



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

**PAZARLARDA SATILAN PEYNİRLERDE GENİŞLEMİŞ  
SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN  
ENTEROBACTERIACEAE VARLIĞININ BELİRLENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Omar HUSAN**

**Samsun**

**Ocak - 2017**



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

**PAZARLARDA SATILAN PEYNİRLERDE GENİŞLEMİŞ  
SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN  
ENTEROBACTERIACEAE VARLIĞININ BELİRLENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Omar HUSAN**

**Danışman**

**Doç. Dr. Özgür ÇADIRCI**

**Samsun**

**Ocak - 2017**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OMAR SALAH HUSAN tarafından Doç. Dr. ÖZGÜR ÇADIRCI Danışmanlığında hazırlanan “Pazarlarda satılan peynirlerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* varlığının belirlenmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 23/01 /2017 tarihinde yapılan sınav ile Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir

Başkan : Prof. Dr. Mehmet ELMALI, Mustafa Kemal Üniversitesi  
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Doç. Dr. Özgür ÇADIRCI, Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Doç. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL, Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Doç. Dr. Timur GÜLHAN, Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Seda Dicle KORKMAZ, Giresun Üniversitesi  
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

ONAY

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

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

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

## TEŐEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde hiçbir zaman desteğini ve önerilerini esirgemeyen tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özgür ÇADIRCI'ya, tez izleme komitemde yer alan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. GöknuTerZİ GÜLEL ve Sayın Doç. Dr. Timur GÜLHAN'a yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ALIŐARLI'ya Őukranlarımı sunarım.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarım sırasında bana her zaman yardımcı olan değerli hocam Yrd. Doç. Ali GÜCÜKOęLU'na desteklerinden dolayı teŐekkür ederim.

Son olarak, çalışmam boyunca manevi desteğini ve beni sürekli cesaretlendiren annem ve babama, çok sevdiğim eŐim Emtiyaza, canım oğlullarım Malike, Abdelrahmana, Hadeele ve kardeŐlerime Őukranlarımı sunarım.

Bu alışma PYO.VET.1904.15.003 kod numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiŐtir.

## ÖZET

### PAZARLARDA SATILAN PEYNİRLERDE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEEN *ENTEROBACTERIACEAE* VARLIĞININ BELİRLENMESİ

**Amaç:** Bu çalışma, Samsun bölgesinde satışa sunulan peynirlerde, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* varlığını belirlemek ve direnç oluşumundan sorumlu genleri PCR tekniğiyle saptamak amacıyla yapılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Samsun Merkezi'nde kurulan semt pazarlarından alınan toplam 150 adet peynir örneği (25 beyaz peynir, 25 kaşar peyniri, 25 örgü peynir, 25 köy peyniri, 25 kuymak peyniri ve 25 çökelek peyniri) materyal olarak kullanıldı. Numuneler, E.E. Broth içerisinde ön zenginleştirme işlemine alındı ve daha sonra GSBL kromojen agara geçildi. Şüpheli koloniler CLSI (2013) talimatlarına göre kombine disk difüzyon metoduyla GSBL yönünden analiz edildi. PCR ile *CTX*, *TEM* ve *SHV* genlerinin varlığı belirlendi. BD Phoenix sistemi kullanılarak elde edilen izolatların bakteriyel tanımlanması ve EUCAST kriterlerine göre antimikrobiyel (MİK değeri) duyarlılık testleri yapıldı.

**Bulgular:** İncelenen 150 peynir örneğinin 34 (% 26,6)ndan 148 adet GSBL pozitif izolat elde edildi. Bakteriyel tanımlamada 148 izolatın 79'u *Escherichia coli* (% 54,5), 39'u *Klebsiella pneumoniae* (% 26,3), 16'sı *Klebsiella oxytoca* (% 10,8), 5'i *Citrobacter youngae* (% 3,4), 4'ü *Shigella bodii* (% 2,7), 2'si *Klebsiella ozaenae* (% 1,53), 2'si *Enterobacter cloacae* (% 1,53) ve 1 tanesi *Enterobacter aerogenes* (% 0,67) olarak belirlendi. PCR analizinde, izolatların 64'ünün blaCTX-M genini (% 43,2), 39'unun blaTEM genini (% 26,3) ve 16'sının blaSHV genini (% 10,8) taşıdığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Semt pazarlarında satışa sunulan peynirlerin GSBL üretebilen enterik bakteriler için önemli bir kaynak olduğu, dolayısı ile gıda güvenliği ve halk sağlığı açısından büyük bir risk unsuru olabileceği belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direci, *Enterobacteriaceae*, GSBL, Peynir

**Omar HUSAN, Doktora Tezi,**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Ocak-2017**

**ABSTRACT**  
**DETERMINATION OF EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE  
PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN CHEESE THAT ARE SOLD IN  
PAZAR**

**Aim:** In this study, determination the prevalence of extended-spectrum beta lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* and genes responsible for resistance formation by PCR technique in cheeses that were sold in local markets in Samsun.

**Material and Method:** A total of 150 cheese samples (25 white cheese, 25 cheddar cheese, 25 plaited cheese, 25 farm cheese, 25 kuymak cheese and cottage cheese) were collected from the local markets established in Samsun Center were used as the material. Samples were pre-enriched in E.E. Broth and then were passed into ESBL chromogenic agar. According to CLSI instructions, suspected colonies were analyzed for ESBL by the combined disc diffusion method. The presence of *CTX*, *TEM* and *SHV* genes were determined by using PCR. By using the BD Phoenix system, bacterial identification of obtained isolates and according to EUCAST criteria antimicrobial (MIC value) susceptibility tests was performed.

**Results:** 148 ESBL positive isolates were obtained from 34 samples (26.6 %). Identification of 148 bacterial isolates was as following; 79 *Escherichia coli* (54.5 %), 39 *Klebsiella pneumoniae* (26.3 %), 16 *Klebsiella oxytoca* (10.8 %), 5 *Citrobacter youngae* (3.4 %), 4 *Shigella boydii* (2.7 %), 2 *Klebsiella ozaenae* (1.53 %), 2 *Enterobacter cloacae* (1.53%) and 1 *Enterobacter aerogenes* (0.67%). PCR analysis showed that 64 isolates carried the blaCTX-M gene (43.2 %), while 39 isolates carried the blaTEM gene (26.3%) and 16 isolates carried the blaSHV gene (10.8 %).

**Conclusion:** It was concluded that cheeses sold in local markets are an important source of enteric bacteria that can produce ESBLs, which will be determined as a major risk factor for food safety and public health.

