



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESİN HİJYENİ ve TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**ORGANİK VE KONVANSİYONEL TAVUK ETLERİNDE  
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL)  
ÜRETEN BAZI ENTEROBACTERIACEAE'LARIN  
KARAKTERİZASYONU**

**DOKTORA TEZİ**

**Tolga UYANIK**

**Samsun  
Temmuz-2017**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESİN HİJYENİ ve TEKNOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**ORGANİK VE KONVANSİYONEL TAVUK ETLERİNDE  
GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL)  
ÜRETEN BAZI ENTEROBACTERIACEAE'LARIN  
KARAKTERİZASYONU**

**DOKTORA TEZİ**

**Tolga UYANIK**

**Danışman  
Prof. Dr. Mustafa ALIŞARLI**

**II. Danışman  
Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL**

**Samsun  
Temmuz-2017**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tolga UYANIK tarafından Prof. Dr. Mustafa ALIŞARLI ve Prof. Dr. Gök Nur TERZİ GÜLEL Danışmanlığında hazırlanan Organik ve Konvansiyonel Tavuk Etlerinde Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) Üreten Bazı Enterobacteriaceae'ların Karakterizasyonu başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 24/07/2017 tarihinde yapılan sınav ile Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ATASEVER  
(Atatürk Üniversitesi)




Üye : Prof. Dr. Mustafa ALIŞARLI  
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)



Üye : Prof. Dr. Gök Nur TERZİ GÜLEL  
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)



Üye : Prof. Dr. Timur GÜLHAN  
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi)



Üye : Doç. Dr. Yeliz YILDIRIM  
(Erciyes 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

Tezimin planlanması, projelendirilmesi ve yürütülmesi aşamalarında desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanlarım Prof. Dr. Mustafa ALIŞARLI ve Prof Dr. Göknur TERZİ GÜLEL'e, ayrıca tez izleme komitemde yer alan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Timur GÜLHAN'a en içten şükranlarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli hocalarım Doç. Dr. Özgür ÇADIRCI ve Yrd. Doç. Dr. Ali GÜCÜKOĞLU'na, sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Gökhan İNAT'a, anabilim dalımız doktora öğrencisi Abdulaziz ABDULAHİ'ye desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamalarında bana destek olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Asuman BİRİNCİ, Sağ. Tek. Düriye ÖZÇUBUKÇU ve Uzm. Biy. Çağrı ÇAVDAR'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bu tez çalışması PYO.VET.1904.16.013 proje numarasıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Kurum Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

### ORGANİK VE KONVANSİYONEL TAVUK ETLERİNDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEEN BAZI ENTEROBACTERIACEAE'LARIN KARAKTERİZASYONU

**Amaç:** Bu çalışmada Samsun ilindeki çeşitli market ve şarküterilerde satışa sunulan konvansiyonel ve organik tavuk parça etlerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların izolasyonu, identifikasyonu, GSBL üretiminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle tespiti ve izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerlerinin saptanması amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Ekim 2015 - Şubat 2017 tarihleri arasında 100 konvansiyonel ve 100 organik çiğ tavuk eti olmak üzere toplamda 200 tavuk eti materyal olarak kullanıldı. Enterobacteriaceae'ların izolasyonu kromojenik besiyeri kullanılarak klasik kültür tekniği ile identifikasyonu ise VITEK MS sistem kullanılarak yapıldı. Elde edilen izolatlarda fenotipik olarak GSBL üretimi kombine disk difüzyon yöntemi ile, GSBL üretiminden sorumlu gen bölgelerinin tespiti ise PZR ile belirlendi. Son olarak izolatların MİK değerlerinin saptanmasında VITEK 2 sistemi kullanıldı.

**Bulgular:** İncelenen 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinin 46 (%46)'sında, 100 organik tavuk eti örneğinin ise 22 (%22)'sinde fenotipik olarak GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar tespit edildi. Elde edilen 115 izolatın 97'si (%84) *E. coli*, 12'si (%10) *K. pneumoniae*, 4'ü (%3,48) *S. fonticola*, 1'i (%0,87) *Rah. aquatilis*, 1'i (%0,87), *S. liquefaciens* olarak tanımlandı. Genotipik olarak, GSBL üretiminden sorumlu genlerin PZR ile analizi sonucunda 115 izolatın 109'unun (%94,78) *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genlerinden en az birini içerdiği, 6 izolatın ise analiz edilen gen bölgelerinden hiçbirini içermediği tespit edildi. GSBL üreten 115 izolatın 103'ünün (%89,57) β-laktam grubu hariç en az bir antibiyotiğe karşı dirençli olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** GSBL üreten Enterobacteriaceae'larla kontaminasyon oranı, konvansiyonel yöntemlerle elde edilen tavuk etlerinde organik yöntemle kıyasla daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Kanatlı etlerinde özellikle GSBL üreten *E.coli*'nin yüksek düzeyde bulunması halk sağlığı açısından önemli bir problem olup üreticilerin iyi üretim tekniklerine dikkat etmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Enterobacteriaceae; GSBL; konvansiyonel; organik; PZR; tavuk eti

**Tolga UYANIK, Doktora Tezi**  
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Temmuz, 2017**

## ABSTRACT

### CHARACTERIZATION OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN ORGANIC AND CONVENTIONAL CHICKEN MEAT

**Aim:** In this study, it was aimed to isolate and identify ESBL-producing Enterobacteriaceae in conventional and organic chicken meats which were offered to sale in various markets and retail shops in Samsun province and to detect ESBL production by both phenotypic and genotypic methods and to specify MIC values of ESBL-producing isolates against various antibiotics.

**Material and Method:** A total of 200 raw chicken meat including 100 conventional and 100 organic collected between October 2015 and February 2017. Classic culture technique based on chromogenic method were used for isolation of Enterobacteriaceae and identification of isolates were performed with VITEK MS. Phenotypic ESBL production were detected by combined disk diffusion method. Gene regions responsible for ESBL production were determined by PCR. MIC values of isolates were detected by VITEK 2.

**Results:** Phenotypic ESBL producing Enterobacteriaceae were detected in 46 (%46) of 100 conventional meats and in 22 (%22) of 100 organic meats. Of the 115 isolates obtained; 97 (84%) were *E. coli*, 12 (10%) were *K. pneumoniae*, 4 (3.48%) were *S. fonticola*, 1 (0.87%) were *Rah. aquatilis*, 1 (0.87%), *S. liquefaciens*. PZR analysis revealed that 109 of 115 isolates (94.78%) contained at least one of the *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> and *bla*<sub>SHV</sub> genes, while 6 isolates contained none of these gene regions. Of the 115 ESBL-producing isolates, 103 (89.57%) were found to be resistant to at least one antibiotic except for the  $\beta$ -lactam group.

**Conclusion:** The contamination level of ESBL-producing Enterobacteriaceae was higher in conventional meats than in organic meats ( $p < 0,001$ ). Especially, high level of ESBL-producing *E. coli* in poultry meat is an important problem in terms of public health and it is suggested to producers to pay attention to good manufacturing practices.

**Keywords:** Chicken meat; conventional; Enterobacteriaceae; ESBL; organic; PCR

Tolga UYANIK, Ph. D. Thesis  
Ondokuz Mayıs University - Samsun, July, 2017

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>API</b>	: Analitik Profil İndeksi
<b>ATCC</b>	: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>CDC</b>	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
<b>CLSI</b>	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>EFSA</b>	: Avrupa Gıda Güvenliği Derneği
<b>EUCAST</b>	: Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi
<b>FAO</b>	: Gıda ve Tarım Örgütü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
<b>kob</b>	: Koloni Oluşturan Birim
<b>MALDI</b>	: Matriks Aracılı Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>MS</b>	: Kütle Spektrometresi
<b>PBP</b>	: Penisilin Bağlayıcı Protein
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>TOF</b>	: Uçuş Zamanı
<b>TÜİK</b>	: Türkiye İstatistik Kurumu
<b>WHO</b>	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
2.1. Enterobacteriaceae'ların Genel Özellikleri .....	6
2.2. Enterobacteriaceae'ların Neden Olduğu Sağlık Sorunları .....	7
2.3. Enterobacteriaceae Familyası ve GSBL Üretimi .....	8
2.4. Gıdalarda GSBL Üreten Enterobacteriaceae'ların Varlığı .....	13
2.4.1. Kanatlı Eti ve Önemi.....	14
2.4.2. Konvansiyonel ve Organik Tavuk Yetiştiriciliği.....	17
2.4.3. Kanatlı Eti ve Diğer Et Ürünlerinde GSBL Üreten Enterobacteriaceae'lar ..	20
2.4.4. Süt ve Süt Ürünlerinde GSBL Üreten Enterobacteriaceae'lar .....	24
2.4.5. Sebze ve Meyvelerde GSBL Üreten Enterobacteriaceae'lar .....	25
2.5. Kanatlı Yetiştiriciliğinde Antibiyotik Kullanımı .....	26
2.6. $\beta$ -laktam Antibiyotikler.....	28
2.6.1. $\beta$ -laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması .....	29
2.6.2. $\beta$ -laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	30
2.7. $\beta$ -laktamazlar ve Sınıflandırılması .....	32
2.8. Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamazlar.....	37
2.8.1. TEM Grubu Enzimler .....	38
2.8.2. SHV Grubu Enzimler .....	38
2.8.3. CTX-M Grubu Enzimler.....	39
2.8.4. OXA Grubu Enzimler ve Diğer GSBL'ler .....	40
2.9. Teşhis Yöntemleri .....	40
2.9.1. Enterobacteriaceae'ların Teşhisinde Kullanılan Yöntemler.....	40
2.9.2 GSBL Üreten Enterobacteriaceae'ların Teşhis Yöntemleri .....	41
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	45
3.1. Materyal .....	45
3.1.1. Enterobacteriaceae'ların İzolasyonunda Kullanılan Malzemeler.....	45

3.1.2. Enterobacteriaceae'ların İdentifikasyonunda Kullanılan Malzemeler .....	47
3.1.3. Fenotipik GSBL Üretiminin Tespitinde Kullanılan Malzemeler .....	47
3.1.4. PZR Analizlerinde Kullanılan Malzemeler .....	47
3.1.5. MİK Değerinin Belirlenmesinde Kullanılan Malzemeler .....	49
3.1.6. Çalışmada Kullanılan Referans Bakteri Suşları .....	49
3.1.7. Analizler Esnasında Kullanılan Diğer Gereç, Ekipman ve Cihazlar.....	49
3.2. Metot .....	50
3.2.1. Enterobacteriaceae'ların İzolasyon ve İdentifikasyonu.....	50
3.2.2. Fenotipik GSBL Üretiminin Tespiti .....	54
3.2.3. GSBL Üretiminden Sorumlu Genlerin PZR ile Belirlenmesi .....	55
3.2.4. GSBL Üreten İzolatların Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının Belirlenmesi.....	58
3.2.5. İstatistiksel Analizler .....	61
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>62</b>
4.1. Enterobactericea'ların İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları .....	62
4.2. Fenotipik Olarak GSBL Üreten Enterobactericea'ların Tespiti.....	68
4.3. PZR Analizleri Sonuçları .....	71
4.4. Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları.....	77
4.5. İstatistiksel Analiz Sonuçları .....	81
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>83</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>95</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>96</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>112</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>128</b>

## 1. GİRİŞ

Dünya çapında bakteriler, parazitler, virüsler ve mantarlar tarafından hızla geliştirilen antimikrobiyal direnç hastalıkların tedavilerini güçleştirmektedir. Tüm dünyada artan antimikrobiyal direnç nedeniyle antibakteriyel, antiparaziter, antiviral ve antifungal ilaçların etkinliği azalmakta ve hastalıkların tedavileri giderek zorlaşmaktadır. (WHO, 2014). Her geçen gün antibiyotiklere karşı dirençli enfeksiyonların artması ile tedavi süreçleri uzamakta bu da yüksek maliyetli tedavilere ve iş gücü kayıplarına neden olarak ülke ekonomisinde ciddi kayıplara yol açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde antibiyotik direncinin yol açtığı ekonomik kaybın yıllık 35 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (CDC, 2013).

Bakteriler arasında hızla yayılan antimikrobiyal direnç, halk sağlığı ve gıda güvenliği açısından ciddi sorunlara neden olmaktadır. Antimikrobiyal direncin gıda kaynaklı olarak yayılması, insan ve hayvan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Derneği (EFSA) gıda kaynaklı olarak yayılan antimikrobiyal direnci 'biyolojik tehlike' olarak kabul etmiş, gıda ve çevresel kaynaklarda transfer edilebilir direnç genlerine dikkat çekerek gıda amacıyla yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik kullanımını azaltmanın önemini vurgulamıştır (EFSA, 2008).

Gıdalarda bulunan antibiyotik kalıntıları, tüketicilerde hafif bir deri döküntüsü ya da alerjiden, daha şiddetli reaksiyonlara, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesine, üremenin bozulmasına ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Küçükersan, 2005). Dirençli patojen suşların yayılması, insanlarda enfeksiyonların tedavisi konusunda ciddi kaygılar yaratmaktadır (WHO, 2005).

ABD, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi verilerine göre; acil ve ciddi tehlike düzeyi arz eden dirençli bakteriler ve bu bakterilerin sebep olduğu hastalık-ölüm sayıları Tablo 1'de listelenmiştir. Bu verilere göre GSBL (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz) üreten Enterobacteriaceae'ların yılda yaklaşık 26.000 enfeksiyona yol açtığı ve bu vakaların 1.700'ünün ölümle sonuçlandığı bildirilmektedir (CDC, 2013).

**Tablo 1.** Yüksek antibiyotik direncine sahip bazı bakteriler (CDC, 2013)

	<b>Enfeksiyon sayısı (Yıllık)</b>	<b>Ölüm (Yıllık)</b>	<b>Tehlike düzeyi</b>
<i>Clostridium difficile</i>	250.000	14.000	Acil
Karbapenem-dirençli Enterobacteriaceae	9.000	600	Acil
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	246.000	Data yok	Acil
<i>Acinetobacter</i>	7.300	500	Ciddi
<i>Campylobacter</i>	310.000	120	Ciddi
<b>GSBL üreten Enterobacteriaceae</b>	26.000	1.700	Ciddi
Vankomisin-dirençli <i>Enterococcus</i> (VRE)	20.000	1.300	Ciddi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.700	440	Ciddi
Non-typhoidal <i>Salmonella</i>	100.000	Data yok	Ciddi
<i>Salmonella</i> Typhi	3.800	<5	Ciddi
<i>Shigella</i>	27.000	40	Ciddi
Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	80.461	11.285	Ciddi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.200.000	7.000	Ciddi

Antibiyotikler, beşeri hekimlikte olduğu gibi hayvanlarda da hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan terapotik etkili maddelerdir. Antibiyotiklerin hem beşeri hekimlikte, hem de veteriner hekimliğinde geniş ölçüde kullanılması, antimikrobiyal direncin gelişmesini kaçınılmaz hale getirmiştir. Veteriner hekimlikte kullanılan bu ilaçların kullanım şekli ve dozunun beşeri hekimlikte kullanılan antibiyotiklere kıyasla direnç oluşumuna hangi düzeyde sebep olduğu tam olarak anlaşılammıştır (Choraine, 2000).

Çiftlik hayvanlarında antibiyotiklerin kullanımı beraberinde bazı riskleri ortaya getirmektedir. Uygun olmayan ya da yetersiz dozda antibiyotik kullanımı sonucu canlı kalan bakterilerde direnç gelişimine neden olmakta ve bu durum halk sağlığını tehdit etmektedir. Çiftlik hayvanlarının kesimi veya işlenmesi esnasında dirençli bakterilerin ürünleri kontamine etmesi ve bu ürünlerin işlenmesi, çiğ ya da az pişmiş olarak tüketilmesi sonucu bakteriler insanlara bulaşabilmektedir. Ayrıca bu dirençli suşlar direkt olarak hayvanların bulunduğu ortamı, ekipmanları, personeli ve dolayısıyla tüm çevreyi kontamine edebilmektedir (CDC, 2016).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) verilerine göre; ABD’de 2013 yılında 14.788 ton antibiyotiğin, gıda amacıyla yetiştirilen hayvanlarda kullanılmak üzere

pazarlandığı ve bu antibiyotiklerin 700 tondan fazlasını beta-laktam grubu antibiyotikler oluşturduğu bildirilmiştir (FDA, 2013).

Beta-laktam grubu antibiyotikler yan etkilerinin azlığı ve bakterisit olmaları nedeniyle günümüzde en sık kullanılan antibiyotik grubudur. Bu antibiyotikler bakteri hücre duvarı sentezini engelleyerek bakterisit etki gösterirler.  $\beta$ -laktam antibiyotikler toplumsal hastalıklarda, hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde ve veteriner hekimliğinde geniş ölçüde kullanım alanı bulmuştur. Yaygın kullanımları sonucu bakteriler tarafından  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı direnç giderek artmıştır (Gülay, 2001; Yazar, 2009).  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmalarından biri, bu grup antibiyotiklerdeki  $\beta$ -laktam halkasının parçalanmasına yol açan ‘beta-laktamaz’ enzimlerinin üretimidir (Bush ve ark., 1995).  $\beta$ -laktamaz üretimi hem Gram pozitif (*Staphylococcus* spp.) hem de Gram negatif bakterilerde (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp. ve *Klebsiella* spp.) görülebilmektedir (Holten ve Onusko, 2000).

Genişlemiş-Spektrumlu Beta-Laktamazlar (Extended-Spectrum Beta-Lactamase, ESBL) penisilinlere, üçüncü kuşak ve kısmen dördüncü kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara etkili; karbapenemlere, sefamisinlere ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine karşı etkisiz olan enzimlerdir. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere de etkili olmalarından ötürü, Geniş Spektrumlu Beta Laktamazlardan (Broad Spectrum Beta-Lactamase) farklı olarak ‘Genişlemiş-Spektrumlu Beta Laktamazlar’ olarak adlandırılmaktadırlar. GSBL olarak adlandırılan bu  $\beta$ -laktamazlar dünya çapında yaygın olarak Enterobacteriaceae familyasında bulunan bakterilerde görülmektedir. GSBL’lerin bakteriler arasında transpozon ve plazmid aracılığı ile aktarımı halk sağlığı açısından ciddi problemlere neden olmaktadır (Bradford ve ark., 1999; Bradford, 2001; Geser ve ark., 2012).

Enterobacteriaceae familyası; içerisinde *E. coli*, *Salmonella*, *Y. enterocolitica*, *Shigella* spp. ve *Cronobacter* spp. gibi önemli gıda kaynaklı patojenlerinin yanısıra klinik enfeksiyonlara neden olan *Klebsiella*, *Serratia* ve *Citrobacter* cinslerini oluşturan bakterilerin de yer aldığı önemli ve geniş bir grubu temsil etmektedir. Bu bakterilerin birçoğu, insan ve sıcakkanlı hayvanların doğal konakçılarıdır. Enterobacteriaceae’lar, gıdaların doğal mikroflorasında bulunabildiği gibi gıdalara uygulanan çeşitli işlemler

esnasında da gıdalara bulaşabilmektedir. *E. coli* ve *Salmonella* gıdalara genellikle fekal yolla, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* ise özellikle sebzelere toprak ve su yoluyla bulaşmaktadır (Baylis ve ark., 2011).

Kırmızı et ve kanatlı etlerinde GSBL üreten bakterilerin tespit edilmesi, çiftlik hayvanlarının GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar yönünden rezervuar olabileceğini düşündürmektedir (Carattoli, 2008). Sığır ve domuzlarda düşük oranlarda GSBL üreten *E. coli* tespit edilmesine karşın bu hayvanların GSBL genleri açısından rezervuar olabileceği savunulmaktadır (Duan ve ark., 2006). Nitekim, yapılan çalışmalarda tavuk, hindi ve sığır gibi çiftlik hayvanlarında GSBL üreten rezistans genlerine sahip bakterilerin varlığı ortaya konulmuştur (Jouini ve ark., 2007). Hayvan kökenli ve antimikrobiyal ajanlara dirençli Enterobacteriaceae'ların insanlara gıda zinciri yoluyla bulaşabildiği ve tüm bu etkenlerin toplum kökenli hastalıklarda potansiyel kaynak olabileceği vurgulanmıştır (Aarestrup, 1999; Wang et al., 2006).

İngiltere'de Veteriner Laboratuvarları Ajansı 2010 verilerine göre; kanatlı kesimhanelerinin %52,2'sinde, broiler üretim kümeslerinin %57,1'inde GSBL üreten *E. coli* tespit edildiği bildirilmiştir (VLA, 2010). Hollanda'daki 26 broiler kümesinin %80'inde GSBL üreten *E. coli* tespit edilmiş ve yapılan genetik analizlerde kanatlı etinin, GSBL taşıyan plazmidlerin insan florasına aktarılmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Mevius, 2010). Çiftlik hayvanlarında antimikrobiyal ajanların kullanımı ve bunun sonucu olarak insan enfeksiyonlarında gözlenen direnç arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (Angulo ve ark., 2004). Hollanda'da perakende tavuk etlerinden izole edilen GSBL üreten suşlar ile hastalardan izole edilen etkenlerin aynı GSBL genleri ve plazmidlerini taşıdığını ve bu etkenlerin kanatlılardan insanlara gıda aracılığıyla geçtiği bildirilmiştir (Leverstein-van Hall ve ark., 2011). Tüketime hazır sandviçlerdeki GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarının direkt olarak insan florasına transfer edilebildiği ve dolayısıyla bu gıdaların halk sağlığı açısından risk oluşturabileceği bildirilmiştir (Yaici ve ark., 2017).

Organik tavukçuluk; tavukların beslenme ve sağlık koruma önlemlerinde sentetik olarak üretilen besin ve kimyasal maddelerin kullanılmamasını öngören, tavukların doğal davranış ve fizyolojilerini rahatsız etmeyecek şekilde beslenme ve çevresel isteklerinin karşılandığı bir tavukçuluk üretim sistemidir. 'Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik' kapsamında organik tavuk

yetiştiriciliğinde tamamıyla organik tarım prensiplerine göre üretilen iyi kalitede yemler kullanılmalıdır. Organik tavukçulukta organik bitkisel ürünlerin uygun metotlarla işlenmesi sonucu elde edilen yan ürünlerin kullanılmasına müsaade edilmiştir. Antibiyotikler, büyüme uyarıcı hormon ve benzeri yem katkı maddelerinin ve genetik olarak modifiye edilmiş ürünlerin organik tavuk beslemede kullanımı yasaklanmıştır (Şahin ve ark., 2004; Resmi Gazete, 2010). Konvansiyonel üretimde kanatlı beslenmesinin daha yoğun yapılması, hayvanların yerleşim yerlerinin sıklığı, hijyenik açıdan yetersizlik, ilaç kalıntıları içerebilen yemlerin kullanılması gibi nedenler dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Bu çalışmada Samsun ilinde çeşitli marketlerde satışa sunulan konvansiyonel ve organik tavuk parça etlerinde Enterobacteriaceae'ların izole edilmesi, VITEK® MS sistemiyle tanımlanması, elde edilen izolatlarda kombine disk difüzyon yöntemi ile fenotipik olarak GSBL üretiminin belirlenmesi, fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan izolatlarda *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genlerinin varlığının PZR ile genotipik olarak araştırılması, GSBL pozitif izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) VITEK® 2 Compact sistemi belirlenmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Enterobacteriaceae'ların Genel Özellikleri

Enterobacteriaceae familyası Bergey's Manual'e göre Gammaproteobacteria sınıfının Enterobacteriales takımında yer alır. Bu familyada bulunan bakteriler *Arsenophonus* cinsi hariç (7–10 µm), 0,3–1.0 × 1,0–6,0 µm çapında, peritrik flagellalarıyla (*Tatumella* cinsi hariç) hareketli (*Shigella* ve *Klebsiella* hariç) Gram-negatif düz çomaklardır. Endospor veya mikrokist oluşturmazlar. Oksijen varlığında ya da yokluğunda üreyebilen fakültatif anaerob mikroorganizmalardır. Kültür edilemeyen *Calymmatobacterium* cinsi hariç; peptonda, et ekstraktında ve MacConkey besiyerinde iyi ürerler. Çoğu 22-35°C sıcaklıkta optimum üreme gösterir. Bazı türleri D-glukozu karbon kaynağı olarak kullanırken, bazı türler vitamin ve amino asitlere gereksinim duyar. Hem solunum hem de fermentatif metabolizmaya sahip olan kemoorganotrofik mikroorganizmalardır. D-glukoz, diğer karbonhidratlar ve polihidroksil alkollerin fermentasyonu sonucu asit ve gaz oluştururlar. Halofilik değildirler. *Shigella dysenteriae* O group 1 ve *Xenorhabdus* hariç katalaz pozitiflerdir. *Plesiomonas* cinsi dışında oksidaz negatiftirlerdir. *Saccharobacter fermentatus* ve bazı *Erwinia* ve *Yersinia* cinsleri hariç nitratı nitrite indirgeme özelliğine sahiptirler. Yakın olarak komşu olduğu familyalar *Alteromonadaceae*, *Vibrionaceae*, *Aeromonadaceae* ve *Pasteurellaceae*'dir. Toprakta, suda, sebze, meyve, yumurta, tahıl ve bitkilerde yaygın olarak bulunurlar. Bazı türleri insan ve hayvanlar için patojendir. Hızlı jenerasyon süresi, tanımlanmış besiyerlerinde üreme yetenekleri, genetik olarak kolay manipüle edilebilmeleri gibi özelliklerinden dolayı laboratuvarlarda yoğun olarak çalışılmaktadır (Brenner ve Farmer, 2015).

Enterobacteriaceae familyasında Tablo 2'de derlenen 50'den fazla cins bulunmaktadır (Anon, 2016a). Bunlar arasında önemli patojenler olarak bilinen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter* gibi klinik enfeksiyonlara neden olan önemli patojenlerin yanısıra, fırsatçı patojen olarak ortaya çıkan *Proteus* ve *Rahnella* cinsleri ve gıda kaynaklı salgınlardan sorumlu olan *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* ve *Cronobacter* cinsleri de yer almaktadır (Guentzel, 1996; Bellais ve ark., 2001; Baylis ve ark., 2011).



**Tablo 2.** Enterobacteriaceae familyasında bulunan cinsler (Anon, 2016a)

<i>Arsenophonus</i>	<i>Dickeya</i>	<i>Kluyvera</i>	<i>Phaseolibacter</i>	<i>Samsonia</i>
<i>Brenneria</i>	<i>Edwardsiella</i>	<i>Leclercia</i>	<i>Photorhabdus</i>	<i>Serratia</i>
<i>Biostraticola</i>	<i>Enterobacillus</i>	<i>Leminorella</i>	<i>Plesiomonas</i>	<i>Shigella</i>
<i>Buchnera</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Levinea</i>	<i>Pragia</i>	<i>Shimwellia</i>
<i>Budvicia</i>	<i>Erwinia</i>	<i>Lonsdalea</i>	<i>Proteus</i>	<i>Sodalis</i>
<i>Buttiauxella</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Mangrovibacter</i>	<i>Providencia</i>	<i>Tatumella</i>
<i>Calymmatobacterium</i>	<i>Ewingella</i>	<i>Moellerella</i>	<i>Rahnella</i>	<i>Thorsellia</i>
<i>Cedecea</i>	<i>Franconibacter</i>	<i>Morganella</i>	<i>Raoultella</i>	<i>Wigglesworthia</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>Gibbsiella</i>	<i>Obesumbacterium</i>	<i>Rouxiella</i>	<i>Xenorhabdus</i>
<i>Cosenzaea</i>	<i>Hafnia</i>	<i>Pantoea</i>	<i>Saccharobacter</i>	<i>Yersinia</i>
<i>Cronobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pectobacterium</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Yokenella</i>

## 2.2. Enterobacteriaceae'ların Neden Olduğu Sağlık Sorunları

Enterobacteriaceae familyasındaki bakteriler klinik olarak çeşitli enfeksiyonlara yol açmaktadırlar. Enterik enfeksiyonlar, genellikle gelişmekte olan ülkelerde *E. coli* tarafından meydana gelmektedir. *E. coli*'nin alt tipleri olan ETEC, EIEC, EHEC ve EAEC ishale seyreden hastalıkların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Enterik semptomların yanı sıra, EHEC tarafından oluşturulan hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura vakalarında böbrek yetmezliği, karaciğer, kalp ve pankreas bozukluklarına bağlı sistemik semptomlar görülebilmektedir (Guentzel, 1996). Daha çok gıda kaynaklı olarak oluşan *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* enfeksiyonları da enterik semptomlara yol açmaktadır. *Salmonella* enfeksiyonlarında ateş, bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlar sıklıkla görülürken, *Shigella* enfeksiyonlarında abdominal semptomlara ek olarak görülen kanlı ishal önemli bulgular arasında gösterilmektedir. *Yersinia* enfeksiyonlarında ise enterik semptomların yanısıra septisemi, deri döküntüleri, arthritisi, konjonktivit, miyokardit görülebilmektedir (Erol, 2007). Ülkemizde gıda zehirlenmelerine sıklıkla sebep olan patojenlerin *Salmonella* spp., *E. coli* O157 gibi enterobakteriler ve *Brucella* spp., *L. monocytogenes*, termotolerant *Campylobacter* spp., koagülaz pozitif stafilokoklar ve *B. cereus* olduğu bildirilmiştir (Erol, 2007; Öz ve ark., 2014).

Enterobakteriler tarafından oluşturulan diğer tip enfeksiyonlar nozokomiyal yani hastane kökenli enfeksiyonlardır. Nozokomiyal enfeksiyonlar, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetlerini arttıran morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlar

olmaları nedeniyle halk sağlığı açısından önem taşırlar. Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinde görölen nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarında; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii*, *Morgenella morgani*; bakteriyemi ve kateter enfeksiyonlarında; *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp.; cerrahi bölge enfeksiyonlarında; *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *P. mirabilis* ve *K. pneumoniae* ve ventilasyon ilişkili pnönomilerde; *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*’nin sık rastlanan Gram negatif etkenler oldukları bildirilmiştir (Orucu ve Geyik, 2008).

Toplum kökenli hastalıklar, genellikle enterobakteriler tarafından oluşturulan önemli enfeksiyonlardır. Türkiye’de *E. coli*’nin toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında en sık görölen etken olduğu bildirilmiştir (Ağca ve Toklu, 2013). Toplum kökenli pnömoni olgularında *K. pneumoniae*’nın şiddetli enfeksiyonlar oluşturduğu ve *P. mirabilis*’in böbrek taşına bağlı enfeksiyonlarda sık göröldüğu bildirilmiştir (Guentzel, 1996).

### **2.3. Enterobacteriaceae Familyası ve GSBL Üretimi**

GSBL üreten Enterobacteriaceae suşları 1980’lerden itibaren görölmeye ve rapor edilmeye başlanmıştır. GSBL üretiminden sorumlu genlerin Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler arasında hızla yayılması ciddi sağlık sorunlarının başında gelmektedir (Bradford, 2001). Özellikle *E. coli* ve *K. pneumoniae* tarafından  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç hem toplum hem de hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde başarısızlıklara yol açmaktadır (Gölay, 2001).

Antibiyotiğe dirençli bakterilerin, insanlara gıda aracılığıyla yayılması nedeniyle endişeye neden olmaktadır (Baylis, 2011). Çiftlik hayvanlarında ve gıdalarda GSBL üreten Enterobacteriaceae’ların varlığına yönelik çalışmalar son yıllarda dikkat çeken bir konu olmuştur.

#### ***Escherichia coli***

Adını Alman bakteriyolog Theodor Escherich’ten alan, *Escherichia* cinsine ait en önemli koliform tür olan *E. coli*; Gram-negatif, fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen, çomak şekilli,  $0,25-1,0 \times 2,0$   $\mu\text{m}$  çapındaki bir bakteri olup, sıcakkanlı hayvanların bağırsak florasında doğal olarak bulunmaktadır. Biyokimyasal olarak indol ve metil red pozitif, voges-proskauer ve sitrat negatiftir. Laktozu ve D-mannitolü

fermente eder ancak sellobiyozu fermente edemez. Glukozun fermentasyonu sonucu asit ve gaz oluşturur. *E. coli* suşlarının yaklaşık %50'sinin sukrozu fermente edebildiği bildirilmiştir (Brenner ve ark, 2005).

*E. coli*'nin bağırsak mikroflorasına olumlu katkı sağlayan yararlı serotipleri bulunduğu gibi, gıda zehirlenmelerine ve hatta ölümlere yol açan *E. coli* O157:H7 gibi patojen suşları da yer almaktadır (Vogt ve Dippold, 2005).

GSBL üreten *E. coli* nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmasından ötürü hem beşeri hem de veteriner hekimlikte önemli sorunlara neden olmaktadır. Toplum kaynaklı GSBL üreten *E. coli* etkeninin gıdalardan insanlara aktarımının mümkün olduğu bildirilmiştir. Buna paralel olarak GSBL üreten *E. coli* suşlarının insan ve evcil hayvanların yanı sıra çevreye yayılmasında antibiyotik uygulamalarının etkili olduğu düşünülmektedir (Guenther ve ark., 2011).

Kanatlı hayvanlarda kolonize olan *E. coli* suşlarında TEM, SHV ve CTX-M'in direnç gelişimden sorumlu önemli enzimler olduğu bildirilmiştir (Olsen ve ark., 2014).

### ***Klebsiella* spp.**

Adını Alman bakteriyolog Edwin Klebs'ten alan *Klebsiella* cinsi; Gram-negatif, hareketsiz (*K. mobilis* hariç), fakültatif anaerob,  $0,3-1,0 \times 0,6-6$  µm çapındaki düz çomak biçimli bakterilerden oluşmaktadır. Spesifik katı besiyerlerinde kubbe şeklinde, parlak ve türe göre yapışkanlığı değişen koloniler oluştururlar. Glukozu asit ve gaz oluşturarak fermente ederler. Bu cinse ait tüm türler, L-arabinoz, D-arabitol, D-sellobiyoz, sitrat, D-fruktoz, D-galaktoz, D-glukoz, 2-ketoglukonat, maltoz, D-mannitol, D-melibiyoz, D-raffinoz, D-trehaloz ve D-ksilozu karbon kaynağı olarak kullanırlar. İndol ve metil red negatif, voges-proskauer ve sitrat pozitifler (Brenner ve ark, 2005).

*Klebsiella* cinsi bakteriler bitki örtüsü, toprak, su ve konakçı mukozası gibi oldukça geniş bir yelpazede yaşam alanı bulan, genellikle tropik ve subtropik bölgelerde olmak üzere dünya çapında görülen ubiquiter özellikteki bakterilerdir. Toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemi vakalarında sıklıkla karşılaşılan patojenlerdir ancak hastane kökenli enfeksiyonlara sıklıkla neden oldukları bildirilmiştir (Janda ve Abbott, 2006). Medikal olarak en önemli tür *K. pneumoniae* olarak kabul edilir ve bu bakterinin sebep olduğu hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, septisemi ve yumuşak doku enfeksiyonları vakaların önemli bir bölümünü oluşturur. *K. pneumoniae*, *K.*

*ozaenae* ve *K. rhinoscleromatis* bu cinsteki diğer önemli patojenler olarak dikkat çekerler (Podschun ve Ullman, 1998).

GSBL üreten ilk *Klebsiella* suşu 1983 yılında Almanya’da bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren bakterinin sefalosporinlere olan direncinde sürekli bir artış gözlenmiştir (Keynan ve Rubinstein, 2007). GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (Tumbarello ve ark., 2006).

*Klebsiella* spp. tarafından üretilen GSBL enzimleri SHV ve TEM enzimlerinden köken almaktadırlar. Bunun dışında plazmidik CTX-M ve OXA enzimlerinin varlığı da *Klebsiella* türlerinde çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Reign ve ark., 1993; Lahlaoui ve ark., 2017).

### ***Serratia* spp.**

*Serratia* cinsi içerisinde bulunan bakteriler fırsatçı patojenler olup bakteriyemi, pnömoni, intravenöz kateter kökenli enfeksiyonlar, osteomyelit ve endoftalmitise sebep olurlar (Marinella ve Warwar, 1998). *Serratia* cinsi tarafından oluşturulan enfeksiyonlar nozokomiyal olarak görülmekte birlikte Kanada’da yapılan araştırmada enfeksiyonların %65’inin toplum kökenli olduğu bildirilmiştir. Hastalıkla ilişkilendirilen türün genellikle *S. marcescens* olduğu, bunun dışında nadir olarak *S. fonticola*, *S. liquefaciens*, *S. odorifera* ve *S. rubidaea* türlerinin de enfeksiyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (Laupland ve ark., 2008; Aljorayid ve ark., 2016).

Birincil yaşam alanı toprak ve su kaynakları olan *Serratia* cinsi bakteriler çevrede bulunan GSBL genleri için potansiyel bir kaynak olarak düşünülmektedir. Bu cins bakteriler kromozomlarında CTX-M ilişkili GSBL genlerini ihtiva edebildiklerinden üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı doğal direnç gösterirler. *S. fonticola* ve *Kluyvera* spp., CTX-M ve SFO-1 gibi enzimlerin üretiminden sorumlu plazmid-aracılı GSBL genlerinin kaynağı olarak gösterilmektedir (Blaak ve ark., 2014).

### ***Rahnella* spp.**

*Rahnella* cinsindeki bakteriler su, toprak, değişik bitki türleri ve gıdalar olmak üzere doğada geniş olarak yayılım gösterirler. İnsanlarda yol açtıkları ilk enfeksiyon 1985 yılında bildirilmiştir. *Rahnella* cinsi bakteriler, çeşitli insan kaynaklarından izole edilebilen fırsatçı patojenler olarak tanımlanmışlardır. Genellikle bakteriyemi ve septisemiye yol açarlar. İdrar yolu enfeksiyonları, endokardit ve yara enfeksiyonlarına

da yol açtıkları bildirilmiştir. *Rah. aquatilis* bu cins içerisinde en dikkat çeken patojendir (Stock ve ark, 2000).

*Rah. aquatilis*, RAHN-1 enzimini kodlayan genleri barındırmaktadır. Bu enzim hem amino asit dizilimi hem de  $\beta$ -laktam substrat profili olarak CTX-M  $\beta$ -laktamazlara belirgin bir benzerlik göstermektedir (Bellais ve ark., 2001). Son yıllarda yapılan çalışmalarla *Rah. aquatilis*'te GSBL üretiminden sorumlu kromozomal *bla*<sub>RAHN-2</sub> geninin varlığı gösterilmiştir (Ruimy ve ark., 2010; Raphael ve ark., 2011).

### ***Citrobacter spp.***

*Citrobacter* cinsindeki bakteriler; toprak, su, bitki örtüsü ve hatta insan bağırsak florasında bulunabilen bakteriler olup, özellikle nozokomiyal enfeksiyonlara neden olurlar. *Citrobacter* cinsi içerisinde önemli patojenler olan *C. freundii* ve *C. koseri* idrar yolu enfeksiyonları, respiratorik bozukluklar, santral sinir sistemi bozuklukları, dolaşım yolu enfeksiyonları ve neonatal dönemde meningitis ve beyin apsesine neden olurlar (Kanamori ve ark, 2011). *C. braaki* ve *C. amalonaticus* bu cins içerisinde bulunan diğer önemli türlerdir (Pepperell ve ark, 2002).

*Citrobacter spp.* izolatları kromozomal  $\beta$ -laktamazlarının aşırı üretimi sonucu sefalosporinlere doğal direnç göstermektedirler. İnd kylenebilir kromozal AmpC  $\beta$ -laktamaz üretimi bu cinste direnç gelişiminin en önemli mekanizması olarak kabul edilmektedir. Bunun yanısıra *Citrobacter spp.* izolatlarında SHV ve TEM enzimlerinden derive olan GSBL'lerin varlığı da ortaya konmuştur. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda CTX-M tipi GSBL'lerin *Citrobacter spp.* izolatlarında tespit edildiği bildirilmiştir (Pepperell ve ark, 2002; Kanamori ve ark, 2011; Mill n ve ark, 2011).

