaya devam etmektedir. Çalışmamızın amacı, hastanemizin yoğun bakımları ve diğer servislerinde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* izolatları içinde, ST131 klonu varlığının Gerçek-Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya yoğun bakım ve diğer servislerden izole edilen toplam 200 adet *E. coli* izolatu dahil edilmiştir. Türlerin tanımlanması, konvasyonel ve otomatize yöntemler kullanılarak yapılmıştır. GSBL varlığını göstermek için çift disk sinerji yöntemi kullanılmıştır. Gerçek-Zamanlı PZR yöntemi ile tüm *E. coli* izolatlarında, ST131 klonu varlığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** Yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen 100 suştan 17 tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Bu suşlardan GSBL pozitif olan 51 izolatu 15 (%29.4) tanesi, GSBL negatif olan 49 izolatu 2 (%4.1) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım dışı servislerde yatan hastalardan izole edilen 100 suşun 13 tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Bu suşlardan GSBL pozitif olan 35 izolatu 12 (%34.3) tanesi, GSBL negatif olan 65 izolatu 1 (%1.5) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Hastanemizde *E. coli* ST131 klonu tespit edilmiştir. Bu klonun görölmesinde yoğun bakım ya da dışı servislerde yatıyor olmanın bir risk faktörü olmadığı görölmüőtür. Bununla birlikte GSBL üreten izolatlarda ST131 klonuna anlamlı şekilde daha fazla ratlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** *E. coli*; ST131 klonu; GSBL; yoğun bakım

Figen HASLÍ, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Samsun, Haziran - 2019

**ABSTRACT**  
**THE INVESTIGATION OF ST131 CLON WITH THE USE OF REAL-TIME  
PCR, IN *Escherichia coli* ISOLATES SAMPLED FROM INTENSIVE CARE  
AND OTHER SERVICE PATIENTS**

**Objective:** The prevalence and spread rate of the *E. coli* ST131 clone, which is caused failure in treatment, continues to be an important issue to be investigated. The aim of our study is to investigate the presence of ST131 clone in *E. coli* isolates from hospital intensive care unit and other services, by Real-Time Polymerase Chain Reaction.

**Materials and Methods:** A total of 200 *E. coli* isolates were included in the study. Species identification was made using conventional and automated methods. Double disk synergy method was used to show the presence of ESBL. The presence of ST131 clone was investigated by PCR method in all of the isolates.

**Findings:** *E. coli* ST131 clones were identified in 17 out of 100 strains isolated from ICU patients. Of these strains, 15 (29.4%) of the 51 ESBL positive isolates and 2 (4.1%) of the 49 ESBL negative isolates were identified as *E. coli* ST131 clones. *E. coli* ST131 clones were identified in 13 of the 100 strains isolated from non-intensive care units. Among these strains, 12 (34.3%) of the ESBL positive (35) isolates and 1 (1.5%) of the ESBL negative (65) isolates were identified as *E. coli* ST131 clones.

**Result:** *E. coli* ST131 clone was detected in our hospital. The presence of this clone in intensive care or outpatient services was not a risk factor, whereas *E. coli* ST131 clone was significantly more common ESBL-producing isolates.

**Keywords:** *E. coli*; ST131 clone; ESBL; intensive care

**Figen HASLİ, M.Sc. Thesis**  
**Ondokuz Mayıs University**  
**Samsun, June - 2019**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ÇDST	: Çift Disk Sinerji Testi
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EAEC	: Enteroagregativ <i>Escherichia coli</i>
EHEC	: Verotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EIEC	: Enteroinvaziv <i>Escherichia coli</i>
EMB	: Eosin Methylene Blue
EPEC	: Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
ETEC	: Enterotoksijenik <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MHA	: Mueller Hinton Agar
ONPG	: O-Nitrophenyl Beta -D Galactosid
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TAK	: Trakeal Aspirat Kültürü



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. <i>Enterobacteriaceae</i> Familyası .....	3
2.1.1.Genel Özellikler .....	3
2.1.2. Sınıflandırma .....	3
2.1.3. <i>Escherichia</i> Türleri .....	3
2.1.4. <i>E. coli</i> ST131 Klonu .....	6
2.2. GSBL .....	7
2.2.1. Çift Disk Sinerji .....	9
2.3. Gerçek-Zamanlı PZR .....	9
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>11</b>
3.1. Materyal .....	11
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen İzolatlar.....	11
3.2. Metot .....	11
3.2.1. Bakterilerin Tanımlanması .....	11
3.2.2. Antibiyotik Duyarlılık .....	11
3.2.3. Çift Disk Sinerji .....	12
3.2.4. Moleküler Yöntemler .....	12
3.2.5. Gerçek-Zamanlı PZR İşlemi.....	12
3.2.6 İstatistiksel Değerlendirme .....	13
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>14</b>
4.1. Servis ve Materyallerin Doğılımı .....	14
4.2. GSBL Sonuçları .....	18
4.3. Gerçek-Zamanlı PZR Sonuçları.....	18
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>29</b>

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>39</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>40</b>



## 1. GİRİŞ

*Escherichia coli* yaklaşık olarak 2-6 µm boyunda, 1.0-1.5 µm eninde, basil şekilli bakterilerdir. Peritriş kirpikleri ile hareketlidir, fakat hareketleri yavaştır. Hareketsiz suşları da vardır. Bazı suşları kapsüllüdür. Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanır ve gram negatiftir (Erdem,1999). *E. coli* glikozu fermente eden, oksidaz enzimi negatif basillerdir. Bakteri; laktozu asit ve gaz oluşturarak fermente eder, üreaz enzimi ve hidrojen sülfür oluşumu negatif, triptofandan indol oluşumu ise pozitifdir (Tünger, 2005).

Kan, serum, asit sıvısı, glikoz gibi maddeler ilave edilmemiş adi besiyerlerinde kolay ürerler. En iyi üreme ısısı 37°C ve pH: 7-7.2 dir. Fakat 20-44°C'de ve pH: 5-8 arasında da ürerler. Kanlı ağarda hafif nemli görünümlü, 1-2 mm çapında gri koloniler oluştururlar. Bazı suşlar beta hemolitikdir. MacConkey de etrafında presipite safra tuzlarının oluşturduğu pembe alanlarla çevrili kuru, pembe-kırmızı (laktoz pozitif), 2-3mm çapında koloniler oluştururlar. Eosin Methylene Blue (EMB) ağarda laktoz pozitif, metalik koloniler oluşur (Erdem, 1999).

Çoğu *E. coli* suşları kalın barsak ve ince barsağın distal bölgesinde yüzeyi kaplayan mukusa tutunabilir. *E. coli* kalın barsak florası içinde, en yaygın fakültatif anaerob türdür. Barsakların normal flora üyesi olan *E. coli*, barsakların patojen mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonunu önlemeye çalışır (Erdem, 1999).

Hemen her zaman sağlıklı bireylerin barsak florasında bulunmakla birlikte, bazı suşlar immün düşük bireylerde olduğu kadar sağlıklı kişilerde de barsak dışı ve barsak enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve ishaller, *E. coli*'nin sınırlı sayıdaki patojenik klonunun başlıca neden olduğu, en sık gözlenen klinik sendromlardır. Özellikle kapsül üreten *E. coli* organizmaları yenidoğan sepsisi ve menenjit vakalarında yüksek oranda izole edilmektedir (Levent, 2009).

*Escherichia* türleri oldukça dirençli bakterilerdir. 60°C ısıda 30 dk'da, oda ısısında uygun ortam koşullarında uzun süre canlı kalabilirler. *E. coli* kökenlerinin çoğu bakterilerden bakterilere kolayca geçebilen direnç plazmidleri taşıdıklarından özellikle hastane ortamında çeşitli antimikrobiklere karşı kolayca direnç geliştirirler (Fındık, 2008). Özellikle Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) pozitif *E. coli* ile kolonize yoğun bakım hastalarında, bu enfeksiyonlara karşı koruma ve kontrol

stratejilerinin geliştirilmesi için risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır (Mızrakçı, 2013).

Yoğun bakım ünitelerinde özellikle çok ilaca dirençli bakterilerin ve bakterilerle kolonizasyonun belirlenmesinin hastane enfeksiyonları ile mücadeleye olumlu katkı sağlayacağı ve bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Yeşilbağ, 2015).

Hastane enfeksiyonlarının çoğu yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalarda görülür. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etken olan bakteriler arasında gram pozitifler, gram negatif enterik bakteriler ve nonfermentatif gram negatif bakteriler en sık karşılaşılan mikroorganizmalardır (Şardan, 2008). Yoğun bakım ünitelerinde *E. coli* özellikle üriner sistem enfeksiyonları etkenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (Beşirbellioğlu, 2009). Yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonları oranı ve türü hemen her bölgede ve hastane içinde farklılık göstermekle birlikte yapılan araştırmalarda bu enfeksiyonların çoğunluğunu pnömöniler (%30) ve üriner sistem enfeksiyonları (%25) oluşturmaktadır (Öncül, 2008).

Çalışmamızda, hastanemiz yoğun bakımlarında ve yoğun bakımlar dışındaki servislerde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* izolatlarında, ST131 klonu varlığının ve oranının Gerçek-Zaman PZR yöntemleri kullanılarak araştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Enterobacteriaceae* Familyası

#### 2.1.1 Genel Özellikleri

*Enterobacteriaceae* ailesi, tıbbi önemi olan gram negatif bakterilerden oluşan geniş bir topluluktur. Bu ailenin üyeleri toprak, bitkiler ve sular gibi insan vücudu dışındaki ortamlarda da yaşayabilir ve çok sayıda bulunabilirler. Ayrıca bu ailede bulunan bakteriler gastrointestinal sistemin (GİS) normal flora üyeside olabilirler. Bununla birlikte, sahip oldukları çeşitli virülans faktörler sayesinde enterik enfeksiyonlara neden olabilirler. Ayrıca bu bakteriler insanların bağırsak sistemleri dışında; üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, sepsis, bakteriyemi, pnömoni, tifo, yara enfeksiyonu, osteomyelit gibi önemli enfeksiyonlarda oluşturabilmektedirler (Özinel, 2008).

#### 2.1.2. Sınıflandırılması

*Enterobacteriaceae* ailesindeki bakteriler, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında en sık izole edilen ve en fazla hastalık oluşturan bakteri gruplarından. Bu ailenin taksonomik sınıflandırılması oldukça karmaşıktır ve nükleik asit hibridasyonu ve sekanslama yöntemleri gibi tekniklerin gelişmesi ile birlikte sıralamalarda değişimler görülmektedir. Klinikte açıdan önemli olan türlerin sayısı 20-25 arasındadır ve bunlar dışında kalan türlerle nadiren karşılaşılır (Gür, 2015).