**Keywords:** Antibiotic resistance, *Enterobacteriaceae*, ESBL, Cheese

**Omar HUSAN, (Ph. D. Thesis)**

**Ondokuz Mayıs University - Samsun, January-2017**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>bla:</b>	$\beta$ -laktamazlar
<b>CAZ:</b>	Seftozidim
<b>CAZ CV:</b>	Seftozidim Klavulanik Asitli
<b>CLSI:</b>	Clinical and Laboratory Standarts Institute. Klinik Laboratuarlar Standartları Belirleme Komitesi
<b>cm:</b>	Santimetre
<b>cm<sup>3</sup>:</b>	Santimetre küp
<b>CPD:</b>	Sefpodoksım
<b>CPD CV:</b>	Sefpodoksım Klavulanik Asitli
<b>CTX-M:</b>	Sefotaksımaz/Sefotaksım-München
<b>CTX CV:</b>	Sefotaksım Klavulanik Asitli
<b>dk:</b>	Dakika
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>ECDC:</b>	Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
<b>EDTA:</b>	Etilendiamintetraasetikasit
<b>EFSA:</b>	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
<b>EU:</b>	Avrupa Birliği
<b>g:</b>	Gram
<b>GSBL:</b>	Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
<b>Kg:</b>	Kilogram
<b>kob:</b>	Koloni oluşturma birimi
<b>L:</b>	Litre
<b>LA:</b>	Laktikasit
<b>MBL:</b>	Metallo beta laktamaz
<b>mg:</b>	Miligram
<b>μ:</b>	Mikron
<b>μg:</b>	Mikrogram
<b>μl:</b>	Mikrolitre
<b>MİK</b>	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu

<b>ml</b>	Mililitre
<b>OXA:</b>	Oksasilin hidrolize etme yetenekleri
<b>PBP:</b>	Penisilin bağlayan protein
<b>PCR:</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>°C:</b>	Santigrat derece
<b>SBL:</b>	Serin $\beta$ -laktamazları
<b>SHV:</b>	Sulfhidril değişkeni
<b>TBE:</b>	Tris/Borate/EDTA
<b>TEM:</b>	Temoneira





## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	viii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. <i>Enterobacteriaceae</i> Ailesinin Genel Özellikleri.....	4
2.1.1. <i>Enterobacteriaceae</i> Ailesi.....	4
2.1.2. Süt ve Süt Ürünlerinde <i>Enterobacteriaceae</i> Bulunma Riskleri.....	6
2.1.3. Antibiyotik Direnci Gelişimi .....	9
2.1.4. Antibiyotik Dirençliliğin Yayılması.....	10
2.1.5. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları.....	12
2.1.6. B-Laktam Antibiyotiklerde Etki Mekanizmaları.....	13
2.1.7. B-Laktam Antibiyotiklerinin Direnç Mekanizmaları.....	14
2.1.8. $\beta$ - Laktamazlar.....	15
2.1.9. GSBLs (Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar).....	15
2.1.10. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tipleri.....	16
2.1.11. B Laktamaz Sınıflandırılması.....	18
2.1.12. Genişlemiş Spektrumlu B Laktamaz (GSBL) Tanı Yöntemleri.....	19
2.1.13. Yaygın Olarak Kullanılan GSBL Doğrulama Testi Yöntemleri.....	20
2.1.14. GSBL Epidemiyolojisi.....	22
2.1.15. AmpC Beta Laktamazlar (C Sınıfı).....	29
2.1.16. B sınıfı Beta Laktamazlar Metallo Beta Laktamaz (MBL) Özellikleri.....	31
2.2. Çalışmada Kullanılan Peynirler.....	34
2.2.1. Beyaz Peynir.....	35
2.2.2. Çökelek Peynir .....	37
2.2.3. Kaşar Peyniri .....	37
2.2.4. Köy Peyniri.....	39
2.2.5. Kuymak Peyniri .....	40
2.2.6. Örgü Peyniri .....	40

2.3. Peynirin Bileşimi.....	41
2.4. Peynir Tüketiminin Önemi .....	41
2.4.1. Laktoz .....	41
2.4.2. Protein.....	42
2.4.3. Yağ .....	42
2.4.4. Vitaminler ve Mineraller .....	42
2.5. Peynir ve Sağlık.....	43
2.5.1. Diş Çürüklerine Karşı Koruyucu Etki.....	43
2.5.2. Antihipertansif Etkisi.....	43
2.5.3. Kemik Sağlığı Üzerindeki Yararlı.....	43
2.5.4. Antikarsinojen Etkisi.....	43
<b>3. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>44</b>
3.1. Materyal.....	44
3.1.1. GSBL'in İzolasyon ve İdentifikasyonunda Kullanılan Malzemeler.....	44
3.1.2. GSBL İzolatlarının PCR ile Doğrulanmasında Kullanılan Kimyasallar.....	46
3.1.3. GSBL İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Kullanılan Malzemeler.....	47
3.1.4. BD Phoenix™ Sistemi.....	48
3.1.5. Çalışmamızda Kullandığımız Referans Suşlar.....	48
3.2. Metot.....	48
3.2.1. <i>Enterobacteriaceae</i> 'ların İzolasyon ve İdentifikasyonu.....	48
3.2.2. BD Phoenix™ ile İzolatların Tiplendirilmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi .....	51
3.2.3. PCR ile GSBL Genlerinin Araştırılması.....	55
3.2.4. İstatiksel Analiz .....	57
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>58</b>
4.1. Fenotipik GSBL Tarama Testi Sonuçları.....	58
4.2. PCR Sonuçları.....	59
4.3. BD Phoenix Bakteriyel Tanımlanması ve Antimikrobiyel Duyarlılık Testleri Sonuçları .....	63
4.4. İstatiksel Analiz Sonuçları.....	83
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>87</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>94</b>

<b>KAYNAKLAR</b> .....	96
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	115



## 1.GİRİŞ

Antibiyotikler bütün ülkelerde, gıda değeri olan hayvanlar üzerinde kullanılan veteriner ilaçları arasında çok önemli bir konuma sahiptir. Gıda değeri olan hayvanlar, ömürlerinin yaklaşık olarak % 80'ini ilaç tedavisi altında geçirir (Pavlov ve ark., 2008).

