



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARINDA HIZLI
DUYARLILIK YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Mehmet Akif GÜN

**Samsun
Şubat-2020**



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ESCHERICHIA COLI İZOLATLARINDA HIZLI
DUYARLILIK YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Mehmet Akif GÜN

**Danışman
Prof.Dr. Belma DURUPINAR**

**Samsun
Şubat-2020**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mehmet Akif Gün tarafından Prof. Dr. Belma Durupınar danışmanlığında hazırlanan "***Escherich Coli İzolatlarında Hızlı Duyarlılık Yöntemi Geliştirilmesi***" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 27 /02 /2020 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Belma DURUPINAR	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üye : Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN	Akdeniz Üniversitesi
Üye : Doç. Dr. Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI	Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Üye : Doç Dr. Yeliz ÇETİNKOL	Ordu Üniversitesi
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Kemal Bilgin	Ondokuz Mayıs 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

Doktora eğitimim boyunca bilgisi, deneyimi ile bana rehber olan, akademik duruşu, bilimsel yaklaşımı ve çalışma disiplini örnek aldığım, tez aşamasındaki sabrı, katkıları ve her zaman hissettiğim desteğiyle yol alabildiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Belma Durupınar'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince desteklerini, katkı ve ilgilerini gördüğüm değerli hocalarım Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Asuman Birinci'ye, anabilim dalı öğretim üyeleri Doç.Dr. Yeliz Tanrıverdi Çaycı'ya, Dr. Öğr. Üyesi Kemal Bilgin'e, Dr. Öğr. Üyesi Demet Gür Vural'a ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Esra Tanyel'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince bana pek çok konuda destek olan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistanları, doktora ve yüksek lisans öğrencileri, merkez laboratuvarı ve tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Doktora tez çalışmam süresince, bilimsel birikiminden yararlandığım, laboratuvar aşamasında sabrı ve tecrübesi sayesinde karşılaştığım problemlere çözüm bulabildiğim Prof. Dr. Ahmet Yılmaz Çoban'a teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını gördüğüm Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Öğr. Gör. Dr. Kübra Yıldırım'a ve yüksek lisans öğrencisi Biyolog Serhat Bozkurt'a teşekkür ederim.

Doktora eğitimim süresince her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim Dr. Öğr. Üyesi Seda Gün'e ve canım kızım Asya Gün'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından PYO.TIP.1904.19.008 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

***ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARINDA HIZLI DUYARLILIK YÖNTEMİ GELİŞTİRİLMESİ**

Amaç: Bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda erken mikrobiyolojik tanı ve antibiyotik tedavisine erken başlanması hayati öneme sahiptir. Bu çalışmada, *E. coli* klinik izolatlarında hızlı sonuç veren yeni bir duyarlılık yönteminin geliştirilerek antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının kısa sürede klinisyene raporlanması sağlanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada 110 *E. coli* klinik izolatu test edilmiştir. *E. coli* izolatlarının duyarlılıklarının test edilmesinde EUCAST tarafından önerilen antibiyotiklerden; amoksisilin-klavulanat, sefiksim, seftriakson, ertapenem, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve nitrofurantoin test edilmiştir. Kalite kontrol için de *E. coli* ATCC25922, *E. coli* ATCC35218, *S. aureus* ATCC29213 ve *E. coli* 13846NTCC suşları kullanılmıştır. Referans yöntem olarak CLSI tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmış, MİK değerleri saptanarak EUCAST kriterlerine göre antimikrobiyal duyarlılıkları belirlenmiştir. Geliştirilen rezasurin mikropak yöntemiyle referans mikrodilüsyon yöntemi sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda geliştirdiğimiz rezasurin mikropak yönteminin referans yöntemle karşılaştırılması sonucunda test edilen 8 antibiyotik için hesaplanan TU oranlarının %82,72-100, KU oranlarının ise %95,45-100 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda, rezasurin mikropak yönteminin sonuçlarının referans yöntem sonuçlarıyla yüksek seviyede uyumlu olduğu görülmüştür. Rezasurin mikropak yöntemimiz, 5 saat gibi kısa süre içinde antibiyotik duyarlılıklarını saptanma olanağı sunarak, özellikle de kısıtlı imkanlara sahip hastane ve laboratuvarlar için tercih nedeni olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Escherichia coli*; duyarlılık yöntemi; rezasurin mikropak yöntemi

**Mehmet Akif Gün (Doktora Tezi)
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Şubat-2020**

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF RAPID SUSCEPTIBILITY METHOD IN *ESCHERICHIA COLI* ISOLATES

Aim: It is vital to start early microbiological diagnosis and antibiotic treatment early in infections caused by bacteria. In this study, it was aimed to develop a new sensitivity method that provides rapid results in *E. coli* clinical isolates and to report the antibiotic susceptibility test results to the clinician in a short time.

Material and Method: 110 *E. coli* clinical isolates were tested in the study. Antibiotics recommended by EUCAST for testing the sensitivity of *E. coli* isolates; amoxicillin-clavulanate, cefixime, ceftriaxone, ertapenem, ciprofloxacin, gentamicin, trimethoprim-sulfamethoxazole and nitrofurantoin were tested. For quality control, *E. coli* ATCC25922, *E. coli* ATCC35218, *S. aureus* ATCC29213 and *E. coli* 13846NTCC strains were used. Liquid microdilution method recommended by CLSI was used as reference method. MIC values were determined and antimicrobial susceptibilities were determined according to EUCAST criteria. The result of resazurine microplate method were compared.

Results: As a result of comparing the resazurine microplate method developed in our study with the reference method, it was determined that the calculated TU ratios for 8 antibiotics varied between 82,72-100%, and the KU rates ranged between 95,45-100%.

Conclusion: As a result of the study, it was observed that the results of the resazurine microplate method are highly compatible with the results of the reference method. Our resazurine microplate method has shown the possibility of detecting antibiotic susceptibilities within a short period of time, such as 5 hours, and has shown that it may be preferred for hospitals and laboratories with limited facilities.

Keywords: *Escherichia coli*, susceptibility method, resazurin microplate method

Mehmet Akif Gün (Ph. D. Thesis)
Ondokuz Mayıs University - Samsun, February-2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADT	: Anti Mikrobiyal Duyarlılık Testi
ATP-BLA	: ATP Bioluminescence Assay
CFU	: Colony Forming Units
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CNF-1	: Sitotoksik Membran Faktör 1
DAEC	: Diffüz Aderan <i>Escherichia coli</i>
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DPV	: Differential Pulse Voltammetry
EAEC	: Enteroagregatif <i>Escherichia coli</i>
EAF	: EPEC Aderens Föktörü
EHEC	: Enterohemorajik <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>
Etest	: Epsilometre Testi
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IMVIC	: İndol, Metil red, Voges - Proskauer, Citrat
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAMHB	: Katyon Ayarlı Mueller-Hinton Sıvı Besiyeri
KDE	: Karbapenem Dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
Kolid	: Kolistin Direnci

L	: Litre
LEE	: Locus Of Enteroocyte Effacement
LIA	: Lisine Iron Agar
MALDI-TOF MS	: Matriks Aracılı Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
mg	: Miligram
MgCl₂	: Magnezyum klorür
MHA	: Mueller Hinton Agar
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml	: Mililitre
MS	: Kütle Spektrometresi
NASBA	: Nükleik Asid Sekans Bazlı Amplifikasyon
NAT	: Nükleik Asit Testleri
NRA	: Nitrat Redüktaz Assay
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
RAPID	: Resazurin-Amplified Picoarray Detection
REMA	: Rezasurin Mikroplate Assay
°C	: Santigrat derece
STEC	: Shiga toksin oluşturan <i>Escherichia coli</i>
Stx	: Shiga toksin
TSI	: Triple Sugar Iron Agar
UPEC	: Üropatojenik <i>Escherichia coli</i>

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Enterobacteriaceae</i>	3
2.1.1. Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. <i>Escherichia</i> Türleri.....	4
2.1.3. <i>Escherichia coli</i>	4
2.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri (ADT).....	9
2.2.1. Fenotipik Yöntemler.....	9
2.2.2. Moleküler Yöntemler.....	13
2.2.3. Otomatik Sistemler.....	13
2.3. Alamar Mavisi (Rezasurin) Testi.....	14
3. MATERYAL VE METOD.....	15
3.1. Materyal.....	15
3.1.1. Çalışmada Kullanılan İzolatlar.....	15
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Antibiyotikler.....	16
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Diğer Malzemeler.....	16
3.2. Metot.....	17
3.2.1. Besiyerinin Hazırlanması.....	17
3.2.2. Antibiyotik Stoklarının Hazırlanması.....	17
3.2.3. Rezasurin Stoğunun Hazırlanması.....	18
3.2.4. Plakların Hazırlanması.....	18
3.2.5. Rezasurin Mikroplak Yönteminin Validasyonu.....	19
3.2.6. Duyarlılık Testlerinin Uygulanması.....	19
3.2.7. İstatistiksel Yöntem	21

4. BULGULAR.....	23
4.1. İzolatlar.....	23
4.2. Test Edilen Antibiyotiklerle Elde Edilen MİK Değerleri Ve Duyarlılık Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	23
4.2.1. Siprofloksasin Sonuçları.....	24
4.2.2. Gentamisin Sonuçları.....	30
4.2.3. Ertapenem Sonuçları.....	35
4.2.4. Seftriakson Sonuçları.....	40
4.2.5. Trimetoprim/sülfametoksazol Sonuçları.....	45
4.2.6. Nitrofurantoin Sonuçları.....	50
4.2.7. Sefksim sonuçları.....	55
4.2.8. Amoksisilin/klavulanat Sonuçları.....	60
4.3. Çalışılan Antibiyotikler İçin Elde Edilen TU Ve KU Oranları.....	65
4.4. Rezasurin Testinin Performansının Değerlendirilmesi.....	65
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	82
ÖZ GEÇMİŞ.....	83

1. GİRİŞ

Escherichia coli (*E. coli*) insan sindirim sisteminde bulunan fakültatif anaerop olan bir bakteridir, *Enterobacteriaceae* familyasının da en sık izole edilen patojenidir (Fındık, 2017). Boyu yaklaşık olarak 2-6 µm, eni 1-1,5 µm, basil şeklinde, peritriş kirpikleri ile hareketli, hareketsiz suşları da mevcut olan, bazı suşları kapsüllü, bakteriyolojik boyalarla iyi boyanan ve Gram negatif olan bakterilerdir (Erdem, 1999). Ayrıca glikozu fermente eden, oksidaz enzimi negatif, laktozu asit ve gaz oluşturarak fermente eden, üreaz enzimi ve hidrojen sülfür oluşumu negatif olmasına karşın triptofandan indol oluşturarak pozitif sonuç veren basillerdir (Tünger, 2005). Adi besiyerlerinde kolay ürer. İdeal üreme ısısı 37 °C ve pH: 7-7,2 iken 20-44 °C'de ve pH: 5-8 arasında da ürer. Buyyonda ve peptonlu suda bol ürer, hemojen bulanıklık oluşturur. Adi agarda 2-3 mm çaplı, hafif kabarık, yuvarlak ve kenarları düzgün gri-beyaz koloniler yapar. Kanlı agarda hafif nemli görünümlü, 1-2 mm çapında gri koloniler oluşturur. Bazı suşları beta hemolitikdir. MacConkey agarda etrafında presipite safra tuzlarının oluşturduğu pembe alanlarla çevrili kuru, pembe-kırmızı (laktoz pozitif), 2-3 mm çapında koloniler oluşturur. Eosin Methylene Blue (EMB) agarda laktoz pozitif, metalik koloniler yapar (Erdem, 1999). Matriks Aracılı Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanlı-Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF MS) kan kültürlerinde üreyen bakterinin hızlı tanısında kullanılır. Ayrıca tanıda kültür esaslı antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinin yanı sıra, Kütle Spektrometresi (MS), floresan in situ hibridizasyon ve moleküler yöntemler gibi daha hızlı duyarlılık test yöntemleri de mevcuttur. Yalnız bu teknikler özel ekipman gerektirir ve 7/24 kullanıma hazır olmalıdır (Kittel ve ark., 2019).

E. coli, dünyadaki en yaygın bakterilerden biridir. İdrar yolu enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, cilt enfeksiyonu, otitis media ve ishal dahil olmak üzere ciddi hastalıklara sebebiyet verebilir. *E. coli*'de oluşan antimikrobiyal direnç, sağlık sistemi için önemli bir sorundur. Bu, tedavi sonuçlarını karmaşıklaştırır, tedavi maliyetini artırır ve tedavi seçeneklerini sınırlar. *E. coli*, daha önce birçok çalışmada gösterildiği gibi hem yeni hem de eski ilaçlara karşı oldukça dirençli hale gelmektedir (Tuem ve ark., 2018). Antimikrobiyal direnç insan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Antimikrobiyal direncin kontrol edilmemesi durumunda; artmaya devam etmesi ve “antibiyotik sonrası dönem” öngörülmektedir (Reed ve ark., 2019).

Bakteriyel enfeksiyonlarda mikrobiyolojik tanının erken konulması ve antibiyotik tedavisine erken başlanması hayati öneme sahiptir. Dolayısıyla, erken tanı kadar doğru antibiyotiğin kullanılabilmesi için duyarlılık sonuçlarının da hızlı bir şekilde klinisyene iletilmesi önemli olmaktadır. Bu çalışmada, hızlı sonuç veren yeni bir duyarlılık yönteminin geliştirilmesi ve *E.coli* izolatlarının antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının hızlı bir şekilde klinisyene raporlanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Enterobacteriaceae*

2.1.1 Genel Özellikleri

Enterobacteriaceae familyası, tıbbi olarak önemli Gram negatif bakterilerin en geniş ve en heterojen topluluğu olarak bilinir. Elli cins ve yüzlerce türü ve alt türü tanımlıdır. Bu cinsler biyokimyasal özellik, antijenik yapı, genomlarının moleküler analizi ve Kütle Spektrometresi ile protein içeriklerine göre sınıflandırılmıştır. İnsanda görülen çoğu enfeksiyona az sayıda tür sebep olur. Bunlar: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, ve *Yersinia pseudotuberculosis*'dir. *Enterobacteriaceae*'lar toprak, su, bitki, insan ve birçok hayvanın normal bağırsak florasında bulunan, çok yaygın görülen mikroorganizmalardır. Bu bakteriler insandaki tüm bakteriyemilerin üçte birinden, idrar yolu enfeksiyonlarının %70'den fazlasından ve birçok intestinal enfeksiyonu içeren çok çeşitli hastalıklardan sorumludur. *Salmonella typhi*, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis* gibi bazı bakteriler insanda her zaman hastalık ile ilişkiliyken; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi normal kommensal floranın bir elemanı olan bakteriler de fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir (Murray, 2016).

Enterobacteriaceae'lar yaklaşık olarak 0,3-0,5 µm eninde ve 1-6 µm boyunda, çoğu hareketliken bazıları hareketsiz, düz, Gram negatif, çomak şeklinde bakterilerdir. Endospor oluşturmayan, değişebilen anaeropdur. Genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürer. Bazıları tek karbon kaynağı olarak glikozu kullanır. Fermantatif metabolizmaları mevcuttur, glikozu parçalayarak asit ve birçoğu da gaz oluşturur. *Shigella dysenteriae* O grup 1 ve *Xenorhabdus nematophylus* dışındaki *Enterobacteriaceae* bakterilerinin tümü oksidaz negatif ve katalaz pozitifdir. *Erwinia* ve *Yersinia* cinsindeki bazı kökenler dışında tümü nitratları nitritlere indirger (Bilgehan, 2009).

2.1.2. *Escherichia* Türleri

Enterobacteriaceae familyasındaki *Escherichia* cinsi adını Theodora Escherich'den alan Gram negatif basillerdir. *Escherichia* cinsi içinde bulunan türler: *E. adecarboxylata*, *E. hermanii*, *E. vulneris*, *E. fegussonii*, *E. blattae*, *E. albertii* ve *E. coli*'dir. Bu türlerden *E. coli* insan sindirim sisteminde bulunan fakültatif anaerop olan bir bakteridir ve aynı zamanda da *Enterobacteriaceae* familyasında en sık izole edilen patojendir (Fındık, 2017).

2.1.3. *Escherichia coli*

E. coli, normal insan bağırsak florasının bir üyesidir. Çoğu suşlar zararsız olmasına rağmen, patojen suşlar ishal, yenidoğan menenjit, septisemi ve idrar yolu enfeksiyonlarından sorumludur (Makvana ve Krilov, 2015).

E. coli insan yaşamının ilk saatlerinde yenidoğan sindirim sisteminde kolonize olarak konakçı ile mutual bir yaşam sürer. İmmün sistem bozukluğu gibi durumlarda patojen olmayan *E. coli*'ler bile enfeksiyona neden olabilir. Enfeksiyonları mukozal yüzeylerle sınırlı olabildiği gibi tüm vücudu da kapsayabilir. Patojen suşların her patolojik tipi için özel virulans faktörleri vardır ve bunlar; bakteriyofaj, plazmid veya kromozom üzerindeki patojenite adacıklarında kodlanır (Fındık, 2017).

E. coli bağırsak ve dışkıda en çok bulunan fakültatif anaerop olmasına karşın *Bacteroides* gibi zorunlu anaeroplara göre sayısı oldukça az olan bir türdür (Levinson, 2018).

Mikrobiyolojik Özellikleri

Boyu yaklaşık olarak 2-6 µm, eni 1-1,5 µm, basil şeklinde, peritriş kirpikleri ile hareketli, hareketsiz suşları da olan, bazı suşları kapsüllü ve Gram negatif olan bakterilerdir (Erdem, 1999). *E.coli*, aerobik şartlarda inkübe edildiğinde 37 °C'de genel kullanım veya seçici besiyerlerinde kolaylıkla üretilir. S tipi koloniler yapar. 15-45 °C'de üreyebilir ve özellikle 44 °C'de üreyebilmeleriyle *Enterobacter* ve *Serratia*'den ayrılır. MacConkey veya EMB agarda izole edilebilir (Fındık, 2017).

Glikoz, maltoz, mannitol, ksiloz, ramnoz, arabinoz, sorbitol, trehaloz ve gliserolu asit ve gaz oluşturarak parçalarken; sükroz, salisin, dulsitol ve rafinoz üstündeki etkileri değişkendir. Adonitol, inositol ve sellobiyozu nadiren fermentasyona uğratar (Bilgehan, 2009). *E. coli*'lerin ancak %90'ı laktoz pozitifken, Enteroinvaziv

Escherichia coli (EIEC) gibi bazı diyarejenik *E. coli* türleri laktoz negatiftir. İndol testi ise *E. coli*'lerde %99 pozitifdir ve diğer *Enterbacteriaceae* türlerinden ayırımında en iyi testir. *E. coli*'de Metil kırmızısı testi pozitifken Voges Proskauer negatiftir ve Simon'un sitratlı besiyerinde üremez. IMVIC testi +++- 'tir (Fındık, 2017).

Triple Sugar Iron Agar (TSI Agar)'da dipte gaz, hem dip hem de yatık kısımda asit (sarı renk) reaksiyon oluştururken H₂S oluşturmaz. Lisine Iron Agar (LIA)'da dipte asit (sarı), yatık kısımda alkali (mor) reaksiyon verirken H₂S oluşturmaz (Bilgehan, 2009).

E. coli 60 °C'de 30 dakika, oda ısısında uzun süre canlı kalabilir. Birçok köken polisakkarit yapılı M ve K antijeni içeren mikro kapsül bulundurur. *E.coli* ayrıca protein yapılı fimbria oluşturur, bu da hücrelere ve yüzeye tutunma özelliğinden sorumlu olup, virulans faktörlerindedir. *E. coli* kökenleri taşıdıkları direnç plazmidleri sayesinde, hastane ortamında antibiyotiklere kolayca direnç geliştirebilir (Fındık, 2017).

E. coli; ısıya dayanıklı somatik O (lipopolisakkarid), ısıya duyarlı K (kapsül) ve H (kirpik) antijeni ile sınıflandırılır (Jawetz, 2015). O antijeni ısı ve alkole dirençlidir (Fındık, 2017; Jawetz, 2015). O antijeni, Gram negatif bakterilerin dış zarındaki lipopolisakkaritin bir parçasıdır. O antijeni, bakteri tiplerinin serotiplenmesi için temel sağlayan en değişken hücre bileşenlerinden biridir ve yüksek derecede immünojeniktir. *E.coli*'nin 180'den fazla O serogrubu belirlenmiştir (Perepelov ve ark., 2017).