#### 2.1.3. *Escherichia* Türleri

*Escherichia* cinsi *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alır. Gram negatif basiller şeklinde olup tek ya da çiftler halinde bulunurlar. *Escherichia* cinsine ait türler: *E. hermannii*, *E. fergusonii*, *E. adecarboxylata*, *E. albertii*, *E. vulneris* ve *E. coli*'dir (Fındık, 2008).

*Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık izole edilen patojen *E. coli*'dir. Bu bakteri doğumdan birkaç saat veya birkaç gün sonra gastrointestinal sisteme yerleşerek normal florada yerini alır. Ayrıca *E. coli* birçok bakteriyel enfeksiyonun nedeni de olabilir. Örneğin; barsak enfeksiyonları, üriner sistemi enfeksiyonları, menenjit, pnömoni ve bakteriyemi gibi enfeksiyonların etkenleri arasında yer alabilir (Erdem, 1999; Fındık, 2008).

## **Mikrobiyolojik Özellikleri**

*E. coli*, 2-6 µm boyunda, 1 µm genişliğinde gram negatif basiller morfolojisinde bakterilerdir. Genel ya da seçici besiyerinde 37°C' de aerobik koşullarda inkübe edildiğinde kolayca üreyen bakterilerdir. Kültürlerde S tipi koloniler yaparak ürerler. Enterik patojenlerin ayrımının yapıldığı MacConkey ve Eosin-Methylene-Blue agarlarında izole edilebilirler. Peritriş kirpikleri (flagella) sayesinde hareket edebilirler, ancak hareketleri yavaştır ve ayrıca hareketsiz olanları da vardır (Erdem,1999; Fındık, 2008).

*E. coli*' lerin %90'ı laktoz pozitif iken diyarejenik *E. coli*'ler ise laktoz negatiftir. *E. coli*'lerin %99'u indol pozitifdir ve bu özellik diğer *Enterobacteriaceae* türlerinden ayrımında kullanılan en önemli farklılıktır. Metil kırmızısı testi pozitif, Voges Proskauer testi ise negatiftir ve üreyi genellikle parçalayamazlar. IMVİC test sonucu ++-- olup Simon'un sitratlı besiyerinde üremezler (Fındık, 2008). Ayrıca *E. coli*'nin oksidaz enzimi de negatiftir (Tünger ve ark., 2005).

*E. coli* farklı dokuları infekte edebilmek için çeşitli virülans faktörlerine sahiptir. K1 kapsülü, Tıp I ve Tıp II finbria, S fimbria, P fimbria ve enterotoksinler bu virülans faktörleri arasında sayılabilir (Erdem,1999).

*E. coli* *Enterobacteriaceae* ailesi içinde ki en dirençli bakterilerden biridir ve uygun ortam koşullarında canlı kalabildiği gibi 60°C ısıda 30 dakika canlılığını sürdürebilir. Hastane ortamında izole edilen *E. coli*'ler de birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirebildiği de bilinmektedir (Fındık, 2008).

## **Antijenik Yapıları ve Tiplendirilmeleri**

Epidemiyolojik sınıflandırma *Enterobacteriaceae* ailesinde, somatik O polisakkaritleri, kapsüldeki K antijeni ve bakteriyel flajellada bulunan H proteinlerine göre yapılmaktadır (Zarakolu., 2016). Benzer şekilde O, K ve H antijenleri kullanılarak *E. coli* izolatları farklı serotiplere ayrılmaktadır (Tünger ve ark., 2005). Serotiplendirme amacıyla genellikle O ve H antiserumları kullanılır (Erdem, 1999). Bakterinin oluşturacağı enfeksiyonun gelişeceği bölgenin belirlenmesinde bu antijenik farklılıklar rol oynayabilmektedir. Ayrıca bu antijenik farklılıklar epidemiyolojik çalışmalar için de kullanılmaktadırlar (Tünger ve ark., 2005).

### **Yaptığı Hastalıklar**

Doğada, toprakta, suda, insan ve hayvanların gastrointestinal sistem floralarında bol miktarda bulunan *E. coli* endojen veya ekzojen kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Tünger ve ark., 2005).

*E. coli*, normal bağırsak florasını oluşturan bakterilerden biridir. Barsaklarda diyare etkeni olan suşlar dışında, kommensal olarak yaşarlar. Vücutta başka bir organa veya dokuya geçtiklerinde hastalık oluşturabilirler. *E. coli*'nin yaptığı hastalıklar GİS ve GİS dışında olacak şekilde iki başlık altında toplanabilir (Erdem, 1999).

### **Enterik/İshalli Hastalık Yapan *E. coli* (Diyarejenik)**

Barsaklarda yaptıkları hastalıklar; hafif diyareden, hayatı tehdit eden komplikasyonları olan kanlı diyareye kadar değişebilir. Gastrointestinal hastalıklara beş farklı *E. coli* grubu neden olmaktadır (Erdem, 1999).

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)

Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)

Enteroagregatif *E. coli* (EAEC)

Enterohemorajik *E. coli* (EHEC)

Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)

### **Enteropatojenik *E. coli* (EPEC)**

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, bebeklerde görülen ishallerin önemli bir etkenidir (Nataro ve ark., 1998). Bebeklerde ağır seyreden bir enfeksiyondur ve ateş, kusma, sulu ishal gibi belirtiler görülür. EPEC enfeksiyonu kendiliğinden iyileşebileceği gibi kronikleşebilen bir enfeksiyondur (Gür, 2015). En güvenilir tanı yöntemlerinden biri PZR'dır (Fındık, 2008).

### **Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC)**

Gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde ve bu ülkelerdeki çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon primer olarak dışkı ile kontamine gıda ve suyun tüketimi ile bulaşmaktadır. Bulaş kişiden kişiye gerçekleşmez (Zarakolu, 2016).

### **Enterohemorajik (EHEC) ve Diğer Shiga Toksin Oluşturan STEC *E. coli* Suşları**

Genellikle ılık aylarda ve 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık hastalık oluşturan suşlardır ve enfeksiyon kontamine gıdaların alınmasıyla bulaşır. Enfeksiyonun başlaması için 100'den az bakterinin alınması

yeterlidir ve kişiden kişiye bulaş mümkündür. Oluşturduğu enfeksiyonlar; hafif, komplike olan diyareden, ciddi karın ağrısı ve kanlı ishal ile seyreden hemorajik kolite kadar farklılık gösterebilir. Ayrıca Shiga toksinini üretebildiğinde bilinmektedir (Zarakolu, 2016).

#### **Enterogregativ *E. coli* (EAEC)**

Gelişmekte olan ülkelerde akut ve kronik ishale yol açabilir (Gür, 2015). EAEC suşlarının patogenezi tam anlaşılammıştır (Fındık, 2008).

#### **Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)**

Bu bakteriler kolon epitelini invaze ederek hastalığa neden olmaktadır. Genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen hastalık, kalın barsakları tutar ve tipik dizanteri tablosuna yol açar (Tünger ve ark., 2005).

#### **Üriner Sistem Enfeksiyonları**

Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan etkenler arasında *E. coli* bulunmaktadır. Böbrekte, üreterde ya da mesanede bakterinin kolonize olması sonucunda üriner sistemi enfeksiyonu gelişebilir (Tünger ve ark., 2005).

Toplumsal ya da hastanede kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenidir (Tünger ve ark., 2005). Genç kadınlardaki ilk idrar yolu enfeksiyonlarının ortalama %90'dan sorumludur. Sağlıklı olan kişilerde böbrek ve mesane enfeksiyonları O antijen tipi ile ilgilidir ve suşlar kolonizasyon ve enfeksiyonların oluşumunu sağlayan özgül virülans faktörlerine sahiptir. Bu *E. coli* suşları üropatojenik olarak tanımlanmaktadırlar (Gür, 2015).

#### **Menenjitin ve Diğer Yaygın Enfeksiyonlar**

K1 kapsül antijeni bulunan, *E. coli* suşları yeni doğan menenjitine neden olabilmektedir. Yeni doğanlar *E. coli* ve B grubu streptokoklar tarafından oluşturulan menenjitelere yatkınlık göstermekle birlikte yaşlılarda *E. coli*'ye bağlı menenjit vakalarına nadiren rastlanmaktadır (Erdem, 1999).

#### **2.1.4 *E. coli* ST131 Klonu**

Son yıllarda farklı ülkelerde tespit edilen *E. coli* ST131 klonu, yakın bir zamana kadar bilinmiyordu. ST131 günümüzde ekstraintestinal patojenik *E. coli* izolatları arasında önemli bir klondur. Bu klon izolatlarının yaygın olarak CTX-M-15 gibi geniş spektrumlu-laktamazlar ürettiği ve florokinolonlar başta olmak üzere çeşitli antibiyotiklere dirençli oldukları bilinmektedir. *E. coli* ST131 klonu yayılması, 2000



yılı başından bu yana hem toplum hem de hastane ortamlarında GSBL üreten *E. coli* izolatlarında dünya çapında bir artışa neden olmuştur (Nicolas ve ark., 2014).

*E. coli* ST131 klonu idrar yolu enfeksiyonlarında, tedavi başarısızlığının göstergesidir ve ayrıca ortaya çıkan küresel dirençle de ilişkili olarak düşünülmektedir (Can ve ark., 2015). Bunun yanında kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan izolatlar arasında da dünya çapında hızla artmaktadır (Can ve ark., 2016)

ST131 klonu özellikle florokinolon direnciyle ilişkilendirilmekle birlikte, *E. coli* izolatlarında antibiyotik direncinin yayılımına önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Yayılımının önlenmesi, yeni direnç genleri kazanıp kazanmadığının tespiti, etkili ampirik antibiyotik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve antibiyotik direncinin kontrolünde yeni stratejilerin geliştirilmesi için bu klonun takip edilmesi önemli görülmektedir. Çok ilaca direnç ve bu direncin global yayılımı nedeniyle, önemli halk sağlığı tehdidi haline gelen *E. coli* ST131 klonunun rezervuarlarının saptanması, risk faktörleri ve direnç aktarım yollarının anlaşılabilmesi araştırılması gerek önemli konular arasındadır (Çizmeci ve ark., 2018).