Son yıllarda hayvancılıkta yaygınlaşan ve bilimsel temeli olmayan antibiyotik kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Birliği raporlarının kayıtlarına göre antibiyotik direnci sorununun ortaya çıkmasının temel nedenidir (ECDC, 2012).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae* suşları pek çok gıdada tespit edilmiş olmasına rağmen özellikle hayvansal gıdalarda varlığı zoonotik özelliği dolayısıyla tüketiciler için daha fazla bir risk oluşturmaktadır. Antibiyotik direncine yol açan en önemli faktör, hem insanlarda hem de hayvancılıkta antibiyotik kullanımıyla bağlantılı olan “seçici etki”dir. Antibiyotiklerin fazla kullanımı (özellikle uygun şekilde kullanılmaması) antibiyotik direnç gelişimini artırır. Direncin harekete geçme olasılığı, antibiyotiklerin aşırı kullanımı veya yanlış kullanımıyla oldukça yakından ilgilidir (Daikos ve ark., 2008). Hayvancılıkta aşırı ve bilinçsiz antibiyotik kullanımı, gıda temelli enfeksiyonlarda direnç riskinin artmasına ve direnç gelişmesine yol açmaktadır. Hayvansal kaynaklardan insanlara dirençli gen transferi, direk temas ile örneğin damızlık hayvanlardan ve süttten ya da dirençli gene sahip kontamine gıdaların yenmesi ile gerçekleşebilir. En önemli halk sağlığı sorunlarından birisi de düşük dozda, uzun vadede kullanılan profilaktik antibiyotik ve gelişim destekleyici ilaçlar ve neden oldukları dirençli mikroorganizmalardır. Bu nedenle 1975 yılından itibaren Avrupa’da (EU) beta-laktamların, gelişim destekleyici olarak kullanılması yasaklanmıştır. Yine Avrupa’da 1998 ve 1999 yıllarında, birbirine benzer ve yakından ilişkili avoparcin (glikopeptit), tilyosin, spiramisin (makrolid), virginamisin (streptogramin) gibi antibiyotiklerin insanlarda tedavi amaçlı kullanımı, potansiyel toksik etkilerinden dolayı yasaklanmıştır. Veteriner hekimlikde, Zn-basitrasin (polipeptid) karbadoks ve olakindoks (kinoksalin), yine potansiyel toksik etkilerinden dolayı yasaklanmıştır (Erol, 2007).

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de antibiyotik kullanımı, özellikle bakanlıklarda, veteriner hekim ilaçları ve gıda katkıları üreticileri ve ithalatçılarında, ilaç depolarında, eczanelerde, profesyonel organizasyonlarda, üniversitelerde, sivil toplum örgütlerinin işle ilgili sektörlerinde ve çiftliklerde azaltılmıştır. Gıda Tarım ve

Hayvancılık Bakanlığı, gıdalardaki antibiyotik artıklarını azaltmak için kontrol süreci oluşturmalı ve bu gibi gıdaların tüketimini önlemelidir. Şüphesiz ki, dirençli bakterinin hayvanlardan insanlara geçişinde azalma, hayvanlarda kontrolsüz antibiyotik kullanımının azaltılması sayesinde sağlanabilmektedir (Van den Bogaard ve Stobberingh 2000; Sunay, 2006).

Gıdalarda bu riski azaltmak için ise öncelikle hayvancılık uygulamalarını geliştirme yoluna gidilmesi gereklidir (Sunay, 2006). Ayrıca hayvan üretimi, antimikrobiyal ajanların bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımından sakınmak amacıyla ilgili enstitüler tarafından denetime tabi tutulmalıdır. Ek olarak et ve iç organların satışından önce immünolojik ve kromatografik teknikler uygulanarak ilaç kalıntılarının varlığı araştırılmalıdır.

*Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin son yıllarda büyük bir önem kazanan, GSBL, sefamisinazlar ve carbapenemazlardan oluşan plasmid kaynaklı ‘yeni adlandırılmış beta-laktamazlar’a sahip olduğu bulunmuştur. 1980 sonrasında GSBL enzimleri, penisilinlere ve sefuroksim, sefotaksim, seftazidim gibi oksiminosefalosporinlere karşı direnç gelişiminden sorumlu enzimler olarak bilinmekteydi. Bu enzimler hali hazırda bulunan beta laktam inhibitörleri tarafından inhibe edilmektedir (sulbaktam, klavulanik asit, tazobaktam).

GSBL enzimleri arasında en yaygın olanları; plazmid orijinli olan ve Ambler sınıf A mensubu TEM, SHV, CTX-M grubu enzimler ve bunu takiben Ambler sınıf D’de bulunan OX grubu enzimlerdir. Önceleri TEM ve SHV grubu enzimler, dünya genelinde en çok rastlanan ve en bilinen enzim grupları iken günümüzde CTX-M (Cefotaximas-München) daha yaygındır (Pitout, 2010).

GSBL en sık *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde bulunmaktadır. 1980-1990 yılları arasında GSBL üreten *K. pneumoniae* baskın iken 2000’li yıllarda GSBL üreten *E. coli* miktarında artış saptanmış ve zamanla *K. pneumoniae* türünden daha yaygın bulunur hale gelmiştir. GSBL üreten *K. pneumoniae* türü genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilmekteyken *E. coli* çoğu enfeksiyonda sıklıkla gözlenip izole edilmektedir. Diğer Gram negatif bakteriler arasında da GSBL üretenler bulunmaktadır (*Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*) (Dizbay ve ark., 2000).

GSBL’ler insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde bulunabildiği gibi gıda

ürünlerinde de saptanabilir. Kommensal yaşayan *E. coli*'nin, insan ve hayvan konakçılarda benzer direnç genlerine kaynaklık edebileceğini saptanmıştır.

Leverstein-van Hall ve ark. (2011), kümes hayvanlarından, perakende satılan tavuk etlerinden ve insanlardan örnekler alarak tarama yapmış ve izolatlar arasında potansiyel bir genetik ilişki saptama adına örnekleri analiz etmiştir. Çalışmada, kümes hayvanı ve insandan alınan örneklerde gösterilen *E.coli* izolatlarındaki plazmidler üzerinde bulunan GSBL genlerinin, genetik açıdan birbirinden ayırt edilemez olduğu rapor edilmiştir. Bu genlerin çoğu, birbirinden ayırt edilemeyen plasmid ve izolat genotipine sahip, CTX-M ve TEM-52 üreticileri olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulardan da anlaşılacağı üzere, besin zinciri vasıtasıyla GSBL geçişi imkan dahilindedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Enterobacteriaceae* Ailesinin Genel Özellikleri

Tıp tarihinin en önemli bakteri ailesi sayılabilecek *Enterobacteriaceae*, birçok hastalığa ve aynı zamanda hastane enfeksiyonlarına neden olan tür ve cinslere sahiptir. Gram negatif, basıl şeklinde, spor üretmeyen, glukoz ve diğer şeker moleküllerini fermente ederek enerjilerini sağlayan fakültatif anaerob bakterilerdir. Nitriti nitrata indirgeyebilme, katalaz üretebilme ve çok nadiren oksidaz üretebilme özelliklerine sahiptir. *Enterobacteriaceae* ailesine ait birçok tür, çevrede yaygın olarak bulunmasına rağmen, insan ve hayvan sindirim sisteminin mikroflorasının da bileşenlerindedir. Ayrıca bu bakteriler septisemi, idrar yolu enfeksiyonu, zatürre, kolesisit, kolanjit, peritonit, yara yeri enfeksiyonu, menenjit ve gastroenteritler gibi çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirken, sporadik enfeksiyonlara ve salgınlara da yol açabilmektedirler (Tham, 2012).