O antijenleri aglütinasyonla saptanabilmektedir. Kendilerine karşı oluşan antikorlar çoğunlukla IgM yapısında olmaktadır (Jawetz, 2015). K antijeni, bakteriyel yüzeyi gizleyen ve konak savunma mekanizmasından kaçmasına yardımcı olan yüzeye bağlı bir virülans faktörüdür. *E. coli* 80'den fazla K antijenine sahiptir (Kunduru ve ark., 2015). 60'a yakın belirlenen H kirpik antijeni protein yapıdadır, hareketli suşlarda bulunur ve ısı-alkole dayanıksızdır (Fındık, 2017). H antijenleri çoğunlukla IgG yapısında olan anti-H antikorları ile aglütine olur (Jawetz, 2015).

Oluşturduğu Hastalıklar

E. coli, normal insan bağırsak florasında bulunan bakterilerdendir ve diyareye sebep olan suşlar dışında, kommensal yaşar. İnsan vücudunda başka organ veya dokuya geçtiğinde enfeksiyon oluşturabilir. *E. coli*'nin yaptığı hastalıklar gastrointestinal ve ekstraintestinal olarak ikiye ayrılabilir (Erdem, 1999).

Enterik/ishalli hastalık oluşturan *E. coli* grubu (Diyarejenik)

1) Enteroagregatif *E. coli* (EAEC veya EAggEC) ve Diffüz Aderan *E. coli* (DAEC): EAEC ve DAEC diyarejenik *E.coli*'nin iki patolojik tipidir. İkisi de ishale neden olur ve aderans özellikleri benzerdir (Fındık, 2017).

EAEC gelişmekte olan ülkelerde akut ve kronik ishale, gelişmiş ülkelerde besin kaynaklı ishale neden olur ve HIV(+) hastalarda turist ishali ve persistan ishal etkenidir (Jawetz, 2015). DAEC ise gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocukluk yaş grubu için ishal etkenidir (Fındık, 2017).

EAEC patogenezinde; bağırsak mukozasında kolonize olma, mukoid biyofilm oluşumu, çeşitli enterotoksin ile sitotoksinlerin salgılanması ve mukozal enflamasyon önemli rol oynar. EAEC tarafından bağırsak mukozasına kolonizasyon pAA adındaki bir plazmid tarafından kodlanan agregatif adheren fimbrialarca gerçekleşir. DAEC patogenezinin de konak hücreleri ile Afa/Dr adhesin etkileşimi ile gerçekleştiği düşünülür (Fındık, 2017).

Tanı klinik olarak konabilir ancak doğrulama doku kültürü adezyon testleriyle yapılmalıdır (Jawetz, 2015).

2) Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve diğer Shiga toksin oluşturan *E. coli*'ler (STEC): Shiga toksin oluşturan *E. coli* suşları (STEC) farklı ve patojen bir türdür, Shiga toksin üretir.

STEC suşları arasında tutunma ve silme özelliğinin LEE patojenite adacıklarında kodlandığı suşlar EHEC suşları olarak adlandırılır. EHEC O157:H7 suşları ölümcül insan patojenlerindedir ve buna bağlı salgınlar görülür. EHEC keçi, kedi, köpek ve koyun bağırsaklarında kolonize olup düşük pH'da sebze ve yiyeceklerde varlıklarını sürdürebilir. Kontamine yiyecek ve sular bulaş kaynağı olabilir (Fındık, 2017). EHEC enfeksiyonu ılık aylarda ve beş yaşından küçüklerde daha fazla görülür. 100 bakteriden daha az bakteri alımı enfeksiyona sebebiyet vermektedir (Zarakolu, 2016).

EHEC'de Shiga toksin (Stx) iki tiptir. Stx1 *Shigella*'daki toksinle aynıken, Stx2 aminoasit dizilimi aynı değildir. Stx2 hemolitik üremik sendromla (HÜS) ilişkilidir. EHEC'de Stx virulas faktörüdür. Stx reseptörleri bağırsak ve böbrektedir. Stx böbrekte akut yetmezliğe ve hemorajiye sebebiyet verir. Trimetoprim ve fluorokinolonlar toksin üretimini artırır (Fındık, 2017).

EHEC enfeksiyonu ateş, karında kramp ve kanlı ishale kendini gösterir. O157:H7 suşları (STEC) böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hemolitik anemiyle seyreden HUS'a sebebiyet verebilir. Ayrıca O157:H7 suşları da HUS'a neden olabilir (Levinson, 2018).

Tanı Stx'in tanımlanması veya STEC izolasyonu ile konulur. Doku kültürü ve sitotoksisite deneyleri, Stx'in direkt tanısı için ELISA yöntemleri, Stx genlerinin tanımlanması (Hibridizasyon, PCR yöntemleri), Stx üreten bakteri izolasyonu, serolojik tanı ve gıdaların test edilmesi bu amaç için kullanılır. Gaita kültüründe üretilen *E. coli*'lerin EHEC olduklarını belirlemenin en basit yöntemi sorbitol fermentasyonuna bakmaktır. EHEC enfeksiyonu şüphesinde gaita kültürleri %1 sorbitol içeren besiyerine ekilir; diğer *E. coli*'ler sorbitol pozitifken *E. coli* O:57:H7 sorbitol negatiftir. Avrupa Standardı EN ISO 16654:2001 Sefixim Tellürit Mac Conkey Agarın kullanılmasını önerir. Üreyen bakterilerin indol üretimi ve özgül antiserumlarla tiplendirilmesi yapılabilmektedir (Fındık, 2017).

3) Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC): Sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde çocuklar veya bu ülkelere seyahat edenlerde şigelloza benzeyen bir hastalığa neden olur. EIEC suşları laktoz negatiftir veya laktozu geç fermante eder ayrıca hareketsizdir (Jawetz, 2015). Tanı laktoz negatif kolonilerin kültürde görülmesiyle konulabilir. Virulansla ilgili PCR testleri ve DNA problemleri ile doğrulama yapılabilir (Fındık, 2017).

4) Enteropatojenik *E. coli* (EPEC): Gelişmekte olan ülkelerde bebeklerde ishale neden olur. Patojenite için bir plazmidde kodlanan EPEC aderens föktörü (EAF) ile oluşturulan pilus kümesi ve EPEC'in sıkıca tutunmasını sağlayan enterosit patojenite adasının kromozomal lokusu (LEE)'na gereksinim duyar. EPEC tanı testleri referans laboratuvarlarda yapılabilmektedir (Jawetz, 2015).

5) Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC): ETEC'ye bağlı ishal genellikle seyahatle ilişkili, sulu, kansız, kısa süreli ve kendini sınırlayan karakterdedir (Levinson, 2018). ETEC enfeksiyonlarında plazmidle kodlanan iki faktör; kolanizan faktör ve toksinler patogeneze sorumludur. Kolanizan faktör antijenleri ETEC suşlarına özgüdür, immüniteden sorumludur. Kolera toksinine benzeyen ısıya duyarlı toksin I ve II şeklinde iki tipi vardır. ETEC ayrıca ısıya dirençli ST bir toksin de üretir. Tanı endemik bölgede turistlerde ve salgınlarda şüphe üzerine konulabilir. Doğrulama ısıya duyarlı

toksin veya ısıya dirençli toksini kodlayan genlerin PCR veya DNA problemleriyle tanımlanmasıyla yapılabilir (Fındık, 2017).

Ekstraintestinal Hastalık Oluşturan *E. coli* Grubu

E. coli sindirim sistemi dışında başta idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere nozokomiyal pnömoni, kolesistit, peritonit, osteomyelit, sepsis ve yenidoğan menenjitlerine neden olabilir (Fındık, 2017).

Üriner sistem enfeksiyonları: *E. coli* toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının ve kalıcı üriner kateter kullanımı ile ilişkili hastane kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının en önemli etkenidir. Üretranın kısa, anüse yakın olması ve vajenin dışkı florası üyeleriyle kolonize olması nedeniyle kadınlarda daha yaygındır. İdrar yolu enfeksiyonları mesane ile sınırlı olabildiği gibi toplayıcı sistemden böbreklere de ulaşabilir (Levinson, 2018).

Üriner sistem enfeksiyonlarında kan ve idrardan izole edilen *E. coli* suşlarına üropatojenik *E. coli* (UPEC) denir. UPEC suşlarında konak hücre yüzeyindeki glikolipid reseptörlere bağlanan P fimbriaya mevcuttur, kapsül bulundurlar, hemolizin üretirler ve demir alımı için sistemleri vardır; bunlar virulans faktörlerindedir. UPEC'ler kolonda ve vajende kolonize olabilmektedir. Adezinler, bakterinin mesane hücresine tutunmasını sağlayarak enflamatuvar cevabın oluşmasını ve bakterinin epitel hücresine girişini kolaylaştırarak üropatogenezindeki en önemli rolü oynar. *E. coli* için 10^5 koloni/ml bakteri bulunması enfeksiyon olarak kabul edilirken 10^3 - 10^5 koloni/ml arasında idrar kültürün tekrarlanması önerilmektedir (Fındık, 2017).

Menenjit ve diğer yaygın enfeksiyonlar: *E. coli* grup B streptokoklarla beraber yenidoğan menenjitleri ile sepsisinin en önemli etkenidir. Genellikle idrar, safra veya periton enfeksiyonlarından köken alan *E. coli* hastane kaynaklı sepsisi olan hastalardan en sık izole edilen biyolojik etkenidir (Levinson, 2018).

Pnömoni, sepsis ve menenjite sebep *E. coli* suşlarında kapsül ve endotel hücre invazyonu virulans faktörlerindedir. K1 antijeni adı verilen polisakkarit yapısındaki antifagositik özellikteki kapsül bakterinin kandan dokulara geçmesini kolaylaştırır ve invaziv hastalık yapan *E. coli* suşlarında bulunur. Sitotoksik membran faktör 1 (CNF-1) bazı menenjit yapan *E. coli* suşlarından salgılanır, beyin epitel hücrelerine zarar verir. S fimbria adı verilen adhezin K1 suşlarının menenjit ve sepsis yapmasını kolaylaştırırken,

K1 kapsül kan beyin bariyerini geçmede ana faktördür. Bunun yanı sıra LPS da enflamatuvar cevabı oluşturarak septik şoka neden olması ile virulans faktörlerindedir. Tanıda BOS ve kan kültürlerinden yararlanılır (Fındık, 2017).

2.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri (ADT)

Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin amacı test edilen antibiyotiklerle yürütülecek tedavinin başarısını tahmin edebilmektir. Duyarlılık testleri sonucunda belirlenen ve duyarlı olarak bulunan antibiyotikle tedaviye, hastanın çok yüksek olasılıkla yanıt vereceği, dirençli olarak bulunan antibiyotikle tedavinin ise başarısız olacağı anlamını taşır (Kayacan, 2007).

Antimikrobiyal duyarlılık testi, hasta örneklerinden klinik olarak anlamlı bakteriler izole edildiğinde ve ortaya çıkan bilgiler tedaviye rehberlik etmek için kullanılabilir olduğunda yapılmalıdır. Mikrobiyoloji laboratuvarı öncelikle bu tespiti yapmaktan sorumludur (Miller ve ark., 2018).

Laboratuvarlar hangi antibiyotiklerin öncelikle test edilmesi ve raporlanması gerektiğine veya yalnızca Grup A, B, C veya U ajanları için belirtilen tanımlara göre seçici olarak rapor edilmesi gerektiğine karar vermek için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) yönergelerini kullanmalıdır. Organizmanın Grup A ve B ajanlarının tamamına veya çoğuna duyarlı olması koşuluyla, listedeki her antimikrobiyal ajanın test edilmesi gerekli değildir. Otomatik sistemler, CLSI tarafından Grup A ve B ajanları olarak listelenenlere göre çoğu patojen için daha fazla ilacın duyarlılık testine izin verdiği için, ilaçların rutin raporlanması için laboratuvar prosedürleri olmalıdır. Grupta terapötik kullanım için düşünülen her ajan, antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi amacıyla test edilmelidir (Procop, 2017).

2.2.1. Fenotipik Yöntemler

Fenotipik testlerde, mikroorganizma ile ilaç standart koşullarda bir araya getirilir ve bir minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri veya inhibisyon zon çapı elde edilir. Sonuç, bir eşik değer ile karşılaştırılıp tedavi başarısı tahmin edilmeye çalışılır (Gülmez, 2014).

Disk Difüzyon Testi

Disk difüzyon duyarlılık testleri Bauer, Kirby ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanarak Amerika Birleşik Devletleri'nde standart hale gelmiş ve yöntemin kullanım kolaylığı ve diğer yöntemlere kıyasla daha düşük maliyeti nedeniyle hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Dilüsyon yöntemlerinden farklı olarak bir MİK değeri elde edilmez; ancak duyarlılık kategorisini tahmin etmek için ilaç inhibisyon bölgesinin çapı aynı süşun MİK değerleri ile karşılaştırılır. Tüm disk difüzyon yöntemleri, antimikrobiyal madde emdirilmiş bir diskten agar yoluyla salınan ilacın difüzyonuna dayanır. Antimikrobiyal madde emdirilmiş disk nemli agar yüzeyi ile temas ettiğinde, su filtre kâğıdına absorbe olur ve antimikrobiyal madde ortama yayılır. Diskten uzaklık arttıkça, antimikrobiyal madde konsantrasyonunda logaritmik bir azalma olur. Kritik bir bakteri kütesine ulaşıldığında, antimikrobiyal ajanın inhibe edici aktivitesi aşılr ve bakteri üremesi meydana gelir. Bir disk difüzyon testinde gözlemlenen zon çapı, rehberdeki standartlarla karşılaştırılır ve test edilen süşların duyarlılık durumları değerlendirilir (Procop, 2017). Disk difüzyon testinin uygulaması basit, tutarlılığı yüksek, maliyeti düşük, özel ekipman gerektirmezken; belirli bir bakteri grubu için standardize edilmesi ve sadece duyarlılık kategorisini vererek MİK sonucunu vermemesi yöntemin dezavantajlarını oluşturur (Özinel, 2007).

Gradient Difüzyon Testi

Gradient difüzyon duyarlılık testi, ya da epsilometre testi (Etest), AB Biodisk tarafından İsveç'te geliştirilmiştir. Etest, agar yüzeyine yerleştirilen antimikrobiyal madde emdirilmiş şeritlerden oluşur ve disk difüzyon testi ile aynı çalışma prensibinden yararlanır. Şeritteki antibiyotik gradienti, antibiyotiğin 15 farklı konsantrasyonunu içerir. MİK, büyüme inhibisyon bölgesinin şeridin kenarı ile kesiştiği şeridin üst tarafına basılmış doğrusal skaladan okunur. Etest, *Streptococcus pneumoniae* veya viridans streptococci gibi zor büyüyen organizmalara karşı seçilmiş antimikrobiyal ajanların test edilmesi için ve başlangıçta başka bir yöntemle test edilen MİK sonucunu doğrulamak için değerlidir (Procop, 2017).

Agar Dilüsyon Testi

Agar dilüsyon testinde, besiyeri olarak Mueller-Hinton agar (MHA) kullanılır. Agar eritilerek steril edilir, antimikrobiyal ilaç çözültisi eklenerek steril petri plaklarına

dökülür. McFarland 0,5 yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu serum fizyolojik veya sıvı besiyeri ile 1:10 oranında sulandırılarak 10^7 CFU/ml yoğunluk sağlanır. 10^7 CFU/ml inokulumdan 0,001-0,002 ml agar yüzeyine ekim yapılarak ekim noktalarında 10^4 bakteri yoğunluğu sağlanmış olur. Plaklara ekim en düşük konsantrasyonda ilaç bulunan besiyerinden başlanır, üreme kontrolü olarak bırakılan antimikrobiyal içermeyen besiyeri sona bırakılarak 35 °C'de 16-20 saat inkübasyon sonrası değerlendirmeye alınır. Üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir. Agar dilüsyon yöntemi iyi standardize edilmiş güvenilir bir yöntemken; hazırlanmasının uzun sürmesi, yoğun emek gerektirmesi ve özellikle birden fazla antimikrobiyal ilaca karşı az sayıda bakteri suşu test edilecekse pratik bir test olmaması yöntemin dezavantajını oluşturur (Özinel, 2007).

Makrodilüsyon Testi

Makrodilüsyon testinde, agar yöntemindeki gibi antibiyotik çözeltisi miktarı her antibiyotik için en az 1,0 ml olmak üzere, test sayısına göre artırılır. Daha sonra inokulum eklenmesiyle konsantrasyon yarıya ineceği için de istenen konsantrasyonun iki katı yoğunlukta antibiyotik çözeltisi hazırlanmış olur. Doğru ve tutarlı sonuç için tüm bakteri türleri ve tüm antibiyotikler için katyon ayarlı Mueller-Hinton sıvı besiyeri (KAMHB) kullanılması önerilmektedir. Son inokulum yoğunluğu 5×10^5 CFU/ml önerilir. Test edilecek bakteri, bir sıvı besiyerine (triptik soya buyyonu gibi) ekilerek bulanıklık oluşuncaya kadar inkübe edilir, distile su veya serum fizyolojik eklenerek bulanıklık McFarland 0,5 standardına (yaklaşık 10^8 CFU/ml) ayarlanır. Bakteri süspansiyonu sıvı besiyeri veya serum fizyolojik ile 1/100 oranında (10^6 CFU/ml) sulandırılıp, 1 ml KAMHB içinde 1 ml antibiyotik çözeltisi bulunan tüplerin üzerine eklendiğinde 5×10^5 CFU/ml konsantrasyonu elde edilir. Tüpler 35 °C'de 16-20 saat inkübasyon sonrası değerlendirilir. MİK değeri çıplak gözle üreme görülmeyen en düşük konsantrasyondur. Sıvı makrodilüsyon yöntemi, bir antibiyotiğin bir bakteriye karşı etkinliğinin araştırılması amacıyla oldukça iyi standardize edilmiş güvenilir bir yöntem olmasına rağmen, zahmetli bir yöntem olması ve mikrodilüsyon yöntemi gibi daha kolay uygulanabilir yöntemlerin bulunması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır (Özinel, 2007).

Mikrodilüsyon Testi

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi, duyarlılık testleri için uluslararası referans yöntemi olarak kabul edilir. Antimikrobiyal ilaçların sulandırılması stok solüsyonlarının hazırlanması CLSI dilüsyon testleri kılavuzuna göre yapılır. Sıvı mikrodilüsyon panelleri hazırlanırken besiyerleri her antibiyotik için 10-200 ml hacimli tüplerde hazırlanır. Mekanik pipetörler ile mikrodilüsyon plağındaki kuyucuklara 0,05 veya 0,1 ml antibiyotikli besiyeri konur. Kuyucuklara 0,05 ml antibiyotikli besiyeri ilave edildiğinde ve eşit hacimde inokulum eklendiğinde ilaç konsantrasyonu 1/2 oranında dilüe edilmiş olacaktır. Mikrodilüsyon testleri için sıvı KAMHB hazırlanır. Antibiyotik çözeltileri dağıtıldıktan sonra mikrodilüsyon plakları kontaminasyon riskini azaltmak ve buharlaşmayı önlemek amacıyla 5-10'lu gruplar halinde paketlenerek, -20 veya -60 °C ya da daha düşük sıcaklıkta soğutucuya kaldırılır. Çözme ve tekrar dondurma antibiyotiklerin bozulmasına sebep olabileceği için çözüldükten sonra kullanılmayan plaklar atılır. Makrodilüsyon testinde olduğu gibi sıvı mikrodilüsyon yönteminde de hedeflenen inokulum yoğunluğu 5×10^5 CFU/ml'dir. Sıvı besiyerinde üretildikten sonra sulandırılarak McFarland 0,5 standardında ($1-2 \times 10^8$ CFU/ml) inokulum hazırlanmalıdır. Mikroplak kuyucuklarına 0,1 ml antibiyotikli besiyeri hazırlanmışsa, McFarland 0,5 süspansiyonu MHB veya serum fizyolojik ile 1/10 oranında seyrelterek (10^7 CFU/ml) her kuyucuğa 0,001-0,005 ml inokulum ilave edilir. İşlem sonundaki inokulum yoğunluğunun $4-6 \times 10^5$ CFU/ml (her kuyucuğa $4-6 \times 10^4$ bakteri) olması sağlanmış olur. Mikrodilüsyon plaklarında 0,05 ml besiyeri hazırlanmışsa kuyucuklara McFarland 0,5 standardında 1/100 oranında sulandırılarak elde edilmiş inokulumdan (yaklaşık 10^6 CFU/ml) 0,05 ml eklenmelidir. Bu süspansiyonun eşit hacimde besiyeri içeren kuyucuklara eklenmesiyle 10^6 CFU/ml yoğunluk 1/2 oranında dilüe olup 5×10^5 CFU/ml (her kuyucukta 5×10^4 bakteri) inokulum yoğunluğu elde edilir ve kuyucuklarda bulunan antibiyotik konsantrasyonu da yarıya inmiş olur. Her inokulumdan kontaminasyon olup olmadığını kontrol etmek için bir ağıar plağına çizgi ekimi yapıp, her panelde antibiyotiksiz besiyeri bulunan iki kuyucuktan birine üreme kontrolü için inokulum ilave edilirken diğeri kontaminasyon kontrolü için ekim yapılmadan inkübasyona bırakılmalıdır. İnokülasyondan sonra mikrodilüsyon plakları plastik bir torbayla sarılmalı veya üstüne boş bir plak yerleştirilerek inkübasyon sırasında oluşabilecek buharlaşma için önlem alınmalıdır. Plaklar 35 °C'de 16-20 saat inkübasyona bırakılıp,

eşit ısı dağılımı için dörtten fazla plak üst üste konmamalıdır. İnkübasyon süresi sona erince üreme ve kontaminasyon kontrolü yapıldıktan sonra bakterilerin MİK değerleri okunmalıdır. Duyarlılık kategorileri için güncel CLSI MİK yorumlama kriterleri temel olarak alınmalıdır. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi duyarlılık testleri için referans yöntemdir. İnokülasyon ve değerlendirme süreçleri bakterileri aynı anda pek çok antimikrobiyal ajana karşı test etmeye uygundur (Özinel, 2007).