*E. coli* ST131 klonu ile ilgili çalışmalar ülkemizde de son yıllarda yapılmaktadır (Can ve ark., 2016; Aktaş ve ark., 2017; Çizmeci ve ark., 2018; Demirci ve ark., 2019). Bununla birlikte ülkemizdeki yüksek antimikrobiyal direnç katkısının daha fazla araştırılması, antimikrobiyal direncin kontrolü için stratejiler geliştirebilmek için gerekli olduğu düşünülmektedir (Aktaş ve ark., 2017)

## **2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)**

Beta-laktamaz üretimi, Gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte en önemli mekanizmadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar gram negatif bakterilerde sefalosporinlere dirençte öne çıkan mekanizma olmuş ve bu durum klinik bir sorun haline gelmiştir. Plazmid kontrolünde olan GSBL'ler, birçok penisilin ve sefalosporini hidrolize etme özelliğinde olan enzimlerdir (Gür, 2009).

GSBL pozitif mikroorganizmalar; sepsis, üriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonu başta olmak üzere birçok enfeksiyona neden olabilmektedir. Bu mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen enfeksiyonlarda, hastanede kalış süresi uzamakta, mortalite ve tedavi giderleri artmaktadır. Ayrıca GSBL üreten mikroorganizmalarla enfeksiyon riski özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan

hastalarda daha sık gelişmektedir. Bunun yanında transplantasyon hastaları, onkoloji hastaları, yanıklı olgular ve yenidoğanlarda sık görülür (Esen, 2009).

Tarama testlerinde GSBL pozitif olan bakterilerde diğer bazı direnç mekanizmalarında bulunabilmektedir (Gür, 2009). GSBL'lerin *in vitro* tespitleri için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri olan çift disk sinerji yöntemi ülkemizde sıklıkla kullanılan bir tarama yöntemi olmakla birlikte, uygulamada kullanılan diskler arasındaki mesafe sonucu etkileyebilmektedir. GSBL'nin tanımlanmasında kullanılan tarama ve doğrulama testler Tablo 1 'de toplu olarak gösterilmiştir (Gür, 2009).

**Tablo 1.** GSBL'nin tanımlanmasında kullanılan tarama ve doğrulama testleri (Gür, 2009)

Test	Yöntem ve yorum
<b>Tarama</b>	
Çift disk yaklaşırma veya çift disk sinerji testi	Üçüncü kuşak sefalosporin diski amoksisilin-klavulanik asit diskinden 30 mm uzağa yerleştirilir. İnhibisyonda artma GSBL varlığını gösterir.
Kombinasyon disk testi	Tek başına ve klavulanik asit ile kombine 2 disk kullanılır. Kombinasyon diski kullanımı ile inhibisyon zonunda >5 mm'lik artış olması GSBL varlığını gösterir.
Mikrodilüsyon	1 µg/mL 3. kuşak sefalosporin içeren buyyonda üreme GSBL varlığını gösterir.
<b>Doğrulama</b>	
MİK sıvı dilüsyon	Tek başına ve klavulanik asit ile kombine 3. kuşak sefalosporinin MİK'i. Kombinasyon MİK'inde $\geq 3$ dilüsyon azalma GSBL varlığını gösterir.
E-test (MİK GSBL şeritleri)	Bir tarafında seftazidim, diğer tarafında seftazidim-klavulanik asit içeren ikili şerit. Eğer kombinasyondaki MİK'in tek başına seftazidim MİK'ine oranı >8 ise, bir hayalet zon oluşursa veya her ikisi de varsa GSBL bulunduğu kabul edilir.
Otomatize cihazlar (örn. VITEK)	MİK'leri ölçer ve seftazidim varlığındaki üreme ile seftazidim-klavulanik asit varlığındaki üremeyi kıyaslar.
Moleküler (DNA problemleri, PCR, RFLP)	TEM ve SHV genlerinin değişik varyantlarını saptamak için özgül nükleotid dizilerini belirler.

### 2.2.1 Çift Disk Sinerji Yöntemi

GSBL üretiminin araştırılmasında çift disk sinerji yöntemi sık kullanılmaktadır. Test dilecek mikroorganizma 0.5 McFarland bulanıklığında ayarlandıktan sonra Mueller hinton agar besiyerine yayma ekim yapılır. Merkeze amoksisilin-klavulanik asit diski, ondan 20 mm uzakta olacak şekilde de seftazidim, seftriakson ve sefotaksim diskleri yerleştirilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra değerlendirmeye alınır. Seftazidim, seftriakson ve sefotaksim disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zonunun, amoksisilin-klavulanik asit diskine doğru genişlemesi GSBL varlığı olarak kabul edilir (Gür, 2009; Öztürk ve ark., 2010).

### 2.3. Gerçek-Zamanlı PZR

Polimeraz zincir reaksiyonunun temel prensibi; çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerin bağlanması ve uzaması şeklinde açıklanabilir. Primerler hedef dizilere düşük sıcaklık derecelerinde bağlanabilir. Kalıp DNA ipliğine tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü; DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3' hidroksil ucundan uzaması sağlayarak sentezlemiş olur (Arı, 2003).

Bu yöntem, PZR cihazlarının ve kimyasal bileşenlerin mevcudiyeti ile birlikte, dünya çapında tercih edilen bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. PZR'nin icadı, biyolojinin çeşitli alanlarındaki araştırmaları büyük ölçüde artırmıştır ve birçok araştırma alanında mevcut insan bilgisine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Kralik ve Ricchi, 2017).

Günümüzde PZR kullanım alanlarına örnek olarak; kalıtsal hastalıklarda taşıyıcı ve hasta gruplarının genotip analizleri, klinik örneklerde patojen organizmaların saptanması, adli tıp, klonlama ve gen anlatımı araştırmaları, verilebilir (Gürkan ve ark., 2017).

Gerçek zamanlı PZR, nükleik asit amplifikasyonu ile aynı anda artış gösteren floresans sinyalin ölçülmesiyle kısa sürede, kantitatif sonuç verebilen PZR yöntemidir (Durmaz, 2001). Bu yöntemde reaksiyon süresince veri toplanması ve bu verilerin analizinin aynı anda yapılabilmesi sağlamaktadır. Amplifikasyon işlemi başlatılmadan önce DNA boyaları ya da floresan problemler gibi analiz için gerekli olan reaktifler PZR karışımına eklenir ve veriler, amplifikasyon süresince aynı tüp içinden ve aynı cihaz ile

toplanır. Kapalı bir sistem olduğundan dolayı örneğin çıkarılmasına, örnek transferi yapılmasına, reaktif eklenmesi ve jel ayırımına ihtiyaç yoktur (Dolapçı, 2006).

Gerçek zamanlı PZR işleminde, PZR sonrası da bir işlem olmadığından dolayı nükleik asit yöntemleri için gerekli olan süreyi kısaltmaktadır. Buna ek olarak amplifikasyon ve tespit işlemi aynı kapalı tüpte oluşacağından, ampikon ile laboratuvar arasında oluşabilecek olan kontaminasyonlar önlenmiş olacaktır. Ayrıca gerçek zamanlı PZR işlemi sayısal tespite uygundur ve ürün birikimi log fazında erken analiz yapabilmektedir (Kılıç, 2007).



### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilen İzolatlar**

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurul 25.06.2018 tarihinde verdiği B.30.2.ODM.0.20.08/1720-1794 sayılı izni ile yürütülmüştür (Ek1).

Çalışmaya dahil edilen izolatlar, Ocak 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına rutin gönderilen materyallerden elde edildi. Çalışmada anlamlı sonuç alınabilmesi için yoğun bakım ve yoğun bakım dışı servislerde yatan hastaların örneklerinden, GSBL pozitif ve negatif izolatlar sayısal olarak birbirine yakın seçilmeye çalışıldı. Sonuç olarak çalışmaya 100'ü yoğun bakım ve 100'ü yoğun bakım dışı servislerden gönderilen örneklerden izole edilen toplam 200 *E. coli* suşu dahil edildi. Suşlar saklama besiyerinde, çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı. Ayrıca bu izolatların hangi servislerden gönderildiği ve hangi materyallerden izole edildiği de tespit edildi.

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1 Bakterilerin Tanımlanması**

Çalışmamıza dahil ettiğimiz izolatlara rutin tanımlama işlemi yapıldı. Tanımlama basamakları şu sıraya göre yapılmıştır; örnekler %5 'lik koyun kanlı agar (bioMérieux, France) ve EMB (bioMérieux, France) agara ekildi; ekimi yapılan besiyeri plakları 35°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı; inkübasyon sonucunda üreyen bakteriler değerlendirmeye alındı. Üremiş olan kolonilerin tür düzeyinde tanımlanabilmesi için Vitek-MS (bioMérieux, France) sistemi kullanıldı.

##### **3.2.2. Antibiyotik duyarlılık**

*E. coli*'ler için rutin antibiyotik duyarlılığı, üretici firmanın önerileri doğrultusunda Vitek 2 Compact (bioMérieux, France) otomatize sisteminde çalışıldı. Bunun için izolatlar %5 koyun kanlı besiyerinde üretildi ve sonra 0,5 MacFarland bulanıklılığa ayarlayarak çalışmaya alındı. Otomatize sistemden alınan GSBL duyarlılık sonuçları çift disk sinerji yöntemi ile doğrulandı.

### 3.2.3. Çift Disk Sinerji Yöntemi

Çift disk sinerji testi (ÇDST) ile GSBL varlığının saptanması şu şekilde yapıldı: -20°C'de saklama besiyerinde bulunan suşlar kanlı agar besiyerine pasajlandı ve 36°C'de bir gece inkübe edilerek üretildi. Saflığından emin olunan kültürlerden, ÇDST için 0,5 MacFarland bulanıklılığında süspansiyon hazırlandı ve Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) besiyerine yayma ekimi yapıldı. Daha sonra besiyerinin merkezine amoksisilin-klavulanik acid, merkez ile aralarındaki uzaklıklar 20 mm olacak şekilde seftazidim, seftriakson ve sefotaksim diskleri yerleştirilerek 36°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Seftazidim, seftriakson ve sefotaksim disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zonunun, amoksisilin-klavulanik asit diskinde doğru genişlemesi GSBL varlığı olarak kabul edildi (Gür, 2009; Öztürk ve ark., 2010).