#### 2.1.1. *Enterobacteriaceae* Ailesi

##### *Escherichia coli*

*Escherichia coli*, insan bağırsak mikroflorasında en çok bulunan fakültatif anaerob bakteri türüdür. Aynı zamanda hayvanların bağırsaklarında ( $10^9$  kob/g dışkı) da kolonize oldukları için, içme suyunda ve yemeklerde fekal kontaminasyon olup olmadığına dair gösterge olarak da kullanılmaktadırlar (Tham, 2012).

İshalli hastalıkların çok önemli bir morbidite nedenidir ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde kişi bazında yılda 2 ila 12 arası ishal atağı görülmektedir. Ayrıca, Asya, Afrika ve Latin Amerika ülkelerinde günde 12,600 civarı 5 yaş altı çocuğun ölümlerinden ishal yapan hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. *E. coli*, yukarıda da belirtildiği gibi insan ve hayvanların bağırsaklarında baskın olarak bulunan ve hastalık yapmayan fakültatif anaerob bir bakteridir (Guerrant ve ark., 1990).

Ancak bazı *E. coli* suşları, gastrointestinal, üriner ve merkezi sinir sisteminde hastalık yapma özelliğine sahiptir. *E. coli*, 1920'den beri ishalli hastalık yapıcı etken olarak bilinmektedir (Nataro ve ark., 1998). *E. coli*'nin ishal yapıcı suşları; belirli epidemiyolojik ve klinik özellikleri, özel virülens faktörleri ve serotiplerine göre *E. coli* 6 grup kategoriye ayrılmıştır (Levine, 1987): Bunlar; diffuz adeziv (DAEC),

enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroinvasif *E. coli* (EIEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC) ve enterotoksijen (ETEC) *E. coli* 'dir (Nguyen ve ark., 2005).

### ***Klebsiella***

*Klebsiella pneumoniae* (*K. ozaenae*'nın altipleri dahil), *K. oxytoca*, *K. granulomatis* bu sınıfın üç ana bakteri türüdür. Tıpkı *E. coli* gibi *Klebsiella* spp.'de gastrointestinal sistem mikroflorasında bulunmaktadır ( $10^4$  kob/g dışkı). *Klebsiella*'nın ana virülans faktörü, aynı zamanda bakteriye ait mukoid kolonizasyon fenotipinden de sorumlu olan polisakkarit yapıdaki kapsülleridir (Podschun ve Ullman, 1998).

*K. pneumoniae* çoğu zaman insanlardaki enfeksiyon odaklarından izole edilmektedir ve idrar yolu enfeksiyonları, septisemi, yara yeri enfeksiyonları, kolesistit ve zatürre gibi çok geniş yelpazede enfeksiyonlara neden olmaktadır (Friedländer's disease) (Podschun ve Ullman, 1998).

### ***Proteus***

*Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan *Proteus* türleri, kalıcı sondası olan yada idrar yollarında anatomik veya işlevsel bozukluğu olan insanlarda çok sık görülmekle birlikte, nadiren sağlıklı insanlarda idrar yolu enfeksiyonuna yol açabilen bir ajandır. *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlara kıyasla *Proteus* alt tiplerinin yol açtığı enfeksiyonlar daha ciddi sorunlara yol açabilir ve bu enfeksiyonlara piyelonefrit eşlik etme ihtimali daha yüksektir (Podschun ve Ullman, 1998).

### ***Shigella***

2000 yılı aşkın bir süre önce Hipokrat; dışkısında kan ve mukus içeren, ağrılı ishalden muzdarip hastayı tanımlamak için dizanteri kelimesini kullanmıştır. *Shigella* türü bakteriler A grubu (*S. dysenteriae*), B grubu (*S. flexneri*), C grubu (*S. boydii*) ve D grubu (*S. sonnei*) olmak üzere 4 ana gruba ayrılmıştır. Basiller dizanteri, çok az miktarda bakterinin dahi (100 hücre kadar) hastalık oluşturabilmesi ve bakterinin mide asitliğinin düşük pH değerini tolere edebilmesinden ötürü en sık karşılaşılan bulaşıcı ishal tablosu olarak bilinmektedir (DuPont, 2009).



### 2.1.2. Süt ve Süt Ürünlerinde *Enterobacteriaceae* Bulunma Riskleri

*Enterobacteriaceae* üyesi bakteriler, yeni gelişen dirençli bakteriler arasında yer alan özellikle et ve hayvansal gıdalar ile insana bulaşan bakterilerdir (Johnson ve ark., 2005). Bu aile; Gram negatif, spor oluşturmayan, fakültatif anaerobik olan geniş bir bakteri grubundan oluşur. *Enterobacteriaceae*, genellikle hayvansal gıdaların işlenmesi aşamasındaki hijyenik olmayan işlemlerle ilişkilendirilse de gıdanın doğal florasında da bulunabilirler. Süt ve süt ürünleri çeşitli miktarlarda *Enterobacteriaceae*' ları içerirler. Bazı peynir üretimi işlemlerinde bu bakteriler peynirin aromasına ve dokusuna katkıda bulunabilir, fakat bu bakterilerin, özellikle yüksek miktarlarda, varlıkları bozulmaya yol açabileceğinden pek istenmemektedir (Amador ve ark., 2009). Çiğ sütte genellikle az miktarlarda *Enterobacteriaceae* bulunur, fakat bu bakterilerin yüksek oranlarda bulunması; hijyenik olmayan şartlarda süt toplanması veya süütün iyi muhafaza edememenin göstergesidir (Lafarge ve ark., 2004).

Patojen *E. coli* bulaşması genellikle fekal-oral yolla gerçekleşir (Evans ve ark., 2007). Yaygın geçiş yolları şunlardır: hijyenik olmayan şartlarda gıda hazırlanması (Retail Establishments, 2007), gübreleme işleminden dolayı çiftliğin kontamine olmasıdır (Russell, 2007). İnekler ve sığırlar, *E. coli* O157:H7 suşu için birincil rezervuarıdır. Bu bakteriyi asemptomatik olarak taşıyabilir ve dışkılarıyla atabilirler (Bach ark., 2002). *E. coli* salgını ile ilişkilendirilen gıda ürünleri; çiğ süt, pastörize edilmemiş peynir ve enfekte olmuş gıda işçisinden fekal-oral yolla kontamine olmuş gıdaları içermektedir (Retail Establishments, 2007). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesine göre fekal oral bulaşması döngüsü; yemekleri uygun şekilde pişirerek, çapraz kontaminasyonu engelleyerek, gıda işçilerinin eldiven gibi koruyucu malzemeler kullanması ile, gıda endüstrisinde çalışan işçilerin hasta olduklarında tedavi talep edebilecekleri sağlık hizmetleri politikaları izleyerek, meyve suyu ve süt ürünlerinin pastörizasyonu ve ellerin güzel bir şekilde yıkanması ile kırılabilir.