### ***Salmonella spp.***

*Salmonella* cinsindeki bakteriler sıklıkla gıda kaynaklı olarak ortaya çıkan gastroenterit ve diare vakalarına sebep olmaktadırlar. Bakterinin kan dolaşımına girmesi sonucu oluşan komplike vakalarda antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Hayvansal gıdalardan özellikle kanatlı  r nleri *Salmonella* enfeksiyonlarının ortaya çıkışının asıl kaynağı olarak gösterilmektedir. *Salmonella* cinsinde antibiyotiklere direnç gelişimine yönelik yapılan çalışmalar genellikle florokinolonlara karşı olmakla

birlikte, GSBL üreten *Salmonella*'ların tespitine yönelik çalışmalar da tespit edilmiştir (Mirigaou ve ark, 2004, Ziech ve ark, 2016).

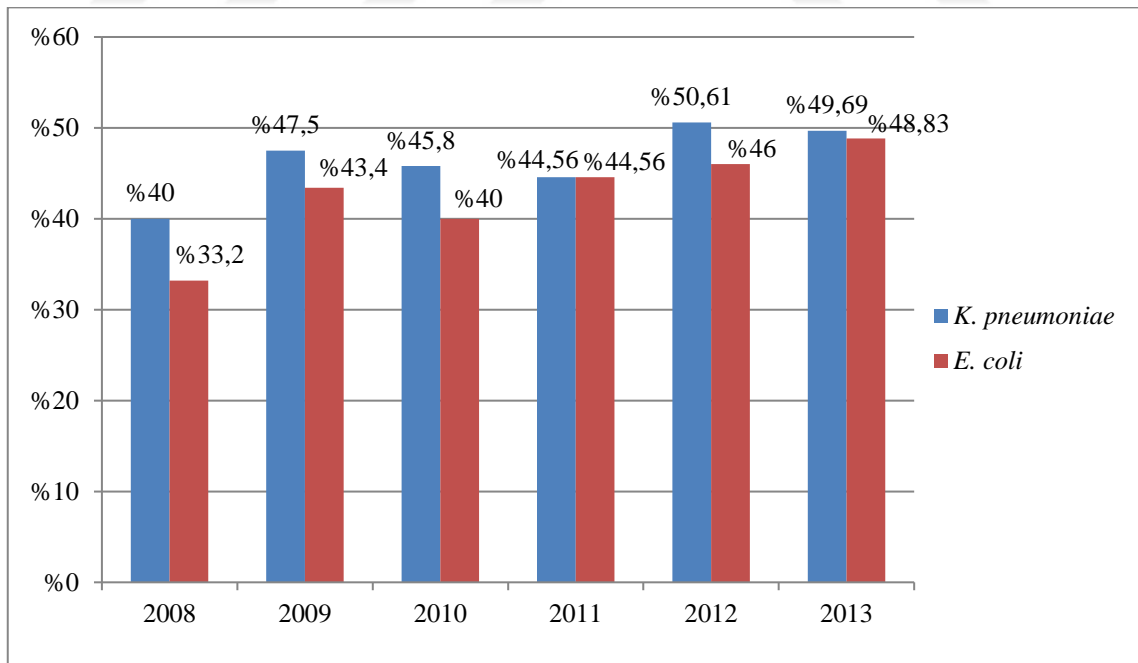
*Salmonella* cinsinde tespit edilen GSBL üretiminden sorumlu enzimler TEM, SHV, CTX-M, OXA ve PSE olarak bildirilmiştir (Hasman ve ark, 2005).

### ***Hafnia alvei***

Enterobacteriaceae familyasında yer alan *Hafnia alvei* fırsatçı patojen bir bakteri olup sindirim yolu enfeksiyonları, menenjit, bakteriyemi, pnömoni, nozokomiyal yara enfeksiyonları ve endoftalmitise neden olmaktadır (Günthard ve Pennekamp, 1996).

Kromozomal olarak indüklenebilir AmpC üretme özelliğine sahip *H. alvei*'nin penisilinler ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yanısıra, karbapenemlere ve dördüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösterdiği bildirilmiştir (Thomson, 2010).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı bünyesinde hizmet veren Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı verilerine göre *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında 2008 yılında %33,2 ve %40 oranında olan GSBL üretimi 2013 itibariyle %49'lara ulaşmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1.** 2008-2013 yılı hastane enfeksiyonlarında *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL üretimi (UHESA, 2013)

Enterobacteriaceae familyası, GSBL üretimi ile ilişkili ana familyadır. Bu familyada GSBL üretimi açısından en önemli türlerin *E. coli* ve *K. pneumoniae* olduğu bildirilmektedir (Brolund, 2014). Yüksek prevalansta görülen SHV, TEM, CTX-M ve VEB enzimlerinin yanısıra, düşük prevalansta görülen SFO, TLA, BES, GES-1, IBC ve BEL enzimleri ilk olarak Enterobacteriaceae familyasındaki bakterilerde keşfedilmiştir (Tablo 3). GSBL'lerin tarihsel açıdan ilk tespit edildiği türlere bakıldığında büyük çoğunluğunun Enterobacteriaceae içerisinde yer alması, bu familyanın GSBL üretimi yönünden önemini vurgulamaktadır (Canton ve ark., 2008).

**Tablo 3.** GSBL gruplarının ilk olarak tespit edildiği bakteriler ve ülkeler (Canton ve ark., 2008)

GSBL	Enzimin ilk tespit edildiği bakteri türü	Ortaya çıktığı ülke ve yılı
Yüksek prevalans		
SHV	Enterobacteriaceae	Almanya, 1983 <sup>1</sup>
TEM	Enterobacteriaceae	Fransa, 1985 <sup>1</sup>
CTX-M-1 grup	<i>E. coli</i>	Almanya, 1989 <sup>2</sup>
CTX-M-2 grup	<i>E.coli, Salmonella spp.</i>	Japonya, 1986 <sup>2</sup> ; Arjantin, 1989 <sup>2</sup>
CTX-M-8 grup	<i>C. amalonaticus, Enterobacter spp.</i>	Brezilya, 1996-1997 <sup>2</sup>
CTX-M-9 grup	<i>E. coli</i>	İspanya, 1994 <sup>2</sup>
CTX-M-25 grup	<i>E. coli</i>	Kanada, 2000 <sup>2</sup>
OXA	<i>P. aeruginosa</i>	Türkiye, 1991 <sup>2</sup>
PER	<i>P. aeruginosa</i>	Fransa, 1991 <sup>2</sup>
VEB	<i>E. coli</i>	Fransa, 1996 <sup>2</sup>
Düşük prevalans		
SFO	<i>E. cloacae</i>	Japonya, 1988 <sup>2</sup>
TLA	<i>E. coli</i>	Meksika, 1991 <sup>2</sup>
BES	<i>S.marcescens</i>	Brezilya, 1996 <sup>2</sup>
GES-1	<i>K. pneumoniae</i>	Fransa, 1998 <sup>2</sup>
IBC	<i>E. cloacae</i>	Yunanistan, 1999 <sup>2</sup>
BEL	<i>P. aeruginosa</i>	Belçika, 2004 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>: Yayın tarihi, <sup>2</sup>: Etkenin izolasyon tarihi

#### 2.4. Gıdalarda GSBL Üreten Enterobacteriaceae'ların Varlığı

Yapılan literatür taramalarında dünyada (Jouini ve ark., 2007; Dhanji ve ark., 2010; Geser ve ark., 2012; Reuland ve ark., 2014) ve Türkiye'de (Tekiner ve Özpınar, 2016; Husan, 2017) kanatlı eti, kırmızı et, süt ve süt ürünleri, sebze ve meyveler ve tüketime hazır gıdalarda GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların tespit edildiğini

gösteren çalışmalara rastlanmıştır. Özellikle kanatlı eti, kanatlı kümesleri ve kesimhanelerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların yüksek oranda tespit edildiği ve kanatlı etinin GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların insan florasına aktarımında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Blaak ve ark, 2014).

Benzer şekilde, ülkemizde yapılan çalışmalarda da kanatlı etinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların görülme insidensinin yüksek olduğu belirtilmiştir (Gündoğan ve Avcı, 2013; Önen ve ark, 2015). Kırmızı et, süt ve süt ürünlerinde ise GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların görülme insidensinin kanatlı etine göre daha düşük olduğu ancak bu gıdaların da GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar yönünden riskli olduğu bildirilmiştir (Geser ve ark, 2012; Öndeş, 2015; Önen ve ark., 2015; Randall ve ark., 2017).

#### **2.4.1. Kanatlı Eti ve Önemi**

Hayvansal gıdalar, çocuk ve gençlerin büyüme ve gelişiminde, yetişkinlerde ise organizmanın düzgün çalışmasında son derece gereklidir. Et, süt ve yumurta gibi hayvansal kökenli besin maddeleri, organizmanın sentezleyemediği esansiyel amino asitleri ihtiva eden, biyolojik değeri yüksek, iyi kaliteli proteinleri içerirler. Ayrıca bitkisel besinlerde bulunmayan B12 vitamini, demir, magnezyum, çinko, krom ve yağlar açısından da zengindirler (Akyol ve ark., 2008).

Tavuk eti, sağlıklı ve dengeli beslenme için önemli hayvansal bir protein kaynağıdır. Tavuk eti amino asitleri yeterli ve dengeli oranda içermesi, B grubu vitaminler yönünden zengin olması, yüksek düzeyde sindirilme ve biyolojik değere sahip olması, düşük sodyum içeriği (Tablo 4) nedeniyle tüm yaş gruplarında kolaylıkla tüketilebilir (Tuncer, 2013).



**Tablo 4.** Tavuk etinin içerdiği enerji ve besin öğeleri / 100g (Tuncer'den, 2013)

	Tüm tavuk eti	Göğüs
Su (g)	70,3	75,4
Enerji (kcal)	167	112
Protein (g)	20,0	21,8
Yağ (g)	9,7	2,8
Sodyum (mg)	64	81
Potasyum (mg)	248	320
Kalsiyum (mg)	13	14
Magnezyum (mg)	22	23
Demir (mg)	1,1	1,0
Çinko (mg)	1	0,7
B6 vitamini (mg)	0,3	0,42
Folik asit (µg)	10	12
Biotin (µg)	2,0	2,0
Tiamin (mg)	0,1	0,1
Riboflavin (mg)	0,15	0,15

Türkiye’de üretim yapan 13.000 adet in üzerinde kayıtlı etlik piliç kümesi bulunmaktadır. Kanatlı sektöründe yaklaşık 600.000 kişinin (sektörle ilgili yem, ilaç- aşı, sanayi, nakliye ve pazarlama dalları dahil) istihdam edildiği düşünülmektedir. Kanatlı eti sektörünün yıllık cirosunun 11 milyar Türk Lirası ve 2013 yılına ait kanatlı eti ihracatının 656 milyon dolar olduğu bildirilmiştir (Besd-Bir, 2014). 2012 yılında 169 milyon adet olan et tavuğu sayısı, 2016 yılı itibariyle 220 milyon adete ulaşmıştır. 2012 yılında 84 milyon adet olan yumurta tavuğu sayısı da benzer şekilde artış göstererek 2016 yılında 108 milyon adete ulaşmıştır. Türkiye’de geçtiğimiz son 5 yıla ait kanatlı hayvan varlığı Tablo 5’te ve tavuk eti üretim miktarları Tablo 6’da verilmiştir.

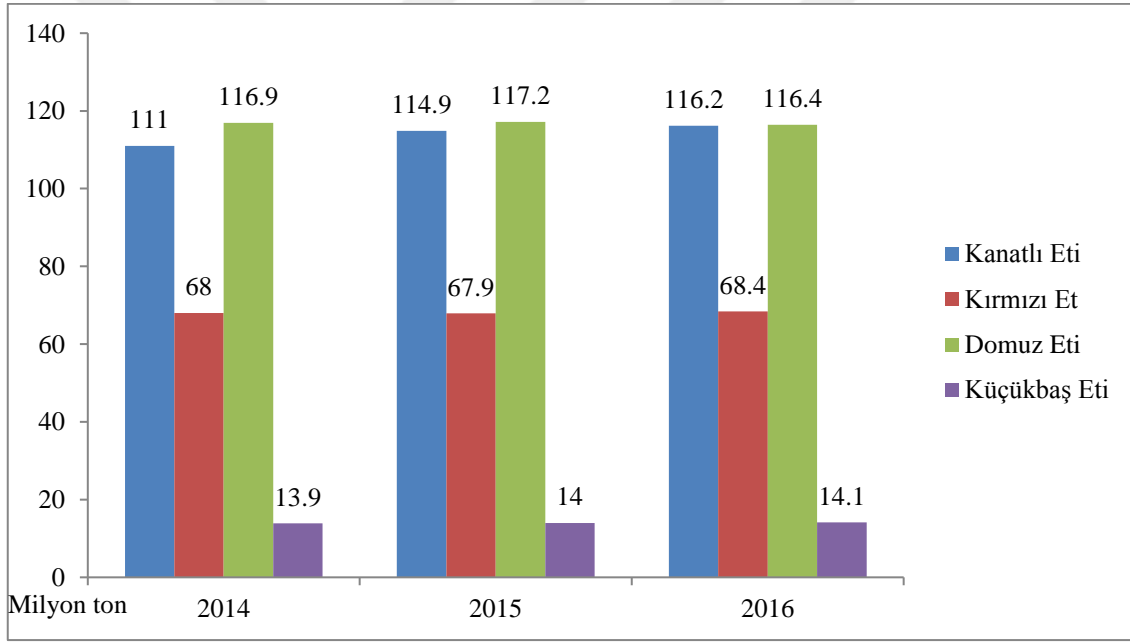
**Tablo 5.** Yıllara göre kümes hayvanı sayısı (adet) (TÜİK, 2017a)

Yıl	Yumurta tavuğu	Et tavuğu (broiler)	Hindi	Kaz	Ördek
2012	84.677.290	169.034.283	2.760.859	676.179	356.730
2013	88.720.709	177.432.745	2.925.473	755.286	367.821
2014	93.751.470	199.976.150	2.990.304	911.990	399.820
2015	98.597.340	213.658.294	2.827.731	850.694	398.387
2016	108.689.236	220.322.081	3.182.751	933.353	413.841

**Tablo 6.** Yıllara göre tavuk eti üretimi (ton) (TÜİK, 2017b)

Yıl	Ocak-Mart	Nisan-Haziran	Temmuz-Eylül	Ekim-Aralık	Toplam (ton)
2012	396.299	463.511	455.741	408.366	1.723.917
2013	416.800	465.018	477.802	398.441	1.758.061
2014	439.306	498.135	498.444	458.783	1.894.668
2015	478.994	511.880	458.649	459.753	1.909.276
2016	449.286	505.368	463.455	460.910	1.879.019

FAO (2016) verilerine göre dünya genelinde kanatlı eti ticaretinin önceki seneye göre %3,5 oranında artış göstererek, 2016 yılında 12,7 milyon tona ulaşacağı öngörülmüştür. Kanatlı etinin 116,2 milyon tonluk üretimle toplam et üretimi içerisinde %32,6'lık bir paya sahip olacağı düşünülmektedir (Şekil 2).



**Şekil 2.** Dünyada et üretimi (milyon ton) (FAO, 2016)

Kanatlı etinin mikroflorasını etkileyen faktörler arasında yem ve yem katkı maddeleri, su, hava, rezervuar ve vektörler, anaçların sağlık koşulları, etlik piliçlerin yetiştirilme sevkıyat ve kesim koşulları, etlerin soğutulması, parçalama, paketleme ve muhafazası gibi kriterler rol oynamaktadır. Uygulanan kesim hijyeni ve teknolojik koşullara bağlı olarak başlangıçtaki mikrobiyel yükün  $10^3$ - $10^5$  kob/cm<sup>2</sup> arasında değiştiği bildirilmiştir. Başlangıç florasını oluşturan bakterilerin Gram pozitif olduğu ancak son ürünlerdeki floranın yoğun olarak *Pseudomonas*, Enterobacteriaceae türleri,

*Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *Corynebacterium* gibi Gram negatif bakterilerce oluşturulduğu belirtilmiştir (Erol, 2007). Bunların dışında Alcaligenes, *Bacillus*, *Alteromonas*, *Micrococcus* türlerinin sıklıkla tavuklardan izole edildiği bildirilmiştir (Mead, 2000). Kanatlı etinin pH'sının göğüs etinde 5,7-5,9, butta 6,4-6,7, deride ise yaklaşık 6,6,  $a_w$  değeri ise 0,98-0,99 arasındadır. Bu özellikleri sebebiyle kanatlı etinin mikrobiyal üreme için oldukça uygun bir ortam olduğu belirtilmiştir (Erol, 2007).

Kanatlı etinden kaynaklanan gıda kaynaklı zehirlenmelerde *Salmonella*, *C. jejuni*, *S. aureus*, patojenik *E. coli* suşları, *C. perfringens*, *L. monocytogenes*, *B. cereus* gibi patojenlerin sıklıkla izole edilen etkenler oldukları bildirilmiştir (Şener ve Temiz, 2004; Erol, 2007).

Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Tebliği'ne göre çiğ kanatlı etinin 25 gramında EN/ISO 6579 referans metoduna göre hiç *Salmonella* bulunmaması gerekmektedir (Resmi Gazete, 2011).

#### **2.4.2. Konvansiyonel ve Organik Tavuk Yetiştiriciliği**

Konvansiyonel hayvancılık tanım olarak, daha fazla hayvan ve daha fazla girdi ile en yüksek verimi amaçlayan bir üretim şekli olarak ifade edilmektedir (Çukur ve Saner, 2005). Yeterli ve dengeli beslenebilmek adına gerekli olan hayvansal protein ihtiyacının karşılanmasında etlik piliç üretiminin önemi büyüktür. Ancak bu üretimin geleneksel, diğer bir ifadeyle konvansiyonel olarak yapılmasının gerek insan ve hayvan sağlığına, gerekse çevreye zararlı etkileri olduğu bildirilmektedir. Konvansiyonel üretimde hayvan sayısının fazla olmasına bağlı olarak ortaya çıkan yerleşim sıklığı hayvanların hastalıklara karşı direncini azaltmaktadır. Bu durum hem koruyucu hem de tedavi amacıyla kullanılan ilaç miktarının artmasına neden olarak kalıntı riski ve beraberinde direnç gelişimini ortaya çıkarmaktadır. Konvansiyonel üretimde, ilaç kalıntıları içeren, yeterince hijyenik hale getirilmemiş yemlerin ve çeşitli kesimhane yan ürünlerinin hayvan beslenmesinde kullanılmasının sağlık sorunlarına yol açabileceği bildirilmiştir (Şayan ve ark., 2010). Ayrıca konvansiyonel üretimde hayvanların fizyolojik ve davranışsal ihtiyaçlarını karşılayamamaları, hayvan refahı konusunda endişeleri beraberinde getirmiştir (Bozkurt, 2009). Fakat günümüzde ihtiyaç duyulan gıda talebinin karşılanması adına endüstriyel ya da geleneksel üretimin gereklilik olduğu düşünülmektedir (Ceylan, 2013).

‘Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik’ kapsamında organik tavuk yetiştiriciliği, tavukların beslenme ve sağlık koruma önlemlerinde sentetik olarak üretilen besin ve kimyasal maddelerinin kullanılmamasını öngören, tavukların doğal davranış ve fizyolojilerini rahatsız etmeyecek şekilde beslenme ve çevresel isteklerinin karşılandığı bir tavukçuluk üretim sistemi olarak ifade edilmiştir (Şahin ve ark, 2004). Organik tavukçulukta, tavukların beslendiği bitkisel ve hayvansal tüm bileşenlerin yönetmelik hükümlerine göre üretilmesi gerekmektedir. Kısmen veya tamamen GDO’ lardan elde edilen, GDO içeren veya GDO’ lardan oluşan gıda, yem, gıda katkı maddesi, bitki koruma ürünleri, gübreler, toprak düzenleyiciler, tohumlar, mikroorganizmalar, hayvan sağlığı için kullanılan ürünler, antibiyotikler, koksidiyostatikler, tıbbi ürünler ile büyümeyi veya üretimi artırıcı diğer maddeler hayvan beslenmesinde kullanılmamaktadır. Ancak, yetiştiricinin piyasada organik olarak üretilmiş yem bulamaması durumunda 31/12/2017 tarihine kadar %5 oranında konvansiyonel yem kullanılmasına izin verilmiştir. Konvansiyonel üretimden farklı olarak organik üretimde, tavuklar kafeslerde tutulmamakta ve serbest gezinti alanlarında yetiştirilmektedir. Kümesler, hayvanların rahatça ve doğal olarak durabilecekleri, gerinme ve kanat çırpma gibi tüm doğal hareketleri yapabilmelerine yetecek büyüklükte olmaktadır. Kümeslerin zemininin asgari 1/3’ünün düz bir yapıda ve sap-saman, talaş, kum veya kısa çim gibi maddelerle kaplı olması gerekmektedir. Kümeslerde 4800 adetten fazla etlik piliç, 3000 adetten fazla yumurta tavuğu barındırılmamaktadır. Barınaklarda m<sup>2</sup>’ye düşen hayvan sayısı yumurtacı tavuklarda en fazla 6, besi tavuklarında ise 10 (en fazla 21 kg canlı ağırlık/m<sup>2</sup>) olarak belirlenmiştir. Üretim amacıyla geç gelişen ırklar tercih edilmektedir. Konvansiyonel üretimde 5-7 hafta olan kesime sevketme dönemi, organik yetiştiricilikte asgari olarak tavuklar için 81 gün, et horozları için 150 gün olarak belirlenmiştir. Hayvanların, iklim koşulları el verdiği sürece açık hava barınaklarına ulaşabilmesi ve bu durumun yaşamlarının asgari 1/3’ünde uygulanması gerekmektedir. Yumurta tavuklarında doğal ve suni ışıklandırma günde toplam 16 saati geçmeyecek şekilde yapılmaktadır (Resmi Gazete, 2010).

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı verilerine göre organik yumurta tavuğu ve organik etlik piliç üretimi Türkiye’de 16 farklı ilde 92 işletmede yapılmaktadır. Samsun ili 816 ton etlik piliç eti üretimi ile ilk sırada yer alırken, Manisa ili 624 ton etlik piliç eti üretimi ile ikinci sırada yer almaktadır (Tablo 7). Yumurta üretiminde ise

Manisa ili 40 milyon adet ile ilk sırada yer alırken, Samsun ili 32 milyon adet ile ikinci sırada yer almaktadır (Anon, 2016b). Elde edilen veriler doğrultusunda Türkiye’deki organik etlik piliç üretiminin %54,9’unun, organik yumurta üretiminin ise %22,32’ünün Samsun bölgesindeki işletmelerce yapıldığı göze çarpmaktadır.

**Tablo 7.** İllere göre 2015 yılındaki organik yumurta ve etlik piliç üretimi (Anon, 2016b)

İller	Hayvan türü	Çiftçi sayısı	Hayvan sayısı	Tavuk eti (ton)	Yumurta (adet)
Adana	Yumurta	1	6.000		1.250.000
Afyonkarahisar	Yumurta	1	3.450		930.750
Bolu	Yumurta	6	54.985		14.410.477
Bursa	Yumurta	1	7.500		1.288.000
Elazığ	Etlik Piliç / Yumurta	1	63.415	36,3	11.157.300
İzmir	Etlik Piliç / Yumurta	6	85724	9,6	17.472.037
Kayseri	Yumurta	2	7.900		1.494.500
Kırklareli	Yumurta	2	32.857		9.141.390
Konya	Yumurta	1	12.715		3.433.050
Malatya	Yumurta	1	2.750		401.500
Manisa	Etlik Piliç / Yumurta	22	400.676	624	40.255.380
Ordu	Yumurta	36	10.750		211.500
Sakarya	Yumurta	2	9.000		2.430.000
Samsun	Etlik Piliç / Yumurta	1	431.400	816	32.959.500
Tekirdağ	Yumurta	1	11.700		3.159.000
Uşak	Yumurta	8	19.220		5.963.000

TÜİK 2017 yılı verilerine göre 2016 yılında tavuk eti üretiminin 1.879.019 ton olduğu görülürken, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı’nın verilerine göre, aynı yıl üretilen organik tavuk eti miktarının sadece 1.486 ton olduğu göze çarpmaktadır (Anon, 2016b; TÜİK, 2017b).

Organik ve konvanyonel ürünler arasındaki fiyat farkının 4 kattan fazla olması nedeniyle bu ürünlerin birbirlerine rakip ya da alternatif olarak görülmesi yerine organik tavuk etinin farklı bir ürün çeşidi olarak düşünülmesi gerektiği ve piyasada bu şekilde talep edildiği bildirilmiştir (Ceylan, 2013). Ancak tüketicilerin organik ürünlere karşı artan ilgisine rağmen, organik piliç eti üretimindeki artışın daha az oranda olduğu belirtilmiştir (Onbaşlar, 2014).

### 2.4.3. Kanatlı Eti ve Diğer Et Ürünlerinde GSBL Üreten Enterobacteriaceae'lar

Yapılan literatür taramalarında dünyada ve Türkiye'de, kanatlı etlerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların tespitine yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin benzerlikler ve farklılıklar içerdiği gözlemlenmiştir. Tunus'ta, Jouini ve ark. (2007), analiz ettikleri 38 hayvansal gıda örneğinin (23 kırmızı et, 8 tavuk eti, 2 hindi eti, 1 koyun ve 4 balık) 10'unda (%26) GSBL üreten *E. coli* tespit etmişlerdir.

Dhanji ve ark. (2010) Güney Amerika'dan İngiltere'ye ithal edilen tavuk örneklerinin %29,5'inde (n=210) oksimino sefalosporinlere dirençli *E. coli* tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu örneklerden elde edilen izolatların %30'unun CTX-M-2 grubu GSBL'leri, %27'sinin CTX-M-8 grubu GSBL'leri ve %42'sinin ise CMY-tip AmpC enzimlerini içerirken, CTX-M-15 grubu GSBL'leri tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

İspanya'da Doi ve ark. (2010), analiz ettikleri tavuk etlerinin %67'sinde (n=12), Amerika'da analiz ettikleri perakende tavuk etlerinin %85'inde (n=20) GSBL ve AmpC üreten *E. coli* tespit etmişlerdir.

Hollanda'da Overdeest ve ark. (2011), analiz ettikleri 89 perakende tavuk etinin 71'inde (%79,8), 85 kırmızı etin 4'ünde (%4,7), 57 domuz etinin 1'inde (%1,8) GSBL üretimiyle ilişkili genleri tespit etmişlerdir. Araştırmacılar tavuk etlerinden elde ettikleri izolatların 68'inin (%76,8) GSBL üreten *E. coli*, 6'sının (%7,7) GSBL üreten *Klebsiella* spp. ve 4'ünün (%5,1) diğer GSBL üreten türler olduğunu saptamışlardır. Tavuk etlerinde *bla*<sub>CTX-M-1</sub> geninin en sık rastlanan GSBL geni olduğunu (n=50, %58,1), bunu *bla*<sub>TEM-52</sub> (n=12, %14) ve *bla*<sub>SHV-12</sub> (n=12, %14) genlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir.

Almanya'da Kola ve ark. (2012), 399 adet organik ve konvansiyonel tavuk etinde yaptıkları çalışmada, 175 tavuk örneğinin (%43,9) GSBL üreten Enterobacteriaceae içerdiğini, organik ve konvansiyonel tavuk etleri arasındaki prevalansta belirgin bir farklılık gözlemlenmediğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar 175 örneğe ait GSBL üreten 185 izolatın 181'inin (%98) *E. coli* olduğunu saptarken, 1 izolatın *S. fonticola*, 1 izolatın *P. mirabilis*, 1 izolatın *Escherichia fergusonii* ve 1 izolatın ise *E. cloacae* olduğunu bildirmişlerdir.

Hollanda'da Stuart ve ark. (2012), 98 tavuk göğüs etini (60'ı konvansiyonel, 38'i organik) analiz etmişlerdir. Konvansiyonel yöntemle yetiştirilen tavuk etlerinin tamamında, organik tavuk etlerinin ise %84'ünde GSBL üreten Enterobacteriaceae tespit etmişlerdir ( $p<0,001$ ). Tavuk örneklerinin %94'ünden (92/98) en az 1 adet GSBL üreten *E. coli* tespit edildiği, 1 örneğin GSBL üreten *E. fergusonii* ve 1 örneğin ise GSBL üreten *K. pneumoniae* içerdiği bildirilmiştir. Konvansiyonel ve organik örneklerde GSBL üretiminden sorumlu genleri karşılaştırıldığında; konvansiyonel örneklerde en fazla CTX-M-1 (%42) bulunduğu bunu sırasıyla TEM-52 (%20), SHV-12 (%23), CTX-M-2 (%7), SHV-2 (%5), TEM-20 (%3) takip ettiği, organik örneklerde ise sırasıyla CTX-M-1 (%56), TEM52 (%42), SHV-12 (%3) genlerinin tespit edildiği bildirilmiştir.

Almanya'da Schwaiger ve ark. (2012), kesimhane ve marketlerden topladıkları 500 (n=250, n=250) tavuk bagnet örneğinin, %86'sının *E. coli* (n= 500), %51'inin koliform bakteri (*E. coli* hariç) (n=500), %17'sinin ise *Salmonella* spp. (n=500) içerdiğini bildirmişlerdir.

Reich ve ark. (2013), kesimhanelerden aldıkları 70 tavuk karkasının %88,6'sında ve 51 sekal örneğin %72,5'inde GSBL üreten Enterobacteriaceae tespit ettiklerini, bu bakterilerin *E. coli*, *P. mirabilis* ve *E. cloacae* türleri olduğunu bildirmişlerdir.

İspanya'da Ojer-Usöz ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, kırmızı et (n=49), kanatlı eti (n=45) ve domuz etinin (n=47) yer aldığı toplam 141 numunenin 93'ünde (%66) GSBL üreten Enterobacteriaceae izole edildiği ve bu izolatların disk difüzyon yöntemiyle GSBL ürettiği bildirilmiştir. GSBL üreten izolatların *E. coli* (%74,1), *S. fonticola* (%13,9), *P. vulgaris* (%3,7), *C. koseri* (%2,8), *K. pneumoniae* (%1,8), *E. cloacae* (%0,9), *P. penneri* (%0,9) ve *P. mirabilis* (%0,9) türlerinden oluştuğu ve en yüksek prevalansın kanatlı etinde (%84) olduğu bildirilmiştir.

Avusturya'da Petternel ve ark. (2014), analiz ettikleri 100 kıyma örneğinin 20'sinde (%20) GSBL üreten *E. coli* izole etmişlerdir. 20 örnekten izole edilen 24 izolatta en sık görülen GSBL enziminin CTX-M-1 olduğu (n= 18), bunu CTX-M-14 (n=2), TEM-52 (n=2), CTX-M-32 (n=1) ve SHV-12'nin (n=1) takip ettiği bildirilmiştir.

Bhoomika ve ark. (2016) analiz ettikleri 98 tavuk etinin %66,32'sinin *E. coli* yönünden pozitif olduğunu, ancak sadece 2 izolatin (%3,1) fenotipik olarak GSBL ürettiğini bildirmiştir.

İsviçre'de Zogg ve ark. (2016), perakende olarak satışa sunulan (n=36) ve Arjantin (n=2), Avusturya (n=1), Brezilya (n=3), Danimarka (n=5), Fransa (n=1), Almanya (n=13), Macaristan (n=5), İtalya (n=8) ve Slovenya (n=6) gibi ülkelerden ithal edilen toplam 80 tavuk etinin 33'ünde (%41,3) GSBL üreten *E. coli* tespit etmişlerdir. İsviçreden temin edilen örneklerde oranın %19,4 (7/36) olduğunu, ithal edilen örneklerde ise oranın %59 (26/44) olduğu bildirmişlerdir. Araştırmacılar elde ettikleri toplam 40 izolatta en sık rastlanan GSBL genlerinin *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (n=14) ve *bla*<sub>SHV-12</sub> (n=16) olduğunu ve bunları *bla*<sub>TEM-52</sub> (n=4), *bla*<sub>CTX-M-2</sub> (n=3), *bla*<sub>CTX-M-8</sub> (n=1), *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (n=1) ve yeni bir *bla*<sub>CTX-M-14</sub> benzeri varyant (n=1) olduğunu belirtmişlerdir.

Japonya'da Minh ve ark. (2016), tavuk eti örneklerinde GSBL üreten *E. coli* oranını %92,3 (n=13) olarak bildirmişlerdir. Bu örneklerden elde ettikleri 27 izolatta en sık görülen GSBL enziminin CTX-M-1 (%33,3) olduğunu, ardından TEM (%22,2), SHV (%22,2), CTX-M-2 (%11,1) ve CTX-M-9 (%11,1) enzimlerinin tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Randall ve ark. (2017) analiz ettikleri 159 tavuk eti örneğinde GSBL üreten *E. coli* oranını %65,4 olduğunu belirtmişlerdir. Kırmızı et ve domuz etinde ise oranın %2 olduğunu bildirmişlerdir. GSBL ürettiği saptanan bu izolatların %85,6'sının *bla*<sub>CTX-M-1</sub> geni içerdiğini tespit etmişlerdir.

Çin'de Qiao ve ark. (2017), perakende tavuk etlerinden izole ettikleri 890 *Salmonella* spp. izolatından 96'sının (%10,8) GSBL üretimi açısından pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Duan ve ark. (2006) sığırlarda GSBL üreten *E. coli* oranını %3,1, domuzlarda ise %2 olduğunu bildirmişlerdir. Değişik hayvan türlerinden izole edilen bu izolatların klonal olarak benzerlik göstermediğini ve çiftlik hayvanlarındaki bakterilerin GSBL genleri açısından rezervuar olarak düşünülmesi gerektiğini savunmuşlardır.

Smet ve ark. (2008), Belçika'daki broiler çiftliklerinden temin ettikleri 489 kloakal örnekten 295 seftiofura dirençli *E. coli* izole etmişler ve bunun 133'ünün (%45) GSBL üreten ve 127'sinin (%43) AmpC üreten *E. coli* olduğunu bildirmişlerdir.



Randall ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada CTX-M taşıyıcısı *E. coli* oranının broyler kesimhanelerinde %54,5 ve tekli broyler sekum örneklerinde ise %3,6 olduğunu belirtmişlerdir.

Geser ve ark. (2012) yapmış oldukları çalışmada tavuk fekal örneklerinin %63,4'ünün, kırmızı etlerin %13,7'sinin, küçükbaş etlerinin %8,6'sının ve domuz etlerinin %15,3'ünün GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar ile kontamine olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar elde ettikleri 91 izolatın 89'unun *E. coli*, 1'inin *Citrobacter youngae*, 1'inin ise *Enterobacter cloacae* olduğunu bildirmişlerdir.

Diekrx ve ark. (2013) broyler üretim zincirinde kloakal örneklerdeki GSBL ve AmpC üreten *E. coli* oranının antibiyotik kullanımından bağımsız olarak %0-24'ten %96-100'e çıkabildiğini ve kesime kadar bu oranda kalabildiğini bildirmişlerdir.

İran'da Khoshbakht ve ark. (2016), 240 broyler fekal örneğinden 100 GSBL üreten *E. coli* izole etmişlerdir. GSBL ürettiği saptanan bu izolatlarda en sık rastlanan genin *bla*<sub>CTX-M</sub> (%60,3) olduğunu bildirmişlerdir.

Cezayirde yapılan bir çalışmada, Yaici ve ark. (2017) 100 farklı marketten topladıkları tüketime hazır sandviç örneklerini GSBL/AmpC üreten Enterobacteriaceae varlığı yönünden analiz etmişlerdir. Araştırmacılar 21 sandviç örneğinden *E. coli* (n = 18), *K. pneumoniae* (n = 11) ve *K. oxytoca* (n = 1) olmak üzere toplam 30 izolat elde etmişlerdir. *E. coli* izolatlarında en sık görülen genin *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (n=7), *K. pneumoniae*'da ise en sık görülen genin *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (n=7) olduğunu bildirmişlerdir.

Ülkemizde de et ürünlerinde (Gündoğan ve ark., 2011; Gündoğan ve Avcı, 2013; Öndeş, 2015; Önen ve ark., 2015; Tekiner ve Özpınar, 2016) ve çiftlik hayvanlarına ait rektal svap örneklerinde (Küçükbasmacı ve ark., 2008) GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların varlığı araştırılmıştır.

Ankara'da, Gündoğan ve ark. (2011) süpermarketlerden temin ettikleri 60 sığır ve tavuk eti örneğinden izole edilen 45 *Klebsiella* izolatının 13'ünün (%29) GSBL ürettiğini saptamışlardır. Araştırmacılar bu izolatların sefalosporinlere ve monobaktamlara yüksek oranda direnç gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Gündoğan ve Avcı (2013) 15 tavuk bageet örneğinden izole ettikleri toplam 23 *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatının 15'inin (%65,22), 15 sığır kıymasından izole ettikleri toplam 20 adet *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatının ise 10'unun (%50) fenotipik olarak GSBL ürettiğini saptamışlardır.

Önen ve ark. (2015) Hatay’da yapmış oldukları çalışmada perakende olarak satılan 100 çiğ tavuk etini ve 100 kırmızı et örneğini GSBL ve AmpC üreten *E. coli* yönünden analiz etmişlerdir. Araştırmacılar tavuk örneklerinin %82’sinin (n=100), kırmızı etlerin ise %7’sinin (n=100) GSBL ve/veya AmpC üreten *E. coli* yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Tavuk etlerinden elde edilen 82 izolattın 81’inin en az bir adet GSBL ve AmpC üretiminden sorumlu gen bölgesi içerdiğini saptarken, 1 izolatta analiz ettikleri gen bölgelerini (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, and *bla*<sub>AmpC</sub>) tespit edemediklerini bildirmişlerdir.

Öndeş (2015), 110 dana ve koyun eti örneğinin 23’ünde (%20,9) GSBL üreten Enterobacteriaceae izole etmiştir. Araştırmacı izole ettiği bakteriler arasında *E. coli* (%30), *C. braakii* (%22), *E. cloacae* (%17), *K. pneumoniae* (%9), *C. freundii* (%9), *S. fonticola* (%4), *K. intermedia* (%4) ve *Moellerella wisconsensis* (%4) türlerinin yer aldığını bildirmiştir.

Tekiner ve Özpınar (2016), analiz ettikleri 100 tavuk eti örneğinden 29 GSBL üreten Enterobacteriaceae (*E. coli* n=24, *K. pneumoniae* n=2, *E. cloacae* n=2, *C. werkmanii* n=1) izole etmişlerdir. Araştırmacılar en sık karşılaşılan genin %96,4 ile *bla*<sub>TEM</sub> olduğunu ve bunu %53,7 ile *bla*<sub>CTX-M</sub> ve %34,5 ile *bla*<sub>SHV</sub> genlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir. En sık karşılaşılan *bla*<sub>CTX-M</sub> varyantının %97,2 ile *bla*<sub>CTX-M-1</sub> olduğunu ve ardından %2,8 ile *bla*<sub>CTX-M-8</sub> geninin izole edildiğini belirtmişlerdir.

Küçükbaşmacı ve ark. (2008) inceledikleri sığır ve koyun dışkıları ve rektal svap örneklerinin %2,1’inde (n=349) GSBL üreten Enterobacteriaceae (n=5) izole etmişlerdir. Elde edilen izolatların 3’ünün *E. coli*, 1’inin *C. freundii* ve 1’inin ise *C. braakii* olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu izolatların TEM ve SHV enzimlerini içerirken CTX-M enzimi üretmediğini bildirmişlerdir.