2.2.2. Moleküler Yöntemler

Çoklu antimikrobiyal ilaç direnci, genetik transfer mekanizmaları aracılığı ile bakteriler arasında hızla yayılmakta ve yeni direnç mutasyonları ortaya çıkmaktadır. Klinik önemi olan bakterilerde antimikrobiyal direnç tanısını hızlı bir şekilde koyabilmek amacıyla, gerek nükleik asit, gerekse protein bazlı yöntemler kullanılmaktadır. Rutin uygulamada kullanılan PCR-bazlı Nükleik Asit Testleri (NAT) bakterilerde antimikrobiyal ilaç direncini saptamak üzere nükleik asit amplifikasyon prensibine dayalı olarak geliştirilmiştir. Antimikrobiyal ilaç direncinin hızlı ve doğru olarak saptanması için geliştirilen dirençten sorumlu mRNA transkriptlerinin saptanmasına yönelik nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon (NASBA) teknolojisi gibi yeni teknolojiler de mevcuttur. Söz edilen yöntemlerde bakterilerde antimikrobiyal direncin saptanma süresini kısaltmak amaçlanmaktaysa da bu yöntemlerin çoğunun duyarlılık ve özgüllükleri net olarak ortaya konulamamış ve klinik validasyonları tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Ayrıca bu yöntemler yeni direnç mekanizmalarına bağlı gelişen direncin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır (Hasdemir, 2014).

2.2.3. Otomatik Sistemler

Antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesinde ticari otomatik sistemler 1990'lerden beri yaygın olarak kullanılarak, daha hızlı ve manuel yöntemlere göre daha az işçilikle çok sayıda sonuç verme imkânı elde edilmektedir. Sonuçların tekrarlanabilir olmasına, büyük miktarda duyarlılık verilerinin saklanmasına ve analiz edilmesine olanak tanır. Büyük laboratuvarların çoğu otomatik bir sisteme sahip olsa da, cihaz ve gerekli sarf malzemelerinin yüksek maliyeti manuel yöntemlere kıyasla daha küçük tesislerde kullanımını sınırlandırmıştır. Bu sistemler aynı zamanda karşılaşılan tüm patojen tiplerini test etme yeteneğine sahip değildir. Her ne kadar otomatik sistemler referans yöntemlerle karşılaştırıldığında iyi performans göstermiş olsalar da, özellikle

olağan dışı direnç fenotiplerinin raporlanmasında sınırlamalar bulunmaktadır. Ayrıca otomatik duyarlılık sonuçlarının kalite kontrolü de zor olmaktadır (Procop, 2017).

2.3. Alamar Mavisi (Rezasurin) Testi

Alamar mavisi testi, ilk kez 1950'lerde biyolojik sıvılarda ve sütte bakteriyel kontaminasyonun belirlenebilmesi için kullanılan, alamar mavisi (rezasurin) adlı bileşiğin, canlı hücreler tarafından resorufin bileşiğine dönüştürülmesi esasına dayanan bir testir. Rezasurin, oksidatif formda olan koyu mavi renkli bir redoks boyasıdır; hücre zarından serbestçe geçip hücrelere girerek ve burada indirgenerek floresans özelliğindeki pembe renkli resorufin bileşiğine dönüşüm sağlar. Ölü hücreler, metabolik aktivitelerini kaybettikleri için rezasurini indirgeyemez ve pembe renkli resorufin bileşiğine dönüşemez. Rezasurin taşıyan test belirteci, direkt olarak çalışılacak ortama eklenerek uygun bir inkübasyon periyodu sonrasında ölçüm yapılır. Test ortamındaki metabolik aktivite düşük ise yeterli yanıt oluşumu için inkübasyon süresi artırılmalıdır. Rezasurin testinde, lizis, ekstraksiyon ve yıkama gibi ek uygulamalar bulunmamaktadır. Ayrıca test pH değişikliklerine karşı duyarlı değildir. Rezasurin testinde, renk değişikliği oluşuktan sonra, hücreler ortamdaki çıkarılırsa ya da ölseler dahi renk değişikliği sabit kalmaktadır (Tokur ve Aksoy, 2017).

Canlı bakterilerin basit, hızlı ve hassas sayımı, gıda kalitesi izleme ve klinik teşhis gibi çeşitli mikrobiyolojik uygulamaların temelini oluşturmaktadır. Bakteriyel büyüme tespiti için rezasurin bazlı bir floresan boya kullanan Resazurin-Amplified Picoarray Detection (RAPiD) isimli yeni bir yöntem *E. coli* ve *S. aureus* örneklerindeki canlı hücreleri yaklaşık 3 saatte hassasiyetle ölçebilmektedir (Hsieh ve ark., 2018).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada Kullanılan İzolatlar

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 12.04.2019 tarihinde verdiği B.30.2.ODM.0.20.08/247-363 sayılı *Escherichia coli* izolatlarında hızlı duyarlılık yöntemi geliştirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2019/252 karar nolu izni ile yürütülmüştür (Ek1).

Çalışmada Ocak 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen 110 *E. coli* klinik izolatu kullanıldı. Kalite kontrol için de *E. coli* ATCC25922, *E. coli* ATCC35218 (sadece klavulanat içeren beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları için kontrol mikroorganizma olarak), *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* 13846NTCC suşları kullanıldı. Çalışma için izolatlar, yoğun bakım ve diğer yatan hasta örneklerinden ve seçilen antibiyotiklere duyarlı veya dirençli olması durumu göz önünde bulundurularak seçildi. İzolatların duyarlılık sonuçları birbirine yakın sayıda seçilmeye çalışıldı. Sonuç olarak çalışmaya 8'i yoğun bakım ve 102'si yoğun bakım dışı servislerden gönderilen örneklerden izole edilen toplam 110 *E. coli* izolatu dahil edildi. İzolatlar saklama besiyerinde, çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Ayrıca bu izolatların hangi servislerden gönderildiği ve hangi materyallerden izole edildiği de tespit edildi. Yirmi ikisi yoğun bakım dışı farklı servislerden olmak üzere 102 örnek, çocuk yoğun bakımdan 2 ve erişkin yoğun bakımdan 6 örnek çalışmada kullanıldı. Bu örneklerin 75'i idrar, 12'si yara sürüntüsü, 6'sı kan, 4'ü abse, 4'ü ameliyat materyali, 3'ü trakeal aspirat, 2'ser adeti de; balgam, vücut sıvısı ve peritoneal sıvı örneği idi (Tablo 1).

Tablo 1. Yoğun bakım/ yoğun bakım dışı 110 materyalin dağılım sayıları

Materyal	Çocuk/erişkin yoğun bakım	Yoğun bakım dışı	Toplam
İdrar	3	72	75
Yara sürüntüsü	-	12	12
Kan	1	5	6
Abse	-	4	4
Ameliyat materyali	-	4	4
Trekeal aspirat	3	-	3
Balgam	-	2	2
Vucut sıvısı	1	1	2
Peritoneal sıvı	-	2	2
Toplam	8	102	110

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Antibiyotikler

Çalışmada EUCAST tarafından önerilen antibiyotikler kullanıldı. Antibiyotik gruplarından en az birer tane olmak üzere; sefalosporinlerden bir adet parenteral ve bir adet oral olmak üzere toplam 8 adet antibiyotik çalışmada kullanılmak üzere seçildi (Tablo 2).

Tablo 2. Antibiyotikler ve bağlı oldukları gruplar

Antibiyotik Grubu	Antibiyotik
Penisilinler	Amoksisilin-klavulanat
Sefalosporinler	Seftriakson (parenteral), sefiksim (oral)
Karbapenemler	Ertapenem
Florokinolonlar	Siprofloksasin
Aminoglikozidler	Gentamisin
Çeşitli Antibiyotikler	Nitrofurantoin, trimetoprim/sulfametoksazol

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Diğer Malzemeler

İndikatör olarak rezasurin (Sigma) toz kullanıldı. Eküvyon çubuğu, steril öze ucu, 10 µL'lik, 100 µL'lik ve 1000 µL'lik steril pipet ucu, kanlı agar petri besiyeri, KAMHB (Kalsiyum: 20-25 mg/L, Magnezyum: 10-12,5 mg/L), steril 96 kuyucuklu U tabanlı kapaklı plak ve falkon tüpü kullanıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Besiyerinin Hazırlanması

Çalışmamızda ticari olarak satılan KAMHB (Himedia; Mumbai, India) kullanıldı. Üretici firma önerilerine göre 21 gr. 1000 ml distile suda eritildikten sonra otoklavda 121 °C'de 1 atm. basınçta 15 dakika sterilize edildi ve kullanılıncaya kadar 4 °C'de saklandı.

3.2.2. Antibiyotik Stoklarının Hazırlanması

Amoksisilin, ertapenem, siprofloksasin, trimetoprim, sulfametoksazol ve nitrofurantoin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany); gentamisin, klavulanat, sefiksim ve seftriakson (Bilim İlaç, Kocaeli, Türkiye) test edildi.

Antibiyotikler ticari toz şeklinde üretici firmadan sağlandı, stok solüsyonlar hazırlanırken gerekli miktar, antibiyotik üzerinde belirtilen potense (% veya µg/mg) göre aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Çalışmada kullanılan antibiyotikler ve potensleri Tablo 3'de sunuldu.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (ml)} \times \text{istenilen konsantrasyon (µg/ml)}}{\text{Potens (µg/mg)}}$$

Tablo 3. Antibiyotikler ve potensleri

Antibiyotikler	Potens (µg/mg)
Amoksisilin	900
Klavulanat Avicel	427,3
Seftriakson	1000
Sefiksim	993,9
Ertapenem	900
Siprofloksasin	980
Gentamisin	590
Nitrofurantoin	980
Trimetoprim	980
Sulfametoksazol	980

Antibiyotikler 100'er mg olacak şekilde kalibre edilmiş hassas terazide tartılıp sulandırıcıları ile çözülerek 4096 µg/ml stok solüsyonları hazırlandı. Stok solüsyonlar 0,22 µm'lik membran filtreden geçirilerek sterilize edildi ve küçük hacimler halinde -80 °C'de saklandı. Çalışılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Tablo 4'de belirtilen antibiyotikler dışında çalışılacak tüm antibiyotiklerin hazırlanmasında çözücü olarak steril distile su kullanıldı. Üretici firmadan sağlanan klavulanat, klavulanat avicel formunda olduğu için üretici firma önerisiyle çözücü olarak steril distile su kullanıldı.

Tablo 4. Antibiyotiklerin hazırlanmasında kullanılan çözücü ve sulandırıcılar

Antibiyotik	Çözücü	Sulandırıcı
Amoksisilin	Fosfat tamponu pH 6,0 0,1 mol/L	Fosfat tamponu pH 6,0 0,1 mol/L
Ertapenem	Fosfat tamponu pH 7,2 0,01 mol/L	Fosfat tamponu, pH 7,2 0,01 mol/L
Sefiksım	Metanol	Metanol
Nitrofurantoin	Fosfat tamponu pH 8,0 0,1 mol/L	Fosfat tamponu, pH 8,0 0,1 mol/L

3.2.3. Rezasurin Stoğunun Hazırlanması

Rezasurin (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany) 0,01 gr tartılarak 50 ml steril distile suda çözüldü. Hazırlanan % 0,02'lik rezasurin solüsyonu 0,22 µm'lik membran filtreden geçirilerek sterilize edildi ve kullanılıncaya kadar 4 °C'de saklandı.

3.2.4. Plakların Hazırlanması

Amoksisilin-klavulanat 64-1 µg/ml, sefiksım 8-0,125 µg/ml, seftriakson 8-0,125 µg/ml, ertapenem 4-0,06 µg/ml, siprofloksasin 2-0,03 µg/ml, gentamisin 16-0,25 µg/ml, trimetoprim-sulfametoksazol 16-0,25 µg/ml ve nitrofurantoin 256-4 µg/ml konsantrasyonları arasında test edildi.

Her bir antibiyotik için 20 adet 96 kuyucuklu U tabanlı plak hazırlandı, plaklara 50'şer µl KAMHB konuldu (10 adet sıvı mikrodilüsyon ve 10 adet de rezasurin mikropalak yöntemi için). Antibiyotiklerin hedeflenen konsantrasyonun sağlanması için dış dilüsyonları yapıldı. Sonra ilk sıra üreme kontrolü olarak bırakıldı. Antibiyotikler çalışılacak test konsantrasyonun 4 katı konsantrasyonlarından başlayıp, KAMHB ile seri iki kat iç dilüsyonları yapılarak 50 µl olacak şekilde plaklara dağıtıldı. Hazırlanan

plaklar buharlaşmanın önlenmesi amacıyla 5'şerli plaklar halinde alüminyum folyolarla paketlenerek kullanılıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.5. Rezasurin Mikroplak Yönteminin Validasyonu

Testin validasyonu için ön çalışma yapıldı. Bu çalışmada, testin referans yönteme göre uygulanmasında kullanılacak McFarland bulanıklığını, dilüsyon oranını ve rezasurin solüsyonu eklendikten sonraki inkübasyon süresini belirlemek amacıyla; antibiyotik stoğu, rezasurin stoğu ve belirlenen 8 antibiyotik için test plakları hazırlandı. Her kuyucuğa 50 µl 0,5; 1; 2; 3 McFarland bulanıklığındaki bakteri inokülümünden ve bunların her birinin 1;1/10;1/100 ve 1/1000 dilüsyonlarından inoküle edildi ve plaklar 35°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonlarının 4. saatinde kuyucuklara mavi renkli % 0,02'lik rezasurin solüsyonundan 30 µl eklendi ve 1 saat daha inkübasyona bırakıldı. Üreme kontrol kuyucuğu olan ilk kuyucukta renk maviden kırmızıya dönüşünce test değerlendirilerek MİK değerleri not edildi. Renk dönüşümü 1 saatte tamamlandığından rezasurin solüsyonuyla inkübasyon süresinin uzatılmasına gerek kalmadı. Üremenin olmadığı son kuyucuk (kırmızının olmadığı son kuyucuk) MİK değeri olarak belirlendi. Test edilen bakteri inokülümleri içerisinde referans yöntemle elde edilen MİK değerleriyle (± 1 dilüsyon içerisinde) aynı bulunan McFarland 0,5 bulanıklığından 1:10 dilüe bakteri inokülümü ile antibiyotiklerin test edilmesine karar verildi (Şekil 2-9).

3.2.6. Duyarlılık Testlerinin Uygulanması

Test Edilen Bakteriler

Her plakta 12 bakteri çalışıldı. Belirlenen 110 *E. coli* klinik izolatu ve kalite kontrol için *E. coli* ATCC25922, *E. coli* ATCC35218 ile test edildi. Ayrıca *S. aureus* ATCC29213 ve *E. coli* 13846NTCC suşları da rezasurin testinin performansını değerlendirmek amacıyla çalışmaya ilave edildi. Referans yöntem ve rezasurin mikroplak yöntemiyle elde edilen sonuçlardan uyumsuz çıkanlar tekrarlandı.

Referans Yöntem Olarak Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Çalışmada referans yöntem olarak CLSI tarafından önerilen sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Daha önce hazırlanmış olan antibiyotikleri içeren plaklar kullanım öncesi -80 °C'den çıkarılıp çözülmesi ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra test uygulandı. Referans yöntemin uygulanmasında bakteri inokulumu doğrudan

koloni süspansiyonu yöntemi ile kanlı agarda üremiş taze bakteri kültüründen hazırlandı ve serum fizyolojik içinde McFarland 0,5 bulanıklığına ayarlandı. Bulanıklığı McFarland 0,5 standardına göre ayarlanmış bakteri süspansiyonun, KAMHB ile 1:100 dilüsyonları hazırlandı. Üreme kontrol kuyucukları dahil tüm kuyucuklara 50 µl olacak şekilde inokülasyonları yapıldı. Böylece son bakteri yoğunluğu her kuyucukta 5×10^5 CFU/ml oldu. Plaklar 35 °C'de 16-20 saat inkübasyona bırakıldı, inkübasyon sonunda gözle görülebilen bir üremenin olmadığı, en düşük antibiyotik konsantrasyonları, MİK değeri olarak kaydedildi ve sonuçlar The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) MİK sınır değerleriyle karşılaştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5. EUCAST sınır değer tablosu (*Enterobacteriaceae*)

Antibiyotik Grubu	Antibiyotik	MİK Sınır Değeri (mg/L)	
		S ≤	R >
Penisilinler	Amoksisilin-klavulanat	8	8
	Amoksisilin-klavulanat (komplike olmayan İYE)	32	32
Sefalosporinler	Seftriakson (parenteral)	1	2
	Sefiksım (oral)	1	1
Karbapenemler	Ertapenem	0.5	0.5
Florokinolonlar	Siprofloksasin	0.25	0.5
Aminoglikozidler	Gentamisin	2	4
Çeşitli Antibiyotikler	Nitrofurantoin	64	64
	Trimetoprim/sulfametoksazol	2	4

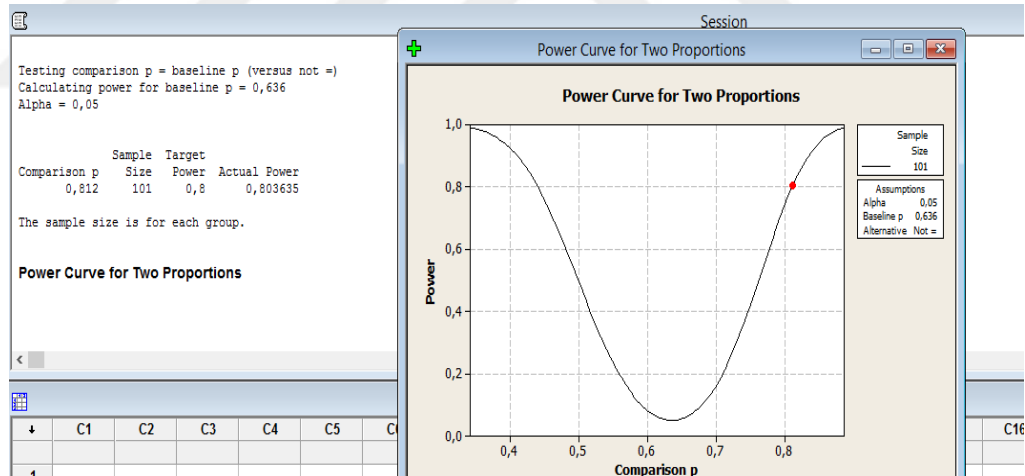
Rezasurin Mikroplak Yöntemi

Daha önce hazırlanmış antibiyotikli test plakları kullanım öncesi -80 °C'den çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra test uygulandı. Referans yöntemin uygulanmasındaki gibi bakteri inokulumu doğrudan koloni süspansiyonu yöntemi ile kanlı agarda üremiş taze bakteri kültüründen hazırlandı ve serum fizyolojik içinde McFarland 0,5 bulanıklığına ayarlandı. Bulanıklığı McFarland 0,5 standardına göre ayarlanan bakteri süspansiyonun, KAMHB ile 1:10 dilüsyonları yapılarak üreme kontrol kuyucukları dahil tüm kuyucuklara 50 µl olacak şekilde inokülasyonları yapıldı.