Beta laktam antibiyotiklerine direnç çoğunlukla *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinde görülür, bu direnç mekanizması bugünlerde dünya genelinde bilinmektedir (Jarlier ve ark., 1988). Gıda değeri olan hayvanların, GSBL üreten suşlar için rezervuar olduğu bilinmektedir. Bu suşlar, besin zinciri vasıtasıyla bulaşabilmektedir. Fekal kontaminasyon; hayvan kesimi, süt sağımı ve/veya işleme ile gerçekleşebilir ve kontamine olmuş bakterilerde üreme, ürünün taşınma ve depolanma aşamalarında

gerçekleşebilir. Sonuç olarak, hijyenik olmayan koşullarda imal edilen gıdalar, B laktam dirençli bakterilerin tüketicinin gasrointestinal sistemine geçişini sağlayan bir araç görevi görebilir (Overdevest ve ark., 2011).

*Enterobacteriaceae* dünya geneline yayılmış bir bakteri ailesidir, Fadel ve Jehan (2009) Karışık peynirinde %100 ve dondurma örneklerinde %75 oranında *Enterobacteriaceae* izole etmiştir. Çok sayıda *Enterobacteriaceae* varlığı; gıdanın fekal kontaminasyonun, yetersiz işlemenin ve işleme sonrası kontaminasyonun göstergesidir (Koneman ve ark., 1994). *Enterobacteriaceae* spp.'nin bir çok gıda zehirlenmesi salgınıyla ilişkisi gösterilmiştir (Koneman ve ark., 1994). *E. coli*, gıda kaynaklı gastroenterit tablosuna neden olması ve süt ürünlerinin olası fekal kontaminasyonuna dair iyi bir gösterge olması dolayısıyla gıda mikrobiyolojisi açısından önem kazanmaktadır (El-Bagoury ve Mosaad, 2002).

*Enterobacteriaceae* ailesi önemli bir enfeksiyon etkenidir, özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, hayvanlarda ve insanlarda idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, pnömöniler ve septisemiler olmak üzere geniş çerçevede enfeksiyonlara neden olan fırsatçı patojen iki bakteri türüdür (Ben Slama ve ark., 2010). *Klebsiella oxytoca*, enterotoksijenik bir mikroorganizma olup hemorajik kolit nedenidir (Gündoğan ve ark., 2011). *E. coli* ve *Klebsiella* türleri, yaygın olarak çevrede ve çiftlik hayvanlarının gasrointestinal sisteminde bulunmaktadır. Dünya genelinde yapılan çalışmalar bu organizmaların, hayvansal gıdaları kontamine edebildiğini ve hastalıkların oluşumuna ve gıdaların bozulmasına neden olduğunu gözler önüne sermiştir (Haryani ve ark., 2007). *E. coli* ve *Klebsiella* kaynaklarından en yaygınları; dışkı (hayvan yada insan kaynaklı), iş yeri çalışanları, su ve konteynirlardır (Ben Slama ve ark., 2010).

*E. zakazakii* gibi *Enterobacter* grubu bazı bakteri türleri, diğer enterik organizmaların aksine yenidoğan bebeklerde, bakteremi ve merkezi sinir sistemini etkileyen menenjit gibi çok ölümcül sendromlara yol açabilmektedir (Gallagher, 1990). Ayrıca shiga benzeri toksin genlerinin, Almanya'da okul çağı çocuklar arasında bir salgına sebep olan *C. freundii* gibi *Citrobacter* grubu bazı bakterilere horizontal geçişi, koliformların halk sağlığı açısından öneminin altını bir kez daha çizmektedir (Neil, 1997).

*E. coli*, hayvan ve insanların normal bağırsak mikroflorasında bulunmaktadır,

fakat gıdalardan elde edilmesi, ciddi gastrointestinal rahatsızlıklara neden olan enteropatojenik ve/veya toksijenik bakteri suşlarının olası varlığı açısından halk sağlığı bakımından endişe vericidir (Soomro ve ark., 2002). Bu bakteri, gıda üretiminde fekal kontaminasyonunu ana göstergesi olarak düşünülmektedir. *E. coli*'nin işlenmiş gıdalardaki varlığı yeniden kontaminasyonu düşündürür çünkü bu bakteri, gıda muhafaza işlemleri sırasında genellikle canlılığını yitirmektedir. Gıda ürünlerinde *E. coli* varlığının temel nedenleri; üretimle ilgili teknolojik yöntemin uygulanmaması, tavsiye edilen işlem standartlarına riayet etmeme ve kişisel hijyene dikkat etmeme olarak sıralanmaktadır (Law, 2000).

*E.coli* suşlarının çoğu ciddi bir hastalığa yol açmaz fakat bazı serotipler, gıda zehirlenmesine ve sindirim sistemi entoksikasyonuna neden olabilir. Aralarında en tehlikelisi enterohemorajik *E. coli* suşlarıdır, özellikle O157:H7 serotipidir. *E. coli* O157:H7, gıda ve süt ürünleri sanayiinde halk sağlığı açısından önemli bir patojendir çünkü bu serotip; hemorajik kolit, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi ciddi hastalıklara neden olabilmektedir (Reuben ve ark., 2013). Enterohemorajik *E. coli* enfeksiyonlarının büyük bir çoğunluğunun kaynağı et ürünleridir, özellikle az pişmiş biftek ve hamburgerlerdir (Chinen ve ark., 2001). Bunun yanında pastörize edilmemiş süt ve çiğ süttten üretilmiş süt ürünleri gibi diğer gıda ürünler de bir çok salgınla ilişkilendirilmiştir (Maher ve ark., 2001).

Enteropatojenik *E. coli* suşu, gıda zehirlenmeleri yanında insanlarda gastroenterit vakalarıyla, bebeklerde epidemik ishallerle ve çocuklarda sporadik ishallerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle halk sağlığı adına tehlikesi üzerine bir çok araştırmacı tarafından vurgu yapılmıştır (Elbagory, 2016).