### 3.2.4. Moleküler Yöntemler

#### *E. coli* İzolatlarında DNA Ekstraksiyonu

Çalışmaya dahil edilen *E. coli* suşlarının DNA ekstraksiyon işlemi Tchesnokova ve arkadaşlarının (2015) kaynatma yöntemi modifiye edilerek yapıldı. Bunun için Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerine ekilen bakteriler 20-22 saat 36°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası üremiş olan bakterilerden bir öze dolusu alınarak; içerisinde 300 µl steril distile su bulunan mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Vorteks işlemi uygulanılarak bakteriler süspanse edildi. Homojen hale gelen karışım, 98°C'ye ayarlı kuru blokta 10 dakika bekletildi. İşlem sonunda mikrosantrifüj tüpleri santrifüj cihazına yerleştirilip; 10.000 rpm'de 4°C'de 10 dakika santrifüj işlemi uygulandı. Daha sonra süpernatantlar temiz tüplere toplandı ve NanoDrop (Thermo, USA) cihazı ile ölçülerek saflık kontrolü yapıldı. Yeterli saflıkta bulunmayan DNA ekstraktları tekrar ekstraksiyon işlemine alındı, yeterli saflığa sahip olan DNA örnekleri, Gerçek-Zamanlı PZR işlemine kadar -20°C'de saklamaya alındı.

### 3.2.5. Gerçek-Zamanlı PZR işlemi

*E. coli* ST131 klonunun tespit edilebilmesi için Gerçek-Zamanlı PZR (BIORAD, ABD) işlemi uygulandı. PZR işleminde Dhanji ve arkadaşlarının primer setleri kullanıldı (Dhanji, 2010). Primer setlerinin baz dizileri Tablo 2 'de görülmektedir.

**Tablo 2.** Primer setlerinin baz dizileri

Primer Adı	Primer Dizisi
ST131TF	(5'-GGTGCTCCAGCAGGTG-3')
ST131TR	(5'-TGGGCGAATGTCTGC-3')
ST131AF	(5'-GGCAATCCAATATGACCC-3')
ST131AR	(5'-ACCTGGCGAAATTTTTCG-3')

Gerçek-Zamanlı PZR işleminde karışım içeriği aşağıdaki şekilde hazırlandı;

- Cyber Green (BIORAD) 5 µl
- F primer 0,5 µl
- R primer 0,5 µl
- Su 2 µl
- DNA 2 µl

Gerçek-Zamanlı PZR işleminde uygulanan ısı döngüleri aşağıdaki gibi uygulandı;

- 98°C 3 dk
  - 95°C 15 sn
  - 60°C 20 sn
- } 40 döngü

PZR işleminden sonra üretici firmanın önerileri doğrultusunda Melting Curve analizi yapıldı ve sonuçlar yorumlandı.

### 3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

*E. coli* ST131 kolonunun tespit edilme sıklığı, yoğun bakım ya da yoğun bakım dışı servislerde yatma ve GSBL üretim üretmeme ile ilişkisi Ki Kare testi kullanılarak araştırıldı. Analizler SPSS Statistics versiyon 21 paket program kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $P < 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

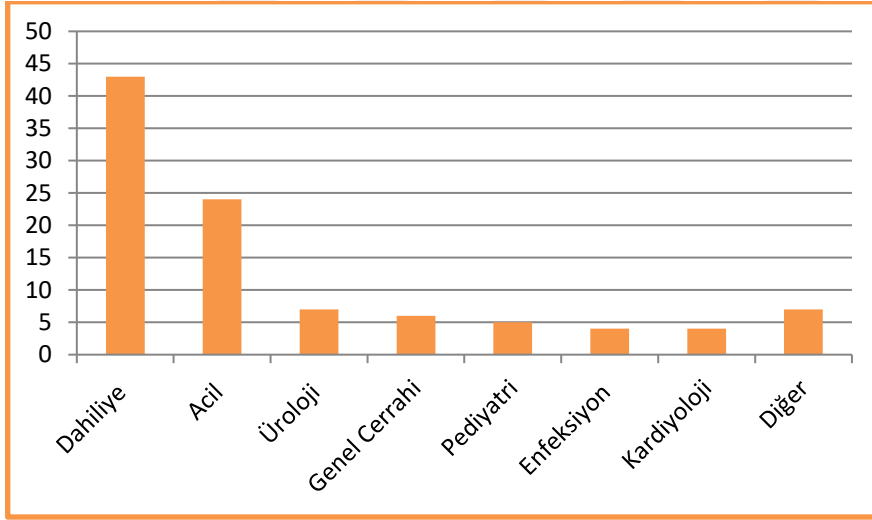
### 4.1. Servisler ve Materyallerin Dağılımı

Çalışmamıza 200 *E. coli* izolatu dahil edilmiştir. Yoğun bakım dışı servisler; %43'ü dahiliye, %24'ü acil, %7'si üroloji, %6'sı genel cerrahi, %5'i çocuk hastalıkları, %4'ü enfeksiyon, %4'ü kardiyoloji ve %7'de diğer servisler (nöroloji, göğüs hastalıkları, beyin cerrahisi, kadın doğum) şeklinde sıralanmıştır. Yoğun bakım dışı servislerin sayısı ve oranı Tablo 3 ve Şekil 1'de toplu olarak verilmektedir. Yoğun bakım dışı servislerden dahil edilen 100 *E. coli* izolatı %71'i tam kan, %24'ü idrar, %4'ü yara sürüntüsü, %1'i eksuda kültüründen izole edildi. Yoğun bakım dışı servislerden gönderilen materyallerin oranı ve sayısı Tablo 4 ve Şekil 2'de toplu olarak verilmektedir. Yoğun bakımdan çalışmaya dahil edilen 100 izolatu; %42'si idrar, %29'i tam kan, %12'si TAK, %7' yara sürüntüsü, %3'ü steril vücut sıvısı, %7'si kulak kültüründen izole edilmiştir. Yoğun bakımdan gönderilen materyallerin oranı ve sayısı Tablo 5 ve Şekil 3'de toplu olarak verilmektedir.



**Tablo 3.** Yoğun bakım dışı servislerin dağılımı

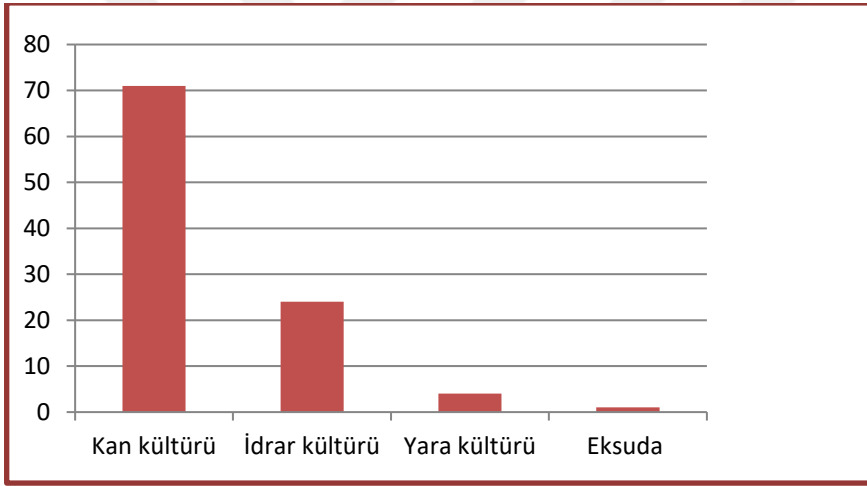
<b>Yoğun Bakım Dışı</b>	
Materyal	n
Dahiliye	43
Acil	24
Üroloji	7
Genel Cerrahi	6
Pediyatri	5
Enfeksiyon	4
Kardiyoloji	4
Diğer	7
<b>Toplam</b>	<b>100</b>



**Şekil 1.** Yoğun bakım dışı servislerin dağılımı

**Tablo 4.** Yoğun bakım dışı servisinden gelen örneklerin dağılımı

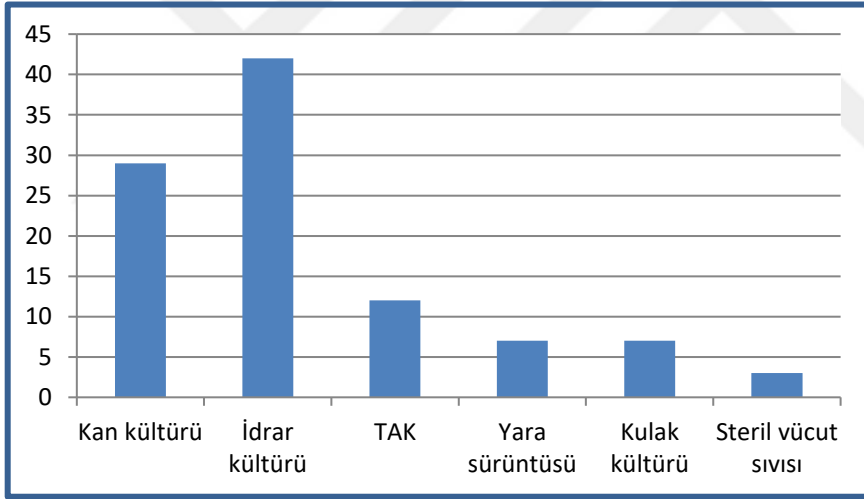
Yoğun Bakım Dışı	
Materyal	n
Kan kültürü	71
İdrar kültürü	24
Yara kültürü	4
Eksuda	1
<b>Toplam</b>	<b>100</b>



**Şekil 2.** Yoğun bakım dışı servisinden gelen örneklerin dağılımı

**Tablo 5.** Yoğun bakımdan gelen örneklerin dağılımı

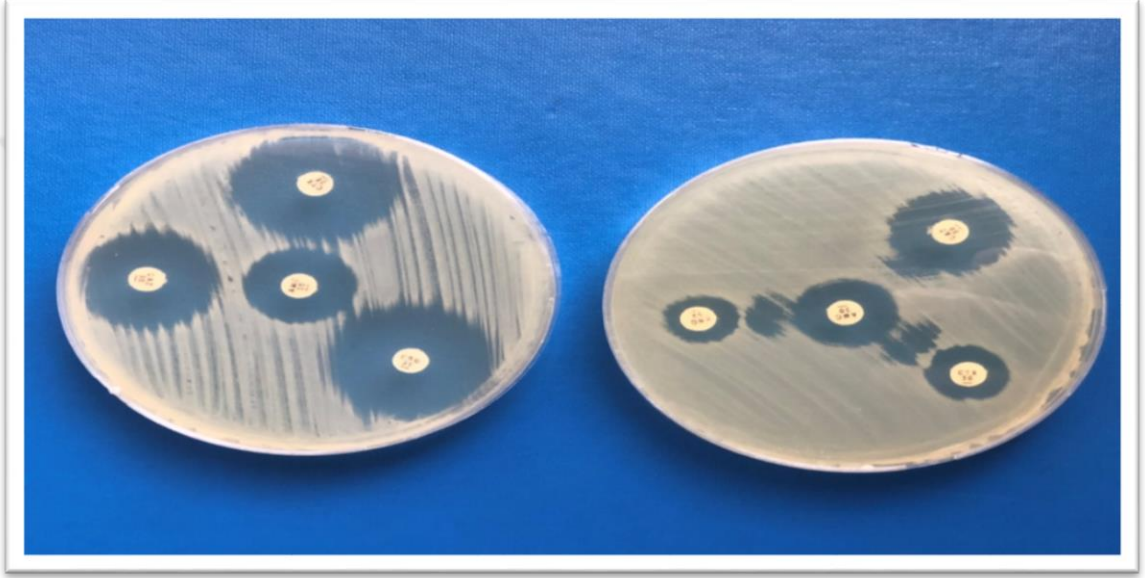
<b>Yoğun Bakım</b>	
<b>Materyal</b>	<b>n</b>
Kan kültürü	29
İdrar kültürü	42
TAK	12
Yara sürüntüsü	7
Kulak kültürü	7
Steril vücut sıvısı	3
<b>Toplam</b>	<b>100</b>