Plaklar 35 °C’de 4 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonlarının 4. saatinde kuyucuklara mavi renkli % 0,02’lik rezasurin solüsyonundan 30 µl eklendi ve 1 saat daha inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üreme kontrol kuyucuğu olan ilk kuyucukta renk maviden kırmızıya döndü ise test değerlendirilerek MİK değerleri not edildi. Üremenin olmadığı son kuyucuk (kırmızı rengin oluşmadığı son kuyucuk) MİK değeri olarak belirlendi (Bknz. şekil 2-9).

3.2.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada dahil edilecek klinik izolatların sayısı için güç analizi yapılarak belirlendi. Benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlar dikkate alınarak Minitab programında yapılan hesaplamalarda Tip I hata %5 ve çalışmanın gücü %80 alındığında, beklenen sıklığın %81,2 ve 0,17 birimlik farkın anlamlı olarak gösterilmesi için gerekli örnek (preparat) sayısı 101 olarak bulunmuştur (Hesaplanmış örneklemin olası veri kayıpları dikkate alınarak yaklaşık %5 arttırılmasıyla minimum 106 bulunmuş, buna 4 daha eklenerek her gruba 110 örnek alınmasına karar verilmiştir).



Şekil 1. Minitab güç analizi

Sonuçlar U.S. Food and Drug Administration (FDA) kriterlerine göre değerlendirildi (US FDA. Class II Special Controls Guidance Document). Buna göre temel uyum (TU), kategorik uyum (KU), çok büyük uyumsuzluk (ÇBU), büyük uyumsuzluk (BU), küçük uyumsuzluk (KÜU) oranları aşağıda verilen şekilde hesaplandı ve değerlendirmeleri yapıldı.

Temel Uyum (TU): Test edilen yöntemin MİK'lerinin referans yöntemle ± 1 dilüsyon içindeki uyumdur. Hesaplaması:

$$TU = \frac{\text{MİK'in } \pm 1 \text{ dilüsyon içinde uyumlu olanlar}}{\text{Test edilen toplam bakteri sayısı}} \times 100$$

Kategorik uyum (KU): Değerlendirilen yeni yöntem ve standart yöntem arasında duyarlı, orta duyarlı, dirençli kategorik sonuçları arasında uyum olmasıdır. Hesaplaması:

$$KU = \frac{\text{Standart yöntemle kategorik uyumlu olanlar}}{\text{Test edilen toplam bakteri sayısı}} \times 100$$

Uyumsuzluk: Test edilen yöntemin sonuçları ile standart yöntemin sonuçlarının uyumsuz olmasıdır. Saptanan MİK değeri ile standart yöntemle saptanan MİK değeri arasında ± 1 dilüsyondan fazla fark varsa veya sonuçlar kategorik olarak farklıysa uyumsuzluktan bahsedilir.

Çok Büyük Uyumsuzluk (ÇBU): Standart yöntemle kategorik olarak dirençli iken yeni yöntemle duyarlı bulunmasıdır. Hesaplaması:

$$ÇBU = \frac{\text{Kategorik uyuma bağlı çok büyük uyumsuzluklar}}{\text{Standart yöntemle dirençli bulunan bakteri sayısı}} \times 100$$

Büyük uyumsuzluk (BU): Standart yöntemle duyarlı, yeni yöntemle dirençli sonuç vermesidir. Hesaplaması:

$$BU = \frac{\text{Kategorik uyuma bağlı büyük uyumsuzluklar}}{\text{Standart yöntemle duyarlı bulunan bakteri sayısı}} \times 100$$

Küçük uyumsuzluk (KÜU): Standart yöntemle kategorik olarak dirençli veya duyarlı, yeni yöntemle orta duyarlı ya da tam tersi sonuç vermesidir. Hesaplaması:

$$KÜU = \frac{\text{Kategorik uyuma bağlı küçük uyumsuzluklar}}{\text{Test edilen bakteri sayısı}} \times 100$$

BU oranı % 5'den daha az olmalıdır. BU+KÜU oranı %10'dan az olmalıdır.

4. BULGULAR

4.1. İzolatlar

Çalışmamızda 110 *E. coli* klinik izolatı kullanılmıştır. 8 izolat yoğun bakımlardan, 102 izolat ise yoğun bakım dışı 22 farklı servisten gönderilen materyallerden izole edilmiştir. Yoğun bakımlar ve servislerden gönderilen idrar, yara sürüntüsü, kan, abse, ameliyat materyali, trakeal aspirat, balgam, vücut sıvısı ve peritoneal sıvı örneklerinin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir (Bkz. Tablo 1).

4.2. Test Edilen Antibiyotiklerle Elde Edilen MİK Değerleri Ve Duyarlılık Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 110 izolatın otomatize sistemden alınan duyarlılık oranları Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Antibiyotiklerin otomatize sistem duyarlılık dağılımı

Antibiyotikler	Dirençli (sayı/ %)	Duyarlı (sayı/ %)
Siprofloksasin	67 (%60)	43 (%40)
Gentamisin	29 (%26)	81 (%74)
Ertapenem	12 (%11)	98 (%89)
Seftriakson	44 (%40)	66 (%60)
Trimetoprim/sülfametoksazol	53 (%48)	57 (%52)
Nitrofurantion	16 (%15)	94 (%85)
Sefiksim	53 (%48)	57 (%52)
Amoksisilin/klavulanat	45 (%41)	65 (%59)

Tablo 6’da da görüldüğü gibi çalışılan 8 antibiyotik için; otomatize sistemden alınan ertapeneme dirençli izolat oranı en düşük (%11); duyarlı izolat oranı en yüksektir

(%89). Siprofloksasine direçli izolat oranı en yüksek (%60); duyarlı izolat oranı en düşüktür (%40).

Çalışılan 8 antibiyotik için; 110 izolatın referans yöntemle elde edilen MİK değerleri, rezasurin mikropalak yöntemimizle elde ettiğimiz MİK sonuçları ve bunların EUCAST sınır değerlerine (Bkz. Tablo 5) göre yorumlanmaları Tablo 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 ve 21’de sunulmuştur. Tablolarda ayrıca, otomatize sistem test sonuçlarına da yer verilmiştir. Her bir antibiyotik ile ilgili olarak rezasurin yöntemi ile çalışılmış olan mikropalak test örnekleri de Şekil 2-9’de sunulmuştur.

4.2.1. Siprofloksasin Sonuçları

Tablo 7. Siprofloksasin sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
2	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
3	Duyarlı	≤0,03 / Duyarlı	≤0,03 / Duyarlı
4	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
5	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
6	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
7	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
8	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
9	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
10	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
11	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
12	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
13	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
14	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
15	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
16	Duyarlı	0,06 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
17	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
18	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
19	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı

Tablo 7. Siprofloksasin sonuçları (Devamı)

20	Dirençli	2 / Dirençli	>2 / Dirençli
21	Dirençli	2 / Dirençli	>2 / Dirençli
22	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	0,06 / Duyarlı
23	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	0,06 / Duyarlı
24	Duyarlı	0,06 / Duyarlı	≤0,03 / Duyarlı
25	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
26	Duyarlı	0,06 / Duyarlı	0,06 / Duyarlı
27	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
28	Dirençli	1 / Dirençli	1 / Dirençli
29	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
30	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	0,06 / Duyarlı
31	Dirençli	>2 / Dirençli	0,5 / Dirençli
32	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
33	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
34	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
35	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
36	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
37	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
38	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
39	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
40	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
41	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
42	Dirençli	>2 / Dirençli	0,5 / Dirençli
43	Dirençli	0,5 / Dirençli	>2 / Dirençli
44	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
45	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
46	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
47	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
48	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
49	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
50	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
51	Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı	≤0,03 /Duyarlı
52	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
53	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
54	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
55	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli

Tablo 7. Siprofloksasin sonuçları (Devamı)

56	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
57	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
58	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
59	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
60	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
61	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
62	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
63	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
64	Dirençli	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
65	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
66	Duyarlı	0,5 / Dirençli	0,25 / Duyarlı
67	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
68	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
69	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
70	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
71	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
72	Orta duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
73	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
74	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
75	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
76	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,5 / Dirençli
77	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
78	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
79	Dirençli	1 / Dirençli	>2 / Dirençli
80	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
81	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
82	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
83	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
84	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
85	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
86	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
87	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
88	Orta duyarlı	>2 / Dirençli	1 / Dirençli
89	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
90	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
91	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli

Tablo 7. Siprofloksasin sonuçları (Devamı)

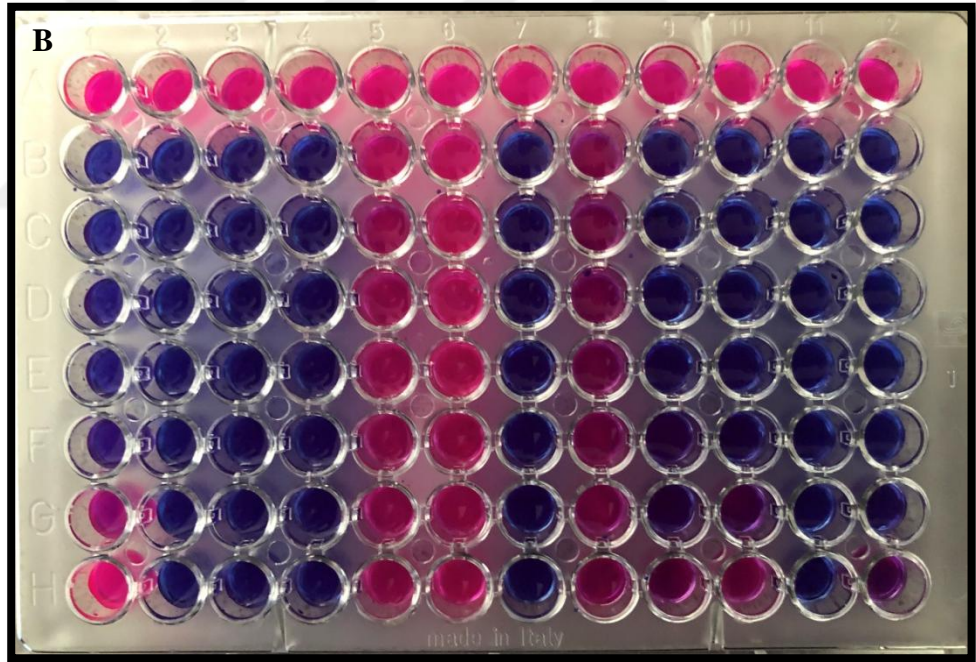
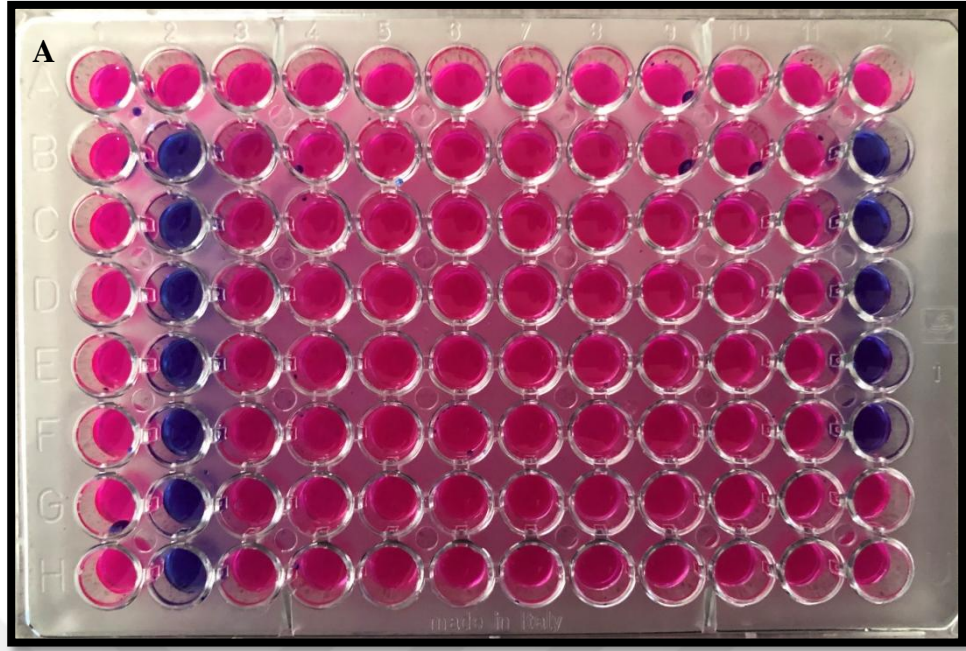
92	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
93	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
94	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
95	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
96	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
97	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
98	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
99	<i>Dirençli</i>	<i>$\leq 0,03$ /Duyarlı</i>	<i>$\leq 0,03$ /Duyarlı</i>
100	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
101	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
102	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
103	Dirençli	>2 / Dirençli	>2 / Dirençli
104	Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı	$\leq 0,03$ /Duyarlı
105	Dirençli	>2 Dirençli	>2 Dirençli
106	Dirençli	>2 Dirençli	>2 Dirençli
107	Dirençli	>2 Dirençli	>2 Dirençli
108	Dirençli	>2 Dirençli	>2 Dirençli
109	Dirençli	>2 Dirençli	>2 Dirençli
110	<i>Duyarlı</i>	<i>1 Dirençli</i>	<i>>2 Dirençli</i>

Siprofloksasin sonuçları FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde; 2 izolat otomatize sistem ile dirençli iken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemiyle duyarlı olarak saptanmıştır. Bir izolat, otomatize sistem ile duyarlı iken, hem referans hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli idi. Bir izolat, otomatize sistem ve rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı iken, referans yöntemle dirençli idi. Yine bir izolat otomatize sistem ve referans yöntem ile duyarlı iken, rezasurin mikropalak yönteminde dirençli idi. İki izolat, otomatize sistem ile orta duyarlı iken, izolatların birisi hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı, diğeri ise her iki yöntemle de dirençli olarak saptandı (Tablo 7).

Siprofloksasin sonuçları FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde; temel uyum (TU) %97,27; kategorik uyum (KU) %98,18; çok büyük uyumsuzluk (ÇBU) %1,36; büyük uyumsuzluk (BU) %2,38 ve küçük uyumsuzluk (KÜU) %0 olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Siprofloksasin sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	%97,27
KU	%98,18
ÇBU	%1,36
BU	%2,38
KÜU	%0



Şekil 2. A ve B siprofloksasin için rezasurin test plakları

4.2.2. Gentamisin Sonuçları

Tablo 9. Gentamisin sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlarda	Otomotize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
2	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
3	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
4	Duyarlı	8 / Dirençli	>16 / Dirençli
5	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
6	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
7	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Duyarlı
8	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
9	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
10	Dirençli	>16 / Dirençli	16 / Dirençli
11	Dirençli	>16 / Dirençli	0,5 / Duyarlı
12	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
13	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
14	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
15	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
16	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
17	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
18	Orta duyarlı	4 / Dirençli	4 / Dirençli
19	Orta duyarlı	2 / Duyarlı	1 / Duyarlı
20	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
21	Duyarlı	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
22	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	>16 / Dirençli
23	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
24	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
25	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
26	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
27	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
28	Duyarlı	2 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
29	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
30	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
31	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı

Tablo 9. Gentamisin sonuçları (Devamı)

32	Duyarlı	1 / Duyarlı	2 / Duyarlı
33	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
34	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
35	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
36	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
37	Dirençli	2 / Duyarlı	1 / Duyarlı
38	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
39	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
40	Dirençli	>16 / Dirençli	1 / Duyarlı
41	Duyarlı	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
42	Dirençli	>16 / Dirençli	8 / Dirençli
43	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
44	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
45	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
46	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
47	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
48	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
49	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
50	Duyarlı	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
51	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
52	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
53	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
54	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
55	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
56	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
57	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
58	Dirençli	8 / Dirençli	8 / Dirençli
59	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
60	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
61	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
62	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
63	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
64	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
65	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
66	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
67	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı

Tablo 9. Gentamisin sonuçları (Devamı)

68	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
69	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
70	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
71	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
72	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
73	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
74	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
75	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
76	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
77	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
78	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
79	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
80	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
81	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
82	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
83	Orta duyarlı	4 / Dirençli	8 / Dirençli
84	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
85	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
86	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
87	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
88	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
89	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
90	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
91	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
92	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
93	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
94	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
95	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
96	Orta duyarlı	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
97	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
98	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
99	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
100	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	1 / Duyarlı
101	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
102	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
103	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli

Tablo 9. Gentamisin sonuçları (Devamı)

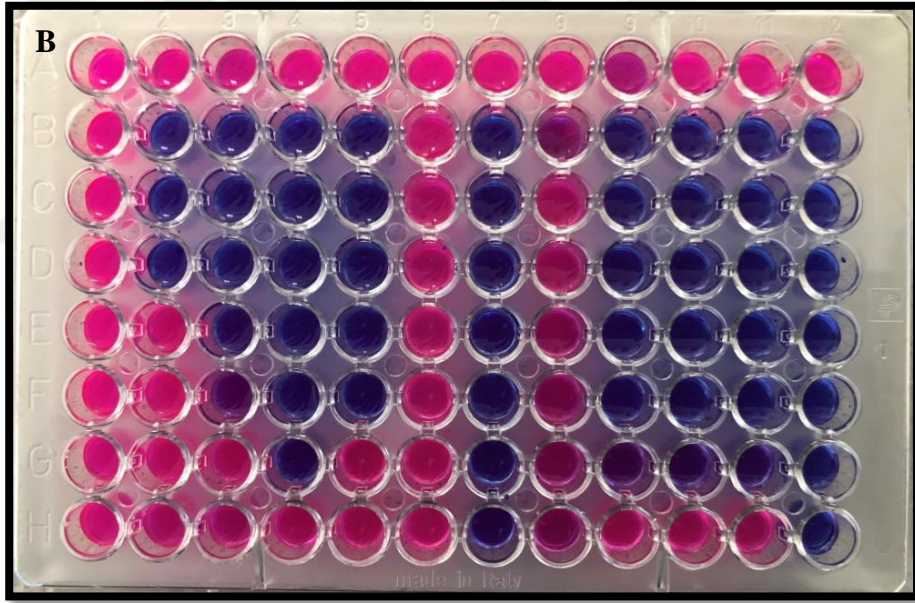
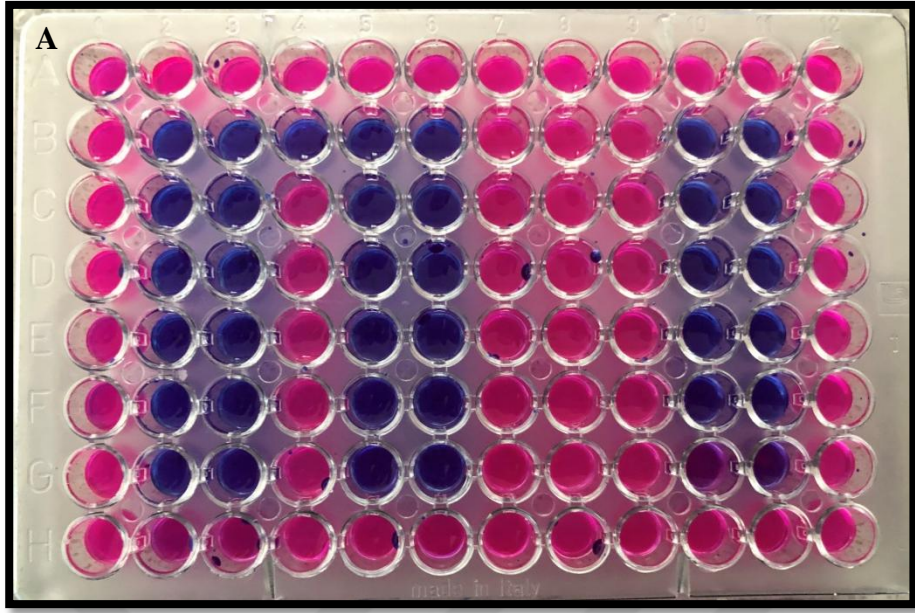
104	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
105	Dirençli	>16 / Dirençli	>16 / Dirençli
106	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
107	Orta duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
108	Orta duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
109	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
110	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı

Gentamisin sonuçları değerlendirildiğinde; otomatize sistem ile orta duyarlı olarak rapor edilen 6 izolatin üçü hem referans yöntem ile hem de rezasurin mikroplak yöntemi ile dirençli bulunurken, kalan üç izolat her iki yöntem ile duyarlı olarak saptanmıştır. Otomatize sistem ile duyarlı bulunan üç izolat; hem referans yöntem ile hem de rezasurin mikroplak yöntemi ile dirençli bulunmuştur. Hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli bulunan iki izolat; rezasurin mikroplak yöntemi ile duyarlı saptanmıştır. Otomatize sistem ile dirençli bulunan bir izolat iki yöntemle de duyarlı bulunurken, hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile duyarlı bulunan bir izolat da rezasurin mikroplak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Gentamisin sonuçlarının FDA kriterlerine değerlendirmesi Tablo 10'da sunulmuştur. Tabloda da görüldüğü gibi; TU %94,54; KU %97,27; ÇBU %5,7; BU %1,35 ve KÜU %0 olarak saptanmıştır.