Bununla birlikte, ishal etkeni *E. coli*'nin 6 ana tipi gıda kaynaklı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında, ısıya duyarlı (kolera benzeri toksin) ve ısıya dirençli (diyare toksini) toksinlerin üretimi sonucu sulu ishale (turist ishali) neden olan ETEC, infantil ishal ile ilişkilendirilmiş EPEC, kanlı ishale, hemorajik kolite, hemolitik üremik sendroma ve trombotik trombositopenik purpuraya neden olan EHEC, ısıya duyarlı, antijenik olarak hemolizinle ilişkili ve plazmidle kodlanarak stabil hale gelmiş toksini ile özellikle çocuklarda dirençli sulu ishale neden olan EaggEC, ateş ve mukuslu, kan parçacıklı, profuz sulu ishale neden olan EIEC ile bazı çalışmalarda ishal ile ilişkilendirilen DAEC yer almaktadır (Forsythe, 2000).

### 2.1.3. Antibiyotik Direnci Gelişimi

Penisilin kullanılarak yapılan klinik anlamda başarılı ilk tedavi, 1930 yılında Cecil George Paine'in, Fleming'in yaptığı göz damlasını kullanarak gonokokal oftalmia neonatorumu (yenidoğan konjüktiviti) tedavi etmesiyle gerçekleştirilmiştir. Amerikan şirketleri penisilin G üretmeye başlamışken İngiliz şirketleri ise penisilin F imal etmeye başlamışlardır (Tham, 2012). Avusturya'da ise Brandl ve Margreiter (Brandl ve ark., 1953), aside dayanıklılığı daha fazla olan penicillin V'yi bulmuşlardır. Bu penisilin türü ağız yoluyla alınabilen ilk aktif penisilin olarak insanlığa sunulmuştur. Aside dayanıklılığı daha da fazla olan ve Gram negatif bakterilere karşı etkinliği daha yüksek olan 2 penisilin türevi ampicillin ve amoksisilin ( $\alpha$ -aminopenicillins) ise Beecham tarafından geliştirilmiştir. Beecham aynı zamanda, 1959'da nafsisin ve 1960'ta metisilin olmak üzere beta laktamazlara karşı daha dayanıklı olan iki penisilin türevini daha insanlığa kazandırmıştır ve bunları daha sonra fluoksasilin ve dikloksasilin adlı beta laktamazlara karşı daha dayanıklı bileşikler takip etmiştir.

1967 ve 1973 yıllarında tanıtılan karbenisilin ve tikarsilin, C sınıfı  $\beta$ -laktamazlara karşı daha dayanıklı olması nedeniyle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarını tedavi etmede kullanılabilen ilk antibiyotik olarak tıp literatüründe yerini almıştır. Bunun hemen ardından tikarsilinden üretilen temosilin ise A sınıfı  $\beta$ -laktamazlara karşı dayanıklı iken *P. aeruginosa*'ya karşı herhangi bir etkinlik göstermemiştir (Tham, 2012).

1977'de Toyama, *Pseudomonas spp*'nin hücre zarfına çok daha kolay nüfuz edebilen piperasilin adı verilen üreidopenisilini geliştirmiştir (Jones ve ark 1977). Brotzu, 1945'te İtalya'nın Cagliari kentinde tifo salgını üzerine çalışma yaparken, kanalizasyon çıkışının bitişiğindeki deniz suyundan *Cephalosporium acremonium* adı verilen bir mantar izole etmiştir. Mantardan penisilin N elde etmek mümkündür ve bu penisilin gram negatif bakteriler üzerinde penisilinden daha etkindir. Abraham ve Newton, penisilin N'nin yıkım ürünleri arasından bakteriyel  $\beta$ -laktamazlara karşı daha dayanıklı olduğu kanıtlanan sefalosporin C'yi bulmuştur (Abraham ve ark., 1953). Bu keşif dört kuşak yarı sentetik sefalosporinin üretimini sağlamıştır. İlk yarı sentetik sefalosporinler (sefaloridine ve sefalotin) 1960'lı yılların ortalarında bulunmuştur (Boniece ve ark., 1962). Penisilinler Gram negatiflere karşı kısmen kısıtlı bir etki gösterirken penisilinaz üreten *Staphylococcus aureus* suşuna karşı iyi bir etkinlik göstermişlerdir.

Penisilinlerin Gram pozitif bakterilere karşı olan aktivitelerine ek olarak, etki alanını Gram negatif bakterilere karşı da genişletmek amacıyla 1970'lerin başında 2. kuşak sefalosporinlerin üretimine başlanmıştır. 1984 yılında tanıtılan sefuroksimin kan beyin bariyerinden daha fazla miktarlarda geçebiliyor olması, benzilpenisilin yada ampisilin gibi menenjit tedavisinde kullanılan ajanların yerine kullanılabilceği manasına gelmiştir (Tham, 2012). 3. Kuşak sefalosporinler (oksiimino  $\beta$ -laktamlar olarak da bilinirler), sefotaksim (1979), seftazidim (1980), seftriakson (1981) gibi Gram negatiflere karşı daha geniş spektrum ve beta laktamazlara karşı çok daha fazla dayanıklılık gösteren bileşikler içermektedir. Kısmen de olsa bu sefalosporinler, dar spektrumlu  $\beta$ -laktamazların (TEM-1 gibi) keşfinden dolayı üretilmiştir. Gram negatiflere karşı olan etki alanı, 4. kuşak sefalosporinlerde daha da fazla genişletilmiştir. Sonrasında Gram pozitiflere karşı etkinlik, 5. kuşak sefalosporinlerle birlikte sağlanmış hatta metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'a dahi etki ettiği için bu ajanlar, MRSA-aktif sefalosporinler olarak da adlandırılmıştır (Andes, 2009).

1960'ların sonlarında Beecham ve Merck, *Streptomyces* türünü kullanarak enzimatik hidrolize karşı bir hayli dirençli olan karbapenemleri üretmiştir. 1979 yılında, bakteriyel olarak üretilen ilk monosiklik  $\beta$ -laktam antibiyotikler tanıtılmış ve daha sonra monobaktamlar (örn. aztreonam) olarak adlandırılmıştır. Monobaktamlar, Gram negatiflere karşı iyi bir etkinlik gösterirken Gram pozitif bakterilere karşı herhangi bir etki göstermemektedir ve birkaç çeşit  $\beta$ -laktamaza karşı da stabil kalabilmektedir (Chambers, 2009).

1977'de bilim adamları doğadan bir kez daha yararlanarak *Streptomyces* türünden bir  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olan clavulanik asidi elde etmiştir ve elde edilen bu bileşik ilk olarak amoksisilinle kombine edilerek kullanılmıştır. Diğer  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ise A sınıfı  $\beta$ -laktamazlara karşı iyi bir aktivitesi olan sulbaktam ve C sınıfı  $\beta$ -laktamazlara karşı aktif olan tazobaktamdır. Tazobaktam, piperasilin ile kombine edilmiştir ve bu kombinasyondan, hem Gram negatiflere karşı hem de Gram pozitiflere karşı iyi etkinlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotik ortaya çıkmıştır (Tham, 2012).