**Şekil 3.** Yoğun bakımdan gelen örneklerin dağılımı

#### 4.2. GSBL sonuçları

Yoğun bakım örneklerinden izole edilen ve çalışmaya dahil edilen suşların %51'inin GSBL ürettiği, %49 izolatın GSBL üretmediği çift disk sinerji yöntemi ile doğrulanmıştır. Yine aynı yöntemle yoğun bakım dışındaki servislerden gelen örneklerden izole edilen ve çalışmaya dahil edilen suşların %35'inin GSBL ürettiği, %65'inin ise GSBL üretmediği tespit edilmiştir. Şekil 4'de bizim çalışmalarımızdan elde edilen GSBL üreten ve üretmeyen izolatlar için iki adet örneğin fotoğrafı görülmektedir.



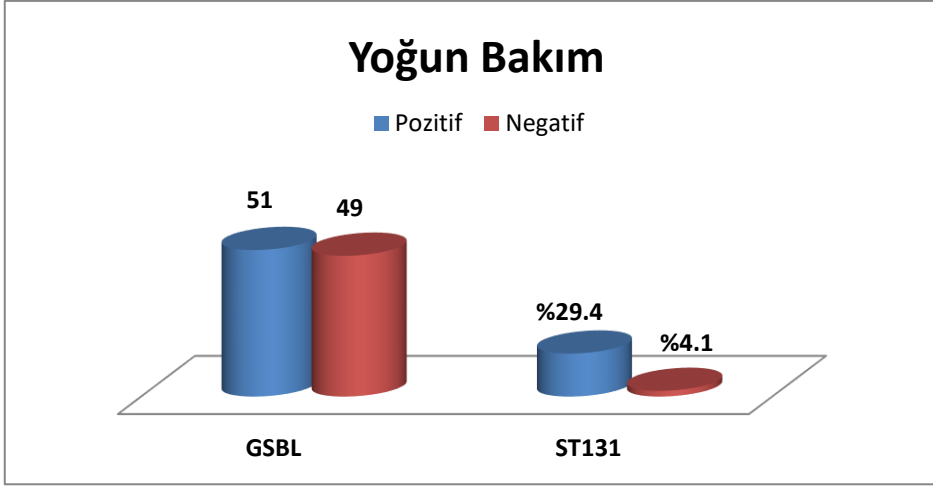
Şekil 4. Çift-disk sinerji yöntemi ile GSBL pozitif ve negatif izolatlar (a: GSBL negatif; b: GSBL pozitif)

#### 4.3. Gerçek-Zamanlı PZR sonuçları

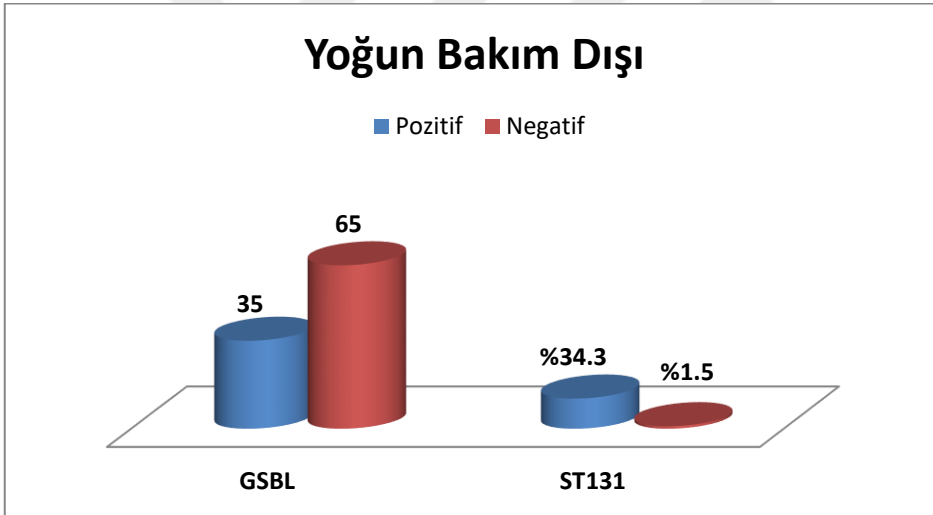
Yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen 100 suştan 17 tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Bu suşlardan GSBL pozitif olan 51 izolatın 15 (%29.4) tanesi, GSBL negatif olan 49 izolatın 2 (%4.1) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.

Yoğun bakımda dışı servislerde yatan hastalardan izole edilen 100 suşun 13 tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Bu suşlardan GSBL pozitif olan 35 izolatın 12 (%34.3) tanesi, GSBL negatif olan 65 izolatın 1 (%1.5) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.

Yoğun bakım ve dışı servislerden izole edilen tüm suşlarda tespit edilen ST131 klonu oranları Şekil 5 ve 6'da görülmektedir.

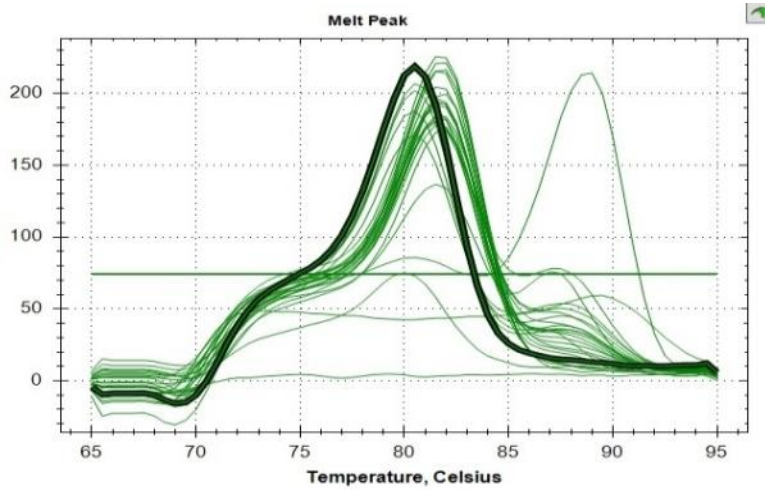
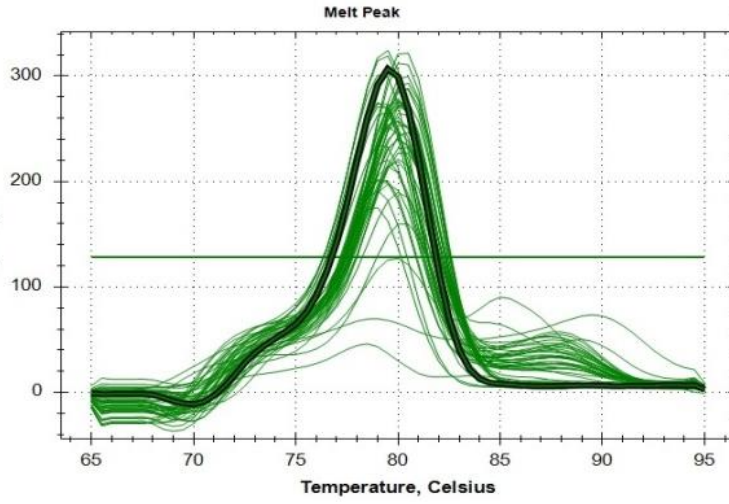


Şekil 5. Yoğun bakım servisinden gelen örneklerin GSBL pozitif ve negatiflerin, ST131 klonuna göre dağılımı



Şekil 6. Yoğun bakım dışı servislerinden gelen örneklerin GSBL pozitif ve negatiflerin, ST131 klonuna göre dağılımı

Şekil 7'de Gerçek-Zamanlı PZR çalışmasının melting curve analizi grafiklerine örnekler verilmektedir.



**Şekil 7.** Üst ve alttaki şekillerde AF/AR (79.0-79.5°C), TF/TR (80.0-80.5°C) melting curve analizi grafikleri

Tablo 6 ve 7’de yoğun bakım ve dışı servislerde yatan hastalardan izole edilerek çalışmaya dahil edilen *E. coli* suşlarının AF/AR ve TF/TR bölgeleri pozitiflikleri ve buna bağlı olarakta ST131 klonu tespit edilen izolatlar toplu olarak verilmektedir.

**Tablo 6.** Yoğun bakım izolatlarının Gerçek-Zamanlı PZR sonuçları

AF/AR pozitif (79.0-79.5°C)	TF/TR pozitif (80.0-80.5°C)	ST131 (AF/AR ve TF/TR pozitif)
2	7	7
7	8	8
8	9	10
10	10	11
11	11	12
12	12	20
20	20	26
21	26	28
22	28	30
26	30	38
28	38	44
30	44	45
38	45	47
44	47	62
45	62	74
47	74	84
52	84	95
57	95	
62		
69		
73		
74		
76		
83		
84		
95		

**Tablo 7.** Yoğun bakım dışı izolatların Gerçek-Zamanlı PZR sonuçları

AF/AR pozitif (79.0-79.5°C)	TF/TR pozitif (80.0-80.5°C)	ST131 (AF/AR ve TF/TR pozitif)
3	3	3
5	6	6
6	9	9
9	10	10
10	11	11
11	16	16
16	61	45
38	64	61
45	66	64
56	45	66
61	74	74
64	95	92
66	92	95
41		
67		
73		
74		
83		
92		
95		
100		

Tablo 8'de tüm izolatların toplu sonuçları, Tablo 9'da da tüm sonuçların genel değerlendirilmesi verilmektedir.