Tablo 10. Gentamisin sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	94,54
KU	97,27
ÇBU	5,7
BU	1,35
KÜU	0



Şekil 3. A ve B gentamisin için rezasurin test plakları

4.2.3. Ertapenem Sonuçları

Tablo 11. Ertapenem sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
2	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
3	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
4	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
5	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
6	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
7	Dirençli	>4 / Dirençli	$\leq 0,06$ / Duyarlı
8	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
9	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
10	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
11	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
12	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,125 / Duyarlı
13	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
14	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
15	Orta Duyarlı	1 / Dirençli	2 / Dirençli
16	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
17	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
18	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
19	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
20	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
21	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
22	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
23	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
24	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
25	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
26	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
27	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
28	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
29	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
30	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
31	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı

Tablo 11. Ertapenem sonuçları (Devamı)

32	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
33	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
34	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
35	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
36	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
37	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
38	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
39	Duyarlı	4 / Dirençli	4 / Dirençli
40	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
41	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
42	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
43	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
44	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	>4 / Dirençli
45	Duyarlı	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
46	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
47	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
48	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
49	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
50	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
51	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
52	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
53	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
54	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
55	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
56	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
57	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
58	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
59	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
60	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
61	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
62	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı
63	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
64	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
65	Duyarlı	0,25 /Duyarlı	2 / Dirençli
66	Dirençli	2 / Dirençli	2 / Dirençli
67	Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı	$\leq 0,06$ / Duyarlı

Tablo 11. Ertapenem sonuçları (Devamı)

68	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
69	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
70	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
71	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
72	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
73	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
74	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
75	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
76	Dirençli	4 / Dirençli	>4 / Dirençli
77	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
78	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
79	Duyarlı	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
80	Duyarlı	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
81	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
82	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
83	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
84	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
85	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
86	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
87	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
88	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
89	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
90	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
91	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
92	Orta duyarlı	0,5 /duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
93	Orta duyarlı	0,5 /duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
94	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
95	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
96	Dirençli	>4 / Dirençli	>4 / Dirençli
97	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
98	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
99	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
100	Duyarlı	0,125 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
101	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
102	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
103	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı

Tablo 11. Ertapenem sonuçları (Devamı)

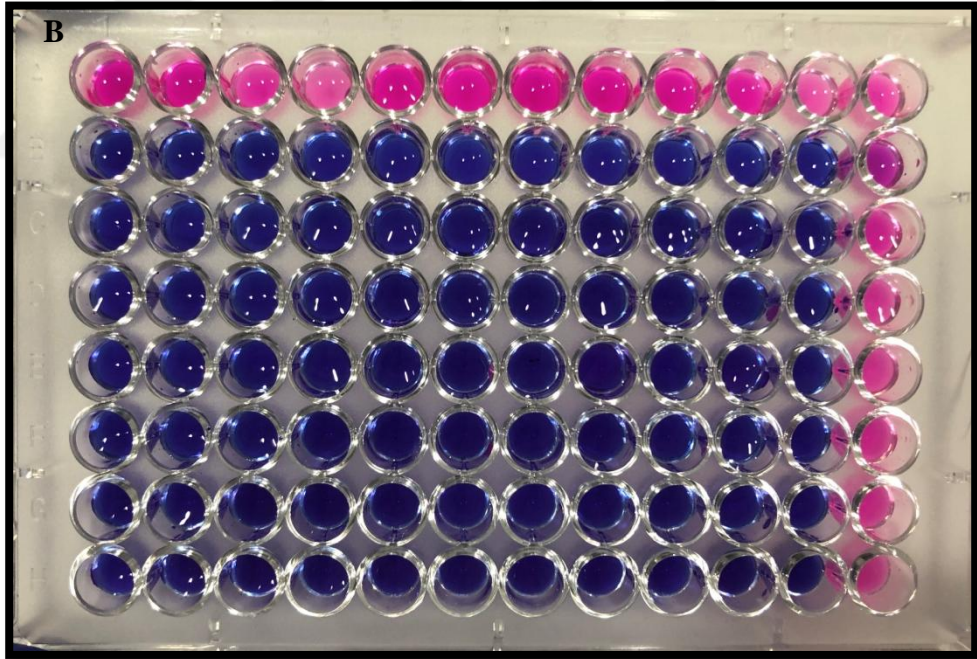
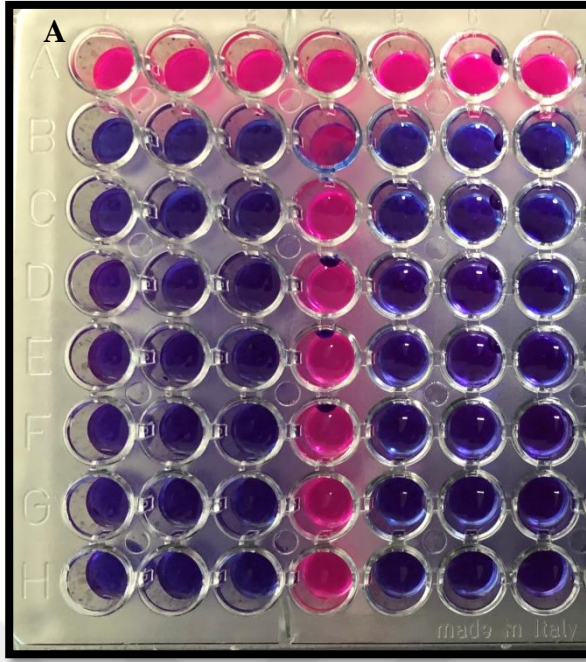
104	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
105	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
106	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
107	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
108	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
109	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı
110	Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı	≤0,06 / Duyarlı

Çalışmada ertapenemle ilgili sonuçlara baktığımızda; 4 izolat otomatize sistem ile ertapeneme duyarlı iken, referans yöntem ve rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. Bir izolat hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli saptanırken, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı saptanmıştır. Otomatize sistem ile orta duyarlı saptanan 3 izolatin biri; hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli saptanırken, ikisi her iki yöntem ile duyarlı olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Ertapenem sonuçları FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde; TU %93,63; KU %99,09; ÇBU %5,8; BU ve KÜU %0 olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Ertapenem sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	93,63
KU	99,09
ÇBU	5,8
BU	0
KÜU	0



Resim 4. A ve B ertapenem için rezasurin test plakları

4.2.4. Seftriakson Sonuçları

Tablo 13. Seftriakson sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
2	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
3	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
4	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
5	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
6	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
7	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
8	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
9	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
10	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
11	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
12	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
13	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
14	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
15	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
16	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
17	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
18	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
19	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
20	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
21	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
22	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
23	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
24	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
25	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
26	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
27	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
28	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
29	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
30	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,5 / Duyarlı

Tablo 13. Seftriakson Sonuçları (Devamı)

31	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
32	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
33	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
34	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
35	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
36	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
37	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
38	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
39	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
40	Duyarlı	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
41	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
42	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
43	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
44	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
45	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
46	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
47	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
48	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
49	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
50	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
51	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
52	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
53	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
54	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
55	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
56	Dirençli	2 / Dirençli	2 / Dirençli
57	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
58	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
59	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
60	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
61	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
62	Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
63	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
64	Dirençli	≤0,125 / Duyarlı	≤0,125 / Duyarlı
65	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
66	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli

Tablo 13. Seftriakson Sonuçları (Devamı)

67	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
68	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
69	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
70	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
71	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
72	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
73	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
74	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
75	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
76	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
77	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
78	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
79	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
80	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
81	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
82	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
83	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
84	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
85	Duyarlı	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
86	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
87	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
88	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
89	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
90	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
91	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
92	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
93	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
94	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
95	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
96	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
97	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
98	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
99	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
100	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
101	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
102	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı

Tablo 13. Seftriakson Sonuçları (Devamı)

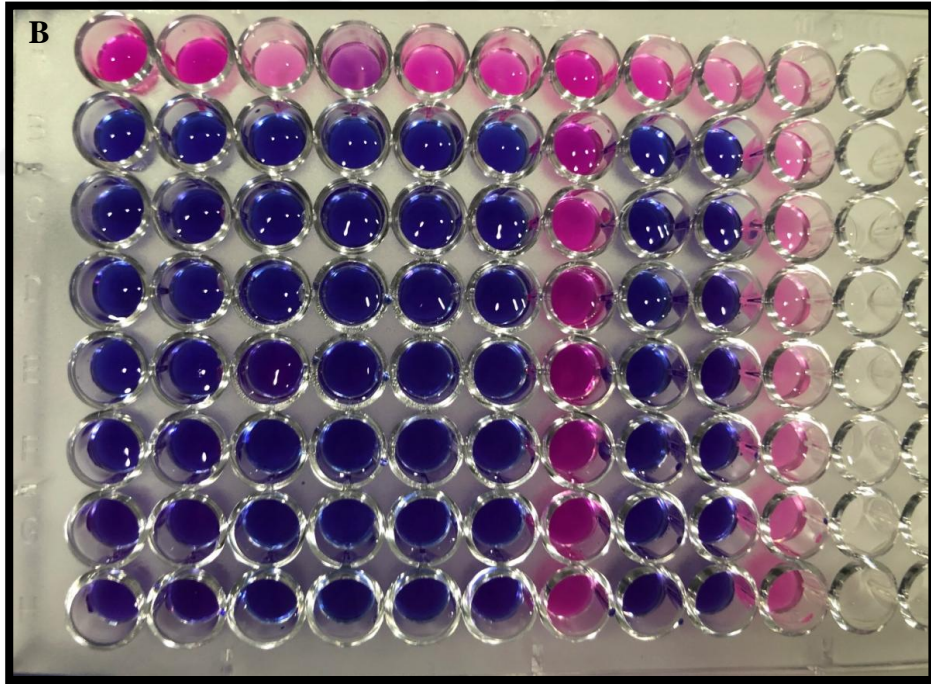
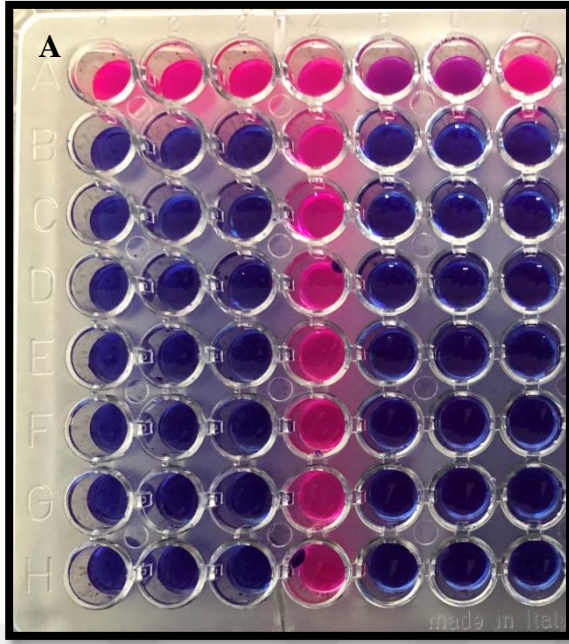
103	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
104	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
105	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
106	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
107	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
108	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
109	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı
110	Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı	$\leq 0,125$ / Duyarlı

Seftriakson sonuçları değerlendirildiğinde; iki izolat otomatize sistem ile duyarlı bulunurken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 13).

FDA kriterlerine göre yapılan değerlendirmede; TU %98,18; KU %100; ÇBU, BU ve KÜU 0 olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Seftriakson sonuçların değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	98,18
KU	100
ÇBU	0
BU	0
KÜU	0



Şekil 5. A ve B seftriakson için rezasurin test plakları

4.2.5. Trimetoprim/sülfametoksazol Sonuçları

Tablo 15. Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları*: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

* (Trimetoprim/sülfametoksazol oranı 1:19 olup sonuçlar trimetoprim konsantrasyonuna göre verilmiştir)

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
2	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
3	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
4	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
5	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
6	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
7	Dirençli	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
8	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
9	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
10	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
11	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
12	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
13	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
14	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
15	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
16	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
17	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
18	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
19	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
20	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
21	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
22	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
23	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
24	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
25	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
26	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
27	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
28	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
29	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
30	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı

Tablo 15. Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları (Devamı)

31	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
32	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
33	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
34	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
35	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
36	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
37	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
38	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
39	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
40	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
41	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
42	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
43	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
44	Duyarlı	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
45	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
46	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
47	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
48	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
49	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
50	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
51	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
52	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
53	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
54	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
55	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
56	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
57	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
58	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
59	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
60	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
61	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
62	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
63	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
64	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
65	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
66	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli

Tablo 15. Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları (Devamı)

67	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
68	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
69	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
70	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
71	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
72	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
73	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
74	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
75	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
76	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
77	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
78	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
79	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
80	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
81	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
82	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
83	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
84	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
85	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
86	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
87	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
88	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
89	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
90	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
91	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
92	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
93	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
94	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
95	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
96	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
97	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
98	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı
99	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
100	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
101	Dirençli	> 16 /Dirençli	> 16 /Dirençli
102	Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı	$\leq 0,25$ / Duyarlı

Tablo 15. Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları (Devamı)

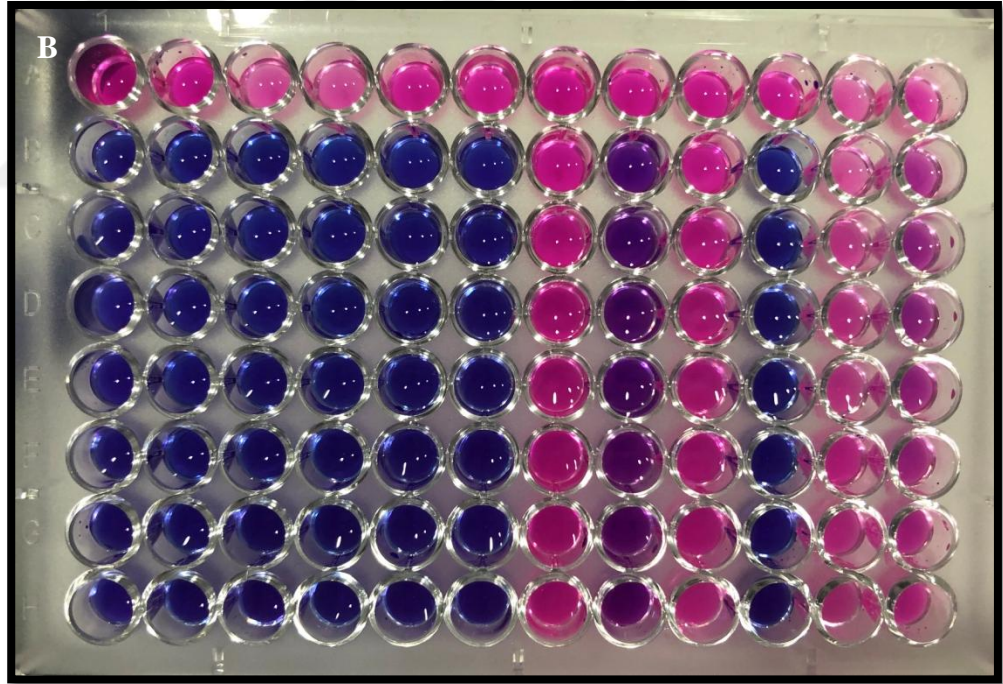
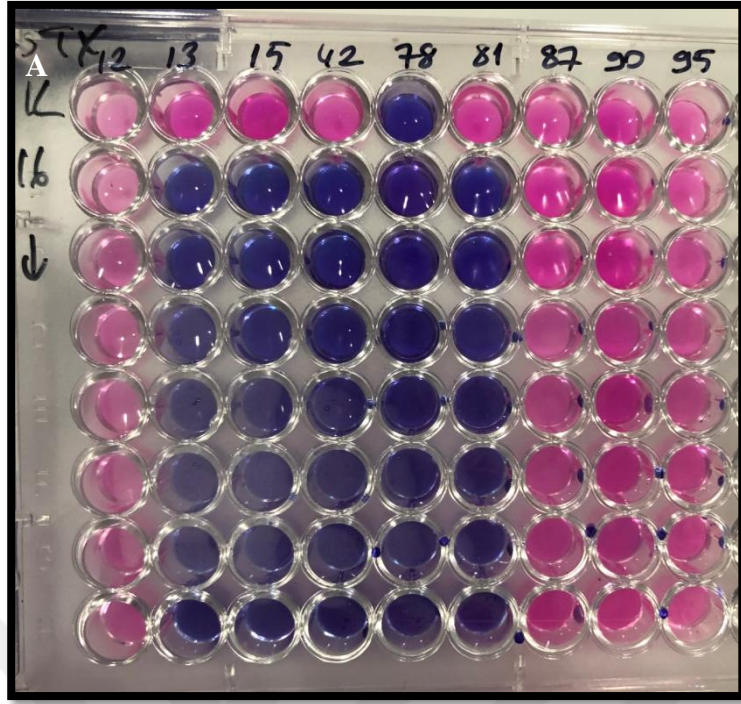
103	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
104	Dirençli	>16 /Dirençli	>16 /Dirençli
105	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
106	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
107	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
108	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
109	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı
110	Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı	≤0,25 / Duyarlı

Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları değerlendirildiğinde; otomatize sistem ile 7 izolat duyarlı bulunurken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. Bir izolat ise otomatize sistem ile dirençli saptanırken, her iki yöntem ile duyarlı olarak saptanmıştır (Tablo 15).