#### **2.1.4. Antibiyotik Dirençliliğin Yayılması**

Dirençli bakteriler, dirençli genlerin bir diğer bakteriye aktarımının sağlanması için seçilirler. Bakteriler hızla çoğalabilmektedir, bu da onların etkilere karşı direncini

artırır ve replikasyon sırasında dirençli genler kazanmasını sağlar (dikey transfer). Yatay transfer mekanizmaları (konjugasyon, transdüksiyon ve transformasyon) bakterilerin dirençli gen elde etmek için kullandıkları diğer yöntemlerdendir (Capita ve Alonso-Calleja, 2013).

Direnç oluşumu plasmid tarafından gerçekleştirilir ve plasmidlerin hem dikey hem yatay değişimleri yaygındır (Alanis, 2005). Ayrıca, konjugatif plasmidlerin değişimi (kromozomdan bağımsız olarak kopyalama yapan DNA moleküllerinin ekstrakromozal halkaları) gen transferi için en etkin yoldur ve bu da, proteik içi boş boru şekilli bir yapının oluşturulması (bu yapıya pilus adı verilmekte) ile gerçekleştirilir ve bu pilus, DNA parçalarının değişimi için donör veya alıcı bakteriyi eşleyebilir ve aynı zamanda bu sürecin sonunda her zaman bir kopyasını bırakır ve bu birbirini takip eden bakteri koloni jenerasyonları boyunca, antibiyotik direnç üretimini sağlar (Capita ve Alonso-Calleja, 2013).

Transpozon ve integron olarak tanımlanan bir grup bağımlı genetik elementlerin, direnç geni elde etmek için başka olası yolları vardır. DNA'nın özel parçaları olarak bilinen transpozonlar, çoklu direnç geni içerirler ve kendilerine bağımlıdırlar, bunlar kopyalama yapamazlar, ancak genomun içinde hareket edebilirler ve bu sayede direnç genlerinin geçişine izin verirler (örn. kromozomdan plasmide). Transpozonlar genellikle bu direnç genlerini içinde bulundurur, bu yüzden kromozomal seviyede bakteriyel direnç, yatay transfer ile gerçekleştirilebilir (Capita ve Alonso-Calleja, 2013).

Bakteriyel direnç genleri transmisyon için düşünülebilecek bir diğer yol transdüksiyondur ve bu bir "vektör" aracılığıyla, genellikle bakteriyi enfekte eden virüsler (bakteriyofaj) ile olur. Direnç genleri transmisyonu için bir diğer yol ise, transformasyondur ve bu süreç bir bakteriden (donor bakteri ölü durumda olmalıdır) diğerine direkt olarak serbest bir DNA aktarımı ile gerçekleştirilebilir. Bundan sonra serbest DNA, alıcı bakteri genomunun içine sağlam bir şekilde yerleştirilir (Alanis, 2005).

Gıda endüstrisi ile ilgili olarak direnç (rezistans) geninin yatay transmisyonu direk veya dolaylı olarak tehlikeli olabilir. İnsanlara, gıda veya temas aracılığıyla geçen gıda kaynaklı direnç bakterilerinin varlığı direk olarak tehlikeyi oluşturur ve bunlar enfeksiyon hastalıklara sebep olur (EFSA, 2008). Ancak insan sağlığını dolaylı yoldan

tehlikeye atan durumlar, mobil genetik elementlerin (plazmidler, transpozonlar veya antimikrobiyallere karşı dirençli integronlar) patojenik bakteriye yatay transferi sırasında meydana gelir (Capita ve Alonso- Calleja, 2013).

Dirence katılan genetik elementlerin transmisyonu her yerde gerçekleşebilir: gıda zincirlerinde, çevrede (örn, atıklarda-sıvı atıklarda), gıda üreten hayvanlarda, gıda-endüstrisi yüzeylerinde, gıdalarda veya insan vücudunda (örn. bağırsak yolu veya deride) olabilir (Lester ve ark., 2006). Hem direk hem de dolaylı yoldan meydana gelen zarar birlikte etki ederler.

### **2.1.5. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

#### **Biofilmler**

Planktonik hücrelerin aksine, çoğu bakteri biyofilm olarak büyür ve doğal veya abiyotik yüzeylerle bağlantı kurarlar. Doğal olarak biyofilmler mikroorganizmaların komunal yapılarıdır ve egzopolimerik bir yüzeyle kaplıdır (egzopolimer ve ekstraselüler enzimler) mikroorganizmaların büyümesinde etkisi vardır (Hall-Stoodley ve ark., 2004). Planktonik hücrelerden farklı olarak, biyofilmler bakterilere farklı özellikler sağlar, örneğin biyositlere ve antibiyotiklere karşı direncin artması (Cerf ve ark., 2010), bu birçok mekanizma aracılığıyla olabilir, hücre dışı polimerik matriksin oluşumudur ki bu yolla biyofilm aktif molekül difüzyonunu azaltır.

Biyositlere ve antibiyotiklere karşı direnci artırmanın bir diğer yolu ise, biyofilm aracılığıyla bakteri akümülyasyonun yapılmasıyla kendi konsantrasyonlarının artırılmasıdır. Ayrıca metabolizma ve büyüme oranının azaltılması yoluyla artırılan direnç durumu, değişen zar permeabilitesindeki porin üretimini azaltır. Böylece direnç artar, atık pompalanması ve çoklu-ilaç direnç oluşum operonları harekete geçer (Hoiby ve ark., 2010)

#### **Geçirgenlik Değişiklikleri**

Geçirimsiz bariyerler aracılığıyla çalışan antibiyotik direnci en önemli türlerden biridir ve bu türden direnç, doğal olarak bulunan veya direnç mekanizmaları aracılığıyla kazanılan bakteriyal membranlara bağlıdır. Antibiyotik direncin bu formu, bakteriyal membranlara bağlıdır, antibiyotiğin direncini ve kendi konsantrasyonu

azaltarak, bakteri hücrelerine giren antibiyotik oranını da azaltır (Capita ve Alonso-Calleja, 2013).

### **Atık Pompası (Efflux)**

Atık pompaları, hücre içine girmeye çalışan antimikrobikalleri aktif bir şekilde çıkararak, antimikrobikallerin hücrelerarası konsantrasyonunu azaltan proteinleri nakleder. Birçok antibakteriyal atığı tanımlanmıştır. Effluks, birçok şekilde belirli bir bileşenle veya farklı bileşenler üzerinde, antibiyotikler veya additifler gibi etkinlik gösterebilir (Potenski ve ark., 2003).