**Tablo 8.** Tüm izolatlarn toplu sonuçları

No	Servis	GSBL	ST131
1	Yoğun Bakım	-	-
2	Yoğun Bakım	-	-
3	Yoğun Bakım	-	-
4	Yoğun Bakım	+	-
5	Yoğun Bakım	+	-
6	Yoğun Bakım	-	-
7	Yoğun Bakım	+	+
8	Yoğun Bakım	+	+
9	Yoğun Bakım	+	-
10	Yoğun Bakım	+	+
11	Yoğun Bakım	+	+
12	Yoğun Bakım	+	+
13	Yoğun Bakım	+	-
14	Yoğun Bakım	+	-
15	Yoğun Bakım	+	-
16	Yoğun Bakım	-	-
17	Yoğun Bakım	+	-
18	Yoğun Bakım	-	-
19	Yoğun Bakım	-	-
20	Yoğun Bakım	-	+
21	Yoğun Bakım	+	-
22	Yoğun Bakım	-	-
23	Yoğun Bakım	-	-
24	Yoğun Bakım	-	-
25	Yoğun Bakım	+	-
26	Yoğun Bakım	+	+
27	Yoğun Bakım	+	-
28	Yoğun Bakım	+	+
29	Yoğun Bakım	-	-
30	Yoğun Bakım	+	+
31	Yoğun Bakım	-	-
32	Yoğun Bakım	-	-
33	Yoğun Bakım	-	-
34	Yoğun Bakım	+	-
35	Yoğun Bakım	+	-
36	Yoğun Bakım	+	-
37	Yoğun Bakım	+	-
38	Yoğun Bakım	-	+
39	Yoğun Bakım	-	-
40	Yoğun Bakım	-	-
41	Yoğun Bakım	-	-

**Tablo 8.** Tüm izolasyonların toplu sonuçları (Devamı)

No	Servis	GSBL	ST131
42	Yoğun Bakım	-	-
43	Yoğun Bakım	+	-
44	Yoğun Bakım	+	+
45	Yoğun Bakım	+	+
46	Yoğun Bakım	-	-
47	Yoğun Bakım	+	+
48	Yoğun Bakım	+	-
49	Yoğun Bakım	-	-
50	Yoğun Bakım	+	-
51	Yoğun Bakım	+	-
52	Yoğun Bakım	-	-
53	Yoğun Bakım	+	-
54	Yoğun Bakım	-	-
55	Yoğun Bakım	-	-
56	Yoğun Bakım	-	-
57	Yoğun Bakım	-	-
58	Yoğun Bakım	-	-
59	Yoğun Bakım	-	-
60	Yoğun Bakım	-	-
61	Yoğun Bakım	+	-
62	Yoğun Bakım	+	+
63	Yoğun Bakım	-	-
64	Yoğun Bakım	+	-
65	Yoğun Bakım	+	-
66	Yoğun Bakım	-	-
67	Yoğun Bakım	+	-
68	Yoğun Bakım	-	-
69	Yoğun Bakım	-	-
70	Yoğun Bakım	+	-
71	Yoğun Bakım	-	-
72	Yoğun Bakım	-	-
73	Yoğun Bakım	-	-
74	Yoğun Bakım	+	+
75	Yoğun Bakım	-	-
76	Yoğun Bakım	-	-
77	Yoğun Bakım	+	-
78	Yoğun Bakım	-	-
79	Yoğun Bakım	+	-
80	Yoğun Bakım	+	-
81	Yoğun Bakım	+	-
82	Yoğun Bakım	-	-
83	Yoğun Bakım	+	-

**Tablo 8.** Tüm izolatların toplu sonuçları (Devamı)

No	Servis	GSBL	ST131
84	Yoğun Bakım	+	+
85	Yoğun Bakım	+	-
86	Yoğun Bakım	+	-
87	Yoğun Bakım	-	-
88	Yoğun Bakım	-	-
89	Yoğun Bakım	+	-
90	Yoğun Bakım	-	-
91	Yoğun Bakım	-	-
92	Yoğun Bakım	+	-
93	Yoğun Bakım	-	-
94	Yoğun Bakım	-	-
95	Yoğun Bakım	+	+
96	Yoğun Bakım	-	-
97	Yoğun Bakım	+	-
98	Yoğun Bakım	+	-
99	Yoğun Bakım	-	-
100	Yoğun Bakım	+	-
101	Yoğun Bakım Dışı	+	-
102	Yoğun Bakım Dışı	-	-
103	Yoğun Bakım Dışı	+	+
104	Yoğun Bakım Dışı	+	-
105	Yoğun Bakım Dışı	-	-
106	Yoğun Bakım Dışı	+	+
107	Yoğun Bakım Dışı	-	-
108	Yoğun Bakım Dışı	-	-
109	Yoğun Bakım Dışı	+	+
110	Yoğun Bakım Dışı	+	+
111	Yoğun Bakım Dışı	+	+
112	Yoğun Bakım Dışı	-	-
113	Yoğun Bakım Dışı	-	-
114	Yoğun Bakım Dışı	+	-
115	Yoğun Bakım Dışı	-	-
116	Yoğun Bakım Dışı	+	+
117	Yoğun Bakım Dışı	-	-
118	Yoğun Bakım Dışı	-	-
119	Yoğun Bakım Dışı	-	-
120	Yoğun Bakım Dışı	-	-
121	Yoğun Bakım Dışı	-	-
122	Yoğun Bakım Dışı	-	-
123	Yoğun Bakım Dışı	-	-
124	Yoğun Bakım Dışı	-	-
125	Yoğun Bakım Dışı	-	-

**Tablo 8.** Tüm izolatların toplu sonuçları (Devamı)

No	Servis	GSBL	ST131
126	Yoğun Bakım Dışı	-	-
127	Yoğun Bakım Dışı	-	-
128	Yoğun Bakım Dışı	+	-
129	Yoğun Bakım Dışı	-	-
130	Yoğun Bakım Dışı	+	-
131	Yoğun Bakım Dışı	-	-
132	Yoğun Bakım Dışı	-	-
133	Yoğun Bakım Dışı	+	-
134	Yoğun Bakım Dışı	+	-
135	Yoğun Bakım Dışı	-	-
136	Yoğun Bakım Dışı	-	-
137	Yoğun Bakım Dışı	-	-
138	Yoğun Bakım Dışı	-	-
139	Yoğun Bakım Dışı	-	-
140	Yoğun Bakım Dışı	+	-
141	Yoğun Bakım Dışı	-	-
142	Yoğun Bakım Dışı	-	-
143	Yoğun Bakım Dışı	-	-
144	Yoğun Bakım Dışı	-	-
145	Yoğun Bakım Dışı	+	+
146	Yoğun Bakım Dışı	-	-
147	Yoğun Bakım Dışı	-	-
148	Yoğun Bakım Dışı	-	-
149	Yoğun Bakım Dışı	-	-
150	Yoğun Bakım Dışı	+	-
151	Yoğun Bakım Dışı	-	-
152	Yoğun Bakım Dışı	-	-
153	Yoğun Bakım Dışı	-	-
154	Yoğun Bakım Dışı	-	-
155	Yoğun Bakım Dışı	-	-
156	Yoğun Bakım Dışı	-	-
157	Yoğun Bakım Dışı	-	-
158	Yoğun Bakım Dışı	-	-
159	Yoğun Bakım Dışı	-	-
160	Yoğun Bakım Dışı	-	-
161	Yoğun Bakım Dışı	-	+
162	Yoğun Bakım Dışı	+	-
163	Yoğun Bakım Dışı	+	-
164	Yoğun Bakım Dışı	+	+
165	Yoğun Bakım Dışı	+	-
166	Yoğun Bakım Dışı	+	+
167	Yoğun Bakım Dışı	-	-

**Tablo 8.** Tüm izolatların toplu sonuçları (Devamı)

No	Servis	GSBL	ST131
168	Yoğun Bakım Dışı	+	-
169	Yoğun Bakım Dışı	-	-
170	Yoğun Bakım Dışı	-	-
171	Yoğun Bakım Dışı	+	-
172	Yoğun Bakım Dışı	+	-
173	Yoğun Bakım Dışı	+	-
174	Yoğun Bakım Dışı	+	+
175	Yoğun Bakım Dışı	-	-
176	Yoğun Bakım Dışı	+	-
177	Yoğun Bakım Dışı	-	-
178	Yoğun Bakım Dışı	+	-
179	Yoğun Bakım Dışı	-	-
180	Yoğun Bakım Dışı	-	-
181	Yoğun Bakım Dışı	-	-
182	Yoğun Bakım Dışı	-	-
183	Yoğun Bakım Dışı	-	-
184	Yoğun Bakım Dışı	-	-
185	Yoğun Bakım Dışı	+	-
186	Yoğun Bakım Dışı	-	-
187	Yoğun Bakım Dışı	-	-
188	Yoğun Bakım Dışı	-	-
189	Yoğun Bakım Dışı	+	-
190	Yoğun Bakım Dışı	+	-
191	Yoğun Bakım Dışı	-	-
192	Yoğun Bakım Dışı	+	+
193	Yoğun Bakım Dışı	-	-
194	Yoğun Bakım Dışı	+	-
195	Yoğun Bakım Dışı	+	+
196	Yoğun Bakım Dışı	-	-
197	Yoğun Bakım Dışı	-	-
198	Yoğun Bakım Dışı	-	-
199	Yoğun Bakım Dışı	-	-
200	Yoğun Bakım Dışı	+	-

**Tablo 9.** Tüm sonuçların genel değerlendirilmesi

	<b>Yoğun Bakım İzolatları</b> <b>n = 100</b>		<b>Yoğun Bakım Dışı İzolatlar</b> <b>n = 100</b>	
	GSBL + n = 51 (%)	GSBL – n = 49 (%)	GSBL + n = 35 (%)	GSBL – n = 65 (%)
<b><i>E. coli</i> ST131</b>	15 (29.4)	2 (4.1)	12 (34.3)	1 (1.5)
<b><i>E. coli</i> ST131 dışı</b>	36 (70.6)	47 (95.9)	23 (65.7)	64 (98.5)

## 5. TARTIŞMA

*Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde bulunan *E. coli*, bütün doku ve organlara yerleşip çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en çok izole edilen bakteriler arasındadır. İdrar yolu enfeksiyonu, neonatal menenjit, sepsis, turist diyaresi, yara yeri enfeksiyonları, immünsuprese hastalarda hastane kökenli pnömoniler ve peritonitler sıklıkla oluşturdukları enfeksiyonlardandır (Levent B., 2009).

Yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyon oranı farklılık göstermekle birlikte bu enfeksiyonların çoğunluğunu, pnömoniler (%30) ve üriner sistem enfeksiyonları (%25) oluşturmaktadır (Topçu ve ark., 2008). Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan *E. coli*, yoğun bakım ünitelerinde etkenler arasında ilk sırada yer alır (Beşirbellioğlu ve ark., 2009).

*E. coli* gram negatif, GSBL üretebilme ihtimali olan ve enfeksiyon etkeni olarak sık karşımıza çıkan mikroorganizmalardandır. Ayrıca diğer mikroorganizmalara direncini yayabilme özelliğinden dolayı, özellikle hastane ortamında morbidite ve mortalitesi yüksek, tedavisi zor ve maliyetli hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Duman ve ark., 2010).

Bayraktar ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 1640 *Enterobacteriaceae* suşu içinde GSBL pozitif olan 200 izolatın, 141 (%70.5)'ini *E. coli*, 51 (%26)'ini *Klebsiella pneumoniae*, 5 (%2.5)'ini *Enterobacter* spp., 1 (%0.5)'ini *Citrobacter freundii*, 1 (%0.5)'ini *Klebsiella oxytoca* ve 1 (%0.5)'ini *Proteus mirabilis* olarak tanımlamışlardır. Ayrıca GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında CTX-M enzimlerinin yüksek oranda bulunduğunu saptamışlardır.

Bektaş ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışmada GSBL ürettiği bilinen 100 *E. coli* izolatında beta-laktamaz genlerin varlığını araştırmışlardır. Sonuçta CTX-M %92 oranla en sık saptanan direnç geni olarak bulunmuştur.

Mızrakçı ve arkadaşları (2013) yaptıkları çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarının gastrointestinal kolonizasyon için risk faktörlerini araştırmışlardır. Sonuç olarak bu iki türün GSBL pozitif olan izolatları ile enfeksiyon gelişme riskini yoğun bakımda uzun süre kalan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

*E. coli* ST131 klonu, dünya çapında yayılan, antimikrobiyal dirençli enfeksiyona neden olan bir pandemik klondur. Yaptıkları hastalıkların klinik spektrumuna bakıldığında, diğer *E. coli*'lere benzer olarak, idrar yolu enfeksiyonlarının daha baskın olduğu görülür. Bu klonun yapmış olduğu hastalıklar; sistitten hayatı tehdit eden sepsise kadar değişebilir. Ayrıca enfeksiyonu her yaşta gurubunda görülebilir (Rogers ve ark., 2011).

*E. coli* ST131 yüksek riskli bir klon da tanımlanan tüm önemli özelliklere sahiptir ve uluslararası yüksek riskli klonun en önemli örneği olabilir (Mathers ve ark. 2015). Yüksek risk taşıyan bu klonun sürveyansı, antibiyotik direncinin artması, enfeksiyon kontrolü ve önlemlerin alınması ilk hedefler arasında yer alır (Nicholas ve ark. 2014). Sağlık kuruluşlarının; kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları ve bunların direnç paternlerini bilmesi, doğru stratejiler geliştirmesini sağlayacaktır (Şardan., 2008).

Türkiye'de ilk kez 2008 yılında, Yumuk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada GSBL üreten 17 *E. coli* izolatından birinin ST131 klonu olduğu bildirilmiştir (Yumuk ve ark., 2008).

Can ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan ve kan kültüründen izole edilen 297 *E. coli* suşunu kapsayan çalışmalarında, izolatların 49 (%16)'sının ST131 klonuna ait olduğu tespit edilmiştir. Tüm izolatlardaki GSBL pozitifliğini %45, GSBL üreten izolatlardaki ST131 klonu oranını %31 olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar ST131 prevalansının 4 yılda %13'ten %23'e yükseldiği belirtmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar *E. coli* ST131 konunun dünya çapında kan kültürü izolatlarında hızlıca arttığı görüşünü bildirmişlerdir (Can ve ark.,2016).

Zaman içinde *E. coli* ST131 klonunu tespit edebilmek için farklı yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Örneğin Lafeli ve arkadaşları 2015 yılında Mass Spektrometrik bir yöntem ile çalışarak, 40 ST131 klonunun 39'unu; 49 non-ST131'in de 49'unu doğru tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca MALD-TOF MS ile ST131 izolatlarının laboratuvarında kolay ve hızlı tespit edilebileceğini, bunda multi-drug rezistan *E. coli* izolatlarının, enfeksiyon kontrol önlemlerine katkı sağlayacağı görüşüne varmışlardır (Lafolie ve ark., 2015).

Can ve arkadaşları idrar yolu enfeksiyonu etkeni 294 *E. coli* izolatını dahil ettikleri çalışmada ST131 klonunu araştırmışlardır. Çalışmaya dahil ettikleri tüm izolatlardan 35 tanesini (%12) ST131, 259 tanesini non-ST131 olarak tespit etmişlerdir.



ST131 olarak tespit edilen *E. coli* izolatlarından 21 (%60) tanesi GSBL pozitif iken, non-ST 131 izolatların 49 (%19) tanesinin GSBL ürettiğini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar sonuç olarak idrar yolu enfeksiyonlarında *E. coli* ST131 klonunun küresel dirençle doğrudan ilişkili olduğu ve tedavi başarısızlığında belirleyici bir gösterge olduğu görüşüne varmışlardır. Ayrıca *E. coli* ST131'in erken ve hızlı tespiti idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde yararlı olacağına vurgulamışlardır (Can ve ark., 2015).

Demirci ve arkadaşları ayaktan ve yatan hastaların idrar örneklerinden elde ettikleri 101 *E. coli* izolatında ST131 klonu varlığını araştırmışlardır. Araştırmacılar çalışmaya dahil ettikleri tüm hastaların 23 (%22.27)'ünü ST131 olarak tespit etmişlerdir. Yatan 42 hastanın 14 (%33,33)'ün de, ayaktan 59 hastanın 9 (%15.25)'un da ST131 klonu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar ST131 klonuna ait *E. coli* suşlarının moleküler tekniklerle takip edilmesinin klinisyenleri destekleyeceğini vurgulamışlardır (Demirci ve ark. 2019).

Aktaş ve arkadaşları (2017) çalışmalarına idrar yolları enfeksiyonlarından izole edilen GSBL pozitif 203 *E. coli* örneği dahil etmişlerdir. Çalışmada *E. coli* ST131 klonuna dahil olan izolatların MALDI-TOF MS ve Gerçek-Zamanlı PZR kullanarak araştırmak ve iki metodun sonuçlarının karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın sonunda 203 örneğin 81'i (%39.9) PZR ile, 75'i (%36.9) ise MALDI-TOF MS ile ST131 klonu olarak tanımlanmışlardır. MALDI-TOF MS sonuçları, PZR ile karşılaştırdıklarında duyarlılık %92.6, özgüllük %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %95.3 olarak bulunduğunu açıklamışlardır. Çalışmanın sonundaki yorumlarından biri MALDI-TOF MS'in yüksek riskli klonların tespitinde faydalı bir yöntem olduğu şeklindedir.

Çizmeci ve arkadaşları GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında ST131 klonu varlığı ve bunun tespitinde MALDI-TOF MS sisteminin duyarlılığını araştırmışlardır. Çalışmalarına 251'i idrar, 50'si idrar dışı olmak üzere 301 *E. coli* suşu dahil etmişlerdir. Çalışılan suşlarda GSBL üretimini göstermek için çift disk sinetji yöntemini kullanmışlardır. Tüm izolatlarda ST131 klonunu tespit etmek için hem gerçek-zamanlı PZR yöntemiyle hem de MALDI-TOF MS yöntemiyle çalışarak sonuçları karşılaştırmışlardır. GSBL üreten 301 *E. coli* izolatının 110 (%36.6)'u PZR ve 92 (%30.6)'si MALDI-TOF MS ile ST131 klonu olarak tespit etmişlerdir. İdrar örnekleri

ile idrar dışı örnekler arasında ST131 görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamışlardır. MALDI-TOF MS yönteminin ST131 klonunun tespitinde %84 duyarlı, %100 özgül, %100 pozitif tahmin değeri ve %92 negatif tahmin değeri tespit etmişlerdir. Sonuç olarak yüksek riskli bu klonun daha fazla araştırılmasının antibiyotik direncinin kontrolünde yeni stratejilerin geliştirilmesinde faydalı olacağı görüşünü bildirmişlerdir. Ayrıca MALDI-TOF MS yönteminin *E. coli* ST131 klonunun tespitinde yararlı bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (Çizmeçi ve ark. 2018).

Ismail ve arkadaşları idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısı almış 221 genç kadından izole edilen *E. coli* izolatlarının 65 (%29,4)'ini ST131 klonu olarak saptamışlardır. Ayrıca ST131 klonundaki izolatların diğer ST klonlarından kinolonlara karşı daha dirençli (%6.2'ye karşı %1.3) olarak tespit etmişler, ancak trimetoprim/sulfametaksazol de böyle bir fark olmadığını belirtmişlerdir (%15,4'e karşı %15,0) (Ismail ve ark., 2018).

Al-agamy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 152 *E. coli* izolatında GSBL pozitifliği, ST131 klonunu varlığı ve Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) ile epidemiyolojik olarak tiplendirilmesi amaçlanmıştır. Bu izolatların 31 tanesini fenotipik metodlarla GSBL pozitif olarak bulmuşlardır. Bu 31 GSBL üreten *E. coli* izolatının 29 farklı pulstip ve 20 (%64.5)'sini de ST131 klonu olarak bulmuşlardır (Al-Agamy ve ark., 2014).

Çalışmamıza dahil edilen 200 izolattan 30 (%15) tanesi *E. coli* ST131 izolatı olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda, yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşlarından GSBL pozitif olan 51 izolatın 15 (%29.4) tanesi, GSBL negatif olan 49 izolatın 2 (%4.1) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım dışı servislerde yatan hastalardan izole edilen suşlardan GSBL pozitif olan 35 izolatın 12 (%34.3) tanesi, GSBL negatif olan 65 izolatın 1 (%1.5) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel çalışmada yoğun bakımda ya da yoğun bakım dışı servislerde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* suşları arasında ST131 klonu görülmesi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (p:0,55). Bu bağlamda hastanemiz yoğun bakım servislerinde sağlık hizmeti alıyor olmak *E. coli* ST131 klonu açısından önemli bir risk faktörü olarak görülmemektedir.

Çalışmaya dahil edilen izolatların GSBL üretmeleri ya da üretmemelerine göre istatistiksel bir değerlendirme yapıldığında; 86 GSBL potitif izolatın 27 (%31.4)'si, 114 GSBL negatif izolatın 3 (%2.6)'ü *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.