FDA kriterlerine göre; TU ve KU %100 olarak ÇBU, BU ve KÜU %0 olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçlarının FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	100
KU	100
ÇBU	0
BU	0
KÜU	0



Şekil 6. A ve B trimetoprim/sülfametoksazol için rezasurin test plakları

4.2.6. Nitrofurantoin Sonuçları

Tablo 17. Nitrofurantoin sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
2	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
3	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
4	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
5	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
6	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
7	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
8	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
9	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
10	Duyarlı	16 / Duyarlı	16 / Duyarlı
11	Duyarlı	16 / Duyarlı	16 / Duyarlı
12	Dirençli	64 / Dirençli	64 / Dirençli
13	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
14	Dirençli	64 / Dirençli	64 / Dirençli
15	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
16	Dirençli	8 / Duyarlı	16 / Duyarlı
17	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
18	Duyarlı	8 / Duyarlı	16 / Duyarlı
19	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
20	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
21	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
22	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
23	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
24	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
25	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
26	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
27	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
28	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
29	Duyarlı	16 / Duyarlı	16 / Duyarlı
30	Duyarlı	32 / Duyarlı	16 / Duyarlı
31	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
32	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı

Tablo 17. Nitrofurantoin sonuçları (Devamı)

33	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
34	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
35	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
36	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
37	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
38	Dirençli	>256 / Dirençli	8 / Duyarlı
39	Duyarlı	128 / Dirençli	128 / Dirençli
40	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
41	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
42	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
43	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
44	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
45	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
46	Duyarlı	16 / Duyarlı	16 / Duyarlı
47	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
48	Duyarlı	32 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
49	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
50	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
51	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
52	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
53	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
54	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
55	Duyarlı	8 / Duyarlı	16 / Duyarlı
56	Dirençli	64 / Duyarlı	32 / Duyarlı
57	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
58	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
59	Dirençli	>256 / Dirençli	>256 / Dirençli
60	Dirençli	>256 / Dirençli	64 / Duyarlı
61	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
62	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
63	Dirençli	>256 / Dirençli	>256 / Dirençli
64	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
65	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
66	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
67	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
68	Dirençli	>256 / Dirençli	32 / Duyarlı

Tablo 17. Nitrofurantoin sonuçları (Devamı)

69	Dirençli	256 / Dirençli	32 / Duyarlı
70	Duyarlı	8 / Duyarlı	16 / Duyarlı
71	Duyarlı	32 / Duyarlı	16 / Duyarlı
72	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
73	Duyarlı	16 / Duyarlı	16 / Duyarlı
74	Duyarlı	32 / Duyarlı	16 / Duyarlı
75	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
76	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
77	Dirençli	256 / Dirençli	64 / Duyarlı
78	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
79	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤4 / Duyarlı
80	Duyarlı	64 / Duyarlı	16 / Duyarlı
81	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
82	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
83	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
84	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
85	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
86	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
87	<i>Dirençli</i>	<i>64 / Duyarlı</i>	<i>16 / Duyarlı</i>
88	Duyarlı	≤4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
89	Duyarlı	64 / Duyarlı	16 / Duyarlı
90	<i>Dirençli</i>	<i>64 / Duyarlı</i>	<i>16 / Duyarlı</i>
91	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
92	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
93	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
94	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
95	<i>Dirençli</i>	<i>32 / Duyarlı</i>	<i>16 / Duyarlı</i>
96	Dirençli	>256 / Dirençli	>256 / Dirençli
97	<i>Dirençli</i>	<i>32 / Duyarlı</i>	<i>32 / Duyarlı</i>
98	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
99	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
100	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
101	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
102	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
103	Duyarlı	32 / Duyarlı	16 / Duyarlı

Tablo 17. Nitrofurantoin sonuçları

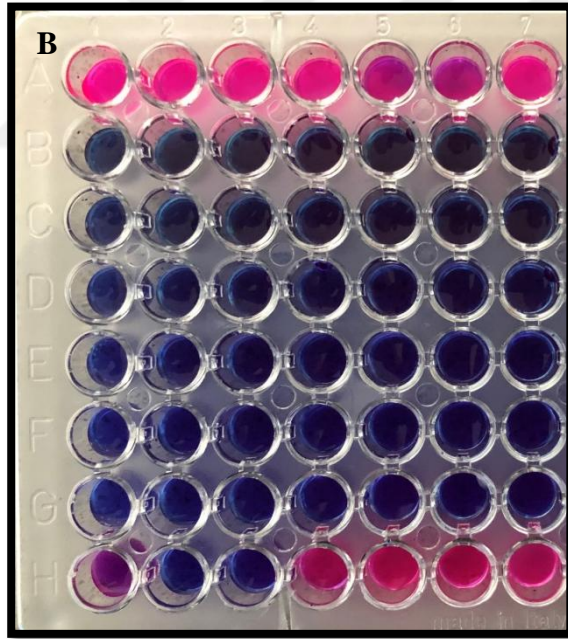
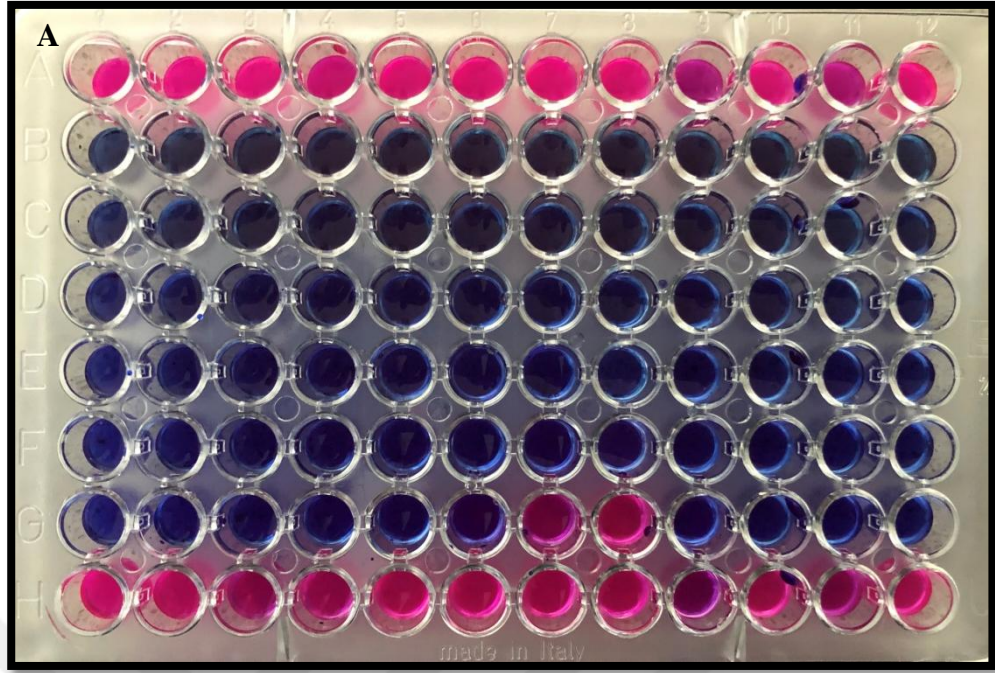
104	Duyarlı	16 / Duyarlı	8 / Duyarlı
105	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
106	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
107	Duyarlı	4 / Duyarlı	4 / Duyarlı
108	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
109	Duyarlı	4 / Duyarlı	8 / Duyarlı
110	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı

Nitrofurantoin sonuçları değerlendirildiğinde; 6 izolat otomatize sistem ile dirençli olarak saptanırken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak saptanmıştır. Beş izolat ise; hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli saptanırken, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak bulunmuştur. Bir izolat otomatize sistem ile duyarlı bulunurken, her iki yöntem ile dirençli olarak bulunmuştur (Bknz. Tablo 17).

FDA kriterlerine göre; TU %91,81; KU %95,45; ÇBU %45,45; BU ve KÜU %0 olarak saptanmıştır. ÇBU oranlarının yüksek çıkmasının önemli bir nedeni çalışmada test edilen dirençli izolat sayısının oldukça az (11 izolat) olmasıdır.

Tablo 18. Nitrofurantoin sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	91,81
KU	95,45
ÇBU	45,45
BU	0
KÜU	0



Şekil 7. A ve B nitrofurantoin için rezasurin test plakları

4.2.7. Sefiksim sonuçları

Tablo 19. Sefiksim sonuçları: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
2	Dirençli	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
3	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
4	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
5	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
6	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
7	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
8	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
9	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
10	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
11	Duyarlı	2 / Dirençli	8 / Dirençli
12	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
13	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
14	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
15	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
16	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
17	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
18	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
19	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
20	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
21	Dirençli	8 / Dirençli	8 / Dirençli
22	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
23	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
24	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
25	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
26	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
27	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
28	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
29	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
30	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
31	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli

Tablo 19. Sefiksim sonuçları (Devamı)

32	Dirençli	4 / Dirençli	4 / Dirençli
33	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
34	Dirençli	>8 / Dirençli	8 / Dirençli
35	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
36	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
37	Dirençli	>8 / Dirençli	8 / Dirençli
38	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
39	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
40	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
41	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
42	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
43	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
44	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
45	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
46	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
47	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
48	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
49	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
50	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
51	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
52	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
53	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
54	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
55	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
56	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
57	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
58	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
59	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
60	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
61	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	1 / Duyarlı
62	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
63	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
64	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
65	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
66	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
67	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı

Tablo 19. Sefiksim sonuçları (Devamı)

68	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
69	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
70	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
71	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
72	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
73	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
74	Dirençli	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
75	Duyarlı	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
76	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
77	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
78	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
79	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
80	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
81	Duyarlı	0,25 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
82	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
83	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
84	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
85	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
86	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
87	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
88	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
89	<i>Dirençli</i>	<i>≤ 0,125 / Duyarlı</i>	<i>≤ 0,125 / Duyarlı</i>
90	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
91	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
92	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
93	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
94	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı
95	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
96	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
97	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
98	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
99	<i>Dirençli</i>	<i>≤ 0,125 / Duyarlı</i>	<i>0,5 / Duyarlı</i>
100	Dirençli	>8 / Dirençli	>8 / Dirençli
101	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
102	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
103	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı

Tablo 19. Sefiksim sonuçları (Devamı)

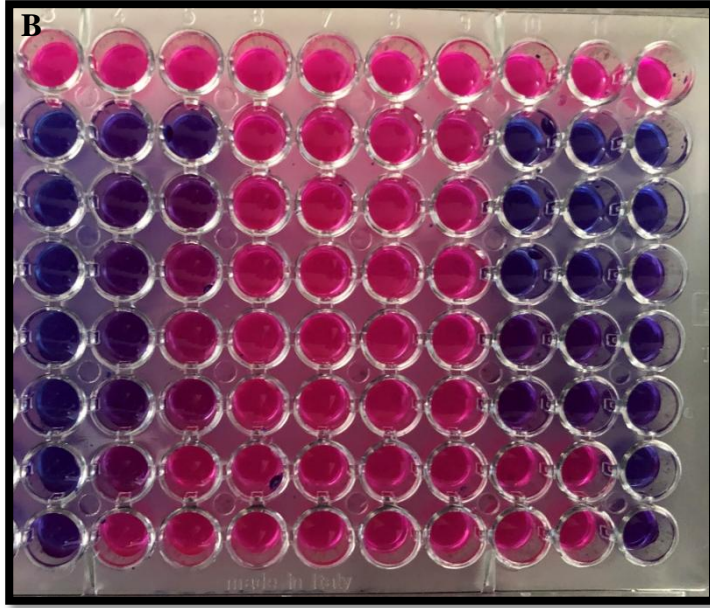
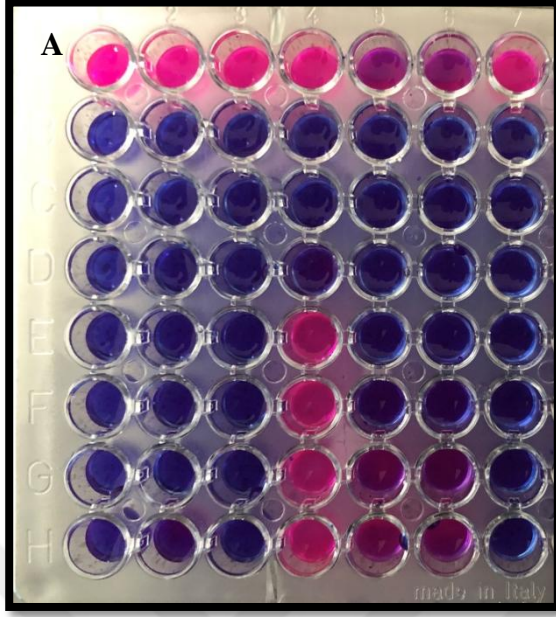
104	Dirençli	>8 / Dirençli	≤ 0,125 / Duyarlı
105	Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı	0,25 / Duyarlı
106	Duyarlı	1 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
107	Dirençli	1 / Duyarlı	1 / Duyarlı
108	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	1 / Duyarlı
109	Dirençli	0,5 / Duyarlı	0,5 / Duyarlı
110	Duyarlı	0,5 / Duyarlı	≤ 0,125 / Duyarlı

Çalışmada 5 izolat otomatize sistem ile sefiksimde dirençli olarak saptanırken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak bulunmuştur. Bir izolat ise otomatize sistem ile duyarlı iken, her iki yöntem ile de dirençli idi. Bir izolat da hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli iken, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 19).

FDA kriterlerine göre; TU %94,54; KU %99,09; ÇBU %2,17; BU ve KÜU %0 olarak bulunmuştur (Tablo 20).

Tablo 20. Sefiksim sonuçlarının: Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	94,54
KU	99,09
ÇBU	2,17
BU	0
KÜU	0



Şekil 8. A ve B sefiksim için rezasurin test plakları

4.2.8. Amoksisilin/klavulanat Sonuçları

Tablo 21. Amoksisilin/klavulanat sonuçları (klavulanat konsantrasyonu 2 mg/L'ye sabitlenmiştir):

Referans MİK ve Rezasurin MİK değerlerinin EUCAST sınır değerlerine göre yorumları

İzolatlar	Otomatize sistem sonuç	Referans MİK	Rezasurin MİK
1	Dirençli	64 / Dirençli	64 / Dirençli
2	Dirençli	64 / Dirençli	64 / Dirençli
3	Duyarlı	4 / Duyarlı	4 / Duyarlı
4	Duyarlı	64 / Dirençli	16 / Dirençli
5	Duyarlı	2 / Duyarlı	4 / Duyarlı
6	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
7	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
8	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
9	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
10	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
11	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
12	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
13	Dirençli	>64 / Dirençli	64 / Dirençli
14	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
15	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
16	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
17	Duyarlı	4 / Duyarlı	4 / Duyarlı
18	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
19	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
20	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
21	Duyarlı	8 / Duyarlı	2 / Duyarlı
22	Duyarlı	8 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
23	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
24	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
25	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
26	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
27	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
28	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
29	Duyarlı	8 / Duyarlı	2 / Duyarlı
30	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
31	Dirençli	>64 / Dirençli	8 / Duyarlı

Tablo 21. Amoksisilin/klavulanat sonuçları

32	Dirençli	>64 / Dirençli	64 / Dirençli
33	Dirençli	>64 / Dirençli	64 / Dirençli
34	Dirençli	>64 / Dirençli	64 / Dirençli
35	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
36	Dirençli	8 / Duyarlı	4 / Duyarlı
37	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
38	Duyarlı	>64 / Dirençli	32 / Dirençli
39	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
40	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
41	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
42	Dirençli	>64 / Dirençli	8 / Duyarlı
43	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
44	Duyarlı	8 / Duyarlı	4 / Duyarlı
45	Duyarlı	8 / Duyarlı	4 / Duyarlı
46	Duyarlı	8 / Duyarlı	2 / Duyarlı
47	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
48	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
49	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
50	Duyarlı	16 / Duyarlı	4 / Duyarlı
51	Duyarlı	4 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
52	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
53	Duyarlı	8 / Duyarlı	8 / Duyarlı
54	Duyarlı	8 / Duyarlı	4 / Duyarlı
55	Dirençli	64 / Dirençli	64 / Dirençli
56	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
57	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
58	Duyarlı	16 / Duyarlı	4 / Duyarlı
59	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
60	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
61	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
62	Duyarlı	2 / Duyarlı	2 / Duyarlı
63	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
64	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
65	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
66	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
67	Duyarlı	2 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı

Tablo 21. Amoksisilin/klavulanat sonuçları

68	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
69	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
70	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
71	Dirençli	64 / Dirençli	32 / Dirençli
72	Duyarlı	8 / Duyarlı	2 / Duyarlı
73	Duyarlı	64 / Dirençli	2 / Duyarlı
74	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
75	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
76	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
77	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
78	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
79	<i>Dirençli</i>	<i>≤ 1 / Duyarlı</i>	<i>≤ 1 / Duyarlı</i>
80	<i>Duyarlı</i>	<i>64 / Dirençli</i>	<i>>64 / Dirençli</i>
81	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
82	Dirençli	32 / Dirençli	16 / Dirençli
83	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
84	Duyarlı	16 / Duyarlı	4 / Duyarlı
85	Duyarlı	64 / Dirençli	>64 / Dirençli
86	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
87	Duyarlı	64 / Dirençli	64 / Dirençli
88	Duyarlı	16 / Duyarlı	2 / Duyarlı
89	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı
90	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
91	Duyarlı	4 / Duyarlı	4 / Duyarlı
92	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
93	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
94	Duyarlı	>64 / Dirençli	4 / Duyarlı
95	Duyarlı	>64 / Dirençli	2/ Duyarlı
96	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
97	Duyarlı	16 / Duyarlı	2 / Duyarlı
98	Duyarlı	16 / Duyarlı	4 / Duyarlı
99	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
100	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
101	Duyarlı	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli
102	Duyarlı	2 / Duyarlı	4 / Duyarlı
103	Dirençli	>64 / Dirençli	>64 / Dirençli

Tablo 21. Amoksisilin/klavulanat sonuçları

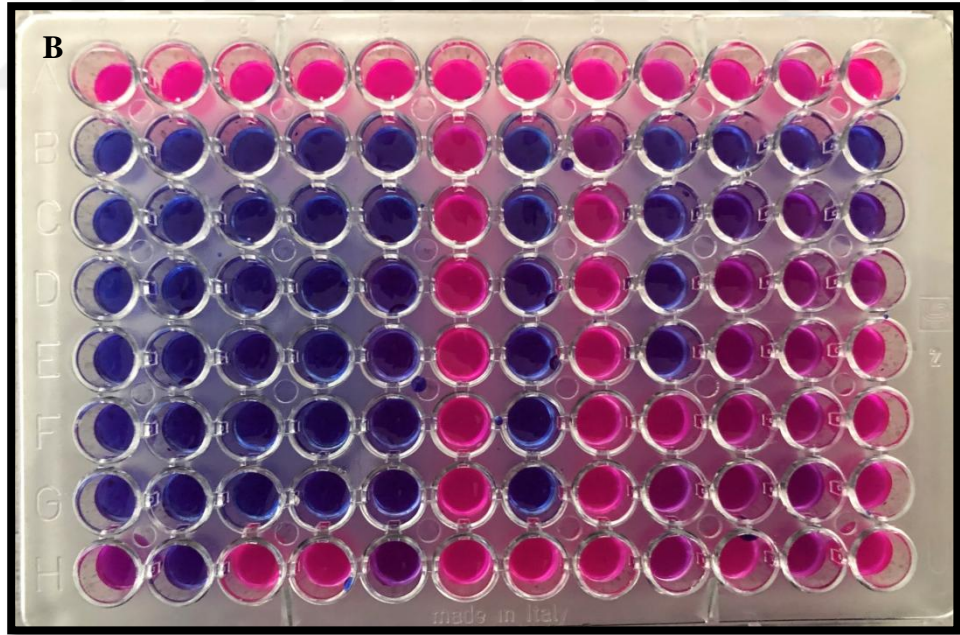
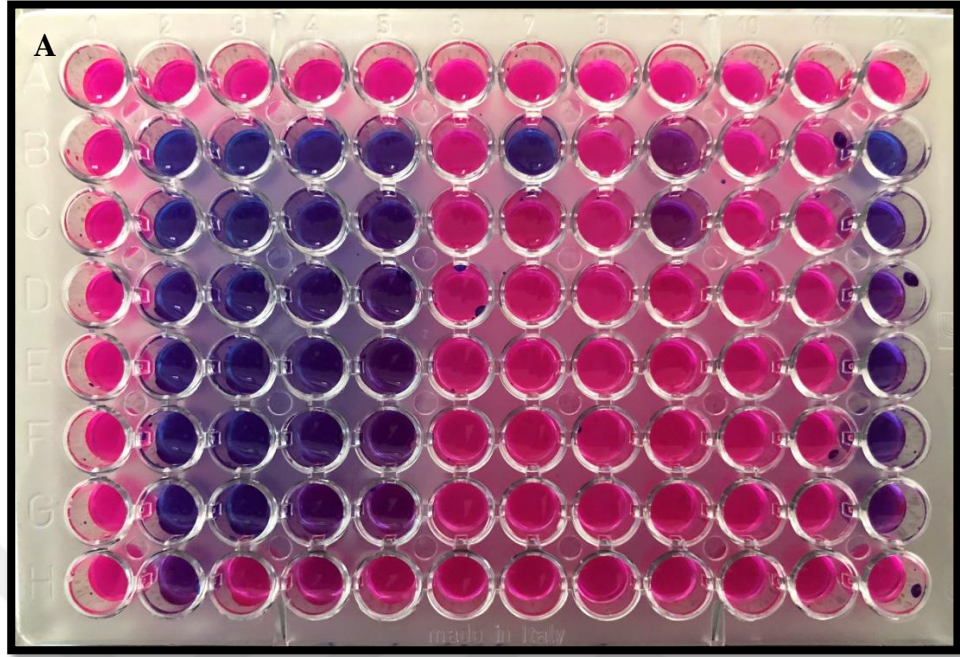
104	Duyarlı	4 / Duyarlı	2 / Duyarlı
105	Duyarlı	32 / Dirençli	>64 / Dirençli
106	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	4 / Duyarlı
107	Dirençli	64 / Dirençli	>64 / Dirençli
108	Dirençli	32 / Dirençli	>64 / Dirençli
109	Duyarlı	≤ 1 / Duyarlı	4 / Duyarlı
110	Duyarlı	4/ Duyarlı	4 / Duyarlı

Amoksisilin/klavulanat sonuçları değerlendirildiğinde; 5 izolat otomatize sistem ile duyarlı saptanırken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. İki izolat otomatize sistem ile dirençli saptanırken, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemiyle duyarlı olarak bulunmuştur. İki izolat otomatize sistem ve referans yöntem ile dirençli bulunurken, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı saptanmıştır. İki izolat da hem otomatize sistem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı saptanırken, referans yöntem ile dirençli olarak saptanmıştır (Tablo 21).