#### **2.4.4. Süt ve Süt Ürünlerinde GSBL Üreten Enterobacteriaceae’lar**

Süt ve süt ürünlerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae’ların tespit edildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hammad ve ark. (2008) Japonya’da sağlıklı ineklerden elde ettikleri çiğ süt örneklerinde ilk kez SHV-60 enzimi üreten *K. pneumoniae* tanımlamışlardır.

Geser ve ark. (2012), 100 farklı çiftlikten topladıkları tank sütlerini temsil eden 100 çiğ süt örneğinin hiçbirinde GSBL üreten enterobakteri varlığına rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Khoshbakht ve ark. (2014) İran'da çeşitli süt ve peynir örneklerinden izole ettikleri *E. coli* izolatlarının %38'inin (n=150) fenotipik olarak GSBL ürettiğini ve en sık görülen enzimin CTX-M olduğunu (%80,7) bildirmişlerdir.

Bhoomika ve ark. (2016), çiğ sütlerde *E. coli* prevalansını %81,1 (n= 90) olarak tespit etmişler ve bu numunelerden elde edilen izotların 9'unun (%12,3) GSBL üretimi açısından pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Gündoğan ve Avcı (2013); çiğ süt, beyaz peynir ve dondurma (n= 60) örneklerinden izole ettikleri toplam 65 *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatının 21'inin (%32,3) fenotipik olarak GSBL yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Horuz (2016) Hatay'da analiz ettiği 87 sürk peyniri örneğinin 12'sinde (%13,8) GSBL üreten *E. coli* izole etmiştir. Araştırmacı, 12 *E. coli* izolatının 11'inde *bla*<sub>CTX-M-15</sub> geni tespit ederken, 4 izolatın *bla*<sub>TEM-1</sub> geni içerdiğini bildirmiştir.

Tekiner ve Özpınar (2016), analiz ettikleri 100 çiğ süttten 24 GSBL üreten Enterobacteriaceae (*E. coli* n=18, *K. pneumoniae* n=3), 50 çiğ süttten yapılmış peynir örneğinden ise 2 GSBL üreten *E. coli* izole etmişlerdir.

Husan (2017), Samsun'da satışa sunulan çeşitli peynir örneklerinden (n=150) %26,6 oranında fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae tespit etmiştir. Araştırmacı fenotipik GSBL ürettiğini saptadığı 148 izolatın 119'unda *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> genlerinden en az birinin varlığını ortaya koymuş ve en sık tespit edilen genin *bla*<sub>CTX-M</sub> (%43,2) olduğunu bildirmiştir.

#### **2.4.5. Sebze ve Meyvelerde GSBL Üreten Enterobacteriaceae'lar**

Sebze ve meyvelerde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların tespitine yönelik yapılan çalışmaların hayvansal gıdalarda yapılan çalışmalara kıyasla sınırlı olduğu göze çarpmıştır. Blaak ve ark. (2013) yapmış oldukları çalışmada çiftlik ve marketlerden temin ettikleri 7 farklı sebze türü ve çevresel kaynaktan GSBL üreten *Rah. aquatilis* (n=119), *S. fonticola* (n=45) ve *Pantoea agglomerans* (n=1) izole etmişlerdir. *R. aquatilis* izolatlarının *bla*<sub>RAHN-1</sub> ve *bla*<sub>RAHN-2</sub>, *S. fonticola* izolatlarının ise *bla*<sub>FONA-1</sub>, *bla*<sub>FONA-2</sub>, *bla*<sub>FONA-3/6</sub> ve *bla*<sub>FONA-5</sub> GSBL genlerini taşıdığını bildirmişlerdir.

Reuland ve ark. (2014) Hollanda'da yapmış oldukları çalışmada 15 farklı sebzeyi temsil eden toplam 119 sebze örneğinin 7'sinde (%5,8) GSBL üreten Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae* n=3, *E. cloacae* n=2, *E. amnigenus* n=1, *C. braakii* n=1) izole etmişlerdir. GSBL üretiminden sorumlu genleri CTX-M-15 (n=3), CTX-M-

14 (n=2), CTX-M-1 (n=1) ve SHV-12 (n=1) olarak bildirmişlerdir. Tespit edilen bu GSBL genlerinin insan orjinli enterobakteriyel genlerle benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Randall ve ark. (2017) inceledikleri 8 farklı sebze ve meyve türünde GSBL üreten *E. coli* saptayamamışlardır.

Sökmen (2016) İstanbul ve çevre illere ait pazarlardan temin ettiği 108 adet çeşitli sebze örneğinden 18 adet GSBL pozitif Enterobacteriaceae izole etmiştir. Bu izolatların 10'unun *K. pneumoniae* (%55,5), 7'sinin *E. coli* (%39) ve 1'inin *C. freundii* (%6) olduğunu bildirmiştir.

## **2.5. Kanatlı Yetiştiriciliğinde Antibiyotik Kullanımı**

Çiftlik hayvanlarının yetiştirilmesinde antibiyotikler; hasta hayvanların tedavisinde, metafilaksi veya hasta olmayan hayvanlarda enfeksiyonların önlenmesinde, risk durumunda profilaktik amaçla, yemden yararlanma ve büyümeyi teşvik amacıyla kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin çiftlik hayvanlarında büyümeyi teşvik amacıyla kullanımı ilk olarak 1940'larda ortaya çıkmıştır. Klortetrasiklin kalıntısı içeren *Streptomyces aureofaciens* miselleriyle beslenen hayvanlarda büyümenin hızlandığı görülmüştür. Antibiyotiklerin gelişmeyi teşvik edici bu etkisinin instestinal mikroflora popülasyonundaki etkileşim sonucu olabileceği bildirilmiştir (Dibner and Richards, 2005; Niewold, 2007). 1951 yılında Amerika'da, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) antibiyotiklerin veteriner reçetesi olmaksızın gıda katkı maddesi olarak kullanılmasını onaylamıştır (Jonas ve Ricke, 2003). 1950 ve 1960'larda Avrupa devletleri antibiyotiklerin beslenmede kullanımıyla ilgili kendi yönetmeliklerini oluşturmuşlardır (Castanon, 2007).

Antibiyotiklerin çiftlik hayvanlarının beslenmesinde kullanımının zararlarının anlaşılmasının ardından, ilk olarak 1986 yılında İsveç'te tüm antibiyotik büyüme faktörlerinin kullanımı yasaklanmıştır (Casewell ve ark., 2003). 2006 yılında antimikrobiyal direnç gelişimi ve hayvanlardan insan mikrobiyotasına direnç genlerinin aktarımı ile ilgili endişeler, Avrupa Birliği'nde antibiyotiklerin tamamının hayvan beslemede büyümeyi teşvik amacıyla kullanımının yasaklanmasına neden olmuştur (Castanon, 2007). Fakat, Avrupa Parlamentosu Çevre, Halk Sağlığı ve Gıda Güvenliği Komitesi (ENVI) tarafından yapılan bildiriye göre, kanatlı ve domuz yetiştiriciliğinde

antibiyotiklerin büyüme teşvik amacıyla kullanımının yasaklanmasına rağmen veteriner sahada kullanılan antibiyotik miktarında belirgin bir azalma görülmediği, sürdürülebilir olmayan tarımsal uygulamalar nedeniyle antibiyotiklerin hala sistematik olarak profilaktik amaçla kullanıldığı bildirilmiştir (ENVI, 2011). Avrupa İlaç Ajansı verilerine göre, aralarında Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Hollanda, Norveç, İsviçre, İngiltere ve İsveç'in bulunduğu 9 ülkede 2005-2009 yılları arasında hayvanlardaki kg başına antibiyotik kullanımının ortalama %8,2 oranında azaldığı bildirilmektedir (EMA, 2011). Gerekli olan azalma göz önünde bulundurulduğunda, mevcut azalma oranının çok düşük olduğu düşünülmektedir (FAO, 2011).

Türkiye'de 2006 yılında; 16 Haziran 2005 25847 sayılı kanun, 21 Ocak 2006, 26056 sayılı kanun ve 3 Mayıs 2007, 26511 sayılı kanunlarla antibiyotik büyütme faktörlerinin tamamının hayvansal yemlerde kullanılması yasaklanmış (bazı antikoksidiyal ilaçlar hariç), tedavi amaçlı olarak ilaç kullanımlarına ise izin verilmiştir. (Tuncer, 2007).

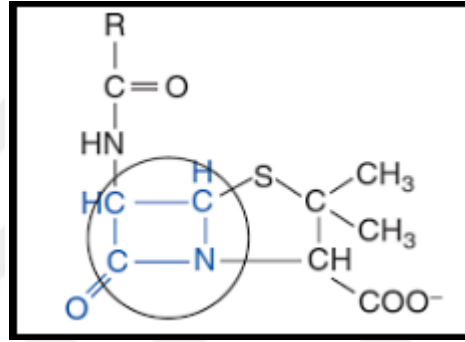
ABD ve Kanada'da ise hala bazı antibiyotik büyütme faktörlerinin kanatlı yetiştiriciliğinde kullanımı devam etmektedir (Diarra ve Malouin, 2014). FDA tarafından 2013 yılında 700 tondan fazla beta-laktam grubu antibiyotik, gıda olarak tüketilmesi amacıyla yetiştirilen hayvanlarda kullanılmak üzere pazarlandığı bildirilmiştir (FDA, 2013). Türkiye'de veteriner ilaçlarının kullanım miktarlarını içeren verilerin yetersiz olduğu bildirilmektedir (Taşçı ve Canbay, 2016).

'Organik Tarımın Esasları ve Uygulanmasına İlişkin Yönetmelik' kapsamında kimyasal olarak sentezlenmiş veteriner tıbbi ürünler veya antibiyotiklerin kanatlı yetiştiriciliğinde hastalık önleyici uygulamalar için kullanılmayacağı bildirilmiştir. Buna karşın hastalıkla ilgili tedavilerde yetersiz kalınması durumunda kimyasal bileşimli ilaçlar veya antibiyotiklerin yetkilendirilmiş kuruluşun izni ile kontrollü olarak tedavi amacıyla kullanılabilmesi belirtilmiştir. Bu şekilde tedavi edilen hayvanların kayıt altına alınarak kalıntı arınma süresinin beklenmesi ve organik ürün olarak pazarlanmadan önce yetkilendirilmiş kuruluşa bilgi verilmesi gerekmektedir. Yaşam süresi bir yıldan fazla olan hayvanlarda bir yıl içerisinde üçten fazla antibiyotik uygulanan ve yaşam süresi bir yıldan az olan hayvanlarda bir defadan fazla antibiyotik uygulanan hayvanların ürünlerinin organik olarak satılmayacağı belirtilmiştir (Resmi Gazete, 2010). Konvansiyonel üretimde ise kümes ortamının fiziki ve yönetimsel

eksiklikleri nedeniyle stres faktörleri oluşabilmekte ve bu nedenle kanatlıların enfeksiyonlara duyarlılığı artmaktadır. Bu gibi durumlarda metafilaksi amaçlı enfeksiyonun önlenmesi adına koruyucu olarak antibiyotik kullanılabileceği bildirilmektedir (Yıldırım ve Alkan, 2012).

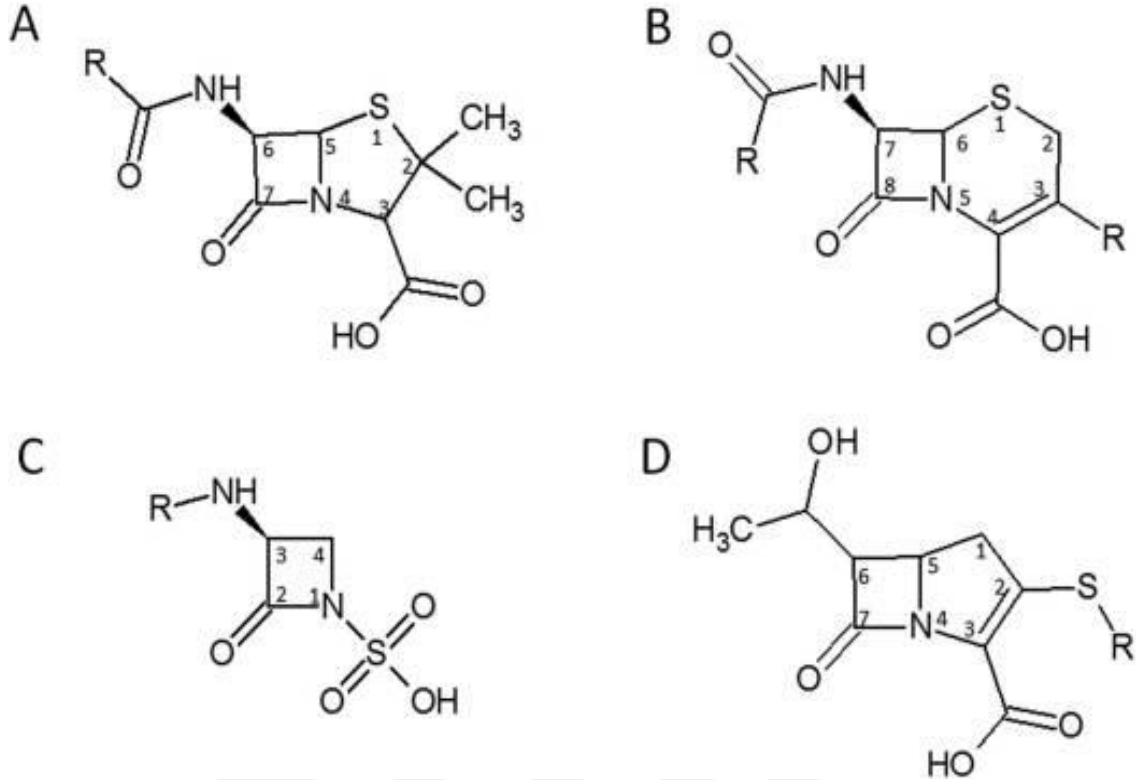
## 2.6. $\beta$ -laktam Antibiyotikler

Penisilin ve derivatlarının keşfinin ardından bu antibiyotiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde bir adet  $\beta$ -laktam halkası içerdiği görülmüş ve bu antibiyotiklere  $\beta$ -laktamlar olarak isim verilmiştir (Kong ve ark., 2010). Penisilin yapısındaki  $\beta$ -laktam halkası Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Penisilin kimyasal yapısı ve içerdiği  $\beta$ -laktam halkası (Hazlehurst ve Hacker, 2009'dan uyarlanmıştır)

$\beta$ -laktam antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler,  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri olmak üzere başlıca 5 grup altında toplanırlar (Yazar, 2009). Bu sınıfların kimyasal yapıları Şekil 4'te gösterilmiştir.

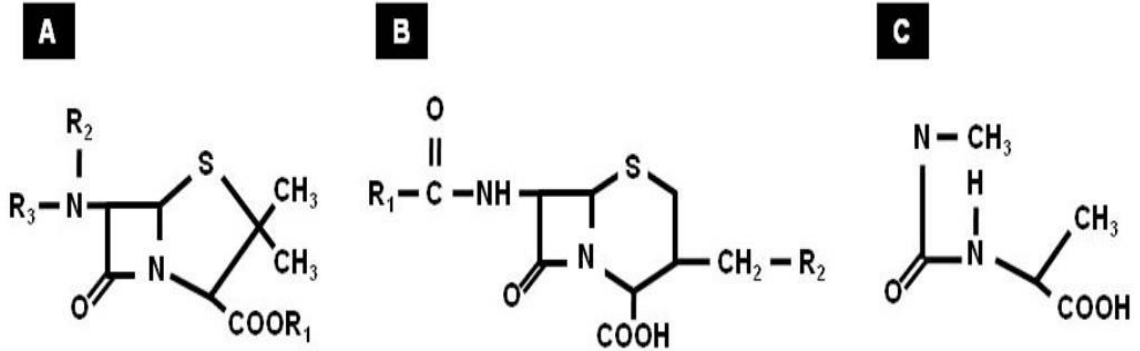


**Şekil 4.**  $\beta$ -laktam antibiyotik sınıfları ve kimyasal yapıları (Palzkill, 2013) **A:** Penisilin çekirdek yapısı, **B:** Sefalosporin çekirdek yapısı, **C:** Monobaktam çekirdek yapısı, **D:** Karbapenem çekirdek yapısı

### 2.6.1. $\beta$ -laktam Antibiyotiklerin Etki Mekanizması

Bakterilerin hücre duvarı, normal büyüme ve gelişmeleri için hayati öneme sahiptir. Peptidoglikan tabakası, yüksek çapraz bağlı kafes yapısından ötürü mekanik stabilite sağlayan hücre duvarının heteropolimer bileşenlerinden biridir. Bu tabaka Gram pozitif bakterilerde Gram negatif bakterilere göre 50-100 kat daha kalındır. Peptidoglikan tabaka, peptit zincirleri ile çapraz bağlı olan iki değişen amino şekerin (N-asetilglukozamin: NAG ve N-asetilmuramik asit: NAM) doğrusal iplikleri olan glikan zincirlerinden oluşur. Peptidoglikan biyosentezinde yaklaşık 30 bakteriyel enzim rol oynar ve olay üç aşamada gerçekleşir (Ghuysen 1991, Bayles 2000). Peptidoglikan tabakasının oluşumunun son aşaması 'Penisilin Bağlayıcı Proteinler' (PBP) olarak adlandırılan D-alanil-D-alanin aminoasitlerinin transpeptidasyonu sonucu gerçekleşir. D-alanil-D-alanin molekülleri, peptidoglikan tabakasının prekürsör NAG/NAM-peptit alt birimleri üzerindeki terminal amino asit kalıntılarıdır.  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler D-alanil-D-alanin aminoasitinin analogudur ve  $\beta$ -laktamlar ile D-alanil-D-alanin arasındaki yapısal benzerlik, PBP'lerin aktif bölgesine bağlanmasını kolaylaştırır (Şekil

5). Sonuç olarak  $\beta$ -laktamlar, PBP'lerin aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanır. PBP'lerin bu geri dönüşümsüz inhibisyonu, gelişmekte olan peptidoglikan tabakasının son çapraz bağlanmasını (transpeptidasyon) önler ve hücre duvar sentezi engellenir (Fisher ve ark., 2005).



**Şekil 5.** 6-aminopenicillic asit (6-APA), 7-aminopenicillic asit (7-APA) ve D-alanil-D-alanin'in moleküler yapıları (Kong ve ark., 2010) **A:** 6-aminopenicillic asit, **B:** 7-aminopenicillic asit, **C:** D-alanil-D-alanin

### 2.6.2. $\beta$ -laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

$\beta$ -laktamlar dahil olmak üzere antibiyotiklere karşı gelişen bakteriyel direnç mekanizmaları 3 başlık altında tanımlanmıştır (Gold ve Moellering, 1996; Pitout ve ark., 1997).

#### Hedef Bölgenin Değişmesi

Antibiyotiklerin bakteri hücrelerinde affinite gösterdiği bağlanma noktalarındaki moleküler değişiklikler sonucu bakterilerde direnç gelişimi gözlenebilmektedir.  $\beta$ -laktam affinitesinin azalmasına yol açan PBP'lerle ilgili 4 direnç mekanizması vardır (Çiftçi ve Aksoy, 2015):

1) Bakterinin  $\beta$ -laktam affinitesi düşük yeni bir gen kazanması (Örneğin metisiline dirençli *S. aureus*)

2) Yakın türlerden gen aktarımı sonucu mozaik PBP genlerinin meydana gelmesi (Örneğin *S. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*)



3) Düşük affiniteli bir PBP'nin fazla üretimi (Örneğin *E. faecium*'da PBP 5'in aşırı üretimi)

4) PBP'lerin aktif korunmuş bölgelerindeki aminoasit değişiklikleri (Örneğin *E. faecium* PBP 5 ve *Haemophilus influenza* PBP 3)

### **Hedef Bölgeye Penetrasyonun Azalması**

Gram negatif bakterilerdeki dış membran,  $\beta$ -laktamların bakteriyel plazma membranındaki hedef PBP'lere nüfuz etmesine karşı etkili bir bariyer oluşturur.  $\beta$ -laktamlar, periplazmik boşluğa ve plazma zarına ulaşmak için genellikle dış zardaki hidrofilik porin protein kanallarından geçmek zorundadır (Pitout ve ark, 1997). Dış membran yüzeyindeki porin değişimleri sonucu ilacın hücre içine alımı azalmakta veya aktif pompa sistemlerinden dolayı ilaç daha hedefine ulaşmadan dışarı atılabilmektedir (Gülay, 2001).

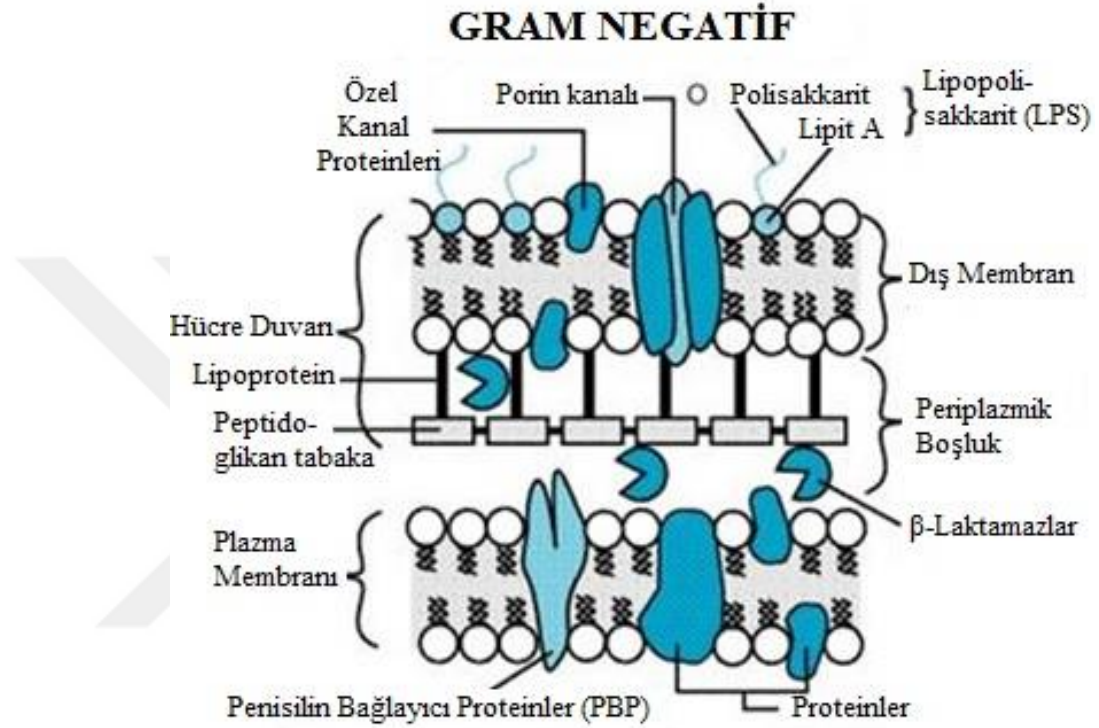
Porin kaybına bağlı direnç genellikle *P.aeruginosa* ve diğer nonfermentatif basillerde (*Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*) bildirilmiştir (Hancock, 1998; Öztürk, 2008).

Aktif pompalama ile antibiyotığın dışarı atılması MexA, MexB, MexC, MexD, OprM, OprJ, OprN gibi operonlarla sağlanmaktadır. Örneğin MexA-MexB-OprM pompa sistemleri penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve meropeneme direnç sağlarken, MexC-MexD-OprJ'nin sefepim ve sefpiroma karşı direnç sağladığı ama diğer  $\beta$ -laktamlara duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (Öztürk, 2008).

### **İlacın $\beta$ -laktamazlar Tarafından İnaktivasyonu**

$\beta$ -laktamları parçalayan enzimlerin üretimi, klinik izolatlarda  $\beta$ -laktam antibiyotiklere direncin önemli bir mekanizmasıdır. Bu bakteriyel enzimler, baskın olarak penisilinleri (penisilinazlar), sefalosporinleri (sefalosporinazlar) veya her ikisini birden parçalayabilir. Üretimleri bakteriyel kromozom içerisinde kodlanabilir (dolayısıyla tüm bir türün karakteristik özelliği olabilir) ya da genler, bir plazmid veya transpozon aracılığıyla kazanılabilir (dolayısıyla türlerden ziyade tek bir suşun karakteristiği olabilir). Bakteriler temelde  $\beta$ -laktamaz sentezleyebildiği gibi (genellikle plazmid aracılı enzimlerde),  $\beta$ -laktamaz sentezi antibiyotik varlığında (genellikle kromozomal enzimlerde) indüklenebilir (Calderwood, 2017).

Gram negatif bakterilerde bulunan  $\beta$ -laktamazlar bakterideki peptidoglikan tabakası ve sitoplazma membranı arasındaki periplazmik boşlukta yer almaktadırlar (Şekil 6).  $\beta$ -laktamazlar dış membrandaki porlardan geçen antibiyotiğin sitoplazmik membrandaki PBP'ler ile etkileşime girmelerini engelleyerek etki göstermektedir (Klein ve Cunha, 1995).



**Şekil 6.** Gram negatif bakteri hücre duvarının yapı ve kompozisyonu (Tortora ve ark., 1989'dan uyarlanmıştır)

## 2.7. $\beta$ -laktamazlar ve Sınıflandırılması

$\beta$ -laktamazlar Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler tarafından sentezlenen ve  $\beta$ -laktam antibiyotikleri inhibe eden enzimlerdir. Bugüne kadar 350'yi aşkın  $\beta$ -laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Bunların 150'den fazlasının Geniş Spektrumlu  $\beta$ -laktamaz olduğu bildirilmiştir (Bradford, 2001). Günümüzde gelişmiş moleküler yöntemler ile bu enzimleri kodlayan genlerin nükleotid dizilerinin elde edilmesi daha kolaylaşmıştır. 2009 sonlarından itibaren  $\beta$ -laktamazlar için özgün protein sekanslarının sayısının 890'ı aştığı bildirilmiştir (Bush ve Jacoby, 2010).

$\beta$ -laktamazların sınıflandırılması enzimlerin birincil yapıları ve fonksiyonel özellikleri göz önünde bulundurularak iki şekilde yapılmıştır. En temel klasifikasyon ise

Ambler tarafından yapılan ve enzimlerin aminoasit sekansları dikkate alınarak 4 farklı (A, B, C ve D) moleküler sınıfa ayırıldığı sınıflandırmadır (Ambler, 1980; Bush ve Jacoby, 2010).

Ambler tarafından yapılan sınıflandırmada  $\beta$ -laktamazlar ilk olarak aktif bölgesi serin  $\beta$ -laktamazların yer aldığı Sınıf A ve aktivitesi için genellikle  $Zn^{2+}$  gibi iki değerli bir metal iyonuna gereksinim duyan metallo- $\beta$ -laktamazların yer aldığı Sınıf B olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra, dizilimleri A sınıfı enzimlere daha az benzerlik gösteren serin  $\beta$ -laktamaz grubu keşfedilmiştir. C sınıfı olarak adlandırılan bu üyeler, 'AmpC'  $\beta$ -laktamazlar olarak da bilinmektedirler. OXA  $\beta$ -laktamazların keşfinin ardından bu grubun ne Sınıf A ne de Sınıf C'ye benzerlik göstermediği anlaşılmış ve bu grup serin  $\beta$ -laktamazlar Sınıf D olarak adlandırılmıştır (Hall ve Barlow, 2005).

$\beta$ -laktamazların sınıflandırılmasında diğer yaklaşım, enzimlerin biyokimyasal ve fonksiyonel yapılarının baz alındığı Bush ve ark. (1995) tarafından yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada antimikrobiyal substrat profili spektrumu, enzim inhibisyon profili, hidroliz oranı ( $V_{max}$ ), izoelektrik odaklama (pI), protein moleküler ağırlığı ve aminoasit bileşimi gibi kriterler dikkate alınmıştır (Kong ve ark., 2010). Bush ve Jacoby (2010) tarafından yapılan fonksiyonel sınıflandırmaya göre  $\beta$ -laktamazlar 4 grup altında toplanmıştır.

Grup 1 enzimler sefalosporinazlar olarak bilinirler ve moleküler sınıflandırmada C sınıfında yer almaktadırlar. Çoğu Enterobacteriaceae tarafından kromozom tarafından kodlanırlar. Benzilpenisilinlerden ziyade sefalosporinlere karşı daha aktiftirler ve klavulanik asit inhibisyonuna karşı dirençlidirler. Sefoksitin gibi sefamisinlere karşı dirençlidirler. Sınıf A sefalosporinazlardan farklı olarak olarak aztreonama yüksek affinite gösterirler. *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* ve *P. aeruginosa* gibi bakterilerde AmpC ekspresyonu düşük olmasına rağmen bu bakteriler amoksisilin, ampisilin, imipenem ve klavulanik asit gibi  $\beta$ -laktamlara maruz kalma sonucu indüklenebilmektedir. *Acinetobacter baumannii* ve *E. coli* de ise bir veya bir kaç indükleyici bileşen eksiktir. Özellikle  $\beta$ -laktam birikimi azalmış bir konakçıda, grup 1 enzimler yüksek miktarlarda üretildiklerinde karbapenemlere direnç oluşturabilmektedirler. Plazmid-aracılı grup 1 enzimler olan CMY, ACT, DHA, FOX, MIR enzimlerinin, plazmid-aracılı alt grup 2be geniş spektrumlu beta-laktamazlardan daha az yaygın olduğu bildirilmiştir (Bush ve Jacoby, 2010) .

Grup 2 enzimler, serin  $\beta$ -laktamazlar olarak bilinirler ve moleküler sınıflandırmada A ve D sınıfında yer alırlar. Geçmiş yıllarda GSBL'lerin yoğun olarak tanımlanmalarının ardından, grup 2 enzimler günümüzde en geniş  $\beta$ -laktamaz grubunu temsil etmektedirler.

Alt grup 2a, klavulanik asit ve tazobaktam tarafından inhibe edilen enzimleri içermektedir. Bu enzimlerin çoğunluğu kromozom tarafından kodlanırken, bazı stafilokokal penisilinazların plazmid kökenli olduğu bildirilmiştir.

Alt grup 2b, penisilinleri ve ilk kuşak sefalosporinleri kolayca hidrolize eden enzimleri içermektedir. Bu enzimler klavulanik asit ve tazobaktam tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilirler. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi yaygın plazmid-aracılı enzimler bu grupta yer almaktadır (Jacoby, 2009; Bush ve Jacoby, 2010).

Alt grup 2be, GSBL olarak adlandırılan enzimlerden oluşmaktadır. Geniş spektruma sahip bu enzimler tıpkı alt grup 2b'deki gibi hem penisilin ve sefalosporinlere karşı aktifken, hem de seftazidim, sefotaksim, aztreonam gibi oximino- $\beta$ -laktamlardan bir veya daha fazlasını hidrolize edebilmektedir. Alt grup 2be'nin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerindeki amino asit değişiklikleri sonucu türemiştir ve bu değişimler benzilpenisiline ve sefaloridine karşı daha geniş substrat yüzeyi sağlayarak hidrolize edici aktivite gereksinimini azaltmaktadır (Queenan ve ark., 2004). 2be grubunda yer alan CTX-M enzimlerinin çoğu, sefotaksimi seftazidimden daha kolay hidrolize etmektedir. Birçoğu aynı zamanda sefepime karşı da etkilidir. TEM ve SHV grubu GSBL'lerin aksine CTX-M enzimlerin tazobaktam tarafından klavulanik asite kıyasla daha yüksek oranda inhibe edilmektedir (Bonnet, 2004). Alt grup 2be içerisinde TEM, SHV ve CTX-M enzimleriyle ilişkili olmayan ve daha nadir rastlanan BEL-1, BES-1, SFO-1, TLA-1, TLA-2 enzimleri, ayrıca PER ve VEB enzim familyalarının üyeleri yer almaktadır. Bu gruptaki enzimler karakteristik olarak klavulanik asitle inhibe olurlar ve bu özellikleri klinik olarak tespit edilmelerinde önemlidir.

Alt grup 2br, geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (Broad Spectrum Beta-Lactamase) olup alt grup 2b'deki spektruma karşı etkilidirler. Buna karşın bu alt gruptaki enzimler klavulanik asit gibi inhibitörlere karşı kazanılmış dirence sahiptir. TEM grubu içerisinde tanımlanan 135 enzimden 36'sı (Örneğin TEM-30, TEM-31) bu alt grupta yer alır. Benzer şekilde, tanımlanan 72 SHV enziminden 5'i (Örneğin SHV-

10) bu alt gruptadır. CTX-M enzimlerinden bu alt grubun karakteristiğine sahip bir enzim tanımlanmamıştır.

Alt grup 2ber, göreceli klavulanik asit direncine sahip genişlemiş spektrumlu TEM enzimlerini içermektedir (Bush ve Jacoby, 2010). Grup 2’de yer alan diğer alt gruplar 2c, 2ce, 2d, 2de, 2df ve 2f olup Tablo 8’de gösterilmiştir.

Grup 3, yapısal ve işlevsel olarak farklı olan ve genellikle klinik izolatlarda ikinci ya da üçüncü bir enzim ile kombine halde üretilen metallo- $\beta$ -laktamazları içermektedir. Bu gruptaki enzimler aktif bölgelerinde çinko iyonuna ihtiyaç duyarlar. İşlevsel olarak, diğer gruptaki enzimlerden karbapenemleri hidrolize etmeleri ile ayrılmışlardır. Ancak son yıllarda bazı serin  $\beta$ -laktamazların da bu aktiviteyi kazandığı bildirilmiştir. Serin  $\beta$ -laktamazların aksine, bu gruptaki enzimler monobaktamlara karşı düşük affinite gösterirler ve klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olmazlar. Buna karşın EDTA gibi şelasyon yapıcı bileşenlerle etkisiz hale gelirler (Laraki ve ark., 1999; Marchiaro ve ark., 2008).

Grup 4, klavulanik asit tarafından iyi bir şekilde inhibe edilemeyen penisilinazlardan oluşur. Bu gruptaki iki enzim hariç diğer tüm enzimlerin kloksasilini hidrolize etme oranı bu enzimlerin alt grup 2d içerisinde yer alması için yeterli bir kriterken, klavulanik asitle inhibe olmaya karşı direnç göstermelerinden ötürü alt grup 2d’den farklılık göstermektedirler. Bu yüzden henüz tanımlanmaları tam olarak yapılamayan bu enzimler Grup 4’te yer almaktadır (Bush ve ark., 1995).

**Tablo 8.** Bakteriyeel  $\beta$ -laktamazların fonksiyonel sınıflandırılmaları ve özellikleri (Bush ve Jacoby, 2010)

Grup	Molekül Sınıfı	Belirleyici karakteristikleri	Örnek enzim
1	C	Sefalosporinleri benzilpenisilinden daha fazla hidroliz eder, sefamisinleri hidroliz ederler	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, , FOX-1, MIR-1
1e	C	Seftazidimin ve sıklıkla diğere oksimino- $\beta$ -laktamların yaygın hidrolizi	GC1, CMY-37
2a	A	Benzilpenisilinleri, sefalosporinlerden daha iyi hidrolize eder	PC1
2b	A	Benzilpenisilinler ve sefalosporinler benzer şekilde hidrolize olur	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Oksimino- $\beta$ -laktamları (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam) daha yüksek oranda hidrolize ederler	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Kluvalinik asit, sulbaktam ve tazobaktama karşı dirençlidir	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Klavulanik asit ve tazobaktama karşı direnç ve Oksimino- $\beta$ -laktamların hidrolizasyonu	TEM-50
2c	A	Karbenisilinin artmış hidrolizasyonu	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim ve sefpriomun artmış hidrolizasyonu	RTG-4
2d	D	Kloksasilin ve oksasilinin artmış hidrolizasyonu	OXA-1, OXA-10
2de	D	Kloksasilin, oksasilin ve oksimino- $\beta$ -laktamları hidrolize ederler	OXA-11, OXA-15
2df	D	Kloksasilin, oksasilin ve karbepenemleri hidrolize ederler	OXA-23, OXA-48
2e	A	Sefalosporinleri hidrolize eder, klavulanik asitle inhibe olurlar. Aztreonama karşı düşük affinite gösterirler	CepA
2f	A	Karbepenem, oksimino- $\beta$ -laktamlar ve sefamisinlerin artmış hidrolizasyonu	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B	Karbepenemleri hidrolize eder, monobaktamları edemezler	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	B	Karbepenemlerin öncelikli hidrolizasyonu	CphA, Sfh-1
4	Bilinmiyor	Henüz tam olarak kategorize edilememişlerdir	

## 2.8. Genişlemiş Spektrumlu $\beta$ -Laktamazlar

$\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç, daha ilk  $\beta$ -laktam anbiyotik olan penisilinin icadından öncesine dayanmaktadır. Penisilinin medikal kullanımının daha öncesinde *E. coli*'de ilk  $\beta$ -laktamaz tanımlanmıştır (Abraham and Chain, 1988). Çoğu Gram negatif bakteri doğal olarak oluşan, kromozom aracılı  $\beta$ -laktamaz enzimini barındırmaktadır. Bu enzimlerin, dizilim homolojisi gösteren penisilin bağlayıcı proteinlerden evrimleştiği ve bu gelişmenin büyük ihtimalle ortamda bulunan  $\beta$ -laktam üreten toprak organizmaları tarafından uygulanan seçici baskıya bağlı olduğu sanılmaktadır (Ghuysen, 1991).

1960'larda, TEM-1 enzimi Gram negatif bakterilerdeki ilk plazmid-aracılı  $\beta$ -laktamaz olarak tanımlanmıştır (Datta ve Kontomichalou, 1965). TEM-1 enzimi, Yunanistan'da 'Temoniera' adlı bir hastanın kan kültüründen izole edilen bir *E. coli* bakterisinde bulunmasından ötürü TEM adı verilmiştir (Medeiros, 1984). TEM-1 enziminin plazmid ve transposon aracılı olması, diğer bakteri türlerine yayılmasını kolaylaştırmaktadır. TEM-1 enzimi izole edilmesinin ardından birkaç yıl içinde, Enterobacteriaceae familyasına ait birçok türde dünya çapında belirlenmiştir. *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de sıklıkla görülen bir diğer  $\beta$ -laktamaz enzimi ise SHV-1'dir. *E. coli*'de plazmid aracılı olan SHV-1 enzimi, *K. pneumoniae*'da çoğunlukla kromozom tarafından kodlanmaktadır.  $\beta$ -laktamazların hidrolitik etkisine karşı dirençli olacak şekilde tedavi amacıyla geliştirilen her yeni sınıf  $\beta$ -laktam antibiyotiğe, bu antibiyotiklerin etkinliğini azaltan yeni  $\beta$ -laktamazlar ortaya çıkmıştır. Hastaların tedavisinde kullanılan bu yeni  $\beta$ -laktam anbiyotiklerin aşırı doz veya normal kullanımından dolayı oluşan seçici baskının yeni  $\beta$ -laktamazları ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Bu yeni sınıf  $\beta$ -laktamlardan biri de 1980'lerde ciddi enfeksiyonların tedavisinde yoğun olarak kullanılan oksimino-sefalosporinlerdir (Bradford, 2001).

Oksimino-sefalosporinlerin, TEM-1 ve SHV-1 enzimlerine karşı stabil oldukları bildirilmiştir (Neu, 1982). Fakat 1985 yılında Almanya'da izole edilen *K. pneumoniae* bakterisinde oksimino-sefalosporinleri hidrolize eden ve SHV-2 olarak adlandırılan bir  $\beta$ -laktamaz tanımlanmıştır (Kliebe ve ark., 1985). SHV-2 enzimi, geliştirilen geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı aktif olduğu için bu enzim ve bunu takiben aynı kabiliyete sahip olan enzimler 'genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar' olarak tanımlanmıştır (Turner 2005).