Yapılan istatistiksel çalışmada izolatların GSBL üretip üretmemesi ST131 görülme sıklığı açısından anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ).

GSBL üreten *E. coli*'nin etken olarak karşımıza çıktığı enfeksiyonlarda, tedavi açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen ST131 klonun görülme ihtimali öne çıkmaktadır. Enfeksiyona neden olan izolatların GSBL üretmeyen *E. coli* suşları olması halinde, ST131 klonu olması düşük bir olasılık olarak görülmektedir.

Tedavi açısından yüksek riskli olarak görülen *E. coli* ST131 izolatının sağlık kuruluşlarında oranının ve epidemiyolojik yayılımının bilinmesi, bu izolatlarla mücadelede kilit rol oynamaktadır. Bu izolatların varlığı ve dağılımının tespiti, tedavi protokollerinin geliştirilebilmesine katkı sağlayabilecektir.

Yeni ve daha kapsamlı verilere ulaşılabilmesi için, genişletilmiş ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiş verilere ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza dahil edilen 200 izolattan 30 (%15) tanesi *E. coli* ST131 izolatu olarak tespit edilmiştir.
- Yoğun bakımda yatan hastalardan elde edilen, 51 GSBL üreten izolatin 15 (%29.4) tanesi, 49 GSBL üretmeyen izolatin 2 (%4.1) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.
- Yoğun bakımda dışı servislerde yatan hastalardan edilen edilen, 35 GSBL üreten izolatin 12 (%34.3) tanesi, 65 GSBL üretmeyen izolatin 1 (%1.5) tanesi *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.
- Yoğun bakımda ya da yoğun bakım dışı servislerde yatan hastalarda ST131 klonu görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Çalışmaya dahil edilen izolatların GSBL üretmeleri ya da üretmemelerine göre bir değerlendirme yapıldığında; 86 GSBL potitif izolatin 27 (%31.4)'si, 114 GSBL negatif izolatin 3 (%2.6)'ü *E. coli* ST131 klonu olarak tespit edilmiştir.
- İzolatların GSBL üretilip üretilmemesi ST131 görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,001).
- Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için genişletilmiş ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiş yeni verilere ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Aktaş E, Otlu B, Erdemir D, Ekici H, Bulut E. A First insight into Escherichia coli ST131 high-risk clone among extended-spectrum beta-lactamase-producing urine isolates in Istanbul with the use of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass-spectrometry and real-time PCR. *microbial drug resistance* 2017; 23(8): 1032-1036.
- Al-Agamy MH, Shilb AM, Hafez M, Al-Ahdal N, Memish ZA, Khubnani H. Molecular characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing Escherichia coli in Riyadh: emergence of CTX-M-15-producing E. coli ST131. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2014; 13(4); 2-7.
- Arı Ş. DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğalması. Temizkan G, Arda N. Editör, Moleküler biyolojide kullanılan yöntemler. 2. Baskı, İstanbul, Nobel tıp kitabevleri. 2004; 101-113.
- Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E, genişlemiş spektrumlu beta-Laktamaz üreten Gram-negatif bakterilerde Blactx-M beta-baktamaz benlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:187-196.
- Bektaş A, Güdücüoğlu H, Gürsoy N, Bektaş M, Gültepe B, Parlak M, Otlu B, tekerekoğlu M. genişlemiş spektrumlu beta-Laktamaz (GSBL) üreten Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının GSBL genlerinin araştırılması. *Flora* 2018;23(3):116-123 • doi: 10.5578/flora.67296.
- Beşirbellioğlu B. Enfeksiyon kontrol epidemiyolojisi ve klinik mikrobiyoloji. Başustaoglu A, Kubar A, Yıldiran ŞT, Tanyüksel M. Editörler, Klinik Mikrobiyoloji (çeviri)'de, 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık. 2009; 118-128.
- Can F, Azap O, Nurtop E, Ispir P, Seref C, Ergonul O, Molecular epidemiology of bloodstream-associated Escherichia coli ST131 H30-Rx subclone infection in a region with high quinolone resistance. *Journal of Medical Microbiology* 2016, 65, 306–310.
- Can F, Azap OK, Seref C, Ispir P, Arslan H, Ergonul O. Emerging Escherichia coli O25b/ST131 clone predicts treatment failure in urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2015; 60(4): 523-7.
- Çizmecici Z, Otlu B, Aktaş E, Ördekçi S, Açıkgöz Ö, Güleç N. İdrar ve idrar dışı klinik örneklerden izole edilen GSBL üreten Escherichia coli izolatlarında yüksek riskli ST131 klonunun MALDI-TOF ve Gerçek Zamanlı PCR ile araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2018; 52(1): 13-22.
- Demirci Ö, İstanbullu Tosun. Detection of O25b-ST131 clone, CTX-M-1 and CTX-M-15 genes via real-time PCR in Escherichia coli strains in patients with UTIs obtained from a university hospital in Istanbul. *Journal of infection and public*

health. 2019;1036.

- Dhanji H, Doumith M, Clermont O, Denamur E, Hope R, Livermore DM, Woodford N. Real-Time PCR for detection of the O25b-ST131 clone of Escherichia Coli and its CTX-M-15-Like extended-spectrum B-Lactamases. International journal of antimicrobial agents 2010; 36: 355-358.
- Dolapcı I. Real-Time PCR. Tekeli A, Ustaçelebi Ş. Editör. Moleküler Mikrobiyoloji. Ankara, Palme yayınları. 2006; 71-83.
- Duman Y, Güçlüer N, Serindağ A, Tekerekoğlu M, Escherichia coli suşlarında antimikrobiyal duyarlılık ve genişlemiş spektrumlu-beta laktamaz (GSBL) varlığı. Fırat tıp dergisi 2010;15(4):197-200.
- Durmaz R. Polimeraz zincir reaksiyonunun tipleri. Durmaz R. Uygulamalı moleküler Mikrobiyoloji. 2. Baskı. Çapa-İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 35-43.
- Erdem B. Enterobacteriaceae. Mutlu G, İzmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tumbay E, Mete Ö. Editörler, Temel ve klinik mikrobiyoloji, Ankara, Güneş kitabevi. 1999. 514.
- Esen A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Klinik önemi, tedavi koruma, Ünal S. Editörler, Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar, Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi. 2009; 83-100
- Fındık D. Escherichia Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 2136-2147.
- Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: Epidemiyolojisi ve tanısı. Arman D, Ünal S. Editörler, Yeni ve yeniden gündeme gelen infeksiyonlar, Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi. 2009; 83-100.
- Gür D. Enterobacteriaceae Yenen O.Ş Editörü. tıbbi mikrobiyoloji, 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2015; 229-234.
- Gürkan A, Yenlikaya P, Arısan E. Moleküler biyoloji teknikleri. 1.Baskı, Ankara, Hipokrat Kitabevi. 2017; 35-45.
- Ismail M, Ali I, Hatt S, Elizabeth A, Anna W, Carl F, Alexander H, Foxman B. Association of Escherichia coli ST131 lineage with risk of urinary tract infection recurrence among young women. Journal of Global Antimicrobial Resistance 13 2018;81–84.
- Kılıç A. Mikroorganizmaların moleküler yöntemlerle tespit edilmesi ve tanımlanması. Başustaoğlu A. Editör. Klinik Mikrobiyoloji. 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık.2009; 218-230.
- Kralik and Ricchi. A Basic Guide to Real Time PCR in microbial diagnostics definitions, parameters, 2017; 001-08.

- Lafolie J, Sauget M, Cabrolier N, Hocquet D, and Bertrand X. Detection of *Escherichia coli* sequence type 131 by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry implications for infection control policies. *J. Hosp.* 2015; 90:208–212.
- Levent B. *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*. Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M. Editörler, *Klinik Mikrobiyoloji (çeviri)*'de, 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık. 2009; 670-687.
- Mathers A, Peirano G, Pitro J, *Escherichia coli* ST131 The Quintessential example of an international multiresistant high-risk clone. *Advances in applied microbiology*. 2015; 0065-2164.
- Mızrakçı S, Arda B, Erde HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR, Ulusoy S. Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde GSBL üreten *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia coli* kolonizasyonu için risk faktörleri. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2): 223-229.
- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(1): 142-201.
- Nicholas-Chanoine MH, Bertrand X, Madec JY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3): 543-74.
- Öncül O. Hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 575-604.
- Özinel MA. Enterobacteriaceae. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 2126-2135.
- Öztürk CE, Kaya AD, Yücel M, Çalışkan E, Behçet M, Ankaralı H. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tespitinde kullanılan bazı fenotipik testlerin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 2010;24(3):111-116.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community associated strain. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(1): 1-14.
- Şardan YÇ. Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar, Sürveyans, Epidemilere Yaklaşım. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 545-557.
- Tchesnokova VL, Ottley LL, Sakamoto K, Fierer J, Sokurenko E, Liss MA. Rapid Identification of rectal multidrug-resistant *Escherichia coli* before transrectal prostate biopsy. *Oncology* 2015; 86 (6):1200-1205.

Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 575-604.

Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Asya Mikrobiyoloji. 1. baskı, İzmir, Asya Tıp Kitabevi. 2005.

Yeşilbağ Z, Çağatay ZA, Karadeniz A, Başaran S, Orhun G, Ergin Özcan P, Özsüt H, Eraksoy H. Yoğun bakım birimindeki hastaların rektal kolonizasyonu ile astane enfeksiyonu arasında bir ilişki var mı? Mikrobiyol Bul 2015; 49(3): 327-339.

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

Zarakolu I, Enterobacteriaceae. Dürdal US, Başustaoğlu. Editör, Tıbbi Mikrobiyoloji 7. Baskı, Ankara, Pelikan Kitabevi, 2016; 258,-264.





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1720-1794

26 .07.2018

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Kemal BİLGİN

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Yoğun bakım ve dışındaki servislerde yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* izolatlarında ST131 klonunun Gerçek-Zamanlı PZR ile araştırılması** başlıklı OMÜ KA EK 2018/293 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 25.06.2018 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

  
Prof. Dr. Emine ŞENTUNÇ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkan Yrd.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Figen HASLI  
**Doğum Yeri** : Prizren / KOSOVA  
**Doğum Tarihi** : 09.09.1992  
**Medeni Hali** : Bekar  
**Bildiği Yabancı Diller** : İngilizce, Arnavutça  
**Eğitim Durumu**  
**(Kurum ve Yıl)** : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi Hemşirelik Bölümü-2016 Mezunu  
**E-posta** : figenhasli@gmail.com