Amoksisilin/klavulanat sonuçları FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde; TU %82,72; KU %96,36; ÇBU %6,77; BU ve KÜU %0 olarak belirlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Amoksisilin/klavulanat sonuçların FDA kriterlerine göre değerlendirilmesi

Uyum/uyumsuzluk	Sonuçların yüzdesi
TU	82,72
KU	96,36
ÇBU	6,77
BU	0
KÜU	0



Şekil 9. A ve B amoksisilin/klavulanat için rezasurin test plakları

4.3. Çalışılan Antibiyotikler İçin Elde Edilen TU ve KU Oranları

Çalışmada her bir antibiyotik için hesaplanmış olan TU ve KU oranları Tablo 23’de özetlenmiştir. Test edilen 8 antibiyotik için hesaplanan TU oranlarının %82,72-100, KU oranlarının ise %95,45-100 arasında değiştiği tablo 23’de görülmektedir.

Tablo 23. Çalışmada her bir antibiyotik için elde edilen TU ve KU oranları

Antibiyotikler	Temel Uyum (TU) (%)	Kategorik Uyum (KU) (%)
Siprofloksasin	97,27	98,18
Gentamisin	94,54	97,27
Ertapenem	93,63	99,09
Seftriakson	98,18	100
Trimetoprim/sülfametoksazol	100	100
Nitrofurantion	91,81	95,45
Sefiksım	94,54	99,09
Amoksisilin/klavulanat	82,72	96,36

4.4. Rezasurin Testinin Performansının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda EUCAST tarafından önerilen kalite kontrol suşları (*E.coli* ATCC25922 ve *E.coli* ATCC35218) yanı sıra, rezasurin testinin performansının değerlendirilmesi amacıyla *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.coli* 13846 NTCC suşları da çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Çalışmamızda 4 referans suş için rezasurin mikroplak test sonuçları Tablo 24’de verilmiştir.

Tablo 24. Çalışmada kullanılan 8 antibiyotik ve 4 referans suşun, sırasıylareferans yöntem ve rezasurin mikropalak yöntemiyle belirlenen MİK değeri ve duyarlılık sonuçları

Antibiyotikler	<i>E.coli</i> ATCC25922*	<i>E.coli</i> ATCC35218*	<i>S.aereus</i> ATCC29213	<i>E.coli</i> 13846NTCC
Siprofloksasin				
Referans	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	>2/Dirençli
Rezasurin	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	>2/Dirençli
Gentamisin				
Referans	≤0,25/Duyarlı	0,5/Duyarlı	0,5/Duyarlı	0,5/Duyarlı
Rezasurin	≤0,25/Duyarlı	0,5/Duyarlı	0,5/Duyarlı	0,5/Duyarlı
Ertapenem				
Referans	≤0,06/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı
Rezasurin	≤0,06/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı	≤0,03/Duyarlı
Seftriakson				
Referans	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı
Rezasurin	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı
Trimetoprim/sulfametaksazol				
Referans	≤0,25/Duyarlı	≤0,25/Duyarlı	≤0,25/Duyarlı	>16/Dirençli
Rezasurin	≤0,25/Duyarlı	≤0,25/Duyarlı	≤0,25/Duyarlı	>16/Dirençli
Nitrofurantoin				
Referans	≤4/Duyarlı	8/Duyarlı	≤4/Duyarlı	≤4/Duyarlı
Rezasurin	≤4/Duyarlı	8/Duyarlı	≤4/Duyarlı	≤4/Duyarlı
Sefksim				
Referans	0,25/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı
Rezasurin	0,25/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı	≤0,125/Duyarlı
Amoksisilin/klavunat				
Referans	2/Duyarlı	4/Duyarlı	2/Duyarlı	2/Duyarlı
Rezasurin	2/Duyarlı	4/Duyarlı	2/Duyarlı	2/Duyarlı

* Çalışmada kullanılan antibiyotikler için EUCAST tarafından önerilen kalite kontrol suşları

Tablo 24’de çalışılan 8 antibiyotik için, 4 referans suş için elde edilen duyarlılık sonuçlarının yeni geliştirilen rezasurin mikropalak yönteminin sonuçları ile %100 uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda ayrıca, 8 antibiyotik için bulunan MİK değeri, CLSI standartlarında bildirilen kabul edilebilir değeri aralığında oldukları da görülmektedir (Tablo 25).

110 *E. coli* klinik izolatıyla, 8 antibiyotik için yaptığımız testlerde, EUCAST tarafından kalite kontrolü için önerilen referans suşlar; *E. coli* ATCC25922 ve amoksisilin/klavulanat için *E. coli* ATCC35218’dir. Çalışmada ayrıca rezasurin testinin

performansını değerlendirmek amacıyla *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* 13846 NTCC standart suşları da kullanılmışlardır.

Çalışmada antibiyotiklerin elde edilen MİK ($\mu\text{g/ml}$) değerlerinin doğruluğunu izlemek için, CLSI standartlarına göre kabul edilebilir değerler belirlenmiştir. Referans ve kalite kontrol suşları için ve her bir antibiyotik için CLSI standartlarına göre kabul edilebilir sınır değerler Tablo 25’de sunulmuştur. Tabloda *E. coli* 13846NTCC için, CLSI’da kabul edilebilir değerlerin belirlenmemiş olması nedeniyle görülmemektedir.

Tablo 25. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin MİK ($\mu\text{g/ml}$) doğruluğunu izlemek için CLSI standartlarına göre kabul edilebilir değerler

Antibiyotikler	<i>E.coli</i>	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>
	ATCC25922 *	ATCC35218 *	ATCC29213**	13846NTCC**
Siprofloksasin	0,004-0,016	-	0,12-0,5	-
Gentamisin	0,25-1	-	0,12-1	-
Ertapenem	0,004-0,016	-	0,06-0,25	-
Seftriakson	0,03-0,12	-	1-8	-
Trimetoprim/sülfametoksazol	$\leq 0,5/0,5$	-	$\leq 0,5/0,5$	-
Nitrofurantion	4-16	-	8-32	-
Sefiksim	0,25-1	-	8-32	-
Amoksisilin/klavulanat	2/1-8/4	4/2-16/8	0,12/0,06-0,5/0,25	-

* Çalışmada kullanılan antibiyotikler için EUCAST tarafından önerilen kalite kontrol suşları

**Rezasurin test yönteminin performansının değerlendirilmesi için kullanılan standart suşlar

5. TARTIŞMA

Pitout (2012), *E. coli*'nin insanlarda idrar yolu enfeksiyonları, enterik enfeksiyonlar ve sistemik enfeksiyonlar dahil olmak üzere hastane ve toplum kaynaklı bakteriyel enfeksiyonların en sık nedenlerinden biri olmaya devam ettiğini, antimikrobiyal direncin; yerel, ulusal ve küresel ölçekte eylem gerektiren ve tüm dünyayı ilgilendiren bir sorun olduğunu vurgulamıştır. Antibiyotik yönetimi ve etkili enfeksiyon kontrol prosedürlerinin, daha eski antibiyotiklerin de etkinliğinin korunmasına yardımcı olacağı belirtilmiştir.

Mishra ve ark. (2019), enfeksiyon etkeni ve kullanılacak en uygun antibiyotiğin belirlenerek ve aynı gün içerisinde tedaviye başlanmasının güçlüğünü, geleneksel ADT yöntemleriyle antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesi ve hastalık tedavisinin başlatılmasının birkaç gün sürdüğünü, bu nedenle klinisyenlerin tedaviye başlamak ve hastalığın daha fazla yayılmasını engellemek için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanıldığını belirtmiştir. Bu yaklaşım antibiyotik direncini beraberinde getirdiğini, antibiyotik direnç oranındaki artışın küresel olarak endişe verici bir durum olduğunu ve yeni antibiyotiklerin kullanıma girmemesi nedeniyle mevcut tanı araçlarının iyileştirilmesine, çabuk sonuç veren antibiyotik duyarlılık testlerine ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir.

Durupınar (2001), antibiyotik direnç genlerinin mevcudiyetinin ve antibiyotiklerin seçici etkisinin antimikrobiyal direnç gelişiminde etkili olduğunu vurgulamıştır.

Charretier ve Schrenzel (2016), antibiyotik direncin ortaya çıkmaya devam ettiğini ve özellikle gram-negatif bakteriler için tedavide zorluklara yol açtığını vurgulamıştır. Üremeden bağımsız yöntemlerle antibiyotik direncinin belirlenmesinin tedaviye başlama süresini kısaltmasının beklendiğini, ayrıca MALDI-TOF MS'in yatay gen transferleri veya bir geni etkileyen mutasyonların aracılık ettiği antimikrobiyal direnci belirlerken, hedef mutasyonların aracılık ettiği antimikrobiyal direncin saptanmasının güç olduğunu belirtmişlerdir.

Idelevich ve Becker (2019), antimikrobiyal duyarlılık testi (ADT) sonuçlarının, etkili antimikrobiyal tedavinin zamanında uygulanması açısından çok önemli olduğunu ve bu nedenle mümkün olduğunca hızlı bir şekilde klinisyenlerin kullanımına sunulması gerektiğini belirtmişlerdir. Özellikle, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların artışının,

hızlı ADT ihtiyacını doğrduğunu, ayrıca belirli direnç mekanizmalarının hızlı tespitinin; immünokromatografik analizler, DNA amplifikasyon yöntemleri, kolorimetrik ya da MALDI-TOF MS tabanlı testler yardımıyla gerçekleştirilebileceğini vurgulamıştır. Bu testlerin önemli dezavantajının direnç tespitinde alınan negatif bir sonucun mutlaka duyarlılık anlamına gelmeyeceğine dikkat çekmişlerdir. Bazı alternatif direnç mekanizmalarının, mikrobiyal dirence ve dolayısıyla da tedavi başarısızlığına neden olabileceği belirtmişler. Fenotipik hızlı ADT, direnç mekanizmasından bağımsız ve kesin kategorizasyona izin verirken, mikroorganizmaların üremeye başlaması için zamana gereksinim olduğunu, gelecekte ekonomik ve kullanımı kolay hızlı ADT teknolojilerinin geniş tanısıl rutine girme şansı olabileceği belirtmişlerdir.

Sorlózano ve ark. (2007), çalışmalarında; on iki beta-laktam ve beta-laktam olmayan antibiyotiği CLSI yöntemine göre sıvı mikrodilüsyon testi kullanılarak, 115 genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E.coli* izolatlarına karşı test etmişlerdir. Duyarlılık imipenem, ertapenem ve amikasin ile %100; piperasilin-tazobaktam ile %95,7; sefoksitin ile %91,3; tobramisin ile %87; amoksisilin-klavunat ile %81,7; sefepim ile %80; seftazidim ile %67,8; siprofloksasin ile %27,8; levofloksasin ile %27 ve seftriakson ile % 13 bulmuşlardır. İzolatların 67'sinde CTX-M-9 enzimi, 48'inde SHV enzimi tespit edilmiş ve bu enzimlerinin varlığında antibiyotiklerin aktivitesinde klinik olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Örneklerin %86,1'i idrar örneği iken (%58,6'i CTX-M-9 üreten), bu idrar örneklerinin %77,4'ü toplum kaynaklıymış (%55'i CTXM-9 enzimi üretmektedir). Hastane kaynaklı örneklerin %69,2'sinde CTX-M-9 enzimi saptamışlar. % 41,7'i toplum kaynaklı idrar örneğinde CTX-M-9 enzimi mevcutken, SHV enzimi üretenlerde oranı % 31,3 bulmuşlardır.

Kulengowski ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada; 70 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* klinik izolatına karşı polimiksin B aktivitesini Etest ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlemişlerdir. KDE izolatlarının %49'u *Klebsiella spp* ve %36'sı *Enterobacter spp.* idi. Polimiksin B duyarlılığı, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle ile karşılaştırıldığında Etest'de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuşlardır (%97'ye %77; p 0,0001). İzolatlar ağırlıklı olarak *Klebsiella spp.* (34/70; %49), sonra *Enterobacter spp.* (25/70; %36), *E. coli* (5/70; %7), *Citrobacter spp.* (5/70; %7) ve *Providencia rettgeri* imiş (1/70; %1). Kategorik uyumu %80, temel uyumu ise; %10 olarak düşük bulunmuşlar. E-test'de hiçbir zaman yanlış duyarlılık gözlenmemişken

(referans sıvı mikrodilüsyon yöntemine göre), çok büyük hata yüksek bulunmuştur (% 88). Etest ile yanlış duyarlılığın raporlanmasının klinik olarak uygun olmayan antibiyotik kullanımı ve tedavi başarısızlığına neden olabileceği, rutinde polimiksin B için duyarlılık testi olarak Etest kullanılmasının uygun olmayacağı belirtmişlerdir.

Çoban ve ark. (2005), *Enterokok* klinik izolatlarında vankomisin duyarlılıklarını Resazurin Microplate Method ile belirlemişler, sonuçları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırmışlar, mutlak ve temel uyumu: %100; KU, BU ve ÇBU'u %0 bulmuşlardır.

Çoban ve ark. (2006), vankomisine ve oksasiline dirençli *S. aureus*'un 6 saatten kısa sürede saptanması için NRA ve REMA kolorimetrik yöntemlerini geliştirmişlerdir. Üç vankomisine dirençli *S. aureus* suşu olan VRS1 (Detroit), VRS2 (Hershey), VRS3 (New York City) ve 3 vankomisine duyarlı *S. aureus* suşu olan NRS1, NRS12, NRS17 (Focus Technologies, Herndon'dan temin edilen) suşlarını test etmişlerdir. Çalışmada ek olarak, 90 klinik izolat (31'i oksasiline duyarlı, 59'u dirençli) ve kalite kontrol suşu olarak da *S. aureus* ATCC 25923'ü test etmişlerdir. *S. aureus* için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile REMA ve NRA arasındaki uyum ve uyumsuzluk yanı sıra REMA ve NRA ile sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen oksasilin ve vankomisin MİK sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Oksasilin için temel uyum ve mutlak uyum REMA'da %86,5 ve %100, NRA'da ise % 91,6 ve % 100 bulunmuşlardır. Vankomisin için temel uyum ve mutlak uyum REMA'da %81,2 ve %98,9 NRA'da ise %63,5 ve %98,9 bulunmuştur. REMA ve NRA'da küçük uyumsuzluk %1,04 iken, büyük veya çok büyük uyumsuzluk bulunmamıştır. REMA ve NRA yöntemi ile elde ettikleri oksasilin ve vankomisin duyarlılık sonuçlarını standart yöntemle uyumlu bulmuşlar ve daha kısa sürede sonuç vermeleri, her iki yöntemin de kabul edilebilir ve ucuz olmaları, dolayısıyla ticari yöntemlere erişim imkânı olmayan klinik laboratuvarlarda tercih edilebileceğini belirtmişlerdir.

Çoban (2012), *Staphylococcus aureus*'daki metisilin direncini hızlı bir şekilde belirlemek amacıyla hızlı kolorimetrik nitrat redüktaz analiz (NRA) yöntemi ve resazurin mikropak analiz (REMA) yönteminin etkinliğini karşılaştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen 275 *S. aureus* klinik izolatının; 151'i metisiline dirençliyken, 124 izolat da duyarlıymış. Tüm izolatların sefoksitin MİK'leri NRA, REMA ve referans sıvı mikrodilüsyon yöntemleri ile saptamış. Referans yöntemle karşılaştırıldığında kategorik ve temel uyum NRA'da % 100, REMA'da % 99,6 olarak bulmuştur. Her iki yöntem için

de küçük, büyük veya çok büyük bir uyumsuzluk tespit etmemiştir. MİK sonuçlarını NRA yönteminde 5 saatte, REMA yönteminde 6 saatte elde etmiş. Çoban MRSA'nın belirlenmesinde her iki kolorimetrik yöntemin de kolay uygulanabileceğini ve duyarlılık sonucunun erken belirlenmesi sağlayacağını ve NRA ile REMA yöntemlerinin, moleküler teknik kullanamayan laboratuvarlarda MRSA'nın erken tespiti için kullanılabileceği görüşünü iletmiştir.

Lescat ve ark. (2019), *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarındaki polimiksin direncini; rezasurin bazlı bir boya (PrestoBlue) kullanarak geliştirdikleri bir yöntem ile saptamışlar, sonuçlarını sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırmışlar, duyarlılığı %100; özgüllüğü %95 bulmuşlardır.

Çoban ve ark. (2014), tüberküloz ilaçlarında REMA performansını değerlendirmişler: duyarlılığı; izoniyazid için %94-98, rifampisin için %95-98, etambutol için %87-96, streptomisin için %88-95 arasında bulurken, özgüllüğü ise; izoniyazid için %95-98, rifampisin için %98-99, etambutol için %81-89, streptomisin için %87-93 arasında bulmuşlardır.

Soysal ve Çoban (2017), çalışmalarında; *S.aureus* izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespitinde yeni bir kolorimetrik test kiti olan StaResMet ile VITEK2 Compact otomatize sistemi ve referans sıvı mikrodilüsyon yöntemini karşılaştırmışlardır. Kalite kontrol suşları olarak *S. aureus* ATCC 29213 (metisiline duyarlı) ve ATCC 43300 (metisiline dirençli) suşları kullanmışlardır. Toplam 277 *S. aureus* izolatından 118'i metisiline dirençli, 159'u metisiline duyarlıymış. Bunlardan 118 metisiline dirençli *S. aureus* izolatını VITEK2 Compact otomatize sistemi, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve StaResMet kitiyle metisiline dirençli olarak bulurken, 159 metisiline duyarlı izolatı her üç yöntemle metisiline duyarlı bulmuşlardır. Yeni kolorimetrik StaResMet kitinin pozitif ve negatif prediktif değerlerini, özgüllük ve duyarlılığını %100 olarak belirlemişlerdir.

Mishra ve ark. (2019), yapmış oldukları çalışmada; rezasurin kullanarak canlı bakteri hücre metabolik aktivitesinin elektrokimyasal ölçümüne dayanarak bakterilerin antibiyotiklere yanıtını değerlendirmek için hızlı bir tarama yöntemi geliştirmişlerdir. Biyo-elektrot olarak ince platin film kullanıldığı bu yeni rezasurinli hızlı ADT'de; yöntemin etkinliğini ampisilin, kanamisin ve tetrasikline karşı *Klebsiella pneumoniae* ATCC700603, *E. coli* ATCC25922 suşu kullanarak test etmişlerdir. 10^4 hücre/mL hücre

konsantrasyonu ile duyarlılık sonucunun 4 saatten kısa bir sürede tespit edilebildiği bu yeni yöntemin sonuçlarını disk difüzyon yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Differential Pulse Voltammetry (DPV) tabanlı yeni elektrokimyasal metotta *E. coli* ATCC25922 suşu ampisilin, kanamisin ve tetrasikline karşı duyarlı bulunurken; disk difüzyon yönteminde de duyarlı bulunmuştur. *K. pneumoniae* ATCC700603 suşunda DPV tabanlı ADT ile disk difüzyon yöntemi antimikrobiyal duyarlılıkları açısından karşılaştırıldığında; her iki yöntemde amikasine dirençli, kanamisin ve tetrasikline karşı duyarlı bulunmuşlardır. Yöntemin biyoçipe dönüştürülebileceğini ve bakteriyel enfeksiyonların ilerlemesini azaltmak için, antibiyotik tedavisine erken başlanmasına yardımcı olabilecek hızlı antibiyotik duyarlılık sonucu sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

Germ ve ark. (2019), yaptıkları çalışmada; *Acinetobacter baumannii*'de kolistin direncinin (Kold) saptanması için geliştirilen hızlı ResaPolimiksin testinin performansını değerlendirmişlerdir. Hızlı ResaPolimiksin testi kolistine dirençli *A. baumannii* (KDAb) izolatların endemisitesinin olduğu klinik bir ortamda kolistin direncinin hızlı tespiti için kullanılmıştır. Seksen iki *A. baumannii* klinik izolatu değerlendirmeye alınmış ve çoğunluğu karbapenemlere dirençli bulunmuştur (75/82, % 91,5). Karbapenemlere dirençli olanlarda blaOXA-23 (64/75; %85,3) veya blaOXA-40 (11/75; %14,7) karbapenemaz genleri saptamışlar. Otuz yedi izolat (%45,1) kolistine dirençli olup bunların hepsi karbapenemlere, florokinolonlara ve çoğu aminoglikozitlere de dirençli bulunmuşlardır (gentamisine 24/37; %65 ve amikasine 34/37; %8,1). Kold izolatlarının hiçbirinin plazmid aracılı mcr-1 ile -5 geni taşımadığını gözlenmişlerdir. Hızlı ResaPolimiksin NP testiyle, referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi sonuçları arasında; %93,3 duyarlılık ve özgüllük ile % 95,1'lik bir kategorik uyum, %1,2 çok büyük uyumsuzluk, %3,7 büyük uyumsuzluk bulmuşlar. Pozitif ve negatif prediktif değerleri de sırasıyla %92,3 ve %97,7 bulunmuşlardır.