GSBL'ler, TEM ve SHV enzimlerinden türemiştir (Bush ve ark., 1995). TEM ve SHV gruplarının aminoasit dizilimi içerisindeki partiküler pozisyondaki birkaç nokta mutasyonu, genişlemiş spektrumlu fenotipe neden olmaktadır. TEM ve SHV tipi GSBL'ler sıklıkla *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da bulunurlar. Aynı zamanda *Proteus* spp., *Providencia* spp. ve diğer Enterobacteriaceae familyasına ait cinslerde de bulunmaktadır (Bradford, 2001).

### **2.8.1. TEM Grubu Enzimler**

TEM tipi enzimler TEM-1 ve TEM-2'den türemişlerdir. TEM-1, Gram negatif bakterilerde en sık karşılaşılan enzimdir. Bu enzim ampisilini; karbenisilin, oksasilin veya sefalotinden daha iyi hidrolize eder. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı önemsenmeyecek bir etkiye sahiptir ve klavulanik asitle inhibe olur. TEM-2 de aynı TEM-1 gibi etkiye sahiptir ancak izoelektrik noktalarında farklılıklar bulunmaktadır. TEM-13'ün hidrolitik profili TEM-1 ve TEM-2'ye benzerlik göstermektedir (Jacoby ve Medeiros, 1991). Genişlemiş spektrum gösteren ilk TEM grubu enzim TEM-3'tür. TEM-3 enzimi TEM-2'den sadece 2 amino asit değişikliği ile farklılık arz etmektedir (Sougakoff ve ark., 1988).

GSBL fenotipinden sorumlu amino asit ikameleri, enzimin aktif bölgesi etrafında kümelenmekte ve enzimin konfigürasyonunu değiştirerek oksimino- $\beta$ -laktam substratlarına erişimini sağlamaktadır. 104, 164, 238 ve 240. konumlarındaki tekli amino asit değişiklikleri GSBL fenotipini ortaya çıkarmaktadır. Ancak en geniş spektruma sahip GSBL'ler genellikle birden çok amino asit ikamesiyle oluşmaktadır. Farklı noktadaki değişimler sebebiyle günümüzde 220'den fazla TEM tipi enzim tanımlanmıştır. Bu enzimlerin hepsi GSBL fenotipine sahip olmamakla birlikte, TEM-1 ve TEM-2 gibi bazı enzimler sadece penisilinler ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı etkilidirler (Jacoby ve Munoz-Price, 2005).

### **2.8.2. SHV Grubu Enzimler**

SHV-1 ilk keşfedilen SHV grubu enzim olup sıklıkla *K. pneumoniae*'da bulunur ve plazmid aracılı ampisilin direncinden sorumludur (Tzouveleakis ve Bonomo, 1999). Bu gruptaki GSBL'ler de aktif bölgelerindeki amino asit değişimleri (sıklıkla 238. ve 240. pozisyondaki) sonucu GSBL fenotipini kazanmaktadırlar. GSBL fenotipine sahip SHV enzimlerinin büyük çoğunluğu 238. pozisyondaki serin-glisin değişimi



sonucu oluşmaktadır. Az miktarı ise 240. pozisyondaki lizin-glutamat değişimi sonucu GSBL fenotipini kazanır. 238. pozisyondaki serin kalıntısı seftazidimin etkin bir şekilde hidrolizasyonu için öneme sahiptir. 240. pozisyondaki lizin kalıntısı ise seftotaksim etkin hidrolizasyonu için önemlidir (Huletsky ve ark., 1993) Günümüzde 190'dan fazla SHV varyantı bildirilmiştir. Bunlardan SHV-2, SHV-5, SHV-7 ve SHV-12 en sık karşılaşılan enzimlerdir (Castanheira ve ark., 2013). Tüm SHV grubu enzimler GSBL fenotipini taşımazlar. SHV-1 gibi enzimler sadece penisilinleri ve dar spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilmektedir (Jacoby ve Munoz-Price, 2005).

### 2.8.3. CTX-M Grubu Enzimler

CTX-M grubu enzimlerin keşfi 1980'li yılların sonlarına dayanmaktadır. Japonya'da, Matsumoto ve ark. (1988)  $\beta$ -laktamların farmakokinetiğini incelemek amacıyla deney hayvanı olarak kullanılan bir köpeğin fekal florasında, TEM ve SHV enzimlerini içermeyen seftotaksime dirençli *E. coli* bakterisini izole etmişlerdir. Bauernfeind ve ark. (1990) Almanya'da klinik olarak seftotaksime direnç gösteren, TEM ve SHV olmayan yeni bir enzim keşfetmişler ve seftotaksime karşı olan hidrolitik aktivitesinden ötürü bu enzimi CTX-M-1 olarak adlandırmışlardır. Aynı yıllarda Güney Amerika'da seftotaksime dirençli *Salmonella* enfeksiyonları salgın tarzında yaygınlaşmıştır. Dünyanın farklı bölgelerinde görülen ve seftotaksime karşı dirençten sorumlu bu  $\beta$ -laktamazların, seftazidimden ziyade seftotaksim üzerinde büyük bir hidrolitik aktiviteye sahip olduğu ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine karşı ise dirençsiz olduğu bildirilmiştir (Bauernfeind ve ark., 1990; Bonnet, 2004).

Günümüzde 170'ten fazla CTX-M enzimi tanımlanmıştır (Anon, 2017). CTX-M enzimi *Salmonella* spp. dahil Enterobacteriaceae familyasına ait bir çok türde en yaygın bulunan  $\beta$ -laktamazdır. CTX-M enzimlerinin TEM ve SHV enzimlerine kıyasla daha yaygın görülmesinin nedeni, mobil genetik elementler olmalarından ötürü plazmid aracılı olarak bakteriler arası aktarılabilmelerinden kaynaklanmaktadır (D'Andrea ve ark., 2013). *bla*<sub>CTX-M</sub> genleri CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 olmak üzere 5 filogenetik gruba ayrılmıştır. Dünya çapında dominant olarak görülen *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, CTX-M-1 filogrubu içerisinde yer almaktadır (Canton ve Coque, 2006).

#### **2.8.4. OXA Grubu Enzimler ve Diğer GSBL'ler**

OXA grubu  $\beta$ -laktamazlar daha az yaygın görülen plazmid aracılı enzimlerdir. İlk olarak Türkiye'de ve daha sonra Fransa'daki *P. aeruginosa* bakterisinde tanımlanmışlardır (Poirel ve ark., 2001). Esas olarak *P. aeruginosa*'da bulunmaktadır. Ancak *E. coli*, *K. pneumoniae* ve diğer Enterobacteriaceae üyelerinde de bulunduğu bildirilmiştir (Bradford, 2001). OXA grubu enzimler TEM ve SHV gruplarından farklı olarak moleküler sınıf D içerisinde yer alırlar. Oksasilin ve kloksasiline karşı yüksek hidrolitik aktiviteye sahiptirler. Klavulanik asitle zayıf şekilde inhibe olurlar (Bush ve ark., 1995). Çoğu OXA enzimi genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri düşük düzeyde hidrolize eder ve GSBL fenotipi göstermez. Örneğin OXA-10 enzimi sefotaksim, seftriakson ve aztreonamı zayıf bir şekilde hidrolize eder. OXA-11, -14, -16, -17, -19, -15, -18, -28, -31, -32, -35 ve -45 ise GSBL fenotipi gösterir ve sefotaksim, seftazidime ve aztreonama karşı belirgin direnç gösterir (Paterson ve Bonomo, 2005).

Bu enzimler dışında yine ilk olarak Türkiye'de tanımlanan PER-1 enzimi, Güney Amerika'da sıklıkla bulunan PER-2 enzimi, ilk olarak Vietnam'da tanımlanan VEB-1 ve ayrıca GES, BES, TLA, SFO, IBC grubu enzimler dünya genelinde değişik coğrafik bölgelerde bulunan diğer GSBL'lerdir (Bradford, 2001; Paterson ve Bonomo, 2005).

#### **2.9. Teşhis Yöntemleri**

##### **2.9.1. Enterobacteriaceae'ların Teşhisinde Kullanılan Yöntemler**

Bergey's Manual'e göre Enterobacteriaceae familyasına ait cins ve türlerin tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal testler; oksidaz, laktoz fermentasyon, indol, metil red, voges-preskauer, sitrat, lizin dekarboksilasyon, hidrojen sülfid (H<sub>2</sub>S), üreaz ve motilite testleridir (Holt ve ark, 1994).

Günümüzde, Enterobacteriaceae'ların teşhisinde, klasik biyokimyasal yöntemlerin yanısıra, oldukça hızlı ve güvenilir sonuçlar veren otomatize sistemler de kullanılmaktadır. Konvansiyonel biyokimyasal test tabanlı API 20E (bioMérieux) ve otomatize sistemler olan BD Phoenix™ (Becton Dickinson), VITEK 2 (bioMérieux) ve VITEK MS (MALDI-TOF) bu sistemlerin en sık kullanılanlarıdır (Bruins ve ark., 2004; O'Hara, 2005; Dubois ve ark, 2012; Posteraro ve ark., 2013).

VITEK MS, mikroorganizmaların tanımlanması için otomatikleştirilmiş bir kütle spektrometrisi olup, matris aracılı lazer lezorsiyon iyonizasyon - uçuş zamanı süresi (MALDI-TOF) teknolojisini kullanmaktadır (Dubois ve ark., 2012). MALDI-TOF duyarlı bir kütle spektrometrisi yöntemi olup; proteinler, peptidler, şekerler ve daha büyük organik moleküllerin analizinde kullanılmaktadır. Sistem lazer ışığı kullanarak çalışmaktadır. Biyomoleküllerin zarar görmesinin engellenmesi, buharlaşması ve iyonizasyonu matris tarafından sağlanmaktadır. Mikroorganizmaların tanımlanması için spektrumlar mevcuttur. Analiz edilen mikroorganizma kolonisi hedef bölgeye yayılmakta ve matris ile kaplanmaktadır. Oluşan kütle spektrumu ilgili yazılım tarafından analiz edildikten sonra kayıtlı profiller ile karşılaştırılmaktadır (Karagöz ve ark., 2015). Biyokimyasal testler ile mikroorganizmaların tanımlanması zaman gerektiren işlemler olduğu için, mikrobiyoloji laboratuvarlarında VITEK MS sistemi güvenilir ve hızlı bir identifikasyon yöntemi olarak önerilmektedir (Dubois ve ark., 2012).

### **2.9.2. GSBL Üreten Enterobacteriaceae'ların Teşhis Yöntemleri**

GSBL üretiminin saptanmasına yönelik fenotipik ve genotipik yöntemler uygulanmaktadır (EUCAST, 2012).

#### **GSBL Üretiminin Fenotipik Olarak Belirlenmesi**

GSBL üretiminin tespiti için yapılan fenotipik testler, tarama testleri ve doğrulama testleri olarak iki kısımda incelenmektedir.

#### **GSBL Tarama Testleri**

Enterobacteriaceae familyası için GSBL tarama testleri olarak Broth Dilüsyon, Agar Dilüsyon, Disk Difüzyon veya Microscan (Siemens), Phoenix (Becton-Dickinson), VITEK 2 (bioMérieux) gibi otomatikleştirilmiş sistemler önerilmektedir. GSBL üreten izolatlar arasında minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinde farklılıklar olabileceği için belirleyici sefalosporin olarak seftazidim ve sefotaksim beraber kullanılması önerilmektedir (EUCAST, 2012). EUCAST (2013) ve CLSI (2016) talimatlarına göre sefotaksim ve seftazidim için >1 mg/L değeri tarama noktası olarak kabul edilmekte ve bu değer üstünde MİK değerine sahip izolatlar için fenotipik GSBL doğrulama testleri yapılmaktadır. Enterobacteriaceae familyası için EUCAST tarafından önerilen GSBL tarama testleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Enterobacteriaceae familyası için GSBL tarama testleri (EUCAST, 2012)

<b>Metot</b>	<b>Antibiyotik</b>	<b>Yorum*</b>
Broth dilüsyon	Sefotaksim	MİK > 1 mg/L
	Seftazidim	MİK > 1 mg/L
Agar dilüsyon	Sefotaksim	MİK > 1 mg/L
	Seftazidim	MİK > 1 mg/L
Disk difüzyon	Sefotaksim (5 µg)	İnhibisyon zonu < 21 mm
	Seftriakson (30 µg)	İnhibisyon zonu < 23 mm
	Seftazidim (10 µg)	İnhibisyon zonu < 22 mm
Otomatikleştirilmiş sistemler	Sefotaksim	MİK > 1 mg/L
	Seftazidim	MİK > 1 mg/L

\*: Tarama testlerinde belirtilen parametrelerin karşılanması durumunda fenotipik doğrulama testleri yapılır

### **GSBL Doğrulama Testleri**

GSBL doğrulama testleri indikatör olarak kullanılan bir sefalosporin ya da monobaktam ile  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan klavulanik asit arasındaki etkileşim esasına dayanır (Demir, 2006). EUCAST (2012) tarafından fenotipik doğrulama testleri olarak Kombine Disk Difüzyon, Çift Disk Sinerji, E-test ve Broth Mikrodilüsyon yöntemleri önerilmektedir.

### **Kombine Disk Difüzyon Testi**

Kullanılan her bir sefalosporinin (seftazidime ve sefotaksim) tek başına ve klavulanik asitle kombine bir şekilde uygulanması esasına dayanır. Klavulanik asit ile kombine bir şekilde sefalosporini içeren disk etrafındaki inhibisyon zonu tek başına aynı tip sefalosporini içeren diskin etrafındaki inhibisyon zonu ile karşılaştırılır. Aradaki farkın  $\geq 5$  mm olması (ve aynı zamanda test edilen antibiyotiğe karşı yapılan tarama testinde MİK değerinin  $>1$  olması gerekir) GSBL pozitif olarak değerlendirilir. Diğer durumlarda test negatiftir. Bu test için önerilen besiyeri Mueller Hinton Agar olarak belirtilmiştir (EUCAST, 2012; CLSI, 2016).

### **Çift Disk Sinerji Yöntemi**

Belirlenen sefalosporinleri (sefotaksim, seftriakson, seftazidime ya da sefepime) içeren diskler, klavulanik asit içeren (amoksisilin/klavulanik asit) disklerin yanına yerleştirilir. Disklerin merkezleri arasındaki mesafe için 20 mm optimum olarak

kabul edilmektedir. Sefalosporin içeren herhangi bir diskin inhibisyon zonunun klavulanik asit yönünde artması testin pozitif olduğunu gösterir. Bu test için önerilen besiyeri Mueller Hinton Agar olarak belirtilmiştir (EUCAST, 2012).

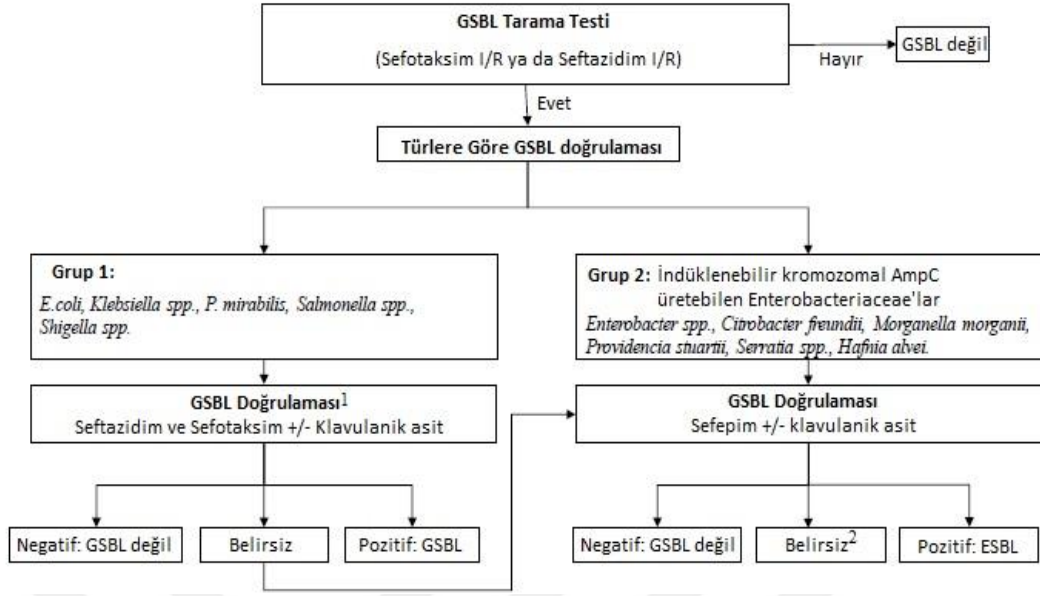
### **E-test Yöntemi**

E-test GSBL stripleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda yerleştirilir ve testin okunması bu talimatlara göre yapılır. Bu amaçla kullanılan test striplerinin bir ucunda sefalosporin ve diğer ucunda aynı sefalosporinin klavulanik asitli diski yer alır. Kullanılan sefalosporinin klavulanik asitli bölgesindeki MİK değeri ve sadece sefalosporin içeren bölgedeki MİK değeri arasındaki  $\geq 8$  kat kat azalma veya deforme olmuş bir elipsin bulunması testin pozitif olduğunu gösterir. MİK skalasını aşan aşırı miktarda bir üremenin görülmesi ve testin okunamaması durumunda test indermediate olarak kabul edilir. Bu yöntemle elde edilen MİK değerleri güvenilir olmadığı için bu yöntemin sadece GSBL doğrulama yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir. Bu test için önerilen besiyeri Mueller Hinton Agar olarak belirtilmiştir (EUCAST, 2012).

### **Broth Mikrodilüsyon**

Broth mikrodilüsyon testi için mikrotitrasyon plaklarında, Mueller Hinton Broth içerisinde 0.25 - 512 mg/L konsantrasyonları arasında klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz sefotaksim, seftazidim ve sefepimin seri iki kat seyreltilmiş dilüsyonları kullanılır (klavulanik asit sabit konsantrasyonu 4 mg/L'dir). Bakteriyel süspansiyon mikrotitrasyon plaklarının kuyucuklarına eklenir ve 18-24 saat 37°C'de inkübe edilir. Yalnız sefalosporin içeren ve sefalosporin/klavulanik asit içeren MİK değerleri arasında  $\geq 8$  kat azalma görülmesi pozitif olarak yorumlanır. Diğer durumlarda test negatiftir (EUCAST, 2012).

Fenotipik olarak GSBL üretiminin tespitindeki aşamalar Şekil 7'de şematize edilmiştir.



**Şekil 7.** Fenotipik GSBL üretimi tespitinin algoritması (EUCAST, 2012) (¹: Sefoksitin MİK değeri > 8 mg/L ise sefepim +/- klavulanik asit doğrulama testini yapılır, ²: Genotipik testler gereklidir)

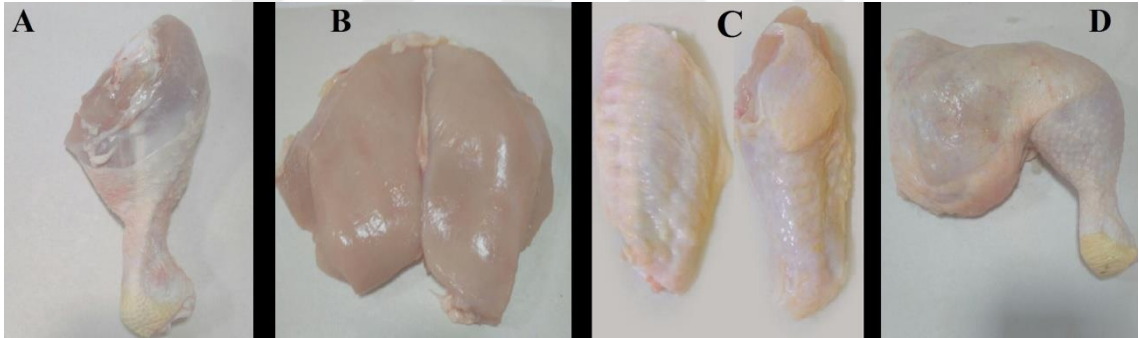
### GSBL Üretiminin Genotipik Olarak Belirlenmesi

GSBL üretiminden sorumlu genlerin genotipik olarak doğrulanması için PCR, gen sekanslama ve DNA mikroarray bazlı teşhis metotları önerilmektedir (Bradford, 2001; Platteel ve ark., 2011). Ayrıca izoelektrik odaklanma ve PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis) GSBL üretiminin genotipik olarak belirlenmesinde kullanılan diğer teşhis metotlarıdır (Lin ve ark, 2010).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

Bu çalışmada Ekim 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasında Samsun il merkezindeki 23 farklı satış noktasından alınan 14 farklı markaya ait ve farklı parti numaralarına sahip 100 konvansiyonel çığ tavuk eti (25 paket kanat, 25 paket göğüs, 25 paket baget ve 25 paket kalçalı but) örneği, Ekim 2016 - Şubat 2017 tarihleri arasında Samsun ilindeki 6 farklı satış noktasından alınan 6 farklı markaya ait, farklı parti numarası ve organik ürün sertifikasına sahip 100 organik çığ tavuk eti (25 paket kanat, 25 paket göğüs, 25 paket baget, 25 paket kalçalı but) olmak üzere toplam 200 tavuk eti materyal olarak kullanıldı. Materyallerin her biri en az 250 g olacak şekilde temin edildi. Örnekler 5 aylık periyot boyunca, 15 gün aralıklarla, ayda en fazla 20 örnek olacak şekilde toplandı. Toplanan örnekler aynı gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede soğuk zincir altında laboratuvara getirilerek analize başlandı.



Şekil 8. Çalışmada kullanılan tavuk parça örnekleri A: Baget, B: Göğüs C: Kanat, D: Kalçalı but

#### 3.1.1. Enterobacteriaceae'lerin İzolasyonunda Kullanılan Malzemeler

##### EE Broth

Enterobacteriaceae Enrichment Broth (EE Broth) (LabM, LAB091, Birleşik Krallık)

**Hazırlanışı:** Besiyerinden 43,5 g tartıldı ve 1 lt distile su içerisinde çözdürüldü. pH değeri  $7,2 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Daha sonra besiyeri su banyosunda  $100^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika ısıtılarak eritildi. Otoklav işlemi uygulanmadı. Hazır hale gelen besiyeri soğutulduktan sonra analize kadar  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

### **Chromatic GSBL Agar**

Chromatic ESBL Agar Base (Liofilchem, 610629, İtalya)

Chromatic ESBL Supplement (Liofilchem, 81089, İtalya)

**Hazırlanışı:** Hazır besiyerinden 28,6 g tartıldı ve 500 ml distile su içerisinde çözdürüldü. pH'sı  $7,2 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Su banyosunda  $95^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika ısıtılarak eritildi. Daha sonra  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika otoklavda steril edildi. Besiyeri  $50^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulduktan içerisinde 5 ml steril distile su ile sulandırılan 1 vial Chromatic ESBL supplement ilave edildi. Hafifçe karıştırılarak steril petrilere döküldü ve  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

### **Tryptone Soy Agar (TSA)**

Tryptone Soy Agar (LabM, LAB011, Birleşik Krallık)

**Hazırlanışı:** Hazır besiyerinden 37 g tartıldı ve 1 lt distile su içerisinde çözdürüldü. pH değeri  $7,3 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklav işleminin ardından besiyeri  $50^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu. Besiyeri steril petrilere döküldükten sonra  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

### **Brain Heart Infusion Broth**

Brain Heart Broth (Merck, 1.10493.0500, Almanya)

**Hazırlanışı:** Hazır besiyerinden 37 g tartıldı ve 1 lt distile su içinde çözdürüldü. pH değeri  $7,4 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Bu işlemin ardından besiyeri soğutuldu ve  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

### **Brain Heart Infusion %15 Gliserol Broth**

Brain Heart Broth (Merck, 1.10493.0500, Almanya)

Glycerol (Merck, 1.04093.2500, Almanya)

**Hazırlanışı:** Brain Heart Infusion Broth hacmi 850 ml olacak şekilde hazırlandı ve içerisinde 150 ml gliserol eklendi. Manyetik karıştırıcıda düşük hızda karıştırıldı. pH değeri  $7,4 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Daha sonra 2 ml'lik vidalı cryo tüplere 1,5 ml olarak paylaştırıldı ve otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklav işleminin ardından cryo tüpler soğutuldu ve  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.



### **3.1.2. Enterobacteriaceae'ların İdentifikasyonunda Kullanılan Malzemeler**

VITEK MS Disposable Slides (bioMérieux, 410893, Fransa)

VITEK MS CHCA matris solüsyonu (bioMérieux, 411071, Fransa)

### **3.1.3. Fenotipik GSBL Üretiminin Tespitinde Kullanılan Malzemeler**

#### **Mueller Hinton Agar**

Mueller Hinton Agar (LabM, LAB039, Birleşik Krallık)

**Hazırlanışı:** Hazır besiyerinden 38 g tartıldı ve 1 lt distile su içerisinde çözdürüldü. pH değeri  $7,3 \pm 0,2$  olarak ayarlandı.  $95^{\circ}\text{C}$ 'de su banyosunda ısıtılarak eritildi. Daha sonra otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri  $50^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutuldu. Besiyeri steril petrilere döküldükten sonra  $4^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

#### **%0,9'luk NaCl solüsyonu**

Sodium Chloride (Merck, 1.06404.1000, Almanya)

**Hazırlanışı:** 9 gram sodyum klorür tartıldı, 1000 ml'lik balon joje içine alındı ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. Karışım çözüldükten sonra 5'er ml cam tüplere paylaştırıldı. Otoklavda  $121^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi.

#### **Antibiyotik Diskleri**

Seftazidim (CAZ) (30  $\mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

Seftazidim + Klavulanik asit (CZC) (30  $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

Sefotaksim (CTX) (30  $\mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

Sefotaksim + Klavulanik asit (CTC) (30  $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

Sefepim (FEP) (30  $\mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

Sefepim + Klavulanik asit (FEC) (30 $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ ) (Bioanalyse, Türkiye)

### **3.1.4. PZR Analizlerinde Kullanılan Malzemeler**

#### **Taq DNA Polymerase Seti**

Taq DNA Polymerase 500U (Thermo, EP0402, Litvanya)

10X Taq Buffer (Thermo, EP0402, Litvanya)

25mM  $\text{MgCl}_2$  (Thermo, EP0402, Litvanya)

**dNTP Mix**

dNTP Mix 10mM (Sigma, D7295)

**100 bp DNA ladder**

100 bp 500 µg/ml kullanıma hazır (Biolabs, N3231S, ABD )

**Tris Borat EDTA Solüsyonu**

10x TBE Buffer (Sigma, 93290)

**Agaroz Jel (%1)**

Agarose (Sigma, A9539)

**Hazırlanışı:** 1 gram agaroz erlenmayer içinde tartıldı ve üzerine 100 ml 1X konsantrasyonundaki TBE (Sigma, 93290) eklendi. Agaroz mikrodalga fırında eritildi. 50°C'ye soğutulduktan sonra içine çeker ocak altında nitril eldivenler kullanılarak %1'lik (10 mg/ml) ethidium bromidden 6 µg eklendi. Daha sonra elektroforez küvetine dökülerek donması için bekletildi.

**Ethidium Bromide**

Ethidium Bromide Solution %1'lik, 10 mg/ml konsantrasyonunda (AppliChem, A1152-0025, Almanya)

**Loading Dye**

DNA Loading Dye (6X) kullanıma hazır (Thermo, R0611, Litvanya)

**Kullanılan Primerler**

Primer adı	Sekans (5' - 3' doğrultusu)
bla-SHV.SE (747 bp)	ATGCGTTATATTCGCCTGTG
bla-SHV.AS (747 bp)	TGCTTTGTTATTCGGGCCAA
CTX-M-U1 (593 bp)	ATGTGCAGYACCAGTAARGTKATGGC
CTX-M-U2 (593 bp)	TGGGTRAARTARGTSACCAGAAAYCAGCGG
TEM-164.SE (445 bp)	TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA
TEM-165.AS (445 bp)	ACGCTCACCGGCTCCAGATTTAT

**Hazırlanışı:** Prime dizileri Monstein ve ark. (2007) tarafından bildirilen dizilime göre Invitrogen (ABD) firması tarafından sentezlendi. Üretici firmanın

önerdiği miktarlarda steril bidistile su ile sulandırılarak 100 µmol konsantrasyonda hazırlandı.

### **3.1.5. MİK Değerinin Belirlenmesinde Kullanılan Malzemeler**

Tamponlanmış %0,45 saline solüsyon (bioMérieux, Fransa, V1204)

VITEK 2 AST-GN38 Antibiyotik Duyarlılık Test Kartı (bioMérieux, Fransa, 22331)

### **3.1.6. Çalışmada Kullanılan Referans Bakteri Suşları**

*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603

*Escherichia coli* ATCC 25922

*Escherichia coli* ATCC 8739

*Escherichia coli* ATCC 35218

*Escherichia coli* ATCC BAA-2326

### **3.1.7. Analizler Esnasında Kullanılan Diğer Gereç, Ekipman ve Cihazlar**

Steril numune poşeti (Interscience, BagPage, Fransa)

Steril öze (LP Italiana SPA, Looplast, İtalya)

Steril pamuklu eküvyon çubuk (LP Italiana SPA, Cultiplast, İtalya)

Steril petri 90 mm (Isolab, Almanya)

Vidalı cryo tüp 2 ml (Isolab, 091.11.102, Almanya)

Steril Dnase/Rnase Free Pipet Uçları (Axygen, ABD)

Otomatik pipetler (Hirschmann, Labopette, Almanya)

Hassas Terazı (Shimadzu, AY220, Japonya)

Stomacher (Interscience, BagMixer 400, Fransa)

Otoklav (ALP, CL-40L, Japonya)

Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı (Thermal Laboratuvar Aletleri, Türkiye)

pH Metre (InoLab, WTW Series pH 730, Almanya)

Distile Su Cihazı (GFL, 2004, Almanya)

Santrifüj Cihazı (Hettich, Universal 320R, Almanya)

Vortex (Biosan, BioVortex V1, Letonya)

Su banyosu (Memmert, WB29, Almanya)

İnkübatörler (Memmert, IN110, Almanya)

Kuru blok ısıtıcı (Biosan, Bio TDB100, Letonya)

Dansitometre (Biosan, Den-1, Letonya ve bioMérieux, DensiCHEK, Fransa)  
Disk Dispenser (Oxoid, ST6090, ABD)  
Kumpas (Insize IP67 dijital kumpas, ABD)  
VITEK MS (bioMérieux, Fransa)  
VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa)  
Thermal Cycler (Bio-Rad, MJ mini PTC-1148, ABD)  
Elektroforez Tankı (Bio-Rad, Wide Mini Sub-Cell GT Cell, ABD)  
Elektroforez Güç Kaynağı (Bio-Rad, PowerPac Basic Power Supply, ABD)  
UV-Transillüminatör (Daihan, WiseUV WUV-L50, Kore)

### 3.2 Metot

#### 3.2.1. Enterobacteriaceae'ların İzolasyon ve İdentifikasyonu

##### Selektif Zenginleştirme

Soğuk zincir altında laboratuvara getirilen numuneler aseptik koşullar steril numune poşeti içinde 10 g tartılarak (Interscience, BagPage) üzerine selektif zenginleştirme amacıyla 100 ml Enterobacteriaceae Enrichment Broth (LabM, LAB091, UK) eklendi. Stomacher ile 2 dakika homojenize edildi. Homojenizasyon işleminin ardından örnekler 37°C'de 24 saat inkübe edildi (Geser ve ark., 2012).



Şekil 9. Numunelerin homojenizasyon aşaması

### **Chromatic GSBL Agara Ekim**

Selektif zenginleştirme sıvısından bir öze dolusu alınarak Chromatic GSBL agara (Chromatic™ ESB, Liofilchem, Ref: 610629, İtalya; Chromatic ESB Supplement, Liofilchem, Ref: 81089, İtalya) çizme plak yöntemiyle ekim yapıldı. Agarın süspansiyonu emmesi için kısa süre beklendi. Daha sonra petriler 37°C’de 24 saat inkübe edildi (Geser ve ark., 2012). İnkübasyon sonunda iyi gelişim gösteren pembe-kırmızı-leylak renkli koloniler *E. coli* şüpheli, yeşil-mavi renkli koloniler *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. şüpheli, kahverengi ve renksiz koloniler ise *Hafnia* spp., *Proteus* spp. şüpheli olarak değerlendirildi. Bu kriterlere sahip koloniler ‘tipik’, zayıf üreme gösteren, renksiz koloniler ise ‘atipik’ olarak kabul edildi. Üreme görülmeyen petri plakları ise 37°C’de 24 saat daha inkübasyona bırakıldı. *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (GSBL pozitif) ve *Escherichia coli* ATCC 25922 (GSBL negatif) referans suşları kontrol olarak kullanıldı (Anon, 2014).

Her numune için, farklı renk ve morfolojiye sahip GSBL üretimi şüpheli tipik ve atipik kolonilerden en az 3 adet (en fazla 5) seçilip ileri identifikasyon için çizme plak yöntemi ile Tryptone Soy Agar’a (TSA) (LabM, LAB011, UK) geçildi (Geser ve ark., 2012). TSA’da üreyen koloniler identifikasyon ve fenotipik GSBL üretimi tespitinde kullanıldı. Daha sonra ileri analizler için %15 gliserollü Brain Heart Infusion Broth (Merck, 1.10493.0500, Almanya) içeren cryo tüpler (Isolab, 091.11.102, Almanya) içerisinde -20°C’de saklandı.



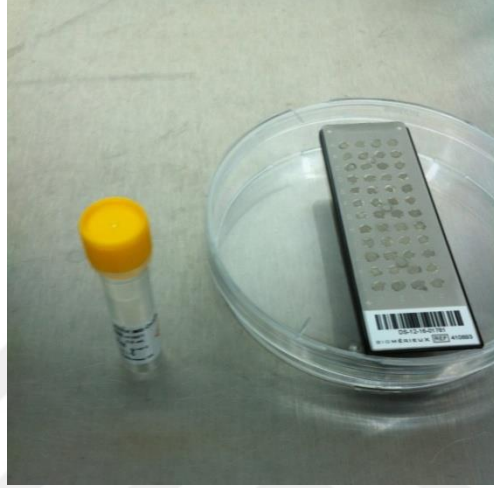
Şekil 10. Chromatic GSBL agarda üreyen koloniler

### İzolatların VITEK MS ile İdentifikasyonu

VITEK MS, mikroorganizmaların tanımlanması için MALDI-TOF teknolojisini kullanan duyarlı bir kütle spektrometrisi yöntemidir. Bu sistem mikrobiyoloji laboratuvarlarında güvenilir ve hızlı identifikasyon yöntemi olarak önerilmektedir. Sistem lazer ışığı kullanarak çalışır. Biyomoleküllerin zarar görmesinin engellenmesi, buharlaşması ve iyonizasyonu matris tarafından sağlanır. Analiz edilen mikroorganizma kolonisi hedef bölgeye yayılır ve matris ile kaplanır. Mikroorganizmaların tanımlanması için oluşan spektrumlar VITEK MS yazılımı tarafından analiz edilir ve kayıtlı profiller ile karşılaştırılarak identifikasyon gerçekleştirilir (Dubois ve ark., 2012; Karagöz ve ark., 2015).

TSA'da üreyen kolonilerden 1 µl'lik steril plastik öze aracılığıyla az miktarlarda alınarak 48 kuyucuklu VITEK MS (bioMérieux, 410893, Fransa) kaseti üzerindeki bir kuyucuğa ince bir tabaka halinde yayıldı. Üzerine 1 µl matris solüsyonu ( $\alpha$ -cyano-4-hydroxy cinnamic acid) (VITEK MS CHCA, bioMérieux, 411071, Fransa)

ilave edildi. Kaset üzerindeki ortadaki kuyucuğa ise referans suş olarak *E.coli* ATCC 8739 eklendi. Kasetler birkaç dakika kurumaya bırakıldı (Şekil 11). Daha sonra kasetler VITEK MS (bioMérieux, Fransa) cihazına yüklendi ve ortalama 2 saat sonunda bilgisayar yazılımı ile izolatlar tür bazında identifiye edildi (Richter ve ark., 2013, Oviaño ve ark., 2014).



Şekil 11. İzolatların VITEK MS kasetlerindeki kuyucuklara yayılması



Şekil 12. VITEK MS cihazı

### 3.2.2. Fenotipik GSBL Üretimini Tespiti

Chromatic GSBL agardan izole edilen Enterobacteriaceae izolatlarında fenotipik olarak GSBL üretimini saptanması amacıyla kombine disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde, klavulanik asit ve bir adet sefalosporin içeren kombine diskin etrafındaki inhibisyon zonu, sadece aynı tip sefalosporini içeren diskin etrafındaki inhibisyon zonu ile karşılaştırıldı. Aradaki farkın  $\geq 5$  mm olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi (EUCAST, 2013).

TSA'da üreyen taze kolonilerden bir kaç adet alınarak, içerisinde 5 ml %0,9'luk steril tuzlu su (Sodium chloride, Merck, 1.06404.1000, Almanya) bulunan tüplerde süspansiyon edildi. McFarland dansitometre cihazı (Biosan, Den-1, Almanya) ile turbidite 0,5 McFarland ( $10^8$  kob/ml) standartına getirildi. Bu süspansiyondan 1 ml alınarak Mueller Hinton Agar'a (LabM, LAB039, UK) aktarıldı ve steril bir eküvyon çubuk yardımı ile agar yüzeyine sürülerek ekim yapıldı. Agarın süspansiyonu emmesini takiben sefotaksim (CTX, 30  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye), sefotaksim/klavulanik asit (CTC, 30  $\mu$ g/ 10  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye), seftazidim (CAZ, 30  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye), seftazidim/klavulanik asit (CZC, 30  $\mu$ g/10  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye) asit antibiyotik diskleri, disk dispenser aracılığı ile (Oxoid, ST6090) agar yüzeyine yerleştirildi. Dereprese (indüksiyona gerek duymadan yüksek düzeyde  $\beta$ -laktamaz üretebilen) kromozomal AmpC üretebilen bakteriler olan *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Hafnia alvei* türlerinde GSBL üretimi maskelenebileceğinden bu türlerde GSBL üretimini saptanmasında sefepim (FEP, 30  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye) ve sefepim/klavulanik asit (FEC, 30  $\mu$ g/10  $\mu$ g, Bioanalyse, Türkiye) diskleri kullanıldı. Bu işlemlerin ardından petriyer 37°C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından antibiyotik diskleri etrafında oluşan zon çapları kumpas (Insize IP67 dijital kumpas, ABD) yardımı ile ölçülerek kaydedildi (EUCAST, 2012; 2013).

*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Rah. aquatilis* suşlarında CAZ-CZC veya CTX-CTC disklerinin zonları arasındaki farkın  $\geq 5$  mm olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi. *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *H. alvei* suşlarında FEP-FEC diskleri zonları arasındaki farkın  $\geq 5$  mm olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi.





Şekil 13. Antibiyotik disklerinin dispenser aracılığıyla Mueller Hinton agara yerleştirilmesi

### 3.2.3. GSBL Üretiminden Sorumlu Genlerin PZR ile Belirlenmesi

#### DNA Ekstraksiyonu

Bakterilerden plazmidik ve kromozomal DNA'nın ekstrakte edilmesi amacıyla standart kaynatma metodu kullanıldı.  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de cryo tüplerde saklanan izolatlar, 5 ml Brain Heart Infusion Broth (BHIB) içeren tüplerde  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilerek canlandırıldı. Bu işlemin ardından BHIB'dan bir öze dolusu alınarak TSA'ya ekim yapıldı ve petriler  $37^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon işleminin ardından TSA'da üreyen kolonilerden bir miktar alınarak içerisinde 200  $\mu\text{l}$  steril deiyonize su bulunan mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Tüpler kuru blok ısıtıcıda (Biosan, Bio TDB100, Letonya)  $100^{\circ}\text{C}$ 'de 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından tüpler 14.000 rpm'de  $4^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika santrifüj (Hettich, Universal 320R, Almanya) edildi. Santrifüj işleminin ardından üstte kalan süpernant kısmından 50  $\mu\text{l}$  alınarak ependorf tüplerine aktarıldı ve PZR analizi gerçekleştirilinceye kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi (Lin ve ark, 1996; Ruiz-Barba ve ark., 2005).

#### PZR Karışımlarının Hazırlanması ve Amplifikasyon Koşulları

Fenotipik GSBL pozitif izolatlarda, beta-laktamaz üretiminin genotipik olarak tespiti *bla<sub>CTX-M</sub>*, *bla<sub>TEM</sub>* ve *bla<sub>SHV</sub>* gen bölgelerinin varlığı yönünden PZR ile araştırıldı.

Bu amaçla Monstein ve ark. (2007) tarafından belirtilen primer dizileri ve amplifikasyon koşulları kullanılarak PZR işlemi gerçekleştirildi (Tablo 10).

**Tablo 10.** *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genlerinin tespiti için kullanılan primerler

Primer adı	Sekans	Annealing	Amplikon boyutu
CTX-M-U1	5'-ATGTGCAGYACCAGTAARGTKATGGC-3'	58 °C	593 (bp)
CTX-M-U2	5'-TGGGTRAARTARGTSACCAGAAAYCAGCGG-3'		
TEM-164.SE	5'-TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA-3'	50 °C	445 (bp)
TEM-165.AS	5'-ACGCTCACCGGCTCCAGATTTAT-3'		
bla-SHV.SE	5'-ATGCGTTATATTCGCCTGTG-3'	56 °C	747 (bp)
bla-SHV.AS	5'-TGCTTTGTTATTCGGGCCAA-3'		

### ***bla*<sub>CTX-M</sub> Geni İçin PZR Karışımının Hazırlanması ve Amplifikasyon**

#### **Koşulları**

*bla*<sub>CTX-M</sub> geni için PZR karışımı final konsantrasyonları; 1X Taq Buffer, 0,2 mM dNTP mix, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 0,4 mM CTX-M-U1 primeri, 0,4 mM CTX-M-U2 primeri ve 2U Taq Polimeraz total volüm 25 µl olacak şekilde hazırlandı (Tablo 11). *bla*<sub>CTX-M</sub> geni için amplifikasyon koşulları 95°C'de 15 dakika ilk denatürasyon; 30 siklus boyunca 94°C'de 30 saniye denatürasyon, 58°C'de 30 saniye primer bağlanması, 72°C'de 2 dakika primer uzaması ve 72°C'de 10 dakika son uzama şeklinde yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 11.** *bla*<sub>CTX-M</sub> geninin tespiti için hazırlanan PZR karışımı

	Final Konsantrasyon	Hacim
10 X PZR Buffer	1 X	2,5 µl
10 mM dNTP	0,2 mM	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 mM	2 µl
20 mM primer CTX-M-U1	0,4 µM	0,5 µl
20 mM primer CTX-M-U2	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq Polimeraz	2U	0,4 µl
dH <sub>2</sub> O		15,6 µl
DNA		3 µl
Toplam Hacim		<b>25 µl</b>

### ***bla*<sub>TEM</sub> Geni İçin PZR Karışımının Hazırlanması ve Amplifikasyon Koşulları**

*bla*<sub>TEM</sub> geni için PZR karışımı final konsantrasyonları; 1X Taq Buffer, 0,2 mM dNTP mix, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 0,4 mM TEM-164.SE primeri, 0,4 mM TEM-165.AS primeri ve 2U Taq Polimeraz total volüm 25 µl olacak şekilde hazırlandı (Tablo 12). *bla*<sub>TEM</sub> geni için amplifikasyon koşulları 95°C’de 15 dakika ilk denatürasyon; 30 siklus boyunca 94°C’de 30 saniye denatürasyon, 50°C’de 30 saniye primer bağlanması, 72°C’de 2 dakika primer uzaması ve 72°C’de 10 dakika son uzama şeklinde yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 12.** *bla*<sub>TEM</sub> geninin tespiti için hazırlanan PZR karışımı

	<b>Final Konsantrasyon</b>	<b>Hacim</b>
10 X PZR Buffer	1 X	2,5 µl
10 mM dNTP	0,2 mM	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 mM	2 µl
20 mM primer TEM-164.SE	0,4 µM	0,5 µl
20 mM primer TEM-165.AS	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq Polimeraz	2U	0,4 µl
dH <sub>2</sub> O		15,6 µl
DNA		3 µl
<b>Toplam Hacim</b>		<b>25 µl</b>

### ***bla*<sub>SHV</sub> Geni İçin PZR Karışımının Hazırlanması ve Amplifikasyon Koşulları**

*bla*<sub>SHV</sub> geni için PZR karışımı final konsantrasyonları; 1X Taq Buffer, 0,2 mM dNTP mix, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 0,4 mM bla-SHV.SE primeri, 0,4 mM bla-SHV.AS primeri ve 2U Taq Polimeraz total volüm 25 µl olacak şekilde hazırlandı (Tablo 13). *bla*<sub>SHV</sub> geni için amplifikasyon koşulları 95°C’de 15 dakika ilk denatürasyon; 30 siklus boyunca 94°C’de 30 saniye denatürasyon, 56°C’de 30 saniye primer bağlanması, 72°C’de 2 dakika primer uzaması ve 72°C’de 10 dakika son uzama şeklinde yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 13.** *bla<sub>SHV</sub>* geninin tespiti için hazırlanan PZR karışımı

	<b>Final Konsantrasyon</b>	<b>Hacim</b>
10 X PZR Buffer	1 X	2,5 µl
10 mM dNTP	0,2 mM	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 mM	2 µl
20 mM primer bla-SHV.SE	0,4 µM	0,5 µl
20 mM primer bla-SHV.AS	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq Polimeraz	2U	0,4 µl
dH <sub>2</sub> O		15,6 µl
DNA		3 µl
<b>Toplam Hacim</b>		<b>25 µl</b>

PZR amplifikasyonları her 3 gen için yukarıda belirtilen koşullarda tekli olarak Thermal Cycler'da (Bio-Rad, MJ mini PTC-1148, ABD) gerçekleştirildi. Amplifikasyon sonunda elde edilen ampliconlar 6X konsantrasyonda DNA loading dye (Thermo, R0611, Litvanya) ile 6:1 oranında karıştırılarak, 6 µg ethidium bromide (10 mg/ml) (AppliChem, A1152-0025, Almanya) içeren %1'lik agaroz jeldeki kuyucuklara yüklendi. Yükleme işleminin ardından jel, 1 saat 80 volt akıma tabi tutuldu. Elektroforez işlemi sonunda UV-Transillüminatörde (Daihan, WiseUV WUV-L50, Kore) *bla<sub>CTX-M</sub>* geni 593 bp'de, *bla<sub>TEM</sub>* geni 445 bp'de *bla<sub>SHV</sub>* geni ise 747 bp'de görüntülendi.

### **3.2.4. GSBL Üreten İzolatların Minimum İnhibitör Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Kombine disk yöntemi ile fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) belirlenmesi ve GSBL doğrulama testi amacıyla VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanıldı (CLSI, 2016).

VITEK 2 AES (Advanced Expert System), izolatların test edilen antibiyotiklere karşı duyarlılığı ya da dirençliliğiyle ilgili fenotipini tespit etmek amacıyla kullanılan bir otomatize sistem olarak tanımlanmıştır. AES adı verilen ve duyarlılık verilerini kullanarak çalışan spesifik yazılım sayesinde test edilen antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonları tespit edilmekte ve sonuçlar yorumlamaktadır (Sanders ve ark, 2001; Valenza ve ark., 2011). VITEK 2 'nin, *E. coli*

ve *K. pneumonia* suşlarında GSBL üretiminin tespitinde duyarlılığının (%93,3 - %98,1) ve özgülüğünün (%81,8 - %99,7) yüksek olduğu ve bu sistemin Enterobacteriaceae izolatlarında GSBL üretiminin saptanmasında rutin olarak kullanılabileceğini belirtilmiştir (Spanu ve ark, 2006; Genç ve Dündar, 2015).

İzolatların MİK değerlerinin tespiti için VITEK 2 AST-GN38 (bioMérieux, Fransa, 22331) test kartı kullanıldı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda, kartın içeriğindeki 18 farklı antibiyotiğe karşı (Tablo 14) MİK analizi ve GSBL konfirmasyon testi gerçekleştirildi.

**Tablo 14.** VITEK 2 AST-GN38 kartının içerdiği antibiyotikler ve dozları

Antibiyotik	Doz (µg/ml)	Antibiyotik	Doz (µg/ml)
Amikasin (AN)	8, 16, 64	Polimiksin B (PB)	0.25, 1, 4, 16
Amoksisilin/Klavulanik asit (AMC)	4/2,16/8, 32/16	Sefaleksim (CN)	8, 32, 64
Ampisilin (AM)	4, 8, 32	Sefiofur (CFT)	1, 2
Enrofloksasin (ENR)	0.25, 1, 4	Sefpirom (CPO)	2, 8, 64
Gentamisin (GM)	4, 16, 32	Sefpodoksim (CPD)	0.5, 1, 4
İmipenem (IPM)	2, 4, 16	Tetrasiklin (TE)	2, 4, 8
Kloramfenikol (C)	4, 16, 32	Tobramisin (TM)	8, 16, 64
Marbofloksasin (MRB)	1, 2	Trimetoprim/Sulfametoksazol (SXT)	1/19, 4/76, 16/304
Nitrofurantoin (FT)	16, 32, 64	Rifampisin (Tespit edilemedi)	
Piperasilin (PIP)	4, 16, 32, 64	GSBL Konfirmasyon Testi (CAZ, CAZ/CA; CTX - CTX/CA; FEP - FEP/CA)	0,5 - 0,5/4; 0,5 - 0,5/4; 1 - 1/10

Önceden -20°C'de cryo tüplerde saklanan izolatlar içinde 5 ml Brain Heart Infusion Broth (BHIB) bulunan tüplere geçildi, 37°C'de 24 saat inkübe edilerek canlandırıldı. Bu işlemin ardından BHIB'dan bir öze dolusu alınarak, TSA'ya ekim yapıldı ve petriyer 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon işleminin ardından üretici firmanın talimatları doğrultusunda TSA'da üreyen koloniler steril bir eküvyon çubuk yardımıyla, içerisinde 3 ml %0,45'lik saline solüsyon (bioMérieux, Fransa, V1204) bulunan tüplere alındı ve dansitometrede (bioMérieux, DensiCHEK, Fransa) türbidite 0,5 McFarland olacak şekilde ayarlandı (Şekil 14).



Şekil 14. MİK analizleri için dansitometrede türbiditenin ayarlanması

Daha sonra, 0,5 McFarland standartına getirilen tüplerden 145 µl alınarak içerisinde 3 ml %0,45'lik saline solüsyon bulunan tüplere aktarıldı. Bu işlemin ardından antibiyotik duyarlılık kartları uç kısmındaki emici haznesi tüplerin içine girecek şekilde kaset tutucu platforma yerleştirildi. Hazır hale getirilen kasetler VITEK 2 Compact cihazına yüklendi. 18 saate kadar oluşan sinyaller her 15 dakikada cihaz tarafından kaydedildi ve her bir antibiyotiğe ait MİK değeri hesaplandı (Şekil 15). Cihaz tarafından sağlanan MİK değerleri CLSI (2016) göre yorumlanarak izolatların test edilen antibiyotiğe karşı dirençlilik (Resistant, R), orta düzey dirençlilik (Intermediate, I) ve duyarlılık (Susceptible, S) değerleri belirlendi. *E. coli* ATCC 25922 referans suş olarak kullanıldı.



**Şekil 15.** VITEK 2 AST-GN38 kartlarının hazırlanması ve cihaza yüklenmesi

### **3.2.5. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS®, ABD) programıyla gerçekleştirildi. Konvansiyonel ve organik numunelerde, GSBL pozitif Enterobacteriaceae tespit edilen örnekler Ki-kare testiyle karşılaştırıldı. Ayrıca kanat, göğüs, baget ve kalçalı but olmak üzere dört farklı üründe GSBL pozitif Enterobacteriaceae'ların bulunma oranı konvansiyonel ve organik numunelerde bağımsız olarak Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada 100 konvansiyonel çiğ tavuk eti (25 paket kanat, 25 paket göğüs, 25 paket baget ve 25 paket kalçalı but) ve 100 organik çiğ tavuk eti (25 paket kanat, 25 paket göğüs, 25 paket baget, 25 paket kalçalı but) olmak üzere toplamda 200 örnek materyal olarak kullanıldı. Analiz edilen numunelerde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların izolasyonu için klasik kültür tekniği, identifikasyonu için VITEK MS (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanıldı. Elde edilen izolatların fenotipik olarak GSBL üretiminin tespiti amacıyla kombine disk difüzyon yöntemi, GSBL üretiminden sorumlu genlerin araştırılmasında ise PZR tekniği kullanıldı. Son olarak GSBL üreten izolatların çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerlerinin saptanmasında VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanıldı.

##### 4.1. Enterobactericea'ların İzolasyon ve İdentifikasyon Sonuçları

Çalışmada klasik kültür tekniği ile analiz edilen 200 tavuk eti numunesinin tamamında Chrom GSBL Agar'da üreme tespit edildi (Şekil 16) ve toplam 635 izolat elde edildi.

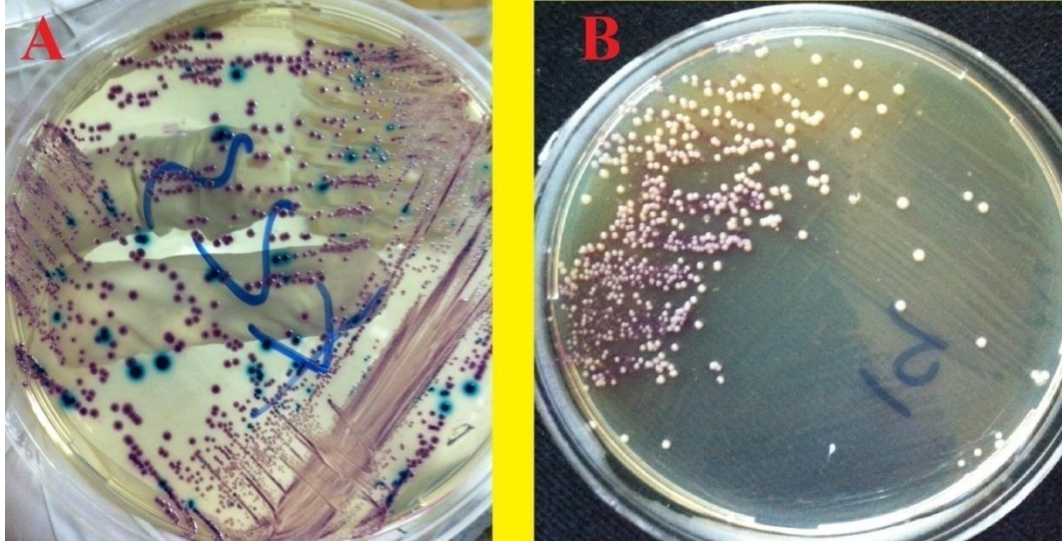
Elde edilen izolatların VITEK MS ile identifikasyonu sonucunda 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinin 56'sında (%56), 100 organik tavuk eti örneğinin 22'sinde (%22), toplamda ise 200 tavuk eti örneğinin 78'inde (%39) Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler belirlendi. Enterobacteriaceae pozitif 78 numuneden 139 izolat elde edildi.

Klasik konvansiyonel yöntemle elde edilen 635 izolatın 139'unun (%21,89) Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler olduğu VITEK MS ile doğrulandı (Tablo 15). Geriye kalan 496 izolatın ise (%78,11) Enterobacteriaceae familyası dışındaki Gram negatif bakterilerden oluştuğu tespit edildi.



**Tablo 15.** Konvansiyonel ve organik tavuk eti numunelerinde Enterobacteriaceae'ların izolasyon ve identifikasyon sonuçları

Numune cinsi ve sayısı	İzolasyon sonuçları						İdentifikasyon sonuçları					
	Konvansiyonel numuneler (n=100)		Organik numuneler (n=100)		Toplam (n=200)		Konvansiyonel numuneler (n=100)		Organik numuneler (n=100)		Toplam (n=200)	
	Enterobacteriaceae şüpheli (Chrom GSBL Agar)		Enterobacteriaceae şüpheli (Chrom GSBL Agar)		Enterobacteriaceae şüpheli (Chrom GSBL Agar)		Enterobacteriaceae pozitif (VITEK MS)		Enterobacteriaceae pozitif (VITEK MS)		Enterobacteriaceae pozitif (VITEK MS)	
	Numune sayısı	İzolat sayısı	Numune sayısı	İzolat sayısı	Numune sayısı	İzolat sayısı	Numune sayısı	İzolat sayısı	Numune sayısı	İzolat sayısı	Numune sayısı	İzolat sayısı
Kanat	25	79	25	76	50	155	13	25	6	13	19	38
Göğüs	25	87	25	76	50	163	16	26	5	10	21	36
Bağet	25	84	25	77	50	161	16	29	7	13	23	42
Kalçalı But	25	81	25	75	50	156	11	16	4	7	15	23
<b>Toplam (n=200)</b>	100	<b>331 izolat</b>	100	<b>304 izolat</b>	200	<b>635</b>	<b>56 (%56)</b>	<b>96 izolat</b>	<b>22 (%22)</b>	<b>43 izolat</b>	<b>78 (%39)</b>	<b>139 izolat</b>



Şekil 16. Chromatic GSBL agarda üreyen tipik ve atipik koloniler **A**: Tipik üremeler, **B**: Atipik üremeler

Çalışmada elde edilen izolatların tür bazında dağılımı incelendiğinde; 139 Enterobacteriaceae izolatının %71,22'sinin *E. coli* (n=99), %14,39'unun *Serratia fonticola* (n=20), %8,63'ünün *Klebsiella pneumoniae* (n=12), %3,6'sının *Hafnia alvei* (n=5), %0,72'sinin *Citrobacter braakii* (n=1), %0,72'sinin *Rahnella aquatilis* (n=1) ve %0,72'sinin *Serratia liquefaciens* (n=1) olduğu tespit edildi. Geriye kalan 496 izolatın ise (%78,11) Enterobacteriaceae familyası dışındaki diğer Gram negatif bakterilerden oluştuğu (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii complex*, *Acinetobacter ursingii*, *Achromobacter denitrificans*, *Bordetella hinzii*) belirlendi.

Organik ve konvansiyonel tavuk eti örneklerinden izole edilen Enterobacteriaceae familyasına ait türler Şekil 17'de gösterildi. Buna göre, 100 organik tavuk eti örneğinden elde edilen 304 izolatın 43'ünün (%14,14) Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler olduğu belirlendi. İdentifikasyon sonuçlarına göre incelenen izolatların %68,77'sinin *E. coli* (n=30), %23,26'sının *K. pneumoniae* (n=10), %4,65'inin *S. fonticola* (n=2) ve %2,33'ünün *S. liquefaciens* (n=1) olduğu tespit edildi. Çalışmada 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinden elde edilen 331 izolat 96'sının (%29) Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler olduğu belirlendi. İdentifikasyon sonuçlarına göre incelenen izolatların %71,88'inin *E. coli* (n=69), %18,75'inin *S. fonticola* (n=18), %5,21'inin *H. alvei* (n=5), %2,08'inin *K. pneumoniae* (n=2), %1,04'ünün *C. braakii* (n=1), %1,04'ünün *Rah. aquatilis* (n=1) olduğu tespit edildi.



**Şekil 17.** Konvansiyonel ve organik numunelerden izole edilen GSBL şüpheli Enterobacteriaceae türlerinin izolat bazlı bar grafik görünümü **n:** İzolat sayısı

Çalışmada analiz edilen tüm örneklerden; kanat örneklerinin 19'undan (%38, n=50) 38 izolat, göğüs örneklerinin 21'inden (%42, n=50) 36 izolat, baget örneklerinin 23'ünden (%46, n=50) 42 izolat ve kalçalı but örneklerinin 15'inden (%30, n=50) 23 izolat olmak üzere toplamda 78 numuneden (%39, n=200) 139 izolat Enterobacteriaceae olarak tanımlanmıştır (Tablo 16).

Konvansiyonel tavuk eti numunelerinden; kanat örneklerinin 13'ünden (%52, n=25) 25 izolat, göğüs örneklerinin 16'sından (%64, n=25) 26 izolat, baget örneklerinin

16'sından (%64, n=25) 29 izolat ve kalçalı but örneklerinin 11'inden (%44, n=25) 16 izolat olmak üzere toplamda 56 numuneden (%56, n=100) 96 izolat Enterobacteriaceae olarak identifiye edildi.

Organik tavuk eti numunelerinden; kanat örneklerinin 6'sından (%24, n=25) 13 izolat, göğüs örneklerinin 5'inden (%20, n=25) 10 izolat, baget örneklerinin 7'sinden (%28, n=25) 13 izolat ve kalçalı but örneklerinin 4'ünden (%16, n=25) 7 izolat olmak üzere toplamda 22 numuneden (%22, n=100) 43 izolat Enterobacteriaceae olarak identifiye edildi.



**Tablo 16.** VITEK MS ile identifiye edilen GSBL şüpheli Enterobacteriaceae türlerinin parça başına dağılımı

Bakteri türü/Tavuk eti parçaları	Konvansiyonel tavuk eti parçaları (n=56)				Organik tavuk eti parçaları (n=22)				Genel Toplam (n=78)			
	Kanat (n=13)	Göğüs (n=16)	Baget (n=16)	Kalçalı but (n=11)	Kanat (n=6)	Göğüs (n=5)	Baget (n=7)	Kalçalı but (n=4)	Kanat (n=19)	Göğüs (n=21)	Baget (n=23)	Kalçalı but (n=15)
	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i	i
<i>E. coli</i>	16	16	24	13	8	7	9	6	24	23	33	19
<i>S. fonticola</i>	8	7	2	1	-	-	1	1	8	7	3	2
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	2	-	5	3	2	-	5	3	4	-
<i>H. alvei</i>	-	2	1	2	-	-	-	-	-	2	1	2
<i>Rah. aquatilis</i>	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
<i>C. braakii</i>	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>S. liquefaciens</i>	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
<b>Toplam</b>	25	26	29	16	13	10	13	7	38	36	42	23

n: Pozitif numune sayısı, i: İzolat sayısı

#### 4.2. Fenotipik Olarak GSBL Üreten Enterobacteriaceae'ların Tespiti

Enterobacteriaceae olarak tanımlanmış toplam 139 GSBL şüpheli izolatın, fenotipik olarak GSBL üretimini doğrulamak amacıyla kombine disk difüzyon testi yapıldı. İncelenen 139 şüpheli izolatın 115'inin GSBL pozitif olduğu tespit edildi.

Bu amaçla; *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Rah. aquatilis* izolatlarında fenotipik GSBL doğrulaması için seftazidim (30 µg) ve seftazidim/klavulanik asit (30 µg/10 µg), sefotaksim (30 µg) ve sefotaksim/klavulanik asit (30 µg/10 µg) içeren kombine diskler kullanıldı (Şekil 18). *C. braakii*, *S. fonticola*, *S. liquefaciens* ve *H. alvei* izolatlarında GSBL fenotipi dereprese kromozomal AmpC üretimi sebebiyle maskelenebileceğinden bu türlerde GSBL üretiminin saptanmasında sefepim (FEP, 30 µg) ve sefepim/klavulanik asit (FEC, 30 µg/10 µg) diskleri kullanıldı (Şekil 19). Aynı tip antibiyotiği içeren klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz diskler arasındaki inhibisyon zonları farkının  $\geq 5$  mm olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi (EUCAST, 2012; 2013).



**Şekil 18.** Mueller Hinton Agar'da kombine disk difüzyon yöntemi ile GSBL üretiminin saptanması **CAZ:**

Seftazidim (30 µg), **CZC:** Seftazidim/Klavulanik asit (30 µg/10 µg), **CTX:** Sefotaksim (30 µg),

**CTC:** Sefotaksim/Klavulanik asit (30 µg/10 µg)



**Şekil 19.** Mueller Hinton Agar’da kombine diskler arasında oluşan inhibisyon zonları **FEP:** Sefepim (30 µg), **FEC:** Sefepim/klavulanik asit (30 µg/10 µg)

Kombine disk difüzyon yöntemi ile 139 GSBL şüpheli Enterobacteriaceae izolatının 115’inin (%82,73) fenotipik olarak GSBL ürettiği tespit edildi. Analiz edilen 200 tavuk eti örneğinin 68’inde (%34) en az bir adet fenotipik olarak GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatı elde edildi. Analiz sonuçlarına göre, GSBL ürettiği tespit edilen 115 Enterobacteriaceae izolatının 97’sinin (%84,34) *E. coli*, 12’sinin (%10,43) *K. pneumoniae*, 4’ünün (%3,48) *S. fonticola*, 1’inin (%0,87) *Rah. aquatilis* ve 1’inin (%0,87) *S. liquefaciens* olduğu tespit edildi (Tablo 17).

**Tablo 17.** Tüm numunelerde fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae’ların dağılımı

Fenotipik olarak	Kanat (n=50)	Göğüs (n=50)	Bağet (n=50)	Kalçalı but (n=50)	Toplam (n=200)
<b>GSBL pozitif numune</b>	n= 19 (%38)	n= 17 (%34)	n= 20 (%40)	n= 12 (%24)	n= 68 (%34)
<b>GSBL pozitif izolat</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>
<i>E. coli</i>	24	23	31	19	97
<i>K. pneumoniae</i>	5	3	2	2	12
<i>S. fonticola</i>	2	1	1	-	4
<i>Rah. aquatilis</i>	1	-	-	-	1
<i>S. liquefaciens</i>	-	-	1	-	1
<b>Toplam</b>	32 izolat	27 izolat	35 izolat	21 izolat	<b>115 izolat</b>

n: Pozitif numune sayısı, i: İzolat sayısı

Konvansiyonel tavuk eti örneklerinden elde edilen 96 Enterobacteriaceae izolatının kombine disk difüzyon testi sonucunda 74'ünün (%77,08) fenotipik olarak GSBL ürettiği tespit edildi. İzole edilen 69 GSBL şüpheli *E. coli* izolatının 67'sinin (%97,1), 18 GSBL şüpheli *S. fonticola* izolatının 4'ünün (%22,22), 2 GSBL şüpheli *K. pneumoniae* izolatının 2'sinin (%100), 1 GSBL şüpheli *Rah. aquatilis* izolatının 1'inin (%100) kombine disk difüzyon yöntemi ile fenotipik olarak GSBL üretimi doğrulandı. Test edilen tüm GSBL şüpheli *H. alvei* (n=5) ve *C. braakii* (n=1) izolatlarında, uygulanan metoda göre fenotipik olarak GSBL üretimi tespit edilemedi. Bu verilere göre 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinin 46'sından (%46) en az bir adet, fenotipik olarak GSBL üreten bir Enterobacteriaceae suşu izole edildi (Tablo 18). Analiz edilen konvansiyonel numunelerin yalnızca 2'sinden GSBL ürettiği tespit edilen birden fazla Enterobacteriaceae türü saptandı (Numune kodu: K8 ve K99).

**Tablo 18.** Konvansiyonel numunelerde fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae'ların dağılımı

Fenotipik olarak	Kanat (n=25)	Göğüs (n=25)	Baget (n=25)	Kalçalı but (n=25)	Toplam (n=100)
<b>GSBL pozitif numune</b>	n= 13 (%52)	n= 12 (%48)	n= 13 (%52)	n= 8 (%32)	n= 46 (%46)
<b>GSBL pozitif izolat</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>
<i>E.coli</i>	16	16	22	13	67
<i>S. fonticola</i>	2	1	1	-	4
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	2	-	2
<i>Rah. aquatilis</i>	1	-	-	-	1
<b>Toplam</b>	19 izolat	17 izolat	25 izolat	13 izolat	<b>74 izolat</b>

n: Pozitif numune sayısı, i: İzolat sayısı

Organik tavuk eti örneklerinden elde edilen 43 Enterobacteriaceae izolatının kombine disk difüzyon testi sonucunda, 41'inin (%95,35) fenotipik olarak GSBL ürettiği saptandı. İzole edilen tüm GSBL şüpheli *E. coli* (n=30), *K. pneumoniae* (n=10), *S. liquefaciens* (n=1) izolatlarında kombine disk difüzyon yöntemi ile fenotipik olarak GSBL üretimi doğrulandı. Organik numunelerden izole edilen GSBL şüpheli tüm *S. fonticola* (n=2) izolatlarında ise uygulanan metoda göre fenotipik olarak GSBL üretimi



tespit edilemedi. Bu verilere göre 100 organik tavuk eti örneğinin 22'sinden (%22) en az bir adet, fenotipik olarak GSBL üreten bir Enterobacteriaceae izolatu elde edildi (Tablo 19).

**Tablo 19.** Organik numunelerde fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae'ların dağılımı

Fenotipik olarak	Kanat (n=25)	Göğüs (n=25)	Bağet (n=25)	Kaççalı but (n=25)	Toplam (n=100)
GSBL pozitif numune	n= 6 (%24)	n= 5 (%20)	n= 7 (%28)	n= 4 (%16)	n= 22 (%22)
GSBL pozitif izolat	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>	<b>i</b>
<i>E. coli</i>	8	7	9	6	30
<i>K. pneumoniae</i>	5	3	-	2	10
<i>S. liquefaciens</i>	-	-	1	-	1
<b>Toplam</b>	13 izolat	10 izolat	10 izolat	8 izolat	<b>41 izolat</b>

n: Pozitif numune sayısı, i: İzolat sayısı

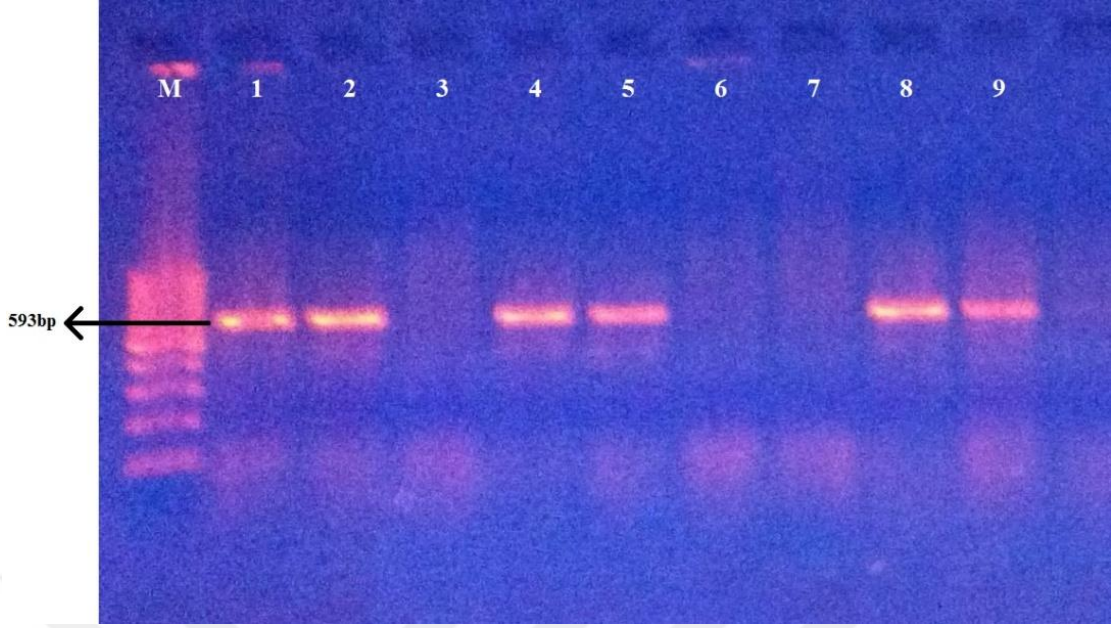
### 4.3. PZR Analizleri Sonuçları

Fenotipik olarak GSBL ürettiği tespit edilen toplam 115 Enterobacteriaceae izolatında,  $\beta$ -laktamaz üretiminden sorumlu genlerin varlığı araştırıldı. Bu amaçla *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genlerinin tespitine yönelik PZR çalışmaları gerçekleştirildi (Şekil 20, 21 ve 22). Yapılan PZR analizleri neticesinde 115 izolattan 109'unun (%94,78) analiz edilen genlerden en az bir tanesini içerdiği saptandı (Tablo 20). Konvansiyonel numunelerden izole edilen 2 fenotipik GSBL pozitif *S. fonticola*, organik numunelerden izole edilen 3 fenotipik GSBL pozitif *E. coli* ve 1 *S. liquefaciens* olmak üzere toplam 6 izolatta analiz edilen genler tespit edilemedi.

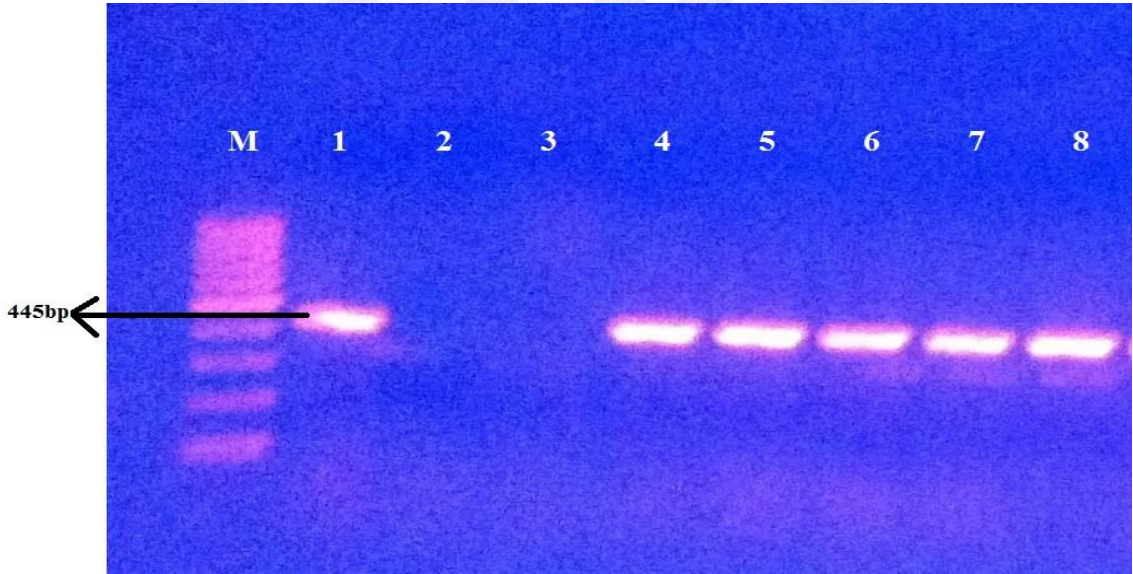
**Tablo 20.** Fenotipik ve genotipik olarak GSBL pozitif Enterobacteriaceae'ların dağılımı

	Konvansiyonel (n=100)		Organik (n=100)		Toplam (n=200)	
	n	i	n	i	n	i
Enterobacteriaceae	56	96	22	43	78	139
Fenotipik GSBL	46	74	22	41	68	115
Genotipik GSBL	45	72	20	37	65	109

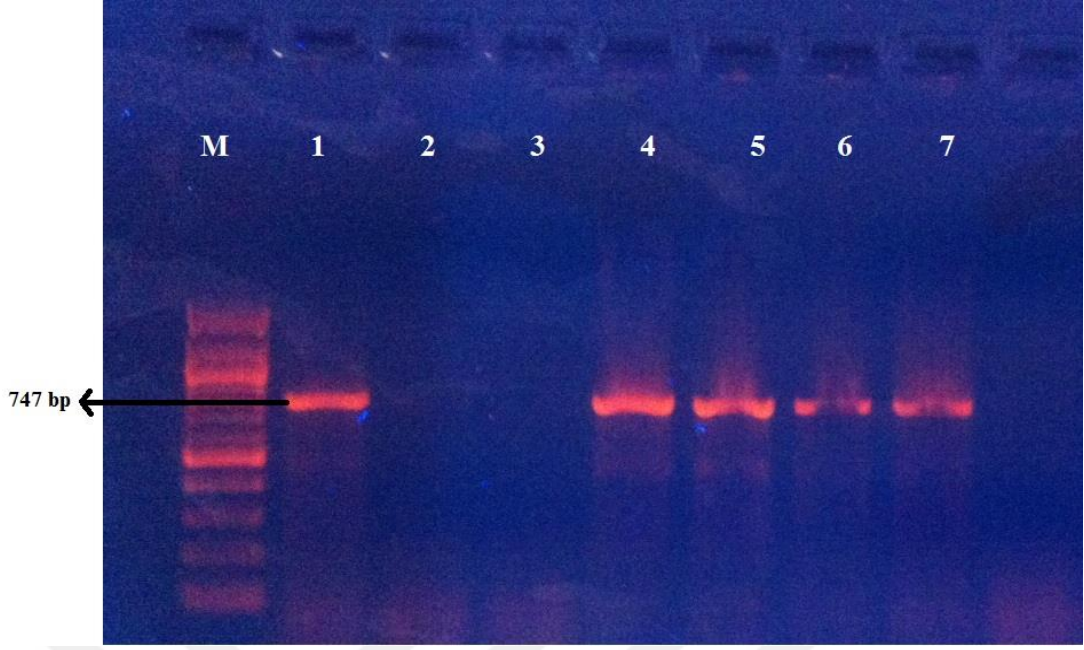
n: Numune, i: İzolat



**Şekil 20.** *bla*<sub>CTX-M</sub> geninin UV-transillüminatör altındaki görüntüsü **M:** 100 bp DNA ladder, **1:** Pozitif kontrol (*Escherichia coli* ATCC BAA-2326), **2-4-5-8-9:** *bla*<sub>CTX-M</sub> geni pozitif Enterobacteriaceae izolatları, **3-6-7:** *bla*<sub>CTX-M</sub> geni negatif Enterobacteriaceae izolatları



**Şekil 21.** *bla*<sub>TEM</sub> geninin UV-transillüminatör altındaki görüntüsü **M:** 100 bp DNA ladder, **1:** Pozitif kontrol (*Escherichia coli* ATCC 35218) **4-5-6-7-8:** *bla*<sub>CTX-M</sub> geni pozitif Enterobacteriaceae izolatları



**Şekil 22.** *bla<sub>SHV</sub>* geninin UV-transillüminatör altındaki görüntüsü **M:** 100 bp DNA ladder, **1:** Pozitif kontrol (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603), **4-5-6-7-:** *bla<sub>SHV</sub>* geni pozitif Enterobacteriaceae izolatları

Genotipik olarak GSBL üreten izolatların bakteri türleri bakımından dağılımı incelendiğinde; konvansiyonel numunelerden elde edilen toplam 67 *E. coli* izolatının hepsinin analiz edilen  $\beta$ -laktamaz genlerinden en az birini bulundurduğu tespit edildi. *E. coli* izolatlarının 22'sinde (%32,84) sadece *bla<sub>CTX-M</sub>*, 9'unda (%13,43) sadece *bla<sub>TEM</sub>*, 5'inde (%7,46) sadece *bla<sub>SHV</sub>* genleri tespit edilirken, 31'inde (%46,27) *bla<sub>CTX-M</sub>* + *bla<sub>TEM</sub>* genleri birlikte tespit edildi. Konvansiyonel numunelerden elde edilen *E. coli* izotlarında en sık rastlanan  $\beta$ -laktamaz geninin %79,1 oranla (n=53) *bla<sub>CTX-M</sub>* olduğu bunu %59,7 (n=40) oranla *bla<sub>TEM</sub>* ve %7,46 oranla (n=5) *bla<sub>SHV</sub>* geninin takip ettiği gözlemlendi. *E. coli* izolatlarında *bla<sub>CTX-M</sub>* + *bla<sub>TEM</sub>* kombinasyonunun, *bla<sub>CTX-M</sub>* geninin tek başına bulunma oranından daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 21).