Dong ve Zahoa (2015), yaptıkları çalışmada; ADT'ne patojen tanımlamasını da dahil ederek, idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) kullanılacak antibiyotik tedavisini belirlemek için bir mikroakışkan cihaz tasarlamışlardır. Standart 384 kuyucuklu bir mikropalak ve bunlara uyumlu mikropalak okuyuculardaki antikorlar yardımıyla 13 tip üropatojeni tespit eden ve ATP bioluminescence assay (ATP-BLA) ile ölçen bir yöntem geliştirmişlerdir. Mikroakışkan cihazın tasarımı, antikor spesifikliği ve ATP-BLA duyarlılığı sayesinde, simülatörün yapay idrar numunelerindeki İYE patojen türlerini 20

dakika içinde tanımlayabildiğini ve 8 antibiyotik için ADT sonuçlarını 3-6 saat içinde belirleyebileceğini göstermişlerdir. İdrar numunelerinde cihazın ölçüm aralığını 1×10^3 ila 1×10^5 hücre/ml olarak belirtmişlerdir. Geliştirdikleri cihazın İYE tedavisinde yaygın olarak kullanılabilmesini ve diğer hastalıkların tanı ve tedavisi için bir model olabileceğini öngörmüşlerdir.

Mezger ve ark. (2015), enfeksiyona neden olan bakteri türlerinin hızlı tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi için genel bir yöntem geliştirmişlerdir. Çalışmalarında kısa bir süre kültür ortamında bekletildikten sonra, türlere özgü bakteri DNA'sını hedef alan tespit probu yardımıyla, farklı antibiyotiklerin yokluğunda veya mevcudiyetinde üremenin (yani direncin) ve ürememenin (yani duyarlılığın) belirlenmesini sağlamışlardır. İdrar yolu enfeksiyonlarında 3,5 saat içinde %100 doğrulukla iki ilaç için (siprofloksasin ve trimetoprim) *E. coli*'nin antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlemişlerdir. Sonuçları disk difüzyon testiyle karşılaştırmışlardır. Belirledikleri kriterlerle, değerlendirmeye aldıkları 32 örneğin tümünde *E. coli*'yi tam doğrulukla tespit edip, belirledikleri tanı algoritmalarına göre, 32 numunenin 31'inde antimikrobiyal duyarlılıkları saptamışlardır. Otuz bir örneğin tümünü doğru bir şekilde sınıflandırabilmiş ve geleneksel kültür bazlı disk difüzyon testiyle aynı direnç profilini elde etmişlerdir. Çalışmalarında idrar örneklerini sınıflandırmak için geliştirilen algoritmayı doğrulamak için 56 idrar örneği ile prospektif validasyon çalışması gerçekleştirmişlerdir. *E. coli* varlığı veya yokluğu 55/56 yanlış pozitiflik olmadan doğru bir şekilde tanımlamışlar ve geliştirilen testin özgüllük ve duyarlılıkları %100 olarak saptamışlardır.

Pulido ve ark. (2013), sadece gen tespiti için PCR veya MALDI-TOF MS gibi direnç tespitine dayanan tekniklerin kullanımının önemli olup, yalnız bu testlerin yeni veya tanımlanmamış direnç mekanizmaları karşısında performansının önemli olduğunu, çünkü bir testin direnci tanımlamamasının çok büyük problemlere yol açabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Sezgin ve ark. (2017), yaptıkları çalışmada; *S. aureus* izolatlarında metisilin direncinin hızlı tespiti için StaResMet kitini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 217 metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve 252 metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) izolatını test etmişlerdir. Kit, test edilen MRSA ve MSSA izolatlarını %100 doğrulukla tanımlamışlardır. StaResMet kitinin MRSA izolatlarını hızlı ve güvenilir bir şekilde

tespit ettiği ve sınırlı olanaklara sahip mikrobiyoloji laboratuvarları için değerli bir seçenek olabileceği görüşü belirtilmişlerdir.

Humphries ve ark. (2018), ticari antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarını karşılaştırmak için altın standart olarak sıvı mikrodilüsyon referans yönteminin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Ayrıca agar dilisyon ve disk difüzyon yönteminin de CLSI referans yöntemlerinden olmakla birlikte, her ikisinin de sıvı mikrodilüsyon yöntemine karşı geliştirildiğini belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda sıvı mikrodilüsyon bazlı hızlı kolorimetrik bir yöntem geliştirdik.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdiğimizde; siprofloksasinde, 2 izolat otomatize sistem ile dirençli, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemiyle duyarlı; bir izolat otomatize sistem ile duyarlı, hem referans hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli; bir izolat otomatize sistem ve rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı, referans yöntem ile dirençli; bir izolat otomatize sistem ve referans yöntem ile duyarlı ve rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli; iki izolat otomatize sistem ile orta duyarlı ve izolatların biri hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı, diğerisi ise her iki yöntemle dirençli saptandı. FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde; TU %97,27; KU %98,18; BU %1,36; BU %2,38 ve KU %0 olarak saptanmıştır.

Gentamisin sonuçlarımız değerlendirildiğinde; otomatize sistem ile orta duyarlı olarak rapor edilen 6 izolatin , hem referans yöntem ile hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli, kalan  her iki yöntem ile duyarlı; otomatize sistem ile duyarlı bulunan üç izolat, hem referans yöntem ile hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli; hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli bulunan iki izolat rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; otomatize sistem ile dirençli bulunan bir izolat iki yöntemle de duyarlı; hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile duyarlı bulunan bir izolat, rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. FDA kriterlerine göre yapılan değerlendirmede TU %94,54; KU %97,27; BU %5,7; BU %1,35 ve KU 0 olarak saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada 4 izolat otomatize sistem ile ertapeneme duyarlı iken, referans yöntem ve rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. Bir izolat hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli saptanırken rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı saptanmıştır. Otomatize sistem ile orta duyarlı saptanan 3

izolatın biri hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli, ikisi her iki yöntem ile duyarlı olarak saptanmıştır. FDA kriterlerine göre değerlendirildiğinde TU %93,63; KU %99,09; ÇBU %5,8; BU ve KÜU 0 olarak saptanmıştır.

Seftriakson sonuçlarımız değerlendirildiğinde; iki izolat otomatize sistem ile duyarlı bulunurken hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. FDA kriterlerine göre yapılan değerlendirmede TU %98,18; KU %100; ÇBU; BU ve KÜU 0 olarak saptanmıştır.

Trimetoprim/sülfametoksazol sonuçları değerlendirildiğinde; otomatize sistem ile 7 izolat duyarlı bulunurken hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli olarak saptanmıştır. Bir izolat ise otomatize sistem ile dirençli saptanırken her iki yöntem ile duyarlı olarak saptanmıştır. FDA kriterlerine göre ise TU ve KU %100 olarak ÇBU, BU ve KÜU 0 olarak saptanmıştır.

Nitrofurantoin sonuçlarımız değerlendirildiğinde; 6 izolat otomatize sistem ile dirençli, hem referans yöntem, hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak saptanmıştır. Beş izolat ise, hem otomatize sistem, hem de referans yöntem ile dirençli, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; bir izolat otomatize sistem ile duyarlı, her iki yöntem ile ise, dirençli olarak bulunmuştur. FDA kriterlerine göre ise TU %91,81; KU %95,45; ÇBU %45,45; BU ve KÜU 0 olarak saptanmıştır. ÇBU oranlarının yüksek çıkmasının önemli bir nedeni çalışmada test edilen dirençli izolat sayısının oldukça az (11 izolat) olmasıdır.

Çalışmamızda 5 izolat otomatize sistem ile sefiksimine dirençli, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; bir izolat otomatize sistem ile duyarlı, diğer iki yöntem ile de dirençli; bir izolat da hem otomatize sistem hem de referans yöntem ile dirençli, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı olarak bulunmuştur. FDA kriterlerine göre ise TU %94,54; KU %99,09; ÇBU %2,17; BU ve KÜU 0 olarak bulunmuştur.

Amoksisilin/klavulanat sonuçlarımız değerlendirildiğinde; 5 izolat otomatize sistem ile duyarlı, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile dirençli, iki izolat otomatize sistem ile dirençli, hem referans yöntem hem de rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; iki izolat otomatize sistem ve referans yöntem ile dirençli, rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; iki izolat da hem otomatize sistem hem de

rezasurin mikropalak yöntemi ile duyarlı; referans yöntem ile dirençli olarak saptanmıştır. FDA kriterlerine göre TU %82,72; KU %96,36; ÇBU %6,77; BU ve KÜU 0 olarak belirlenmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda her bir antibiyotik için elde edilen TU ve KU oranları:

- 1) Siprofloksasin için; %97,27 ve 98,18
- 2) Gentamisin için; %94,54 ve %97,27
- 3) Ertapenem için; %93,63 ve %99,09
- 4) Seftriakson için; %98,18 ve %100
- 5) Trimetoprim/sülfametoksazol için; %100 ve %100
- 6) Nitrofurantion için; %91,81 ve %95,45
- 7) Sefiksım için; %94,54 ve %99,09
- 8) Amoksisilin/klavulanat için; %82,72 ve %96,36 bulunmuştur.

Dört referans suş duyarlılık sonuçları ile yeni geliştirilen rezasurin mikroplak yönteminin sonuçlarının %100 uyumlu olduğu, ayrıca klinik izolatlarda TU ve KU oranlarının da yüksek olduğu görülmektedir.

Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının kısa süre içerisinde alınması özellikle antibiyotik tedavisinin erken başlanması için gerekli olduğu kritik hasta grupları için önemlidir. Her ne kadar otomatize sistemlerde yapılan antibiyotik duyarlılık testleri, kısa sürede sonuç alınmasını sağlasalar da, özellikle büyük laboratuvarlarca tercih edilmekte olan yüksek maliyetli testlerdir. Bu dezavantajlar göz önüne alınarak planlanmış olan çalışmamızda, geliştirilen yöntem, 5 saat gibi kısa süre içinde antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasına olanak sağlamıştır. Rezasurin hızlı mikroplak yöntemimizin maliyetinin otomatize sistemler ile kıyaslandığında oldukça düşük olması da özellikle kısıtlı imkanlara sahip hastane ve laboratuvarlar tarafından tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Antimikrobiyal direnç probleminin giderek arttığı ve küresel bir felakete doğru sürüklendiğimiz çağımızda hızlı, ekonomik ve laboratuvar çalışanları için uygulaması kolay yeni yöntemlere ihtiyaç olduğu yadsınamaz. Referans yöntemlerle kıyaslandığında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, rutin yükü fazla ya da az olsa da tüm laboratuvarlara hitap edebilecek, hızlı duyarlılık testlerinin geliştirilebilmesi için; diğer bilim dallarının katılımının da teşvik edildiği yeni çalışmalara ve desteklere gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Bilgehan, H. Klinik mikrobiyolojik tanı, Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları. 2009; 425-426.
- Chen Y, Xianyu Y, Wu J, Dong M, Zheng W, Sun J, Jiang X. Double enzymes-mediated bioluminescent sensor for quantitative and ultrasensitive point-of care testing. *Anal Chem* 2017; 89 (10): 5422–5427.
- Charretier Y, Schrenzel J. Mass spectrometry methods for predicting antibiotic resistance. *Proteomics - Clinical Applications* 2016;10(9-10): 964–981.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2016. Development of in vitro susceptibility testing criteria and quality control parameters— 4th ed. M23-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—10th ed. M07-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2018. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 27th informational supplement. M100-S28. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards. M100-S27: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2017.
- Coban AY. Rapid determination of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates by colorimetric methods. *Journal of Clinical Microbiology* 2012; 50(9): 3148-3148.
- Coban AY, Darka O, Fisgin NT, Cihan CC, Bilgin K, Akgunes A, Guven T, Dokuzoguz B, Birinci A, Durupinar B. The resazurin microplate method for rapid detection of vancomycin resistance in *enterococci*. *Journal of Chemotherapy* 2005; 17: 361-366.
- Coban AY, Deveci A, Sunter AT, Palomino JC, Martin A. Resazurin microtiter assay for isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*: updated metaanalysis. *Internatiol Journal of Mycobacteriology* 2014; 3: 230-241.
- Coban AY, Bozdogan B, Cihan CC, Cetinkaya E, Bilgin K, Darka O, Akgunes A, Durupinar B, Appelbaum PC. Two new colorimetric methods early detection for vancomycin and oxacillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44(2):580-582.
- Dong T, Zhao X. Rapid identification and susceptibility testing of uropathogenic microbes via immunosorbent ATP-bioluminescence assay on a microfluidic Simulator for antibiotic therapy. *Anal Chem* 2015; 87 (4), 2410–2418.

- Durupınar B. Antibiyotiklere Dirençte Yeni Eğitimler. *Klinik Dergisi* 2001;14(2):47-56.
- Erdem B. *Enterobacteriaceae*. Mutlu G, İzmir T, Cengiz AT, Ustaşelebi Ş, Tumbay E, Mete Ö. Editörler, Temel ve klinik mikrobiyoloji, Ankara, Güneş kitabevi. 1999. 51.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>.
- Fındık D. *Escherichia* Türleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2017; 1861-1870.
- Germ J, Poirel L, Kisek TC, Spik VC, Seme K, Premru MM, Zupanc TL, Nordmann P, Pirs M. Evaluation of resazurin-based rapid test to detect colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2019; 38 (11): 2159-2162.
- Gülmez D. Antimikrobiyal Direnci Belirlemede Fenotipik Yöntemler veya Klasik Yöntemler. *ANKEM Derg* 2014;28(Ek 2):221-228.
- Hasdemir MU. Antimikrobiyal Direncin Belirlenmesinde Moleküler Yöntemler *ANKEM Derg* 2014; 28(Ek 2): 229-234.
- Humphries RM, Ambler J, Mitchell SL, Castanheira M, Dingle T, Hindler JA, Koeth L, Sei K; CLSI Methods Development and Standardization Working Group of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI methods development and standardization working group best practices for evaluation of antimicrobial susceptibility tests. *Journal of Clinical Microbiology* 2018; 56(4): e01934-01917.
- Idelevich EA, Becker K. How to accelerate antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; 25(11): 1347-1355.
- Jawetz, Melnick ve Adelberg .*Tıbbi Mikrobiyoloji,Nobel Tıp Kitabevleri*. 2015; 231
- Kayacan Ç. Antimikrobiyal İlaçların Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2017; 238-242.
- Kittel M, Findeisen P, Ghebremedhin B, Miethke T, Grundt A, Ahmad-Nejad P, Neumaier M. Rapid susceptibility testing of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* by glucose metabolism monitoring. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019; 57(8): 1271-1279.
- Kuangwen H, Zec HC, Chen L, Kaushik AM, Mach KE, Liao JC, and Wang T-H. Simple and precise counting of viable bacteria by resazurin-amplified

- Picoarray Detection Anal Chem. 2018 August 07; 90(15): 9449–9456.
- Kulengowski B, Ribes JA, Burgess DS. Polymyxin B Etest® compared with gold-standard broth microdilution in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* exhibiting a wide range of polymyxin B MICs. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; 25(1): 92-95.
- Kunduru BR, Nair SA, Rathinavelan T. EK3D: an *E. coli* K antigen 3-dimensional structure database. *Nucleic acids research* 2016; 44(D1): D675-D681.
- Lescat M, Poirel L, Tinguely C, Nordmanna P. A resazurin reduction-based assay for rapid detection of polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Microbiology* 2019; 57(3): e01563-18.
- Levinson, Warren Tıbbi Mikrobiyoloji ve immünoloji. 14.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2018.
- Liu Y, Zhao C, Song X, Xu K. Colorimetric immunoassay for rapid detection of *Vibrio parahaemolyticus*. *Microchimica Acta* 2017; 184(12): 4785-4792.
- Makvana S, Krilov LR. *Escherichia coli* Infections. *Pediatrics in Review* 2015 ; 36(4):167-70; 171.
- Mezger A, Gullberg E, Göransson J, Zorzet A, Herthnek D, Tano E, Nilsson M, Andersson DI. A general method to rapidly determine antibiotic susceptibility and species in bacterial infections. *J. Clinical Microbiology* 2015; 53 (2), 425–432.
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, Gonzalez MD, Jerris RC, Kehl SC, Patel R, Pritt BS, Richter SS, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Snyder JW, Telford S 3rd, Theel ES, Thomson RB Jr, Weinstein MP, Yao JD. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67(6): e1-e94.
- Mishra P, Singh D, Mishra KP, Kaur G, Dhull N, Tomar M, Gupta V, Kumar B, Ganju L. Rapid antibiotic susceptibility testing by resazurin using thin film platinum as a bio-electrode." *Journal of microbiological methods* 2019;162: 69-76.
- Murray, P., Rosenthal, K., & Pfaller, M. (2016). *Medical Microbiology Canada*. In: Elsevier. 2016; 251-255.
- Özinel MA. *Enterobacteriaceae*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler, Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2017; 1853-1861.

- Perepelov AV, Guo X, Filatov AV, Shashkov AS, Senchenkova SN, Li B. Structure and genetics of the O-specific polysaccharide of *Escherichia coli* O27. *Carbohydrate research* 2018; 456: 1-4.
- Pitout JD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. *Expert review of anti-infective therapy* 2012; 10(10): 1165-1176.
- Procop GW *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic*, Philadelphia: Wolters Kluwer. 2017.
- Pulido MR, García-Quintanilla M, Martín-Peña R, Cisneros JM, McConnell MJ. Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 2013;68 (12): 2710–2717 .
- Reeda TAN, Krangb S, Miliyaa T, Townelle N, Letchfordc J, Bund S, Sard B, Osbjere, Senge KS, Chouf M, Byg Y, Vanchinsurenh L, Novi V, Chaui D, Phej T, Lauzannek A, Lyb S, Turnera P, on behalf of the Cambodia Technical Working Group on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance in Cambodia: a review *International Journal of Infectious Diseases* 2019;85 :98–10.
- Sahin B, Mazonakis M, Akan H, Kaplan S, Bek Y. Dependence of computed tomography volume measurements upon section thickness: an application to human dry skulls. *Clin Anat* 2008;21(6):479-485.
- Sezgin FM ,Vural A, Kiraz A, Caycı YT, Coban C, Bozdoğan B, Cobn A. Same-day Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by StaResMet® Kit. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2017; 10(11):e14937.
- Sorlózano A, Gutiérrez J, Romero JM, de Dios Luna J, Damas M, Piédrola G. Activity in vitro of twelve antibiotics against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*." *Journal of basic microbiology* 2007; 47(5): 413-416.
- Soysal, M Çoban AY *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Metisilin Direncinin Hızlı Tespitinde StaResMet®'in Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2017; 30(2): 64.
- Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. *Asya Mikrobiyoloji*. 1. baskı, İzmir, Asya Tıp Kitabevi. 2005.
- Tokur O, Aksoy A. In Vitro Sitotoksikite Testleri *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 2017; 6 (1): 112-118.
- Zarakolu I, *Enterobacteriaceae*. Dürdal US, Başustaoglu. 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.0.20.08/247-363

12.04.2019

Sayın Prof. Dr. Belma DURUPINAR

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz *Escherichia coli* izolatlarında hızlı duyarlılık yöntemi geliştirilmesi başlıklı OMÜ-KAEK 2019/252 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 14.03.2019 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.Ramiz COLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet Akif Gün

Doğum Yeri : Gaziantep

Doğum Tarihi :10.06.1971

Medeni Hali : Evli

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl) :

Lisans : Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,1998

Yüksek Lisans: : Hasan Kalyoncu Üniversitesi/Sosyal Bilimler

Enstitüsü/Hastane ve Sağlık Kurumları Yönetimi, 2013

Çalıştığı Kurumlar :

1999-2000 Artvin Verem Savaş Dispanseri

2000-2005 Samsun Merkez Yeşilkent S. O.

2005-2008 Samsun İl Ambulans Servisi Başhekimliği

2008-2011 T.C. Sağlık Bakanlığı Kavak Devlet Hastanesi

2012-2020 T.C. Sağlık Bakanlığı 19 Mayıs İlçe Devlet Hastanesi

E-posta : makifgun@gmail.com

Yayımlar

1. Çoban AY, Birinci A, Gün MA, B. Ekinci B, Durupınar B. Artvin yöresindeki ilköğretim yaşı çocuklarında tüberkülin test sonuçlarının değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni. 2001; 0374-9096, 35, 2, 245-249.