Konvansiyonel numunelerden izole edilen toplam 2 *K. pneumoniae* izolatında sadece *bla<sub>SHV</sub>* geni tespit edildi. 4 *S. fonticola* izolatının 2'sinde (%50) sadece *bla<sub>CTX-M</sub>* geni tespit edilirken, 2'sinde (%50) analiz edilen  $\beta$ -laktamaz genleri tespit edilemedi. 1 *Rah. aquatilis* izolatının sadece *bla<sub>CTX-M</sub>* genini içerdiği saptandı.

**Tablo 21.** Konvansiyonel numunelerden elde edilen izolatlarda tespit edilen  $\beta$ -laktamaz genleri

No	İzolat Kodu	Tür	Tespit edilen $\beta$ -laktamaz geni	Fenotipik GSBL
1	K1c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
2	K2c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
3	K3d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
4	K5b	<i>S. fonticola</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
5	K7c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
6	K8b	<i>S. fonticola</i>	Tespit edilemedi	+
7	K8c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
8	K8d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
9	K9b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
10	K9c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
11	K12c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
12	K13c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
13	K14c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
14	K14d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
15	K16c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
16	K23c	<i>S. fonticola</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
17	K25a	<i>Rah. aquatilis</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
18	K26c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
19	K27c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
20	K28c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
21	K28d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
22	K29c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
23	K30c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
24	K31a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
25	K31b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
26	K31c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
27	K32a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
28	K32b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
29	K34c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
30	K37c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
31	K38a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
32	K38c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
33	K39c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
34	K44b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
35	K44c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
36	K44d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
37	K52c	<i>S. fonticola</i>	Tespit edilemedi	+
38	K54a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
39	K54b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
40	K55a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
41	K55b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
42	K55c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
43	K57a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
44	K57b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
45	K60b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
46	K60d	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
47	K61a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
48	K61c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
49	K62a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
50	K62b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
51	K62c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+

**Tablo 21.** Konvansiyonel numunelerden elde edilen izolatlarda tespit edilen  $\beta$ -laktamaz genleri (Devamı)

52	K65b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
53	K65c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
54	K66b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
55	K67b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
56	K70a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
57	K70b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
58	K73a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
59	K73b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
60	K73c	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
61	K74a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
62	K75a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
63	K75b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
64	K83a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
65	K83b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
66	K88a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
67	K91a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
68	K92a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	+
69	K93a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
70	K99a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
71	K99b	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+
72	K99c	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
73	K99d	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	+
74	K100a	<i>E. coli</i>	<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	+

Organik numunelerden elde edilen toplam 30 *E. coli* izolatının 27'sinin (%90) analiz edilen  $\beta$ -laktamaz genlerinden en az birini bulundurduğu tespit edildi. *E. coli* izolatlarının 14'ünde (%46,67) sadece *bla*<sub>TEM</sub>, 4'ünde (%13,33) sadece *bla*<sub>CTX-M</sub>, 1'inde (%3,33) sadece *bla*<sub>SHV</sub> genleri tespit edilirken, 8'inde (%26,67) *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> genleri birlikte tespit edildi. Organik numunelerden elde edilen *E. coli* izotlarında en sık rastlanan  $\beta$ -laktamaz geninin 22 izolatla (%73,3) *bla*<sub>TEM</sub> olduğu, bunu 12 izolatla (%40) *bla*<sub>CTX-M</sub> ve 1 izolatla (%3,33) *bla*<sub>SHV</sub> geninin takip ettiği gözlemlendi. 1 numuneden elde edilen 3 *E. coli* izolatında ise analiz edilen gen bölgeleri bulunamadı.

Organik numunelerden elde edilen toplam 10 *K. pneumoniae* izolatının hepsinin *bla*<sub>SHV</sub> genini bulundurduğu tespit edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının 2'sinde (%20) sadece *bla*<sub>SHV</sub>, 3'ünde (%30) *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>, 2'sinde (%20) *bla*<sub>TEM</sub> + *bla*<sub>SHV</sub>, 3'ünde (%30) *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> genleri birlikte tespit edildi.

Organik numunelerden elde edilen 1 *S. liquefaciens* izolatında analiz edilen  $\beta$ -laktamaz genleri tespit edilemedi (Tablo 22).

**Tablo 22.** Organik numunelerden elde edilen izolatlarda tespit edilen  $\beta$ -laktamaz genleri

No	İzolat Kodu	Tür	Tespit edilen $\beta$ -laktamaz geni	Fenotipik GSBL
1	O6a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>SHV</sub></i>	+
2	O6b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
3	O6c	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
4	O8a	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	+
5	O8b	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
6	O16a	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
7	O16b	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
8	O22b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
9	O26a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
10	O35a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
11	O38a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
12	O38b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
13	O45a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	+
14	O48a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
15	O48b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
16	O55b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
17	O59c	<i>S. liquefaciens</i>	Tespit edilemedi	+
18	O63b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	+
19	O67b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub></i>	+
20	O76a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
21	O76b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
22	O77a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
23	O77b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
24	O78a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
25	O78b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
26	O80a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
27	O80b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
28	O80c	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
29	O81a	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
30	O81b	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
31	O81c	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
32	O83a	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
33	O83b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>TEM</sub></i>	+
34	O86a	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>SHV</sub></i>	+
35	O86b	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub> + bla<sub>SHV</sub></i>	+
36	O86c	<i>K. pneumoniae</i>	<i>bla<sub>SHV</sub></i>	+
37	O91b	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	+
38	O91c	<i>E. coli</i>	<i>bla<sub>CTX-M</sub></i>	+
39	O95a	<i>E. coli</i>	Tespit edilemedi	+
40	O95b	<i>E. coli</i>	Tespit edilemedi	+
41	O95c	<i>E. coli</i>	Tespit edilemedi	+

Yapılan PZR çalışmaları sonucunda tüm numunelerden izole edilen GSBL üreten Enterobacteriaceae suşlarında *bla<sub>CTX-M</sub> + bla<sub>TEM</sub>* genlerinin en sık tespit edilen genler arasında olduğu görüldü (Tablo 23).

**Tablo 23.** *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genlerini içeren PZR analizi sonuçları

Gen	Konvansiyonel örneklerden elde edilen izolatlar	Organik örneklerden elde edilen izolatlar	Toplam
Yalnız <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	25	4	29
Yalnız <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	9	14	23
Yalnız <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	7	3	10
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub>	31	8	39
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	-	3	3
<i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	-	2	2
<i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub>	-	3	3
<b>Toplam izolat</b>	<b>72</b>	<b>37</b>	<b>109</b>

#### 4.4. Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları

Fenotipik olarak GSBL ürettiği tespit edilen toplam 115 izolatın, VITEK 2 ile 18 farklı antibiyotiğe karşı minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlendi. Elde edilen veriler CLSI (2016)'ye göre yorumlanarak izolatların dirençlilik profilleri oluşturuldu.

MİK testi sonuçlarına göre 97 *E. coli* izolatının hepsi ampisiline dirençli; amoksisilin/klavulanik asite 10'u (%10,3) dirençli, 3'ü %3,09'u orta düzey dirençli; amikasine tümü duyarlı; kloramfenikole 56'sı (%57,73) dirençli, 9'u (%9,28) orta düzey dirençli; sefpodoksime 96'sı (%98,97) dirençli; gentamisine 29'u (%29,9) dirençli; imipeneme tümü duyarlı; piperasiline 96'sı (%98,97) dirençli, 1'i (%1,03) orta düzey dirençli; trimetoprim/sülfametaksazole 61'i (%62,89) dirençli; tetrasikline 81'i (%83,51) dirençli; tobramisine 10'u (%10,31) dirençli, 18'i (%18,56) orta düzey dirençli; nitrofurantoine 1'i (%1,03) dirençli, 6'sı (%6,19) orta düzey dirençli olarak tespit edildi (Tablo 24).

12 *K. pneumoniae* izolatının ampisiline tümü dirençli; amoksisilin/klavulanik asite 10'u (%83,33) orta düzey dirençli; amikasine tümü duyarlı; kloramfenikole 2'si (%16,67) dirençli; sefpodoksime 11'i (%91,67) dirençli; gentamisine 5'i (%41,67) dirençli; imipeneme tümü duyarlı; piperasiline tümü dirençli; trimetoprim/sülfametaksazole 10'u (%83,33) dirençli; tetrasikline tümü dirençli;

tobramisine 10'u (%83,33) dirençli; nitrofurantoine 5'i (%41,67) orta düzey dirençli olarak belirlendi (Tablo 25).

4 *S. fonticola* izolatının ampisiline 2'sinin (%50) dirençli, 2'sinin (%50) orta düzey dirençli; sefpodoksime 3'ünün (%75) dirençli, 1'inin (%25) orta düzey dirençli olduğu belirlenirken, tüm izolatların amoksisilin/klavulanik asit, amikasin, kloramfenikol, gentamisin, imipenem, piperasilin, trimetoprim/sülfametaksazol, tetrasiklin, tobramisin ve nitrofurantoine duyarlı olduğu tespit edildi.

1 *S. liquefaciens* izolatının nitrofurantoine dirençli, ampisilin ve imipeneme orta düzey dirençli olduğu belirlenirken amoksisilin/klavulanik asit, amikasin, kloramfenikol, gentamisin, imipenem, piperasilin, trimetoprim/sülfametaksazol, tetrasiklin, tobramisin ve sefpodoksime duyarlı olduğu tespit edildi.

1 *Rah. aquatilis* izolatının ampisilin, trimetoprim/sülfametaksazol ve sefpodoksime dirençli olduğu belirlenirken amoksisilin/klavulanik asit, amikasin, kloramfenikol, gentamisin, imipenem, piperasilin, tetrasiklin ve tobramisin ve nitrofurantoine duyarlı olduğu tespit edildi.

İzolatların MİK testi sonuçları ayrıntılı olarak Ekler bölümünde gösterilmiştir.



**Tablo 24.** Fenotipik GSBL pozitif *E.coli* izolatlarının antibiyotik dirençlilik sonuçları

Antibiyotik Diski	İzolat Sayısı (% Oranı)		
	Dirençli	Orta Dirençli	Duyarlı
Ampisilin	97 (%100)	-	-
Amoksisilin/Klavulanik asit	10 (%10,3)	3 (%3,09)	84 (86,6)
Amikasin	-	-	97 (%100)
Kloramfenikol	56 (%57,73)	9 (%9,28)	32 (%32,99)
Sefpodoksim	96 (%98,97)	-	1(%1,03)
Gentamisin	29 (%29,9)	-	68 (%70,1)
İmipenem	-	-	97 (%100)
Piperasilin	96 (%98,97)	1 (%1,03)	-
Trimetoprim/Sülfametaksazol	61 (%62,89)	-	36 (%37,11)
Tetrasiklin	81 (%83,51)	-	16 (%16,49)
Tobramisin	10 (%10,31)	18 (%18,56)	69 (%71,13)
Nitrofurantoin	1 (%1,03)	6 (%6,19)	90 (%92,78)

**Tablo 25.** Fenotipik GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik dirençlilik sonuçları

Antibiyotik Diski	İzolat Sayısı (% Oranı)		
	Dirençli	Orta Dirençli	Duyarlı
Ampisilin	12 (%100)	-	-
Amoksisilin/Klavulanik asit	-	10 (%83,33)	2 (%16,67)
Amikasin	-	-	12 (%100)
Kloramfenikol	2 (%16,67)	10 (%83,33)	-
Sefpodoksim	11 (%91,67)	1 (%8,33)	-
Gentamisin	5 (%41,67)	-	7 (%58,33)
İmipenem	-	-	12 (%100)
Piperasilin	12 (%100)	-	-
Trimetoprim/Sülfametaksazol	10 (%83,33)	-	2 (%16,67)
Tetrasiklin	12 (%100)	-	-
Tobramisin	10 (%83,33)	-	2 (%16,67)
Nitrofurantoin	7 (%58,33)	5 (%41,67)	-

Konvansiyonel ve organik ürünlerden izole edilen *E. coli* izolatlarının antibiyotiklere direnci karşılaştırıldığında; amoksisilin/klavulanik asite konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 8'sinin (%11,94), organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 2'sinin (%6,67); kloramfenikole konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 41'inin (%61,19), organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 15'sinin (%50); gentamisine konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 20'sinin (%29,85) organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 9'unun (%30); trimetoprim/sülfakmetaksazole konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 38'inin (%56,72), organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 22'sinin (%73,33); tetrasikline konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 57'sinin (%85,07), organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 22'sinin (%80); tobramisine konvansiyonel ürünlerden izole edilen 67 *E. coli* izolatının 7'sinin (%10,48), organik ürünlerden izole edilen 30 *E. coli* izolatının 3'ünün (%15), nitrofurantoina yalnızca konvansiyonel ürünlerden izole edilen 1 *E. coli* (%1,49) izolatının dirençli olduğu görüldü.

Konvansiyonel ve organik ürünlerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnci karşılaştırıldığında; amoksisilin/klavulanik asite konvansiyonel ürünlerden izole edilen 2 *K. pneumoniae* izolatının tümünün duyarlı, organik ürünlerden izole edilen 10 *K. pneumoniae* izolatının tümünün orta düzeyde dirençli; kloramfenikole konvansiyonel ürünlerden izole edilen 2 *K. pneumoniae* izolatının tümünün dirençli, organik ürünlerden izole edilen 10 *K. pneumoniae* izolatının tümünün duyarlı; gentamisine konvansiyonel ürünlerden izole edilen 2 *K. pneumoniae* izolatının tümünün duyarlı, organik ürünlerden izole edilen 10 *K. pneumoniae* izolatından 5'inin (%50) dirençli; tetrasiklin ve tobramisine konvansiyonel ürünlerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının tümünün duyarlı olduğu görülürken organik ürünlerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarının tümünün dirençli olduğu gözlemlendi.

VITEK 2 tarafından yapılan GSBL konfirmasyon testi sonucunda, kombine disk difüzyon yöntemiyle GSBL ürettiği tespit edilen 97 *E. coli* izolatının 96'sının GSBL üretimi doğrulandı. O35a kodlu *E. coli* izolatının, kombine disk yöntemiyle fenotipik olarak GSBL pozitif olması ve genotipik olarak *bla*<sub>TEM</sub> genini içermesine rağmen VITEK 2 tarafından GSBL negatif olarak yorumlandığı görüldü. VITEK 2

tarafından tüm *K. pneumoniae* izolatları GSBL pozitif olarak yorumlanırken, *Serratia* spp. ve *Rah. aquatilis* izolatları için GSBL yorumu yapılmadı.

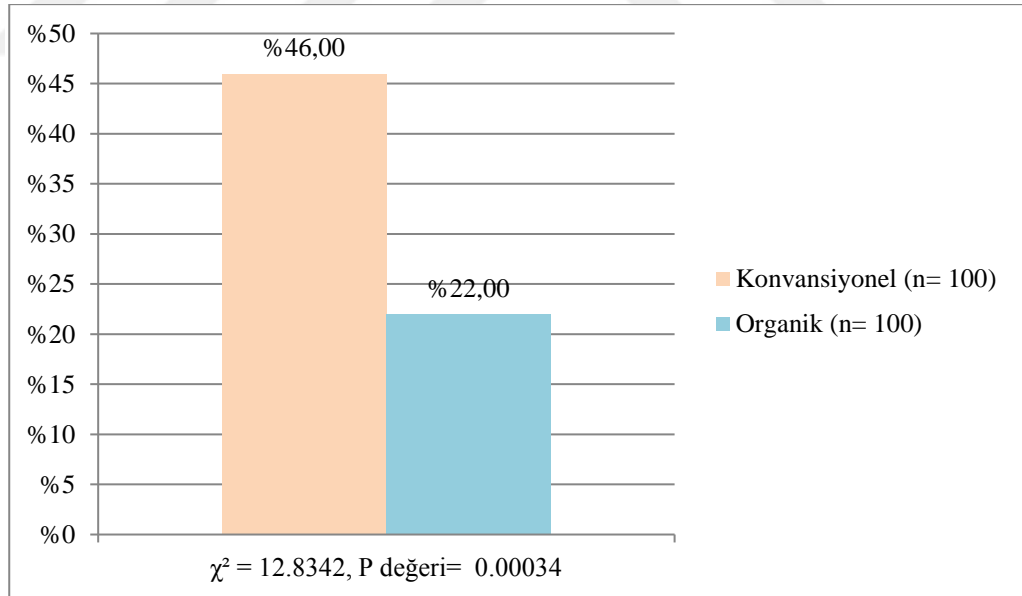
Konvansiyonel örneklerden elde edilen 54 *E. coli* izolatının (%80,6) ve organik örneklerden elde edilen 13 *E. coli* izolatının (%43,3) veteriner sahada kullanım alanı bulan kinolonlar olan enrofloksasin ve marbofloksasine karşı MİK değerlerinin  $\geq 4$  olduğu tespit edildi. GSBL ürettiği saptanan diğer mikroorganizmalarda kinolon direncine rastlanılmadı.

Analiz edilen 115 izolatın 18 farklı antibiyotiğe karşı MİK testi sonuçlarını ve GSBL doğrulama testini içeren ayrıntılı tablolar Ekler bölümünde verildi.

#### 4.5. İstatistiksel Analiz Sonuçları

Çalışmada 100 konvansiyonel örnekten 46'sında (%46), 100 organik örnekten 22'sinde (%22) en az bir adet GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatı tespit edildi.

Bilgisayar ortamında Ki-kare testiyle, [ $\chi^2 = \sum (G-B)^2/B$  (G: Gözlenen değer, B: Beklenen değer)] konvansiyonel ve organik numuneler arasındaki fark karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).

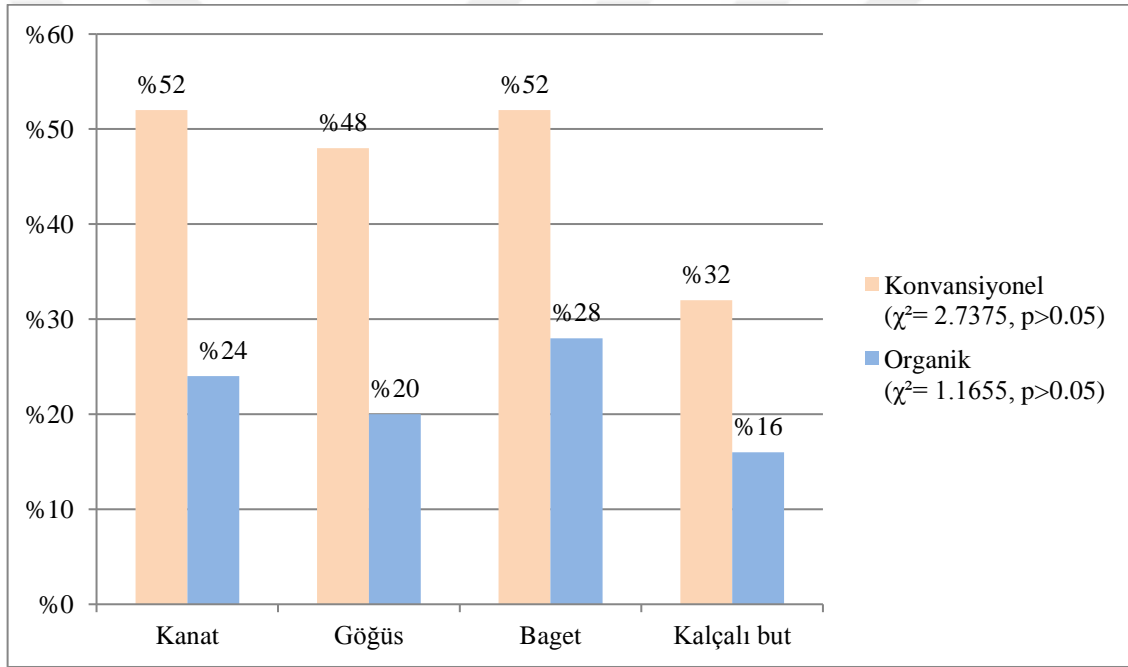


Şekil 23. Konvansiyonel ve organik tavuk etlerinin GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar ile kontaminasyonunun ki-kare testiyle karşılaştırılması

Çalışmada 25 konvansiyonel kanat örneğinin 13'ünden (%52), 25 konvansiyonel göğüs örneğinin 12'sinden (%48), 25 konvansiyonel baget örneğinin

13'ünden (%52) ve 25 konvansiyonel kalçalı but örneğinin 8'inden (%32) en az bir adet GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatu elde edildi. Ki-kare testi sonucu,  $\chi^2= 2.7375$  olarak elde edilmiş ve konvansiyonel tavuk parça etleri arasında görülen fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0,05$ ).

25 organik kanat örneğinin 6'sından (%24), 25 organik göğüs örneğinin 5'inden (%20), 25 organik baget örneğinin 7'sinden (%28) ve 25 organik kalçalı but örneğinin 4'ünden (%16) en az bir adet GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatu elde edildi. Konvansiyonel ürünlere benzer şekilde, analiz edilen organik tavuk parça etlerinde de,  $\chi^2= 1.1655$  olarak hesaplandı organik tavuk parça etleri arasında görülen fark istatistiksel olarak önem arz etmedi ( $p>0,05$ ).



**Şekil 24.** Tavuk parça etlerinin GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar ile kontaminasyonunun ki-kare testiyle karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Samsun ilindeki çeşitli market ve şarküterilerden temin edilen 100 adet konvansiyonel tavuk etinin 46'sı (%46), 100 adet organik tavuk etinin ise 22'si (%22) olmak üzere toplam 200 adet tavuk numunesinin 68'i (%34) fenotipik olarak GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar yönünden pozitif bulunmuştur. Konvansiyonel tavuk eti örneklerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların insidensi, organik tavuk örneklerinden daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın nedeninin hayvanların beslenmesinde kullanılan yem ve yem katkı maddeleri, su, hava, anaçların sağlık koşulları, piliçlerin yetiştirilme koşulları, piliçlerin yerleşim sıklığı, yapılan antibiyotik uygulamaları, kesime sevkiyat, kesim öncesi ve kesim esnasında uygulanan işlemlerin farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, temin edilen tavuk parça ürünleri kesimhanelerin parçalama hattında parçalanmakta ve daha sonra ambalajlanarak soğuk zincir altında satış noktalarına nakliye edilmektedir. Çeşitli satış noktalarından temin edilen bu numunelerin ambalajı sağlam ve kapalı olarak, 4°C'deki dolaplarda muhafaza edildiği ve son kullanma tarihlerini aşmadığı gözlemlenmiştir. Bu koşullar göz önüne alındığında ürünlerin Enterobacteriaceae'lar ile kontaminasyonunun kanatlıların yetiştirilme koşulları, kesime sevkiyat, kesim, haşlama, tüy yolma, iç organ çıkarma ve parçalama gibi aşamalarda olduğu düşünülmektedir. Enterobacteriaceae'lar tavukların doğal florasında bulunabilmektedirler (Erol, 2007). Bu nedenle kesim hijyenine dikkat edilmediği durumlarda kesim sonrası son üründe Enterobacteriaceae'ların çeşitli düzeylerde olması muhtemeldir.

Çalışmada GSBL pozitif Enterobacteriaceae'ların tavuk parça etlerinde bulunma oranları konvansiyonel örneklerde; kanatta %52, göğüste %48, bagette %52 ve kalçalı butta %32, organik ürünlerde kanatta %24, göğüste %20, bagette %28 ve kalçalı butta %16 olarak tespit edilmiştir. Her iki ürün grubunda tavuk parça etlerinde Enterobacteriaceae'ların insidensleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Konvansiyonel tavuk parça etlerinde en yüksek insidens kanat ve bagette (%52), organik ürünlerde ise benzer şekilde bagette (%28) bulunmuştur. En düşük insidens ise hem konvansiyonel (%32), hem de organik ürünlerde kalçalı butta (%16) tespit edilmiştir.

Kanat ve bagette yüksek insidensin görülme nedeninin; kanat ve baget kısımlarının elde edilmesi sırasında bu parçaların konveyörde en az iki kez kesim işlemine tabi tutulması ve bu işlemlerin ardından paketlemenin yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kalçalı butta insidensin daha düşük görülmesinin nedeninin ise; tavuk parçalama konveyör hattında kalçalı but kısmının otomatik tek bir bıçak tarafından ayrılması ve daha sonra bu ürünlerin paketlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yani kalçalı but kısımları diğer ürünlere kıyasla parçalama hattında daha az işleme maruz kalmaktadır. Göğüs etleri ise işçiler tarafından kemik kısımlarından ayrılmakta, derili ya da derisiz olarak paketlenmektedir. Bu esnada personel eli, kullanılan alet ve ekipmandan kaynaklanan kontaminasyona maruz kalmaktadır.

Bu çalışmanın bulgularından farklı olarak Kola ve ark. (2012) Almanya'da inceledikleri 399 organik ve konvansiyonel tavuk etlerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların insidensinde istatistiki olarak bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar konvansiyonel ürünlerde insidensin çalışma bulgularımıza benzer olarak %43,9 oranında olduğunu, organik ürünlerde insidensin ise çalışma bulgularımızdan yüksek olarak %43,9 olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın bulgularından yüksek olarak Stuart ve ark. (2012), Hollanda'da 60 konvansiyonel tavuk eti örneğinin %100'ünde, 38 organik tavuk eti örneğinin ise %84'ünde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ları pozitif olarak tespit etmişler ve bu sonucu istatistiki olarak anlamlı ( $p=0,001$ ) bulmuşlardır. Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada, Overdeest ve ark. (2011), analiz ettikleri 89 tavuk etinin 71'inde (%79,8) GSBL üreten Enterobacteriaceae izole etmişlerdir.

Yine bu çalışma bulgularından yüksek olarak, Campos ve ark. (2014), Almanya'da, 120 tavuk örneğinin 72'sinden (%60) GSBL üreten Enterobacteriaceae türlerini izole etmişlerdir. Ojer-Usoz ve ark. (2013), tarafından İspanya'da yapılan çalışmada kanatlı eti (n=45), kırmızı et (n=49) ve domuz etinin (n=47) aralarında bulunduğu 141 numunenin 93'ünde (%66) GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatları tespit edilmiştir. Araştırmacılar en yüksek insidensin kanatlı etinde (%84) olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın bulgularından düşük olarak, İstanbul'da Tekiner ve Özpınar (2016) tarafından yapılan çalışmada, araştırmacılar Marmara, Ege ve Karadeniz

bölgelerinden temin ettikleri 100 tavuk eti örneğinden 29 GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatı elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların tür bazında dağılımına bakıldığında incelenen 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinin 42'sinde (%42) GSBL üreten *E. coli*, 1'inde (%1) ise GSBL üreten *K. pneumoniae* pozitif bulunmuştur.

Çalışmada elde edilen bulgulardan yüksek olarak, Önen ve ark. (2015), Hatay'da perakende olarak satılan 100 çiğ tavuk etinde GSBL ve/veya AmpC üreten *E. coli* oranını %82 olarak belirlemiştir. Bu farklılığın kullanılan izolasyon metotları, bölgesel farklılıklar, ürünün başlangıç kontaminasyon düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Yine çalışma bulgularımızdan yüksek olarak Gündoğan ve ark. (2011), Ankara'da, çeşitli süpermarketlerden topladıkları 30 kırmızı et ve 30 tavuk eti (15 göğüs, 15 baget) olmak üzere 60 örnekten 45 *Klebsiella* spp. izole etmişler ve bu izolatların 13'ünün (%28,9) (*K. pneumoniae*= 8, *K. oxytoca*= 5) fenotipik olarak GSBL ürettiğini tespit etmişlerdir.

Bu çalışmanın bulgularından düşük olarak Warren ve ark. (2008), İngiltere'de, 62 taze/dondurulmuş tavuk göğüs eti örneğinin sadece 1'inde (%1,61), çeşitli ülkelerden ithal edilen 67 tavuk göğüs etinin ise 16'sında (%23,88) GSBL üreten ve aynı zamanda kinolonlara dirençli *E. coli* izole etmişlerdir. Bhoomika ve ark. (2016), Hindistanda, analiz ettikleri 98 tavuk etinin 65'inin (%66,32) *E. coli* yönünden pozitif olduğunu, ancak sadece 2 örnekten (%2,04) elde edilen 2 izolatın fenotipik olarak GSBL ürettiğini bildirmiştir. Doi ve ark. (2010), Amerika'da analiz ettikleri 20 tavuk etinin sadece 1'inde (%5) GSBL üreten *E. coli* tespit etmişlerdir.

Çalışma bulgularına benzer olarak, Zogg ve ark. (2016) farklı ülkelerden ithal ettikleri 80 tavuk etinin 33'ünde (%41,3) GSBL üreten *E. coli* tespit etmişlerdir. GSBL üreten *E. coli* tespit edilen numune sayısını İsviçreden temin edilen örneklerde 7 (%19,4), ithal edilen örneklerde Arjantin'den 2 (%100), Avusturya'dan 1 (%100), Brezilya'dan 2 (%66,7), Danimarka'dan 1 (%20), Almanya'dan 5 (%38,5), Macaristan'dan 3 (%60), İtalya'dan 8 (%100) ve Slovenya'dan 4 (%66,7) olmak üzere toplam 26 (%59, n=44) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ülkeler arasında tavuk etlerinde kontaminasyon oranlarındaki farklılıklar dikkat çekmiştir. Bu farklılıkların numunelerin temin edildiği kıta ve ülkelerdeki coğrafi farklılıklar, bazı ülkelerden ithal

edilen numunelerin 'n' sayısının düşük olması ve ayrıca ürünlerin sevkiyat koşullarının (taze ya da şoklu) bilinmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışma bulgularından yüksek olarak Dhanji ve ark. (2010), İngilterede, Güney Amerika'dan ithal edilen 210 tavuk numunesini oksimino-sefalosporinlere dirençli *E. coli* yönünden analiz etmişler ve numunelerin 62'sinden (%29,52) toplamda 141 *E. coli* izolatu elde etmişlerdir. Fenotipik ve genotipik testler sonucunda elde ettikleri *E. coli* izolatlarının 82'sinin (%58,16) GSBL üreten *E. coli* olduğunu, 59 izolatın ise CMY-tip AmpC üreten *E. coli* (%41,84) olduğunu belirlemişlerdir. Yine çalışma bulgularından yüksek olarak Jouini ve ark. (2007), Tunus'ta 38 hayvansal gıda örneğini (23 kırmızı et, 8 tavuk eti, 2 hindi eti, 1 koyun ve 4 balık) analiz etmişler ve tavuk örneklerinden 4'ünde (%50) GSBL üreten *E. coli* pozitif bulmuşlardır.

Forward ve ark., (2004), Kanada'da, analiz ettikleri 75 tavuk kanat eti örneğinin 43'ünden (%57) sefalosporinlere dirençli 43 *E. coli* izole etmişlerdir. Randall ve ark. (2017), Birleşik Krallık'ta, çeşitli bölgelerden topladıkları (İngiltere, İskoçya, Galler) 159 tavuk eti örneğini 104'ünde (%65,4) GSBL üreten *E. coli* yönünden pozitif olarak belirlemişlerdir. Buna karşın kırmızı et ve domuz etinde oranı %2 olarak bulmuşlardır. Doi ve ark. (2010), İspanya'da, analiz ettikleri 12 tavuk etinin 8'inde (%66,67) GSBL üreten *E. coli* tespit etmişlerdir. Minh ve ark. (2016), Japonyada, tavuk derisi (n=5), tavuk göğsü kıyması (n=6), tavuk taşılığı (n=1) ve tavuk ciğeri (n=1) olmak üzere 13 numuneyi GSBL üreten *E. coli* varlığı yönünden analiz etmiş ve numunelerin 12'sinin (%92,3) GSBL üreten *E. coli* yönünden pozitif olduğunu belirlemişlerdir. Egea ve ark. (2012), İspanya'da, analiz ettikleri 15 tavuk göğüs eti örneğinin 14'ünden (%93,3), 15 hindi göğüs etinin 14'ünden (%93,3) GSBL üreten *E. coli* izole etmişlerdir.

Yapılan literatür taramalarında tavuk etlerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların oranı %2 - %100 arasında olduğu görülmüştür (Warren ve ark., 2008; Doi ve ark., 2010; Stuart ve ark., 2012; Bhoomika ve ark., 2016). Bu büyük farkın temel olarak tavukların yetiştirilmesi, beslenmesi, antibiyotik uygulamalarının ülkelere göre farklılık göstermesinden dolayı kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Doi ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada Amerika'da analiz edilen numunelerde GSBL üreten *E. coli* insidensinin %5, İspanya'da analiz edilen numunelerde ise %66,67 olarak bulunması coğrafi farklılıkların önemini vurgulamaktadır. Ayrıca GSBL üreten



Enterobacteriaceae'ların izolasyonundaki metot farklılıklarının da bu konuda etkili olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada konvansiyonel tavuk numunelerden izole edilen 96 GSBL şüpheli Enterobacteriaceae izolatu; *E. coli* (n=69, %71,88), *S. fonticola* (n=18, %18,75), *H. alvei* (n=5, %5,21), *K. pneumoniae* (n=2, %2,08), *C. braaki* (n=1, %1,04) ve *Rah. aquatilis* (n=1, %1,04) olarak tanımlanmıştır. Organik numunelerden izole edilen 43 GSBL şüpheli Enterobacteriaceae izolatu ise *E. coli* (n=30, %69,77), *K. pneumoniae* (n=10, %23,26), *S. fonticola* (n=2, %4,65) ve *S. liquefaciens* (n=1, %2,33) olarak tanımlanmıştır. Kombine disk difüzyon testi sonucu konvansiyonel numunelerden izole edilen 96 Enterobacteriaceae izolatının 74'ünün (%77,08), organik numunelerden izole edilen 43 Enterobacteriaceae izolatının ise 41'inin (%95,35) fenotipik olarak GSBL üretimi doğrulanmıştır. Fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan türler konvansiyonel numunelerde *E. coli* (n=67, %90,54), *S. fonticola* (n=4, %5,41), *K. pneumoniae* (n=2, %2,70) ve *Rah. aquatilis* (n=1, %1,35) olarak tanımlanırken, organik numunelerde *E. coli* (n=30, %73,18), *K. pneumoniae* (n=10, %24,39) ve *S. liquefaciens* (n=1, %2,44) olarak tanımlanmıştır.

Çalışma bulgularına benzer olarak İstanbul'da Tekiner ve Özpınar (2016) 100 konvansiyonel tavuk eti örneğinden 29 GSBL şüpheli Enterobacteriaceae izolatu elde etmişler ve bu türleri *E. coli* (n=24, %82,76), *K. pneumoniae* (n=2, %6,9), *E. cloacae* (n=2, %6,9), *Citrobacter werkmanii* (n=1, %3,45) olarak tanımlamışlardır.

Çalışma verilerine paralel olarak, Ojer-Usoz ve ark. (2013), 93 numuneden (kanatlı eti, kırmızı et ve domuz eti) elde ettikleri 115 GSBL şüpheli Enterobacteriaceae türlerini; *E. coli* (n=82, %71,3), *S. fonticola* (n=16, %13,9), *P. vulgaris* (n=6, %5,2), *C. koseri* (n=3, %2,6), *K. pneumoniae* (n=2, %1,7), *E. cloacae* (n=2, %1,7), *Rah. aquatilis* (n=1, %0,9), *Hafnia alvei* (n=1, %0,9), *P. penneri* (n=1, %0,9), *P. mirabilis* (n=1, %0,9) olarak tespit etmişlerdir. Araştırmacılar disk difüzyon metodu ile GSBL şüpheli 115 izolatın 108'inin (%93,91) fenotipik olarak GSBL üretimini doğrulamışlardır. Fenotipik GSBL pozitif olarak doğrulanmış 108 izolatın; *E. coli* (n=80, %74,1), *S. fonticola* (n=15, %13,9), *P. vulgaris* (n=4, %3,7), *C. koseri* (n=3, %2,8), *K. pneumoniae* (n=2, %1,8), *E. cloacae* (n=1, %0,9), *Rah. aquatilis* (n=1, %0,9), *P. penneri* (n=1, %0,9), *P. mirabilis* (n=1, %0,9) olduğunu bildirmişlerdir.

Yine çalışma bulgularına benzer şekilde, Campos ve ark. (2014), 72 tavuk eti numunesinden izole ettikleri 95 GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatının 85'ini (%89,47) *E. coli*, 8'ini (%8,42) *S. fonticola* ve 2'sini (%2,1) *K. pneumoniae* olarak tespit etmişlerdir. Kola ve ark. (2012), 175 örneğe ait GSBL üreten 185 izolatın 181'inin (%98) *E. coli*, 1 izolatın (%0,54) *S. fonticola*, 1 izolatın (%0,54) *P. mirabilis*, 1 izolatın (%0,54) *E. fergusonii* ve 1 izolatın (%0,54) ise *E. cloacae* olduğunu bildirmişlerdir. Overdevest ve ark. (2011), 71 tavuk eti örneğinden elde ettikleri izolatların 68'inin (%76,8) GSBL üreten *E. coli*, 6'sının (%7,7) GSBL üreten *Klebsiella* spp. ve 4'ünün (%5,1) diğer GSBL üreten türler olduğunu saptamışlardır.

Benzer metotlarla yapılan bu çalışmaların verileri doğrultusunda tavuk etlerinde GSBL üreten dominant Enterobacteriaceae türünün *E. coli* olduğu; *S. fonticola*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *H. alvei* ve *Rah. aquatilis* gibi bakterilerin de *E. coli*'ye kıyasla daha düşük oranlarda tavuk etlerinden izole edildiği belirlenmiş ve bu sonuçların bu çalışmanın verileri ile büyük ölçüde benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Türkiye'de, Öndeş (2015)'in yapmış olduğu çalışmada 110 dana ve koyun eti örneğinden izole ettiği Enterobacteriaceae türlerini, *E. coli* (%30), *C. braakii* (%22), *E. cloacae* (%17), *K. pneumoniae* (%9), *C. freundii* (%9), *S. fonticola* (%4), *K. intermedia* (%4) ve *Moellerella wisconsensis* (%4) olarak belirlemiştir. Tekiner ve Özpınar (2016), analiz ettikleri 100 çiğ süttten 24 GSBL üreten Enterobacteriaceae (*E. coli* n=18, *K. pneumoniae* n=3), 50 çiğ süttten yapılmış peynir örneğinden ise 2 GSBL üreten *E. coli* izole etmişlerdir. Husan (2017), Samsun'da çeşitli peynir örneklerinden izole ettiği 148 GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatının 79'unu (%54,5) *E. coli*, 39'unu (%26,3) *K. pneumoniae*, 16'sını (%10,8) *K. oxytoca*, 5'ini (%3,4) *C. youngae*, 4'ünü (%2,7) *S. bodii*, 2'sini (%1,53) *K. ozanae*, 2'sini (%1,53) *E. cloacae* (%1,53) ve 1'ini (%0,67) *E. aerogenes* olarak tanımlamıştır.

Geser ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada; tavuk fekal örnekleri, kırmızı et ve domuz etlerinden izole edilen 91 GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatının 89'u (%97,8) *E. coli*, 1'i (%1,09) *C. youngae*, 1'i (%1,09) ise *E. cloacae* olarak tanımlanmıştır. Kırmızı et ve süt gibi diğer hayvansal gıda örneklerinde GSBL üreten Enterobacteriaceae'ların varlığına yönelik çalışmalarda da tıpkı tavuk etlerinde yapılan çalışmalarda olduğu gibi *E. coli*'nin en yaygın bakteri olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmada GSBL üreten Enterobacteriaceae'larda GSBL üretiminden sorumlu *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub> ve *bla*<sub>SHV</sub> genleri PZR ile araştırılmıştır. Yapılan PZR analizleri neticesinde 115 izolattan 109'unun (%94,78) analiz edilen genlerden en az bir tanesini içerdiği saptanmıştır. Konvansiyonel numunelerden elde edilen izolatlarda yüksek oranda *bla*<sub>CTX-M</sub> (%75,68) geni, bunu takiben ise *bla*<sub>TEM</sub> (%54,05) ve *bla*<sub>SHV</sub> (%9,46) genleri belirlenmiştir. Konvansiyonel numunelere ait GSBL üreten izolatlarda *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> gen kombinasyonunun (%41,9) en sık görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmada, organik numunelerden elde edilen izolatlarda en yüksek *bla*<sub>TEM</sub> (%65,86) bunu takiben *bla*<sub>CTX-M</sub> (%43,9) ve *bla*<sub>SHV</sub> (%26,83) genleri belirlenmiştir. Organik numunelere ait GSBL üreten izolatlarda ise *bla*<sub>TEM</sub> geninin (%34,15) en sık görülen gen olduğu belirlenmiştir.

Çalışma verilerine paralel olarak, Stuart ve ark. (2012) konvansiyonel ve organik ürünlerden izole ettikleri GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında en sık görülen genin CTX-M grubu olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar CTX-M grubu (CTX-M-1 ve CTX-M-2), TEM grubu (TEM-52 ve TEM-20) ve SHV grubu (SHV-12 ve SHV-2) genleri konvansiyonel örneklerde sırasıyla %49, %23 ve %28 oranında tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın verilerinden farklı olarak CTX-M, TEM ve SHV grubu genleri organik örneklerde sırasıyla %56, %42 ve %3 oranında tespit etmişlerdir.

Çalışma bulgularından farklı olarak, Kola ve ark. (2012) en sık %46,52 oranla SHV grubu tespit ettiklerini, bunu CTX-M (%44,92) ve TEM grubunun (%8,6) takip ettiğini bildirmişlerdir. Konvansiyonel ile organik ürünler arasındaki gen dağılımlarında bir farklılık görülmediğini ve yalnızca 2 izolatla birden fazla GSBL geni tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacıların verilerinden farklı olarak bu çalışmada konvansiyonel ve organik ürünlerden izole edilen Enterobacteriaceae'larda *bla*<sub>SHV</sub> geninin en az tespit edildiği gözlemlenmiştir. Bu farklılıkların GSBL genlerinin coğrafik olarak dağılımındaki farklılıklardan ileri geldiği düşünülmüştür.

GSBL üretiminden sorumlu genlerin epidemiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, Brolund (2014), CTX-M grubu enzimlerin tüm dünyada yaygın olarak bulunduğunu ve *bla*<sub>CTX-M-15</sub> filogrubunun dominant olarak görüldüğünü bildirmiştir. Araştırmacı, bölgesel gen varyantlarındaki farklılıkların önemine dikkat çekmekle birlikte İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya gibi İskandinav ülkelerinde GSBL

üreten *E. coli* izolatlarında CTX-M-15 enziminin %50 ila %60 oranında tespit edildiğini bildirmiştir. Buna karşın Avrupa'nın diğer bölgelerinde gen dağılımının farklı olduğunu, İspanya'da en sık rapor edilen CTX-M varyantlarının CTX-M-14 ve CTX-M-9 iken, Polonya gibi doğu Avrupa ülkelerinde CTX-M-3'ün daha sıklıkla rapor edildiğini belirtmiştir. Benzer şekilde Afrika ve Avusturalya kıtalarında CTX-M-15'in dominant olduğunu, ancak Amerika'da SHV varyantlarının en sık tespit edilen GSBL enzimleri olduğunu bildirmiştir. Canton ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada Fransa, İtalya, Belçika ve Portekiz'de TEM-24, TEM-3 ve TEM-4 enzimlerinin yaygın olarak görüldüğü, aynı zamanda Avrupa'da, TEM-52 enziminin üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *E. coli* izolatlarında yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışma bulgularına benzer olarak, Önen ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada GSBL üreten *E. coli* izolatlarında (n=70) en sık karşılaşılan genin %85,71 oranla  $bla_{CTX-M}$  grubu olduğu, bunu %27,14 oranla  $bla_{TEM}$  ve %5,71 oranla  $bla_{SHV}$  grubunun takip ettiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar 12 izolatın (%17,14) iki farklı  $\beta$ -laktamaz genine ( $bla_{CTX-M} + bla_{TEM} = 10$ ,  $bla_{CTX-M} + bla_{SHV} = 1$ ,  $bla_{TEM} + bla_{SHV} = 1$ ) sahip olduğunu, 1 izolatın ise 3 farklı  $\beta$ -laktamaz geni içerdiğini belirtmişlerdir. Araştırmacıların verilerine paralel olarak bu çalışmada da konvansiyonel ürünlerden izole edilen GSBL üreten *E. coli* izolatlarında en sık rastlanan GSBL geninin %79,1 oranla  $bla_{CTX-M}$  olduğu bunu %59,7 oranla  $bla_{TEM}$  ve %7,46 oranla  $bla_{SHV}$  geninin takip ettiği belirlenmiştir.

Tekiner ve Özpınar (2016) yaptıkları çalışmada, 24 GSBL üreten *E. coli* izolatının tümünde  $bla_{TEM}$  genini tespit ederken, 15 *E. coli* izolatında (%62,5)  $bla_{CTX-M}$  ve 8 *E. coli* izolatında (%33,3)  $bla_{SHV}$  genini tespit etmişlerdir. 13 *E. coli* izolatının (%54,17)  $bla_{TEM} + bla_{CTX-M}$  genlerini, 6 *E. coli* izolatının (%25)  $bla_{TEM} + bla_{SHV}$  genlerini, 1 *E. coli* izolatının ise  $bla_{TEM} + bla_{CTX-M} + bla_{SHV}$  birlikte içerdiğini tespit etmişlerdir. Analiz ettikleri 2 *K.pneumoniae* izolatının 2'sinde de  $bla_{TEM} + bla_{CTX-M} + bla_{SHV}$  genlerinin bir arada bulduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacıların verilerine benzer olarak bu çalışmada konvansiyonel ürünlerden izole edilen *E. coli* izolatlarının 31'inde (%46,27)  $bla_{CTX-M} + bla_{TEM}$  genleri beraber tespit edilmiştir ancak araştırmacıların bildirdiği verilerden farklı olarak bu çalışmada konvansiyonel

ürünlerden izole edilen *E. coli* izolatlarında en sık tespit edilen gen *bla*<sub>CTX-M</sub> olarak belirlenmiştir.

Çalışma bulgularımızla benzer şekilde Ojer-Usoz ve ark. (2013) tavuk etlerinden izole ettikleri 108 GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatının 82'sinde (%75,93) β-laktamaz genlerinden (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>) en az birini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar fenotipik olarak GSBL pozitif izolatlar içinde çalışmamızla benzer olarak en fazla *E. coli* (80 izolatın 76'sında, %92,7) izolatında, bunu takiben *S. fonticola* (15 izolatının 1'inde; %1,2) ve *K. pneumoniae* (2 izolatın 1'inde; %1,2) izolatlarında β-laktamaz genlerini tespit ederken, 1 *Rah. aquatilis* izolatında β-laktamaz genlerini tespit edememişlerdir. Araştırmacılar çalışmamızla benzer olarak en sık karşılaşılan genlerin CTX-M tipi genler (%57,5) olduğunu, bunu TEM (%46,25) ve SHV tipi (%23,75) GSBL'lerin takip ettiğini bildirmişlerdir.

Bunun yanında araştırmacılar fenotipik GSBL pozitif 2 *K. pneumoniae* izolatının 1'inde (%50) *bla*<sub>TEM</sub> geni tespit ederken, diğerinde analiz edilen genleri tespit edememişlerdir. 15 *S. fonticola* izolatının sadece 1'inde (%6,66) *bla*<sub>CTX-M</sub> geni tespit ederken, 14 izolatta analiz ettikleri gen bölgelerini tespit edememişlerdir. 1 *Rah. aquatilis* izolatında ise analiz edilen hiçbir gen tespit edememişlerdir. Bu bulgulardan farklı olarak bu çalışmada konvansiyonel örneklerden izole edilen 4 fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan *S. fonticola* izolatının 2'sinde (%50), 1 *Rah. aquatilis* izolatının 1'inde CTX-M tipi GSBL'ler, tüm *K. pneumoniae* izolatlarında ise SHV tipi GSBL'ler tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde, Warren ve ark. (2008), İngiltere'de tavuk etlerinden izole ettikleri 17 *E. coli* izolatının tümünde *bla*<sub>CTX-M</sub> geni tespit etmişlerdir. Randall ve ark. (2017), GSBL ürettiği saptanan *E. coli* izolatlarının %85,6'sında *bla*<sub>CTX-M</sub> geni tespit etmişlerdir. Jouini ve ark. (2007), Tunus'ta GSBL üreten 4 *E. coli* izolatının 2'sinde (%50) *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>TEM</sub> genlerini tespit ederken, 1 izolatın (%25) sadece *bla*<sub>CTX-M</sub>, 1 izolatın ise (%25) sadece *bla*<sub>SHV</sub> geni içerdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar izolatlarda en sık görülen β-laktamaz geninin çalışma bulgularımızla benzer şekilde *bla*<sub>CTX-M</sub> (%75) olduğunu bildirmişlerdir. Overdeest ve ark. (2011), Hollanda'da yaptıkları çalışmada *E. coli* izolatlarında *bla*<sub>CTX-M</sub> geninin en sık rastlanan GSBL geni olduğunu (n=50, %58,1), bunu *bla*<sub>TEM</sub> (n=12, %14) ve *bla*<sub>SHV</sub> (n=12, %14) genlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir. Minh ve ark. (2016), Japonya'da,

fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan 27 *E. coli* izolatında  $\beta$ -laktamaz üretiminden sorumlu genler arasında sırasıyla *bla*<sub>CTX-M</sub> (%55,5), *bla*<sub>TEM</sub> (%22,2) ve *bla*<sub>SHV</sub> (%22,2) izole etmişlerdir.

Samsun ilinde satışa sunulan peynir örneklerinde Husan (2017) tarafından yapılan çalışma, bizim bulgularımıza benzer şekilde fenotipik GSBL ürettiği saptanan 148 izolatın 119'unda *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> genlerinden en az birinin bulunduğu ve en sık *bla*<sub>CTX-M</sub> (%43,2) geninin tespit edildiğini bildirmiştir.

Diğer taraftan çalışma bulgularından farklı olarak Zogg ve ark. (2016), 40 GSBL pozitif *E. coli* izolatında en sık görülen  $\beta$ -laktamaz geninin *bla*<sub>CTX-M</sub> (n=20, %50) olduğunu bunu *bla*<sub>SHV</sub> (n=16, %40) ve de *bla*<sub>TEM</sub> (n=4, %10) genlerinin takip ettiğini bildirmiştir. Doi ve ark. (2010), İspanya'da, gıda kaynaklı *E. coli* izolatlarından baskın gen olarak *bla*<sub>SHV</sub> (%82) ve *bla*<sub>CTX-M</sub> (%18) grubu genlerin olduğunu, Amerika'da tavuklardan elde ettikleri *E. coli* izolatında ise *bla*<sub>CTX-M</sub> genini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Egea ve ark. (2012), İspanya'da, 62 *E. coli* izolatının 41'inde (%66,1) en fazla *bla*<sub>SHV</sub> geni tespit ettiklerini, bunu *bla*<sub>CTX-M</sub> (19 izolat; %30,6) *bla*<sub>TEM</sub> (1 izolat; %1,6) ve *bla*<sub>CTX-M</sub> + *bla*<sub>SHV</sub> (1 izolat; %1,6) genlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir.

Yapılan literatür taramaları sonucunda dünya genelinde yapılan çalışmalara bakıldığında tavuk etlerinden izole edilen GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarında  $\beta$ -laktamaz üretiminden sorumlu en sık karşılaşılan genin *bla*<sub>CTX-M</sub> olduğu gözlemlenmiştir. Coğrafi farklılıkların yanı sıra aynı ülke sınırları içerisinde dahi farklı genlerin dominant olarak tespit edilebildiği görülmüştür (Doi ve ark, 2010; Egea ve ark., 2012; Ojer-Usoz ve ark, 2013).

Çalışmada GSBL ürettiği tespit edilen Enterobacteriaceae izolatlarının aminoglikozit, amfenikol, tetrasiklin, sülfanomid ve nitrofurantioine karşı çeşitli oranlarda dirençli olduğu, bunun yanında *S. liquefaciens* hariç geri kalan izolatların karbapenemlere ve amikasinine karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

GSBL üreten 115 izolatın 103'ünün (%89,57)  $\beta$ -laktam grubu hariç en az bir antibiyotiğe karşı dirençli olduğu gözlemlenmiştir. GSBL üreten tüm izolatlarda,  $\beta$ -laktam grubu hariç en yüksek direncin tetrasikline (%80,87) karşı olduğu, bunu trimetoprim/sülfametaksazol (%62,61), kloramfenikol (%50,43), gentamisin (%29,57), tobramisin (%17,4) ve nitrofurantoinin (%1,74) takip ettiği belirlenmiştir. GSBL üreten *E. coli* izolatlarının ise sırasıyla en çok tetrasiklin (%83,51), daha sonra

trimetoprim/sülfametaksazol (%62,89), kloramfenikol (%57,73), gentamisin (%29,9), tobramisin (%10,31), amoksisilin/klavulanik asit (%10,31) ve nitrofurantoin (%1,03) karşı dirençli olduğu saptanmıştır.

Çalışma bulgularında Enterobacteriaceae izolatlarının tetrasiklin direnci (%80,87) olup buna paralel olarak, Kola ve ark. (2012) tavuk etlerinden izole ettikleri GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının %73'ünün tetrasikline dirençli olduğunu bildirmiştir. Benzer olarak, Stuart ve ark. (2012) konvansiyonel tavuk örneklerinden elde ettikleri GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının %73'ünün tetrasikline karşı dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma bulgularımızdan yüksek olarak Önen ve ark. (2015) GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının %91,42'inin tetrasikline karşı dirençli olduğunu tespit etmiştir. Çalışma bulgularımızda daha düşük olarak Michael ve ark. (2017) kanatlı kökenli GSBL üreten 20 *E. coli* izolatının %65'inin, Jouini ve ark (2007) tavuk etlerinden izole ettikleri GSBL üreten 4 *E. coli* izolatının %50'sinin tetrasikline dirençli olduğunu bildirmiştir.

Çalışmada elde ettiğimiz tüm GSBL pozitif izolatlarda trimetoprim/sülfametaksazol direnci %62,61 olup elde edilen bulgulara paralel olarak Stuart ve ark. (2012) konvansiyonel ve organik ürünlerden elde ettikleri GSBL üreten izolatların %56'sının trimetoprim/sülfametaksazole dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Bulgularımızdan düşük olarak, Michael ve ark. (2017) kanatlı kökenli GSBL üreten 20 *E. coli* izolatının %35'inin, Kola ve ark. (2012) tavuk etlerinden izole ettikleri GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının %35,7'sinin, Önen ve ark (2015) tavuk etlerinden izole ettikleri 70 GSBL pozitif *E. coli* izolatının %40'ının, Campos ve ark. (2012) tavuk eti kökenli GSBL pozitif izolatın %40'ının trimetoprim/sülfametaksazole dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmada *E. coli* izolatlarında gözlenen kloramfenikol direncinin (%57,73), Önen ve ark. (2015) ve Michael ve ark. (2017) tarafından elde edilen verilerden yüksek olduğu görülmüştür. Araştırmacılar GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında kloramfenikol direncini sırasıyla %21,43 ve %25 olarak belirlemişlerdir.

Gentamisine direncine bakıldığında bulgularımıza paralel olarak (%29,9), Dhanji ve ark. (2010) 82 GSBL pozitif *E. coli* izolatının %23,17'sinin, benzer şekilde Jouini ve ark. (2007) GSBL üreten 4 *E. coli* izolatının %25'inin gentamisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma verilerimizden düşük olarak Önen ve ark. (2015)

gentamisin direncini %15,71, Michael ve ark. (2017) %5, Campos ve ark. (2012) %1 olarak belirlemişlerdir.

Çalışmada Enterobacteriaceae izolatlarında tobramisin direncinin (%17,4) diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Tobramisin direncini Stuart ve ark. (2012) GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında %2, Önen ve ark. (2015) GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında %2,86, Campos ve ark. (2012) tavuk eti kökenli GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında %1 olarak tespit ederken, Dhanji ve ark. (2010) 82 GSBL pozitif *E. coli* tümünün tobramisine duyarlı (MİK= 0,5–4 mg/L) olduğunu bildirmiştir. Çalışma bulgularımızdan yüksek olarak Campos ve ark. (2012) insan kökenli GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında tobramisin direncini %45 olduğunu bildirmiştir.

GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında amoksisilin/klavulanik direnci bu çalışmada %10,3 olup, çalışma verilerimize benzer şekilde, Önen ve ark. (2015) GSBL pozitif *E. coli* izolatlarında amoksisilin/klavulanik direncini %17,14 olarak tespit etmişlerdir. Aynı araştırmacılar analiz ettikleri tüm izolatların ampisilin ve sefpodoksime dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Michael ve ark. (2017), GSBL üreten *E. coli* izolatlarında ampisilin direncini %100 olarak belirtmişlerdir.

Çalışmada elde edilen verilere paralel olarak; Dhanji ve ark. (2010) ve Önen ve ark. (2015), yapmış oldukları çalışmalarda tüm GSBL üreten *E. coli* izolatlarının imipeneme ve amikasinine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Samsun'da market ve şarküterilerde satışa sunulan konvansiyonel tavuk parça etlerinin %46'sından ve organik tavuk parça etlerinin %22'sinden fenotipik olarak GSBL ürettiği saptanan Enterobacteriaceae suşları izole edilmiş ve genotipik yöntemlerle GSBL üretiminden sorumlu genler belirlenmiştir.

Tavuk etlerinin GSBL üreten Enterobacteriaceae türlerini yoğun olarak barındırdığı ve tüketiciler tarafından yeterince iyi pişirilmeden tüketilmesi veya çiğ üründen kaynaklanabilecek çapraz kontaminasyon sonucu halk sağlığı açısından tehlike oluşturabileceği saptanmıştır. GSBL genlerinin plazmidik olmalarından ötürü Enterobacteriaceae ve diğer familyalar arasında aktarılmasının çevre sağlığı açısından tehlike oluşturabileceği kanısına varılmıştır.

Gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik uygulamalarının yasal düzenlemeler çerçevesinde yapılması ve bu konuda etkin denetimlerin, kontrollerin sağlanması ve antibiyotik uygulamalarının etkileri konusunda üretici ve tüketicinin bilinçlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Araştırmamızda GSBL üreten izolatların,  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı direncinin yanısıra, 103 izolatın (%89,57)  $\beta$ -laktam grubu hariç en az bir antibiyotiğe karşı daha dirençli olduğu gözlemlenmiştir. Gelişen bu çoklu direnç hem hastane, hem de toplumsal kökenli hastalıklarda tedavi süresini ve maliyetini artırarak maddi ve manevi kayıplara yol açabilecektir. Günümüzde dünya çapında ciddi kaygılara yol açan artan antibiyotik direnci konusunda farkındalık oluşturularak, halkımızın bu konuda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Yapılan bu çalışmada tavuk etlerinde GSBL ürettiği saptanan dominant türün *E. coli* olduğu belirlenmiştir. *Salmonella* türleri ise çalışmada uygulanan metoda göre tespit edilememiş olup, GSBL üreten *Salmonella* tespiti için farklı izolasyon yöntemlerinin kullanılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Çalışmada, konvansiyonel ve organik yöntemlerle elde edilen tavuk etlerinin GSBL üreten Enterobacteriaceae'lar ile kontaminasyon düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak, iki yetiştirme yöntemi arasındaki farkların daha detaylı olarak ortaya konması için daha fazla sayıda ve kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Aarestrup FM. Association between the consumption of antimicrobial agents in animal husbandry and the occurrence of resistant bacteria among food animals. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:279-285.
- Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis* 1988;10(4):677-678.
- Ağca H, Toklu GD. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *J Clin Anal Med* 2013;4(1): 30-33.
- Akyol A, Bilgiç P, Ersoy G. Fiziksel aktivite, beslenme ve sağlıklı yaşam. 1. Baskı, Ankara, Klasmat Matbaacılık. 2008; 16-18.
- Aljorayid A, Viau R, Castellino L, Jump RLP. *Serratia fonticola*, pathogen or bystander? A case series and review of the literature. *IDCases* 2016;5:6-8.
- Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321-331.
- Angulo FJ, Nargund VN, Chiller TC. Evidence of an association between use of antimicrobial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B* 2004;51:374-379.
- Anon 2014. Liofilchem, Chromatic™ ESBL and Chromatic™ ESBL+AmpC. [http://biotech-igg.com/media/esbl\\_ampc.pdf](http://biotech-igg.com/media/esbl_ampc.pdf), 2017.
- Anon 2016a. Classification of domains and phyla - Hierarchical classification of prokaryotes. <http://www.bacterio.net/-classifphyla.html>, 2017.
- Anon 2016b. 2016 yılı organik hayvansal üretim verileri. <http://tarim.gov.tr>, 2017
- Anon 2017. Lahey clinic. <http://www.lahey.org/Studies/other.asp#table1>, 2017.
- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection* 1990;18(5):294-298.
- Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol* 2000;8(6):274-278.
- Baylis C, Uyttendaele M, Joosten H, Davies A. The Enterobacteriaceae and their significance to the food industry. International Life Sciences Institute D/2011/10.996/30.
- Bellais S, Poirel L, Fortineau N, Decousser JW, Nordmann P. Biochemical-Genetic Characterization of the Chromosomally Encoded Extended-Spectrum Class A  $\beta$ -

- Lactamase from *Rahnella aquatilis*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(10): 2965-2968.
- Besd-Bir. Piliç Eti Sektörü Raporu: Üretim, Tüketim, Dış Ticaret, Sorunlar, Görüşler. Ankara, 2014; 4-9.
- Bhoomika, Shakya S, Patyal A, Gade NE. Occurrence and characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing *Escherichia coli* in foods of animal origin and human clinical samples in Chhattisgarh, India. Vet World 2016;9(9):996-1000.
- Blaak H, van Hoek AHAM, Veenman C, van Leeuwen AED, Lynch G, van Overbeek WM, Husman AMR. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase- and constitutively AmpC-producing Enterobacteriaceae on fresh produce and in the agricultural environment. Int J Food Microbiol 2014;168:8-16.
- Bradford PA, Petersen PJ, Fingerman IM, White DG: Characterization of expanded-spectrum cephalosporin resistance in *E. coli* isolates associated with bovine calf diarrhoeal disease. J Antimicrob Chemother 1999;44:607-610.
- Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microb Rev 2001;14:933-951.
- Bonnet, R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1-14.
- Bozkurt Z. Kafes ve alternatif sistemlerde yumurtacı tavukların refahı. Kocatepe Vet J 2009;2(1):59-67.
- Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. In: Garrity GM, editor. The Proteobacteria. Volume 2, New York, Springer. 2005; 587-850.
- Brenner DJ, Farmer JJ. Enterobacteriaceae. Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria. Wiley Online Library DOI:10.1002/9781118960608.fbm00222
- Brolund A. Overview of ESBL producing *Enterobacteriaceae* from a Nordic perspective. Infect Ecol Epidemiol 2014;4:10.
- Bruins MJ, Bloembergen P, Ruijs GHJM, Wolfhagen MJHM. Identification and susceptibility testing of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* by direct inoculation from positive BACTEC blood culture bottles into Vitek 2. J Clin Microbiol 2004;42(1):7-11.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:1211-1233.

- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):969–976.
- Calderwood SB. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects>, 2017
- Campos CB, Fenner I, Wiese N, Lensing C, Christner M, Rohde H, Aepfelbacher M, Fenner T, Hentschke M. Prevalence and genotypes of extended spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from human stool and chicken meat in Hamburg, Germany. *Int J Med Microbiol* 2014;304(5-6):678–684.
- Canton R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006;9(5):466-475.
- Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(1):144-153.
- Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:117-123.
- Casewell M, Friis C, Marco E, Mc Mullin P, Philips I. The European ban on growth promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:159-161.
- Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of  $\beta$ -lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(7):3012-3020.
- Castanon JJ. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci* 2007;86:2466-2471.
- CDC 2013. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>, 2017.
- CDC 2016. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria. <https://www.cdc.gov/narms/index.html>, 2017
- Ceylan N. Organik tavuk etine dair yanlışlar ve bilinmesi gerekenler. Piliç Eti Sektörü Raporu: Üretim, Tüketim, Dış Ticaret, Sorunlar, Görüşler. BESD-BİR, Ankara, 2013; 95-101.
- Chorain P. Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine. *Equine Vet Educ* 2000;12(2):108-112.

- Dierikx CM, van der Goot JA, Smith HE, Kant A, Mevius DJ. Presence of ESBL/AmpC Producing *Escherichia coli* in the broiler production pyramid: A descriptive study. PLoS ONE 2013;8(11):e79005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M100-S21. Wayne, PA, USA: CLSI; 2011.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 26th Edition. CLSI Supplement M100S. Wayne, PA: CLSI; 2016.
- Çiftçi A, Aksoy A. Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics 2015;1(2):1-10.
- Çukur F, Saner G. 2005. Konvansiyonel ve ekolojik hayvancılık sistemlerinin sürdürülebilirliği ve türkiye üzerine bir değerlendirme. ADÜ Ziraat Fakültesi Dergisi 2005;2(1):39-44.
- D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM . CTX-M-type  $\beta$ -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. Int J Med Microbiol 2013;303(6-7):305-317.
- Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R Factors in Enterobacteriaceae. Nature 1965;208:239-244.
- Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Uzmanlık tezi, 2006; 7-8.
- Dhanji H, Murphy NM, Doumith M, Durmus S, Lee SS, Hope R, Woodford N, Livermore DM. Cephalosporin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated from raw chicken imported into the UK. J Antimicrob Chemother 2010;65(12):2534-2537.
- Diarra MS, Malouin F. Antibiotics in Canadian poultry productions and anticipated alternatives. Front Microbiol 2014;5:282.
- Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. Poult Sci 2005;84:634-643.
- Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, Adams-Haduch JM, Qureshi ZA, Sidjabat HE, Rodríguez-Baño J. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. Clin Microbiol Infect 2010;16(1):33-38.

- Duan RS, Sit TH, Wong SS, Wong RC, Chow KH, Mak GC, Yam WC, Ng LT, Yuen KY, Ho PL. *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases in food animals in Hong Kong. *Microb Drug Res* 2006;12:145-148.
- Dubois D, Grare M, Prere MF, Segonds C, Marty N, Oswald E. Performances of the vitek ms matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2568-2576.
- EFSA 2008. Foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2007-089). <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/765.pdf>, 2017.
- ENVI 2011. Motion for a resolution the public health threat of antimicrobial resistance. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=//EP//NONSGML+MOTION+B7-2011-0538+0+DOC+PDF+V0//EN>, 2017.
- EMA 2011. Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (EMA/238630/2011). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı, Ankara, Pozitif Matbaacılık. 2007; 60-248.
- EUCAST 2012. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_v1.0\\_20131211.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf), 2017.
- EUCAST 2013. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Breakpoint\\_table\\_v\\_3.1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf), 2017.
- FAO 2011. Antibiotics in farm animal production. Public health and animal welfare. [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/animalwelfare/antibiotics\\_in\\_animal\\_farming.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/animalwelfare/antibiotics_in_animal_farming.pdf), 2017.
- FAO 2016. Biannual report on global food markets. <http://www.fao.org/3/a-I5703E.pdf>, 2017.
- FDA 2013. Summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals. <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM440584.pdf>, 2017
- Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S. Bacterial resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics: Compelling opportunism, compelling opportunity. *Chem Rev* 2005;105:395-424.

- Geser N, Stephan R, Hächler H. Occurrence and characteristics of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. BMC Vet Res 2012;8:1-9.
- Genç S, Dündar D. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin saptanmasında vitek-2 otomatize sistemi ile çift disk sinerji testinin karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2015;45(1):36-40.
- Ghuysen JM. Serine  $\beta$ -lactamases and penicillin-binding proteins. Annu Rev Microbiol 1991;45:37-67.
- Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1996;335(19):1445-1453.
- Guenther S, Ewers C, Wieler LH. Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing *E. coli* in Wildlife, yet Another Form of Environmental Pollution? Front Microbiol. 2011; 2: 246.
- Guentzel MN. *Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter*, and *Proteu*. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th Ed., Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001;5:210-229.
- Gündoğan N, Çıtak S, Yalçın E. Virulence properties of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella* species in meat samples. J Food Prot 2011;74(4):559-564.
- Gündoğan N, Avcı E. Prevalence and antibiotic resistance of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species isolated from foods of animal origin in Turkey. Afr J Microbiol Res 2013;(31):4059-4064.
- Günthard H, Pennekamp A. Clinical significance of extraintestinal *Hafnia alvei* isolates from 61 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;22(6):1040-1045.
- Hall BG, Barlow M.. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. J Antimicrob Chemother 2005;55(6):1050-1051.
- Hazlehurst L, Hacker MP. Drug resistance. In: Hacker MP, Messer WS, Bachmann KA, editors. Pharmacology: Principles and Practice. 1st Ed., California, Elsevier Inc. 2009: 380.
- Hammad AM, Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. First characterization and emergence of SHV-60 in raw milk of a healthy cow in Japan. J Vet Med Sci 2008;70(11):1269-1272.

- Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27(1):93-99.
- Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM.  $\beta$ -Lactamases among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2005;56(1):115-121.
- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams S. Facultatively anaerobic Gram-negative rods. In: Hensyl WR, editor. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 9th Ed., USA, Baltimore: William&Wilkins. 1994; 175- 291.
- Holten KB, Onusco EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. Am Fam Physician 2000;62(3):611-620.
- Horuz M. Hatay ilinde tüketime sunulan sürklerde genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *Escherichia coli* prevalansının belirlenmesi ve moleküler karakterizasyonu. Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay, Yüksek Lisans Tezi, 2016; 18-19.
- Huletsky A, Knox JR, Levesque RC. Role of Ser-238 and Lys-240 in the hydrolysis of third-generation cephalosporins by SHV-type beta-lactamases probed by site-directed mutagenesis and three-dimensional modeling. J Biol Chem 1993;268(5):3690-3697.
- Husan O. Pazarlarda satılan peynirlerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae varlığının belirlenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 2017; 58-63.
- Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(9):1697-1704.
- Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med 2005;352(4):380.
- Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2009;22:161-182.
- Janda JM, Abbott SL. The Genera *Klebsiella* and *Raoultella*. In: Janda JM, Abbott SL, editors. The Enterobacteria 2nd Ed., Washington, USA: ASM Press. 2006; 115-129.
- Jones FT, Ricke SC. Observations on the history of the development of antimicrobials and their use in poultry feeds. Poult Sci 2003;82:613-617.
- Jouini A, Vinué L, Slama KB, Saenz Y, Klibi N, Hammami S. Characterization of CTX-M and SHV extended-spectrum beta-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia. J Antimicrob Chemother 2007;60:1137-1141.



- Kanamori H, Yano H, Hirakita Y, Endo S, Arai K, Ogawa M, Shimojima M, Aoyagi T, Hatta M, Yamada M, Nishimaki K, Kitagawa M, Kunishima H, Kaku M. High prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and qnr determinants in *Citrobacter* species from Japan: dissemination of CTX-M-2. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2255-2262.
- Karagöz A, Acar S, Körkoca H. Characterization of *Klebsiella* isolates by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI TOF MS) and determination of antimicrobial resistance with vitek 2 advanced expert system (AES). *Turk J Med Sci* 2015;45(6):1335-1344.
- Keynan Y, Rubinstein E. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(5):385-389.
- Khoshbakht R, Shahed A, Aski HS. Characterization of Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from dairy products. *J Microbiol Biotech Food Sci* 2014;3(4):333-336.
- Khoshbakht R, Seifi S, Raeisi M. Antibiotic susceptibility and high prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in iranian broilers. *Revue Méd Vét* 2016;167(5-6):133-137.
- Klein NC, Cunha BA. The third generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995;79(4):705-719.
- Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins, *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:302-307.
- Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631-2634.
- Kong KF, Schnepfer L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: From Antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS* 2010;118(1):1-36.
- Küçükbasmacı O, Çiftçioğlu G, Midilli K, Isaa G. Detection of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae from food animals in Turkey. *Revue Méd Vét* 2008;159:586-592.
- Küçükersan K. Büyütme Faktörleri. *Türk-Koop Ekin Dergisi* 2002;20:31-34.
- Lahlaoui H, Bonnin RA, Moussa MB, Khelifa AB, Naas T. First report of OXA-232-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Tunisia. *Diagn Microbiol Infect DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.005*.

- Laraki N, Franceschini N, Rossolini GM, Santucci P, Meunier C, de Pauw E, Amicosante G, Frere JM, Galleni M. Biochemical characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* 101/1477 metallo--lactamase IMP-1 produced by *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):902-906.
- Lartigue MF, Nordmann P, Edelstein MV, Cuzon G, Brisse S, Poirel S. Characterization of an extended-spectrum class A  $\beta$ -lactamase from a novel enterobacterial species taxonomically related to *Rahnella* spp./*Ewingella* spp. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(8):1733-1736.
- Laupland KB, Parkins MD, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout JD. Population-based laboratory surveillance for *Serratia* species isolates in a large Canadian health region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(2):89-95
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius D, National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(6):873-880.
- Lin AW, Usera MA, Barrett TJ, Goldsby RA. Application of random amplified polymorphic DNA analysis to differentiate strains of *Salmonella enteritidis*. *J Clin Microbiol* 1996;34(4):870-876.
- Lin CF, Hsu SK, Chen CH, Huang JR, Lo HH. Genotypic detection and molecular epidemiology of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a regional hospital in central Taiwan. *J Med Microbiol* 2010;59:665-671.
- Marchiaro P, Ballerini V, Spalding T, Cera G, Mussi MA, Morán-Barrio J, Vila AJ, Viale AM, Limansky AS. A convenient microbiological assay employing cell-free extracts for the rapid characterization of Gram-negative carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:33344.
- Marinella MA, Warwar R. Endogenous endophthalmitis due to *Serratia marcescens*. *South Med J* 1998;91(4):388.
- Matsumoto Y, Ikeda F, Kamimura T, Yokota Y, Mine Y. Novel plasmid-mediated beta-lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(8):1243-1246.
- Mead GC. Fresh and Further-Processed Poultry. In: Lund BM, Baird-Parker TC, Gould GW, editors. *The Microbiological Safety and Quality of Food*, 1st Ed., Gaithersburg, USA, Aspen Publication. 2000; 445-471.
- Medeiros AA.  $\beta$ -lactamases. *Br Med Bull* 1984;40:18-27.

- Mevius D. ESBLs in livestock - the Dutch experience. VLA and GVS/AGV National Conference, İngiltere, Özet Kitabı, 2010; 68.
- Millán B, Ghiglione B, Díaz T, Gutkind G, Araque M. CTX-M-14  $\beta$ -lactamase-producing *Citrobacter freundii* isolated in Venezuela. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2011;10:22.
- Minh DM, Minh SH, Honjoh K, Miyamoto T. Isolation and bio-control of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* contamination in raw chicken meat by using lytic bacteriophages. LWT Food Sci Technol 2016;71:339-346.
- Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouveleki LS. Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. Int J Antimicrob Agents 2004;23:547-555.
- Neu HC. The new beta-lactamase-stable cephalosporins. Ann Intern Med 1982;97:408-419.
- Niewold TA. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. Poult Sci 2007;86:605-609.
- O'Hara CM. Manual and automated instrumentation for identification of Enterobacteriaceae and other aerobic Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Rev 2005;18(1):147-162.
- Ojer-Usoz E, González D, Vitas AI, Leiva J, García-Jalón I, Febles-Casquero A, Escolano MS. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in meat products sold in Navarra, Spain. Meat Sci 2013;93:316-321.
- Olsen RH, Bisgaard M, Löhren U, Robineau B, Christensen H. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from poultry: a review of current problems, illustrated with some laboratory findings. Avian Pathol 2014;43(3):199-208.
- Onbaşılar E. Geleneksel ve organik üretim arasındaki farklar. Mektup Ankara 2014;12(9):3-5.
- Orucu M, Geyik MF. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008;1:40-43.
- Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. Emerg Infect Diseases 2011;17(7):1216-1222.

- Oviaño M, Fernández B, Fernández A, Barba MJ, Mouriño C, Bou G. Rapid detection of Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases directly from positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1146-1157.
- Öndeş N. Kırmızı et örneklerinden genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae izolatlarında antibiyotik dirençlilik durumlarının incelenmesi. İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2015; 51.
- Önen SP, Aslantaş Ö, Yılmaz ŞE, Kürekci C. Prevalence of  $\beta$ -Lactamase Producing *Escherichia coli* from Retail Meat in Turkey. *J Food Sci* 2015;80(9):2023-2029.
- Öz V, Karadayı Ş, Çakan H, Karadayı H, Kaya A. Acil tedavi birimlerinde gıda zehirlenmeleri. *Marmara Medical Journal* 2014;27:89-95.
- Öztürk R. Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu. <http://194.27.141.99/dosya-depo/stek/pdfs/61/6101.pdf>, 2017.
- Palzkill T. Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1277: 91-104.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-686.
- Pepperell C, Kus JV, Gardam MA, Humar A, Burrows LL. Low-virulence *Citrobacter* species encode resistance to multiple antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(11):3555-3560.
- Peternel C, Galler H, Zarfel G, Luxner J, Haas D, Grisold AJ, Reinthaler FF, Feierl G. Isolation and characterization of multidrug-resistant bacteria from minced meat in Austria. *Food Microbiol* 2014;44:41-46.
- Platteel TN, Stuart JW, Voets GM, Scharringa J, van de Sande N, Fluit AC, Leverstein-Van Hall MA. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in isolates from the routine clinical setting. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1435-1438.
- Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1997;103(1):51-59.
- Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(4):589-603.
- Poirel L, Girlich D, Naas T, Nordmann P. OXA-28, an extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa* and its plasmid- and integron-located gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):447-453.

- Posteraro B, Ruggeri A, Carolis ED, Torelli R, Vella A, Maia FD, Ricciardi W, Posteraro P, Sanquinetti M. Comparative evaluation of BD phoenix and vitek 2 systems for species identification of common and uncommon pathogenic yeasts. *J Clin Microbiol* 2013;51(11):3841-3845.
- Qiao J, Zhang Q, Alali WQ, Wang J, Meng L, Xiao Y, Yang H, Chen S, Cui S, Yang B. Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs)-producing *Salmonella* in retail raw chicken carcasses. *Int J Food Microbiol* 2017;48:72–81.
- Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush. Effects of inoculum and -lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol* 2004;42:269-275.
- Randall LP, Clouting C, Horton RA, Coldham NG, Wu G, Clifton-Hadley FA, Davies RH, Teale CJ. Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(1):86-95.
- Randall LP, Lodge MP, Elviss NC, Lemma FL, Hopkins KL, Teale CJ, Woodford N. Evaluation of meat, fruit and vegetables from retail stores in five United Kingdom regions as sources of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing and carbapenem-resistant *Escherichia coli*. *Int J Food Microbiol* 2017;241:283-290.
- Raphael E, Wong LK, Riley LW. Extended-spectrum beta-lactamase gene sequences in Gram negative saprophytes on retail organic and nonorganic spinach. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(5):1601-1607.
- Reich F, Atanassova V, Klein G. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and AmpC-producing Enterobacteria in healthy broiler chickens, Germany. *Emerg Infect Diseases* 2013;19:1253-1259.
- Reig R, Roy C, Hermida M, Teruel D, Coira A. A survey of beta-lactamases from 618 isolates of *Klebsiella* spp. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(1):29-35.
- Resmi Gazete 2010. Organik tarımın esasları ve uygulamasına ilişkin yönetmelik. 18.10.2010 tarih ve 27676 sayılı Resmi Gazete. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/08/20100818-4.htm>, 2017.
- Resmi Gazete 2011. Türk gıda kodeksi mikrobiyolojik kriterler yönetmeliği. 29.12.2011 Tarih ve 28157 sayılı Resmi Gazete. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111229M3-6.htm>, 2017.
- Reuland E, al Naiemi N, Raadsen S, Savelkoul P, Kluytmans J, Vandebroucke-Grauls C. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1843-1846.

- Richter SS, Sercia L, Branda JA, Burnham CD, Bythrow M, Ferraro MJ, Garner OB, Ginocchio CC, Jennemann R, Lewinski MA, Manji R, Mochon AB, Rychert JA, Westblade LF, Procop GW. Identification of *Enterobacteriaceae* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry using the vitek ms system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1571-1578.
- Ruimy R, Meziane-Cherif D, Momcilovic S, Arlet G, Andremont A, Courvalin P. RAHN-2, a chromosomal extended-spectrum class A beta-lactamase from *Rahnella aquatilis*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1619-1623.
- Ruiz-Barba JL, Maldonado A, Jiménez-Díaz R. Small-scale total DNA extraction from bacteria and yeast for PZR applications. *Anal Biochem* 2005;347(2):333-335.
- Sanders CC, Peyret M, Moland ES, Cavalieri SJ, Shubert C, Thomson KS, Boeufgras JM, Sanders WE Jr. Potential impact of the vitek 2 system and the advanced expert system on the clinical laboratory of a university-based hospital. *J Clin Microbiol* 2001;39:2379-2385.
- Schwaiger K, Huther S, Hölzel C, Kämpf P, Bauer J. Prevalence of antibiotic-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from chicken and pork meat purchased at the slaughterhouse and at retail in Bavaria, Germany. *Int J Food Microbiol* 2012;154:206-211.
- Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Catry B, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P. Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(4):1238-1243.
- Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B, Santangelo R, Cauda R, Fadda G. Evaluation of the new vitek 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in *Enterobacteriaceae* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:3257-3262.
- Stock I, Grüger T, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Rahnella aquatilis* and *R. aquatilis*-related strains. *J Chemother* 2000;12(1):30-39.
- Stuart JC, Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Leverstein-Van Hall MA. Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Int J Food Microbiol* 2012;154:212-214.
- Sougakoff W, Goussard S, Courvalin P. The TEM-3  $\beta$ -lactamase, which hydrolyzes broad-spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two amino acid substitutions. *FEMS Microbiol Lett* 1988;56:343-348.
- Sökmen Ç. Sebzelelerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* spp. izolatlarının antibiyotiklere dirençlilik durumlarının

- incelenmesi. İstanbul Aydın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2016; 47.
- Şahin A, Kutlu HR, Görgülü M. Organik tavukçuluk: Organik tarım prensiplerine uygun bakım ve besleme ile piliç eti ve yumurta üretimi. 4. Zootekni Bilim Kongresi, Isparta, Özet Kitabı, 2004; 270-275.
- Şayan Y, Kırkpınar F, Bayraktar ÖH, Polat M, Ünal S. Konvansiyonel işletmelerden alınan hızlı ve yavaş gelişen civcivler ile organik piliç eti üretiminde farklı kesim yaşlarının besi performansı, karkas ve et alitesi ile bazı kan parametreleri üzerine olan etkileri. Tübitak Tovag Proje No:107O696, 2010; 1-78.
- Şener A, Temiz A. Tavuk kesimhane ve işletmelerinde kullanılan ticari dezenfektanlar ve etkinlikleri. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi 2004;2(10):1-28.
- Taşcı F, Canbay HS. Gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının halk sağlığı üzerine etkileri. Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı 2016;45(4);31-36.
- Tekiner İH, Özpınar H. Occurrence and characteristics of extended spectrum beta-lactamases-producing Enterobacteriaceae from foods of animal origin. Braz J Microbiol 2016;47:444-451.
- Thomson KS. Extended-spectrum-β-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. J Clin Microbiol 2010;48(4):1019-1025.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiology - an introduction. 3rd Ed., Redwood City, The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc. 1989; 72.
- Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(2):498-504.
- Tuncer İ. Karma yemlerde kullanımı yasaklanan hormon, antibiyotik, antikoksidyal ve ilaçlar. Lalahan Hayancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi 2007;47:29-37.
- Tuncer ŞD. Tavuk etinin besin değeri ve geçmişten günümüze lezzet gerçeği. Piliç Eti Sektörü Raporu: Üretim, Tüketim, Dış Ticaret, Sorunlar, Görüşler. BESD-BİR Ankara, 2013; 118-121.
- Turner PJ. Extended-spectrum β-lactamases. Clin Infect Dis 2005;41(4):273-275.
- TÜİK 2017a. Hayvancılık istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr>, 2017.
- TÜİK 2017b. Hayvansal üretim istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr>, 2017.
- Tzouvelekis LS, Bonomo RA. SHV-type beta-lactamases. Curr Pharm Des 1999;5(11):847-864.

- UHESA 2017. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Özet Raporları. <https://www.saglik.gov.tr/>, 2017
- Valenza G, Müller S, Schmitt C, Turnwald D, Lam TT, Frosch M, Abele-Horn M, Pfeifer Y. Evaluation of the vitek 2 AST-N111 card for detection of extended-spectrum betalactamases (ESBLs) in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* compared to ESBL Etest and combination disc methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30: 869-872.
- VLA 2010. Extended-Spectrum beta lactamases (ESBLs) of the CTX-M family in *E. coli* from poultry. [http://www.defra.gov.uk/vla/news/docs/new\\_esbl\\_poultry.pdf](http://www.defra.gov.uk/vla/news/docs/new_esbl_poultry.pdf), 2017.
- Vogt RL, Dippold L. *Escherichia coli* O157:H7 outbreak associated with consumption of ground beef, June-July 2002. Public Health Rep 2005;120(2):174-178.
- Yaici L, Haenni M, Métayer V, Saras E, Mesbah Zekar F, Ayad M, Touati A, Madec JY. Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria. Int Food Microbiol 2017;245:66-72.
- Yazar E. Kematerapötikler. In: Yazar E, editor. Veteriner İlaç. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık. 2009; 23-27.
- Yıldırım M, Alkan FÜ. Kanatlılarda antibiyotik kullanımı. Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2012;3(3):32-40.
- Yıldırım A, Eleroğlu H. Organik kanatlı besleme. Tavukçuluk Araştırma Dergisi 2014;11(1):35-39.
- Wang HH, Manuzon M, Lehman M, Wan K, Luo H, Wittum TE. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. FEMS Microbiol Lett 2006;254:226-231.
- Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, Harvey M, Livermore DM, Woodford N, Hawkey PM. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother 2008;61(3):504-508.
- WHO 2005. Drug-resistant Salmonella. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>, 2017.
- WHO 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>, 2017.



Ziech RE, Lampugnani C, Perin AP, Sereno MJ, Sfaciotte RA, Viana C, Soares VM, Pinto JP, Bersot Ldos S. Multidrug resistance and ESBL-producing *Salmonella* spp. isolated from broiler processing plants. *Braz J Microbiol* 2016;47(1):191-195.

Zogg AL, Zurfluh K, Nüesch-Inderbinen M, Stephan R. Characteristics of ESBL-producing Enterobacteriaceae and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from Swiss and imported raw poultry meat collected at retail level. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2016;158(6):451-456.



**Ek 1.** Konvansiyonel numunelerden izole edilen Enterobacteriaceae'ların kombine disk difüzyon testi sonuçları

				CAZ- CZC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	CTX-CTC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	FEP-FEC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	
	İzolat Kodu	İzolat Orjini	Tür	Ölçülen inhibisyon zonları (mm)			GSBL
1	K1a	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
2	K1b	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
3	K1c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>11 - 24</b>	<b>11 - 26</b>		+
4	K2a	Kanat	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
5	K2b	Kanat	<i>S. fonticola</i>			44 - 46	-
6	K2c	Kanat	<i>E. coli</i>	26 - 30	<b>17 - 30</b>		+
7	K3b	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
8	K3d	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>14 - 30</b>	<b>26 - 34</b>		+
9	K5a	Kanat	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
10	K5b	Kanat	<i>S. fonticola</i>			<b>36 - 42</b>	+
11	K7c	Göğüs	<i>E. coli</i>	28 - 30	<b>20 - 32</b>		+
12	K8a	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			40 - 40	-
13	K8b	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			<b>36 - 42</b>	+
14	K8c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>18 - 30</b>	<b>14 - 34</b>		+
15	K8d	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>14 - 30</b>	<b>24 - 34</b>		+
16	K9a	Kanat	<i>S. fonticola</i>			40 - 40	-
17	K9b	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>18 - 30</b>	<b>16 - 34</b>		+
18	K9c	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>16 - 28</b>	<b>11 - 36</b>		+
19	K12b	Kanat	<i>S. fonticola</i>			42 - 42	-
20	K12c	Kanat	<i>E. coli</i>	28 - 32	<b>20 - 34</b>		+
21	K13a	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			46 - 46	-
22	K13c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>26 - 36</b>	<b>16 - 40</b>		+
23	K14b	Kanat	<i>S. fonticola</i>			46 - 48	-
24	K14c	Kanat	<i>E. coli</i>	30 - 32	<b>24 - 36</b>		+
25	K14d	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>18 - 24</b>	<b>14 - 36</b>		+
26	K16c	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>26 - 32</b>	<b>18 - 34</b>		+
27	K18b	Göğüs	<i>S. fonticola</i>			42 - 42	-
28	K23c	Kanat	<i>S. fonticola</i>			<b>34 - 42</b>	+
29	K25a	Kanat	<i>Rah. aquatilis</i>	38 - 42	<b>28 - 36</b>		+
30	K26c	Göğüs	<i>E. coli</i>	26 - 30	<b>20 - 26</b>		+
31	K27c	Kanat	<i>E. coli</i>	26 - 28	<b>14 - 24</b>		+
32	K28c	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>20 - 28</b>	<b>12 - 24</b>		+
33	K28d	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>20 - 26</b>	<b>16 - 26</b>		+
34	K29c	Kanat	<i>E. coli</i>	26 - 28	<b>19 - 24</b>		+
35	K30c	Göğüs	<i>E. coli</i>	28 - 28	<b>13 - 26</b>		+
36	K31a	Kanat	<i>E. coli</i>	24 - 26	<b>14 - 28</b>		+
37	K31b	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>24 - 38</b>	<b>18 - 24</b>		+
38	K31c	Kanat	<i>E. coli</i>	26 - 26	<b>20 - 26</b>		+
39	K32a	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>20 - 34</b>	<b>12 - 24</b>		+
40	K32b	Kanat	<i>E. coli</i>	<b>20 - 26</b>	<b>12 - 26</b>		+
41	K34c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>11 - 16</b>	<b>12 - 20</b>		+
42	K37c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>10 - 18</b>	<b>17 - 22</b>		+
43	K38a	Göğüs	<i>E. coli</i>	26 - 29	<b>15 - 23</b>		+
44	K38c	Göğüs	<i>E. coli</i>	25 - 27	<b>11 - 23</b>		+
45	K39c	Göğüs	<i>E. coli</i>	26 - 29	<b>17 - 22</b>		+
46	K42c	Göğüs	<i>H. alvei</i>			40 - 42	-
47	K44b	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>21 - 26</b>	<b>14 - 24</b>		+

**Ek 1.** Konvansiyonel numunelerden izole edilen Enterobacteriaceae'ların kombine disk difüzyon testi sonuçları (Devamı)

48	K44c	Göğüs	<i>E. coli</i>	<b>16 - 21</b>	24 - 26		+
49	K44d	Göğüs	<i>E. coli</i>	25 - 25	<b>14 - 24</b>		+
50	K46b	Göğüs	<i>C. braakii</i>			38 - 40	-
51	K47a	Göğüs	<i>H. alvei</i>			42 - 42	-
52	K52c	Baget	<i>S. fonticola</i>			<b>38 - 44</b>	+
53	K54a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>25 - 30</b>	<b>12 - 25</b>		+
54	K54b	Baget	<i>E. coli</i>	<b>19 - 27</b>	<b>12 - 25</b>		+
55	K55a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>20 - 26</b>	<b>12 - 26</b>		+
56	K55b	Baget	<i>E. coli</i>	<b>20 - 26</b>	<b>12 - 26</b>		+
57	K55c	Baget	<i>E. coli</i>	<b>21 - 27</b>	<b>12 - 25</b>		+
58	K57a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>12 - 22</b>	<b>21 - 28</b>		+
59	K57b	Baget	<i>E. coli</i>	<b>12 - 23</b>	<b>22 - 30</b>		+
60	K60a	Baget	<i>E. coli</i>	15 - 17	20 - 22		-
61	K60b	Baget	<i>E. coli</i>	25 - 27	<b>13 - 25</b>		+
62	K60d	Baget	<i>E. coli</i>	<b>16 - 26</b>	<b>22 - 31</b>		+
63	K61a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>14 - 29</b>	<b>12 - 23</b>		+
64	K61c	Baget	<i>E. coli</i>	<b>13 - 25</b>	<b>11 - 21</b>		+
65	K62a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>16 - 24</b>	<b>14 - 28</b>		+
66	K62b	Baget	<i>E. coli</i>	<b>17 - 26</b>	<b>14 - 26</b>		+
67	K62c	Baget	<i>E. coli</i>	27 - 27	<b>18 - 24</b>		+
68	K65b	Baget	<i>E. coli</i>	19 - 22	<b>19 - 25</b>		+
69	K65c	Baget	<i>E. coli</i>	2 - 2,4	<b>15 - 22</b>		+
70	K66b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>19 - 25</b>	22 - 24		+
71	K67b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	25 - 27	<b>15 - 23</b>		+
72	K70a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>12 - 17</b>	18 - 20		+
73	K70b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>11 - 17</b>	18 - 20		+
74	K73a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	25 - 27	<b>15 - 25</b>		+
75	K73b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	25 - 27	<b>15 - 25</b>		+
76	K73c	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	23 - 27	<b>15 - 23</b>		+
77	K74a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>11 - 24</b>	<b>22 - 30</b>		+
78	K75a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	22 - 26	<b>13 - 22</b>		+
79	K75b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	21 - 25	<b>13 - 22</b>		+
80	K78c	Kalçalı but	<i>H. alvei</i>			42 - 42	-
81	K83a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>25 - 27</b>	<b>15 - 25</b>		+
82	K83b	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>25 - 31</b>	<b>10 - 24</b>		+
83	K85d	Kalçalı but	<i>S. fonticola</i>			42 - 42	-
84	K88a	Kalçalı but	<i>E. coli</i>	<b>12 - 17</b>	<b>19 - 20</b>		+
85	K90c	Kalçalı but	<i>H. alvei</i>			42 - 42	-
86	K91a	Baget	<i>E. coli</i>	27 - 27	<b>18 - 24</b>		+
87	K92a	Baget	<i>E. coli</i>	23 - 27	<b>16 - 28</b>		+
88	K93a	Baget	<i>E. coli</i>	23 - 25	<b>16 - 24</b>		+
89	K94a	Baget	<i>H. alvei</i>			42 - 42	-
90	K95b	Baget	<i>S. fonticola</i>			40 - 42	-
91	K97b	Baget	<i>E. coli</i>	10 - 14	16 - 16		-
92	K99a	Baget	<i>E. coli</i>	24 - 25	<b>12 - 24</b>		+
93	K99b	Baget	<i>E. coli</i>	23 - 25	<b>12 - 24</b>		+
94	K99c	Baget	<i>K. pneumoniae</i>	20 - 23	<b>20 - 26</b>		+
95	K99d	Baget	<i>K. pneumoniae</i>	<b>18 - 24</b>	<b>20 - 26</b>		+
96	K100a	Baget	<i>E. coli</i>	<b>23 - 30</b>	<b>11 - 26</b>		+

\*(**CAZ**: Seftazidim, **CZC**: Seftazidim/Klavulanik asit, **CTX**: Sefotaksim, **CTC**: Sefotaksim/Klavulanik asit, **FEP**: Sefepim, **FEC**: Sefepim/Klavulanik asit)

**Ek 2.** Organik numunelerden izole edilen Enterobacteriaceae'ların kombine disk difüzyon testi sonuçları

No	İzolat Kodu	İzolat Orjini	Tür	Ölçülen inhibisyon zonları (mm)			GSBL
				CAZ- CZC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	CTX-CTC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	FEP-FEC (30 µg - 30 µg/10 µg)*	
1	O6a	Göğüs	<i>E. coli</i>	11 - 24	22- 30		+
2	O6b	Göğüs	<i>E. coli</i>	11 - 24	14 - 21		+
3	O6c	Göğüs	<i>E. coli</i>	16 - 24	14 - 22		+
4	O8a	Kanat	<i>K. pneumoniae</i>	11- 21	12 - 20		+
5	O8b	Kanat	<i>K. pneumoniae</i>	10 - 20	11 - 21		+
6	O16a	K. But	<i>K. pneumoniae</i>	12 - 22	10 - 22		+
7	O16b	K. But	<i>K. pneumoniae</i>	10 - 20	12 - 22		+
8	O22b	Göğüs	<i>E. coli</i>	14 - 28	12 - 34		+
9	O26a	Baget	<i>E. coli</i>	19 - 25	16 - 24		+
10	O35a	K. But	<i>E. coli</i>	11 - 19	16 - 16		+
11	O35c	K. But	<i>S. fonticola</i>			39 - 39	-
12	O38a	Göğüs	<i>E. coli</i>	18 - 28	11 - 19		+
13	O38b	Göğüs	<i>E. coli</i>	20 - 23	11 - 20		+
14	O45a	Kanat	<i>E. coli</i>	14 - 26	13 - 22		+
15	O48a	K. But	<i>E. coli</i>	12 - 21	12 - 18		+
16	O48b	K. But	<i>E. coli</i>	17 - 22	10 - 16		+
17	O55a	Baget	<i>S. fonticola</i>			40 - 40	-
18	O55b	Baget	<i>E. coli</i>	21 - 26	15 - 22		+
19	O59c	Baget	<i>S. liquefaciens</i>			34 - 39	+
20	O63b	Baget	<i>E. coli</i>	20 - 22	12 - 18		+
21	O67b	Göğüs	<i>E. coli</i>	23 - 27	16 - 27		+
22	O76a	Baget	<i>E. coli</i>	18 - 26	12 - 31		+
23	O76b	Baget	<i>E. coli</i>	18 - 26	12 - 32		+
24	O77a	Baget	<i>E. coli</i>	15 - 25	13 - 30		+
25	O77b	Baget	<i>E. coli</i>	15 - 25	13 - 30		+
26	O78a	Baget	<i>E. coli</i>	16 - 24	13 - 34		+
27	O78b	Baget	<i>E. coli</i>	18 - 25	13 - 32		+
28	O80a	Kanat	<i>E. coli</i>	18 - 26	13 - 30		+
29	O80b	Kanat	<i>E. coli</i>	18 - 26	13 - 30		+
30	O80c	Kanat	<i>E. coli</i>	18 - 26	13 - 30		+
31	O81a	Kanat	<i>K. pneumoniae</i>	14 - 26	13 - 33		+
32	O81b	Kanat	<i>K. pneumoniae</i>	13 - 24	11 - 33		+
33	O81c	Kanat	<i>K. pneumoniae</i>	13 - 23	11 - 33		+
34	O83a	Kanat	<i>E. coli</i>	16 - 24	14 - 30		+
35	O83b	Kanat	<i>E. coli</i>	16 - 24	14 - 30		+
36	O86a	Göğüs	<i>K. pneumoniae</i>	12 - 26	13 - 30		+
37	O86b	Göğüs	<i>K. pneumoniae</i>	13 - 26	13 - 30		+
38	O86c	Göğüs	<i>K. pneumoniae</i>	12 - 24	11 - 32		+
39	O91b	Kanat	<i>E. coli</i>	28 - 30	21 - 28		+
40	O91c	Kanat	<i>E. coli</i>	27 - 27	22 - 29		+
41	O95a	K. But	<i>E. coli</i>	14 - 24	10 - 32		+
42	O95b	K. But	<i>E. coli</i>	14 - 24	10 - 32		+
43	O95c	K. But	<i>E. coli</i>	13 - 24	11 - 33		+

\*: (CAZ: Seftazidim, CZC: Seftazidim/Klavulanik asit, CTX: Sefotaksim, CTC: Sefotaksim/Klavulanik asit, FEP: Sefepim, FEC: Sefepim/Klavulanik asit)

**Ek 3.** GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri 1

		Antibiyotiklerin MİK(µg/ml) değerlerine göre dağılımları										
Antibiyotikler	ID	≤0,5	≤1	≤2	≤4	4	≤8	≥8	16	≥16	≥32	≥ 64
Ampisilin (≤ 8: S, 16: I, ≥32: R)	<i>E. coli</i>										97 <sup>R</sup>	
	<i>K. pneumoniae</i>										12 <sup>R</sup>	
	<i>S. fonticola</i>								2 <sup>I</sup>		2 <sup>R</sup>	
	<i>S. liquefaciens</i>								1 <sup>I</sup>			
	<i>R. aquatilis</i>										1 <sup>R</sup>	
Amoksisilin/Klavulanat (≤ 8: S, 16: I, ≥32: R)	<i>E. coli</i>			5	79				3 <sup>I</sup>		10 <sup>R</sup>	
	<i>K. pneumoniae</i>				2				10 <sup>I</sup>			
	<i>S. fonticola</i>			3	1							
	<i>S. liquefaciens</i>				1							
	<i>R. aquatilis</i>			1								
Amikasin (≤ 16: S, 32: I, ≥ 64: R)	<i>E. coli</i>			94	2		1					
	<i>K. pneumoniae</i>			6	6							
	<i>S. fonticola</i>			4								
	<i>S. liquefaciens</i>			1								
	<i>R. aquatilis</i>			1								
Kloramfenikol (≤ 8: S, 16: I, ≥32: R)	<i>E. coli</i>			12	11		9		9 <sup>I</sup>			56 <sup>R</sup>
	<i>K. pneumoniae</i>			4	6							2 <sup>R</sup>
	<i>S. fonticola</i>			4								
	<i>S. liquefaciens</i>						1					
	<i>R. aquatilis</i>				1							
Sefpodoksim (≤ 2: S, 4: I, ≥8: R)	<i>E. coli</i>	1							96 <sup>R</sup>			
	<i>K. pneumoniae</i>					1 <sup>I</sup>			11 <sup>R</sup>			
	<i>S. fonticola</i>					1 <sup>I</sup>			3 <sup>R</sup>			
	<i>S. liquefaciens</i>		1									
	<i>R. aquatilis</i>								1 <sup>R</sup>			
Gentamisin (≤ 4: S, 8: I, ≥16: R)	<i>E. coli</i>		68						29 <sup>R</sup>			
	<i>K. pneumoniae</i>		7						5 <sup>R</sup>			
	<i>S. fonticola</i>		4									
	<i>S. liquefaciens</i>		1									
	<i>R. aquatilis</i>		1									

R: Dirençli, I: Orta düzey dirençli (Intermediate), S: Duyarlı

**Ek 4.** GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri 2

		Antibiyotiklerin MİK(µg/ml) değerlerine göre dağılımları												
Antibiyotikler	ID	≤0,5	≤1	≤2	2	≤4	8	≥16	≤20	≤32	64	≥80	≥128	≥320
<b>İmipenem</b> (≤ 1: S, 16: 2, ≥4: R)	<i>E. coli</i>		97											
	<i>K. pneumoniae</i>		12											
	<i>S. fonticola</i>		4											
	<i>S. liquefaciens</i>				1 <sup>I</sup>									
	<i>R. aquatilis</i>		1											
<b>Piperasilin</b> (≤ 16: S, 32-64: I, ≥128: R)	<i>E. coli</i>										1 <sup>I</sup>		96 <sup>R</sup>	
	<i>K. pneumoniae</i>												12 <sup>R</sup>	
	<i>S. fonticola</i>					4								
	<i>S. liquefaciens</i>					1								
	<i>R. aquatilis</i>							1						
<b>Trim./Sülfametaksazol</b> (≤ 2/38: S, ≥4/76: R)	<i>E. coli</i>								36			1 <sup>R</sup>		60 <sup>R</sup>
	<i>K. pneumoniae</i>								2					10 <sup>R</sup>
	<i>S. fonticola</i>								4					
	<i>S. liquefaciens</i>													
	<i>R. aquatilis</i>								1					1 <sup>R</sup>
<b>Tetrasiklin</b> (≤ 4: S, 8: I, ≥16: R)	<i>E. coli</i>		15	1										81 <sup>R</sup>
	<i>K. pneumoniae</i>													12 <sup>R</sup>
	<i>S. fonticola</i>		4											
	<i>S. liquefaciens</i>			2										
	<i>R. aquatilis</i>			1										
<b>Tobramisin</b> (≤ 4: S, 8: I, ≥16: R)	<i>E. coli</i>		66	2		1	18 <sup>I</sup>	10 <sup>R</sup>						
	<i>K. pneumoniae</i>		2					10 <sup>R</sup>						
	<i>S. fonticola</i>		4											
	<i>S. liquefaciens</i>		1											
	<i>R. aquatilis</i>		1											
<b>Nitrofurantoin</b> (≤ 32: S, 64: I, ≥128: R)	<i>E. coli</i>								90		6 <sup>I</sup>		1 <sup>R</sup>	
	<i>K. pneumoniae</i>								7		5 <sup>I</sup>			
	<i>S. fonticola</i>								1		3 <sup>I</sup>			
	<i>S. liquefaciens</i>												1 <sup>R</sup>	
	<i>R. aquatilis</i>								1					

R: Dirençli, I: Orta düzey dirençli (Intermediate), S: Duyarlı

Ek 5. GSBL üreten Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri 3

		Antibiyotiklerin MİK(µg/ml) değerlerine göre dağılımları														
Antibiyotikler	ID	≤0,12	≤0,25	≤0,5	0,5	≤1	1	2	4	≥4	8	≥8	16	≥16	32	≥64
Sefaleksim*	<i>E. coli</i>										1		2			94
	<i>K. pneumoniae</i>												2			10
	<i>S. fonticola</i>										3					1
	<i>S. liquefaciens</i>															1
	<i>R. aquatilis</i>												1			
Seftiofur*	<i>E. coli</i>					1		1	5			90				
	<i>K. pneumoniae</i>								2			10				
	<i>S. fonticola</i>					3						1				
	<i>S. liquefaciens</i>					1										
	<i>R. aquatilis</i>								1							
Sefpirom*	<i>E. coli</i>					19		1	34		18		15		5	5
	<i>K. pneumoniae</i>					2			4				4		2	
	<i>S. fonticola</i>					4										
	<i>S. liquefaciens</i>					1										
	<i>R. aquatilis</i>					1										
Enrofloksasin*	<i>E. coli</i>	8			4		18			67						
	<i>K. pneumoniae</i>						12									
	<i>S. fonticola</i>	4														
	<i>S. liquefaciens</i>	1														
	<i>R. aquatilis</i>			1												
Marbofloksasin*	<i>E. coli</i>			29			1			67						
	<i>K. pneumoniae</i>			10			2									
	<i>S. fonticola</i>			4												
	<i>S. liquefaciens</i>			1												
	<i>R. aquatilis</i>			1												
Polimiksin B*	<i>E. coli</i>		15		59		23									
	<i>K. pneumoniae</i>				7		1							4		
	<i>S. fonticola</i> <sup>1</sup>															
	<i>S. liquefaciens</i> <sup>1</sup>															
	<i>R. aquatilis</i>						1									

\*: CLSI 2016'da Enterobacteriaceae için MİK yorumu bulunmayan antibiyotik, <sup>1</sup>: *Serratia* spp. izolatlarında Polimiksin B için MİK değeri tespit edilemedi

Ek 6. Tüm numunelerden izole edilen fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri ve dirençlilikleri

No	İzolat kodu	ID	AM		AMC		AN		C		CPD		GM		IMP		PIP		SXT		TE		TM		FT		GSBL
			≥32	R	16	I	8	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	
1	K1c	<i>E.coli</i>	≥32	R	16	I	8	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
2	K2c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤2	S	≤1	S	64	I	+
3	K3d	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	64	I	≤20	S	≥16	R	2	S	≤32	S	+
4	K5b	<i>S. fonticola</i>	16	I	≤2	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≤4	S	≤20	S	≤1	S	≤1	S	64	S	?
5	K7c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
6	K8b	<i>S. fonticola</i>	16	I	≤2	S	≤2	S	≤2	S	4	I	≤1	S	≤1	S	≤4	S	≤20	S	≤1	S	≤1	S	64	I	?
7	K8c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
8	K8d	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
9	K9b	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
10	K9c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
11	K12c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
12	K13c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	R	≤32	S	+
13	K14c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	64	I	+
14	K14d	<i>E.coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
15	K16c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
16	K23c	<i>S. fonticola</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≤4	S	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	?
17	K25a	<i>R. aquatilis</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	16	S	≥320	R	≤2	S	≤1	S	≤32	S	?
18	K26c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
19	K27c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
20	K28c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	R	≤32	S	+
21	K28d	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
22	K29c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	4	S	≤32	S	+
23	K30c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
24	K31a	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+



**Ek 6.** Tüm numunelerden izole edilen fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri ve dirençlilikleri (Devamı)

25	K31b	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
26	K31c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
27	K32a	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
28	K32b	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
29	K34c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
30	K37c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
31	K38a	<i>E.coli</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
32	K38c	<i>E.coli</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
33	K39c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	4	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
34	K44b	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
35	K44c	<i>E.coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	-
36	K44d	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
37	K52c	<i>S. fonticola</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	32	I	≤20	S	≤1	S	≤1	S	64	I	+
38	K54a	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
39	K54b	<i>E.coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	2	S	≤32	S	+
40	K55a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
41	K55b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
42	K55c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
43	K57a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
44	K57b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
45	K60b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
46	K60d	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
47	K61a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
48	K61c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
49	K62a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+

**Ek 6.** Tüm numunelerden izole edilen fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri ve dirençlilikleri (Devamı)

50	K62b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
51	K62c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
52	K65b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
53	K65c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
54	K66b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≥128	R	+
55	K67b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
56	K70a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	64	I	+
57	K70b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	64	I	+
58	K73a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
59	K73b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
60	K73c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
61	K74a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	4	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
62	K75a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
63	K75b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
64	K83a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
65	K83b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
66	K88a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
67	K91a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
68	K92a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	80	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
69	K93a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
70	K99a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
71	K99b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
72	K99c	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	4	I	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
73	K99d	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
74	K100a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+

**Ek 6.** Tüm numunelerden izole edilen fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri ve dirençlilikleri (Devamı)

75	O6a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
76	O6b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	8	I	64	I	+
77	O6c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	8	I	≤32	S	+
78	O8a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
79	O8b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
80	O16a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
81	O16b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	≤2	S	4	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
82	O22b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
83	O26a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
84	O35a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	0,5	S	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	-
85	O38a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
86	O38b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
87	O45a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	8	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
88	O48a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
89	O48b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≥32	R	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
90	O55b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤2	S	≤2	S	≥64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	8	I	≤32	S	+
91	O59c	<i>S.liquefaciens</i>	≥16	I	≤4	S	≤2	S	8	S	1	S	≤1	S	2	I	4	S	≤20	S	≤2	S	≤1	S	≥128	R	?
92	O63b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
93	O67b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
94	O76a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
95	O76b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
96	O77a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
97	O77b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
98	O78a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
99	O78b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+

**Ek 6.** Tüm numunelerden izole edilen fenotipik GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı MİK değerleri ve dirençlilikleri (Devamı)

100	O80a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
101	O80b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
102	O80c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	16	I	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
103	O81a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
104	O81b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
105	O81c	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
106	O83a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
107	O83b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	64	R	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
108	O86a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
109	O86b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	≤2	S	≥8	R	≥16	R	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	≤32	S	+
110	O86c	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	R	16	I	4	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≥16	R	≥16	R	64	I	+
111	O91b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
112	O91c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	≤2	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≤20	S	≥16	R	≤1	S	≤32	S	+
113	O95a	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
114	O95b	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+
115	O95c	<i>E. coli</i>	≥32	R	≤4	S	≤2	S	4	S	≥8	R	≤1	S	≤1	S	≥128	R	≥320	R	≤1	S	≤1	S	≤32	S	+

**AM:** Ampisilin, **AMC:** Amoksisilin/Klavulanat, **AN:** Amikasin, **C:** Kloramfenikol, **CPD:** Sefpodoksim, **GM:** Gentamisin, **IMP:** İmipenem, **PIP:** Piperasilin, **TE:** Tetrasiklin, **SXT:** Trimetoprim/Sülfametaksazol, **TM:** Tobramisin, **FT:** Nitrofurantoin, **S:** Duyarlı, **I:** Orta derecede dirençli (Intermediate), **R:** Dirençli, **+**: Vitek 2 tarafından GSBL pozitif olarak yorumlandı, **-:** Vitek 2 tarafından GSBL negatif olarak yorumlandı, **?:** Vitek 2 tarafından GSBL yorumu yapılmadı

**Ek 7. MİK değeri belirlenen ancak CLSI 2016'ya göre dirençlilikleri yorumlanamayan antibiyotikler**

No	İzolat Kodu	ID	Sefaleksın	Seftiofur	Sefpirom	Enrofloksasin	Marbofloksasin	Polimiksın B
1	K1c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≥64	≥4	≥4	0,5
2	K2c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
3	K3d	<i>E.coli</i>	16	≥8	≤1	1	≤0,5	≤0,25
4	K5b	<i>S. fonticola</i>	8	≤1	≤1	≤0,12	≤0,5	(?)
5	K7c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	≤0,25
6	K8b	<i>S. fonticola</i>	8	≤1	≤1	≤0,12	≤0,5	(?)
7	K8c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	≤0,25
8	K8d	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	≤0,25
9	K9b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	≤0,25
10	K9c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	32	≥4	≥4	≤0,25
11	K12c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≤0,12	≤0,5	0,5
12	K13c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
13	K14c	<i>E.coli</i>	16	≥8	≤1	≥4	≥4	≤0,25
14	K14d	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	≤0,25
15	K16c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	≤0,25
16	K23c	<i>S. fonticola</i>	8	≤1	≤1	≤0,12	≤0,5	(?)
17	K25a	<i>Rah. aquatilis</i>	16	4	≤1	0,25	≤0,5	1
18	K26c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≥64	1	1	≤0,25
19	K27c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≤0,12	≤0,5	≤0,25
20	K28c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	≤0,25
21	K28d	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
22	K29c	<i>E.coli</i>	≥64	4	4	≥4	≥4	0,5
23	K30c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≤0,12	≤0,5	≤0,25
24	K31a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	0,5	≤0,5	0,5

Ek 7. MİK değeri belirlenen ancak CLSI 2016'ya göre dirençlilikleri yorumlanamayan antibiyotikler (Devamı)

25	K31b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	1	≤0,5	1
26	K31c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	1	≤0,5	1
27	K32a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
28	K32b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
29	K34c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	≥4	≥4	1
30	K37c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	≥4	≥4	1
31	K38a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	1
32	K38c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	1
33	K39c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
34	K44b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
35	K44c	<i>E.coli</i>	≥64	2	≤1	≥4	≥4	0,5
36	K44d	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
37	K52c	<i>S. fonticola</i>	≥64	≥8	≤1	≤0,12	≤0,5	(?)
38	K54a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	2	≥4	≥4	0,5
39	K54b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	32	≥4	≥4	1
40	K55a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	1
41	K55b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	1
42	K55c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	0,5
43	K57a	<i>E.coli</i>	≥64	4	≤1	1	≤0,5	0,5
44	K57b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	1	≤0,5	0,5
45	K60b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≤0,12	≤0,5	0,5
46	K60d	<i>E.coli</i>	≥64	4	≤1	≥4	≥4	0,5
47	K61a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	1
48	K61c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	1
49	K62a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	0,5

Ek 7. MİK değeri belirlenen ancak CLSI 2016'ya göre dirençlilikleri yorumlanamayan antibiyotikler (Devamı)

50	K62b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	0,5
51	K62c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≥64	≥4	≥4	1
52	K65b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
53	K65c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
54	K66b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	≥4	≥4	0,5
55	K67b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≤0,12	≤0,5	0,5
56	K70a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	≥4	≥4	1
57	K70b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	≥4	≥4	0,5
58	K73a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
59	K73b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
60	K73c	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
61	K74a	<i>E.coli</i>	≥64	4	≤1	≥4	≥4	0,5
62	K75a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
63	K75b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
64	K83a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
65	K83b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
66	K88a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	≤1	0,5	≤0,5	0,5
67	K91a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	0,5
68	K92a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	8	≥4	≥4	1
69	K93a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	1
70	K99a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	≤0,25
71	K99b	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	4	≥4	≥4	0,5
72	K99c	<i>K.pneumoniae</i>	16	4	≤1	1	1	0,5
73	K99d	<i>K.pneumoniae</i>	16	4	≤1	1	1	0,5
74	K100a	<i>E.coli</i>	≥64	≥8	16	≥4	≥4	1

**Ek 7. MİK değeri belirlenen ancak CLSI 2016'ya göre dirençlilikleri yorumlanamayan antibiyotikler (Devamı)**

75	O6a	<i>E. coli</i>	≥32	4	≤1	≥4	≥4	0,5
76	O6b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	16	≥4	≥4	1
77	O6c	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	16	≥4	≥4	≤0,25
78	O8a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	16	1	≤0,5	≥16
79	O8b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	16	1	≤0,5	≥16
80	O16a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	16	1	≤0,5	≥16
81	O16b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	32	1	≤0,5	≥16
82	O22b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	32	≥4	≥4	0,5
83	O26a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	4	≥4	≥4	0,5
84	O35a	<i>E. coli</i>	≥32	≤1	≤1	≤0,12	≤0,5	0,5
85	O38a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	≥64	≥4	≥4	0,5
86	O38b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	32	≥4	≥4	0,5
87	O45a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	≥4	≥4	0,5
88	O48a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	≤1	≥4	≥4	0,5
89	O48b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	≤1	≥4	≥4	1
90	O55b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	16	≥4	≥4	0,5
91	O59c	<i>S. liquefaciens</i>	16	≤1	≤1	≤0,12	≤0,5	(?)
92	O63b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	4	≥4	≥4	0,5
93	O67b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	4	≥4	≥4	0,5
94	O76a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
95	O76b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
96	O77a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
97	O77b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
98	O78a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
99	O78b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5



**Ek 7.** MİK değeri belirlenen ancak CLSI 2016'ya göre dirençlilikleri yorumlanamayan antibiyotikler (Devamı)

100	O80a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
101	O80b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	32	1	≤0,5	0,5
102	O80c	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
103	O81a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	1
104	O81b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
105	O81c	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
106	O83a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
107	O83b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
108	O86a	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	8	1	≤0,5	0,5
109	O86b	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	16	1	≤0,5	0,5
110	O86c	<i>K. pneumoniae</i>	≥32	≥8	32	1	≤0,5	0,5
111	O91b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	4	≤0,12	≤0,5	0,5
112	O91c	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	4	≤0,12	≤0,5	0,5
113	O95a	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	16	0,5	≤0,5	0,5
114	O95b	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	16	0,5	≤0,5	0,5
115	O95c	<i>E. coli</i>	≥32	≥8	≥64	1	≤0,5	0,5

?: *Serratia* spp. izolatlarında Polimiksin B için MİK değeri tespit edilemedi

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Tolga UYANIK

Doğum Yeri: Terme

Doğum Tarihi: 1988

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2006-2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2011-Günümüz

E-posta: tolga.uyanik@omu.edu.tr

Telefon:+905305262497