### **Enzimsel İnaktivasyon**

Enzimsel inaktivasyon sırasında, antimikrobiyal etkinin bakteriye karşı yaptığı baskı, bazı bakterilerin enzim üretmesini ve antimikrobikallere karşı adaptasyon veya yıkımına yol açmaktadır. Bu enzimler, belirli bir antibiyotik veya antibiyotik sınıfına özgüdür. Örneğin, bakterinin beta-laktamaz üretimi; beta-laktam antibiyotik etkinliğini, beta laktam halkasının hidrolizi aracılığıyla azaltır (Capita ve Alonso-Calleja, 2013).

### **Hedef Modifikasyonu**

Hedef modifikasyonu boyunca bakteri; ribozomol RNA veya diğer önemli parçalar gibi antimikrobikallerin hücre içi alıcılarını düzenler ve bu da bağlanma eksikliğine bağlı olarak antibakteriyal bir etkiye sebep olur. Bu mekanizma penisilin direnci gibi birçok durumda görülebilir, bu direnç de penisilini bağlayan protein (PBPs) bileşenlerinin yapısında bir alternatif oluşturan bir dirençtir (Alains, 2005).

## **2.1.6. B-Laktam Antibiyotiklerde Etki Mekanizmaları**

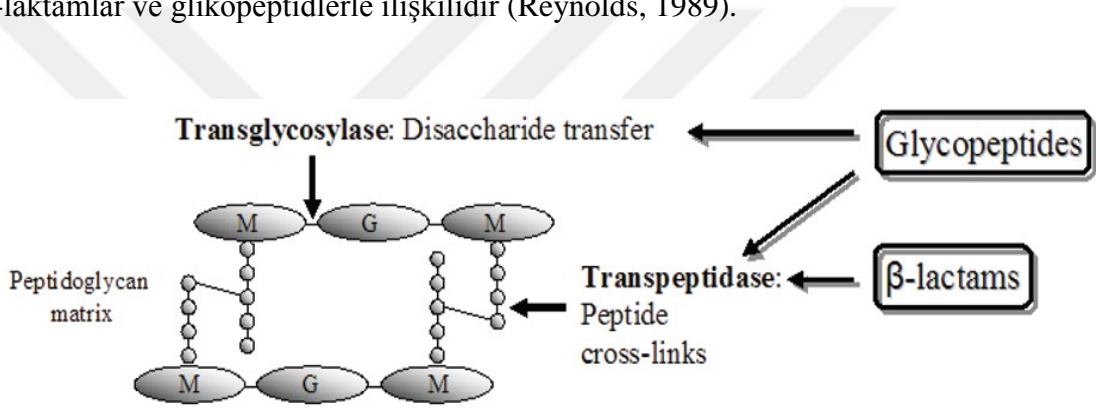
### **Bakteriyel Hücre Duvarı Biyosentezi İnhibitörleri**

B-laktam ajanlarının (aracılarının) birincil hedefleri penisilin bağlayıcı proteinlerdir (PBP). Enzimin aktif kısmında bulunan serin kalıntısının yan zincirindeki  $\beta$ -laktam halkası (buradaki serin hidrolize edilmiş  $\beta$ -laktam tarafından kovalent olarak hidrolize olmuştur) enzimin inaktivasyonuna neden olur ve normal bir transpeptidasyon



reaksiyonu engeller (Yoneyama ve Katsumata, 2006).

Bakteri hücreleri kendilerini osmolizden korumaları için gerekli olan ve aynı zamanda kendilerine mekanik destek sağlayan hücre duvarı veya peptidoglikan tabakaları ile çevrilidir (Kahne ve ark., 2005). Bakteri hücrelerini çevreleyen hücre duvarı çapraz bağlı peptidler tarafından birbirine bağlanan glikan iplikleridir. Transglikosilaz enzimi, çapraz bağlı glikan ipliklerini ve transpeptidaz enzimi aktivitesiyle yapılmış çapraz bağlı peptid ipliklerini katalize eder. Transpeptidaz enzimi beta-laktamlar ve glikopeptidler tarafından etkisiz hale getirilir. Glikopeptidler, ek olarak, transglikosilaz enzimini de inaktive eder (Şekil 1). Çapraz bağ oluşumunun engellenmesi hücrenin ölümüyle sonuçlanır. Her iki enzimin biyosentezini inhibe ediciler beta-laktamlar ve glikopeptidlerle ilişkilidir (Reynolds, 1989).



**Şekil 1.** Peptidoglikana, transglikosidaz enzimi aktivitesiyle glikan iplikçiklerinin, transpeptidaz enzimi aktivitesiyle de peptid iplikçiklerinin çapraz bağlanması (Reynolds, 1989'dan uyarlanmıştır). M: N-asetilmuramik asit, G: N-asetil-D- glukozamin

### 2.1.7. B-Laktam Antibiyotiklerinin Direnç Mekanizmaları

#### Enzimatik Yıkımdan Kaynaklanan Direnç

beta-laktamazlar, antibiyotikler hücre duvarı sentezi sahasına ulaşmadan önce antimikrobial maddeyi etkisiz hale getiren, karakteristik beta-laktam halkalarındaki amid bağlarını parçalayan hidrolitik enzimlerdir (Poole, 2004). Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere karşı en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz üretimidir (Fisher ve ark., 2005).

### **Antibiyotigin Hedefi olan Molekulin Degisimesi**

Birçok PBP-aracılı  $\beta$ -laktam direnç mekanizmaları vardır, bunlar arasında daha az duyarlı enzim edinimi,  $\beta$ -laktamlar ile olan reaksiyonu azaltmak amaçlı endojen PBP mutasyonu (bu sırada bazı transpeptidazlar aktivitesine devam eder) yada PBP ifadesindeki artış sayılabilir (Wilke ve ark., 2005). Diğer PBP'lerin değişimi veya fazladan üretimi de mümkündür (Poole, 2004).

### **Hücre Duvarı Geçirgenliğinin Azalması**

Porin kaybından veya porin yapısındaki değişiklikten ötürü  $\beta$ -laktamlara karşı azalmış dış membran geçirgenliği,  $\beta$ -laktamlara karşı direnci artırabilir (Fisher ve ark., 2005). Direncin üstesinden gelmek için, yarı yapay,  $\beta$ -laktamaz dirençli  $\beta$ -laktamlar geliştirilmiştir.  $\beta$ -laktamaza duyarlı  $\beta$ -laktamlar klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi  $\beta$ -laktamaz inhibitörleriyle birlikte uygulanabilir (Wright, 2005).

### **2.1.8. $\beta$ -Laktamazlar**

$\beta$ -laktamazlar, antibiyotiklerdeki ortak  $\beta$ -laktam bağına bir adet su molekülü ekleyerek  $\beta$ -laktam halkasını bozan enzimlere verilen genel addir ve bu bileşikler penisilinlerden karbapenemlere kadar  $\beta$ -laktam antibiyotiklerini inaktif hale getirirler. Bu hidrolizasyon ilk kez 1940 yılında, Abraham ve Chin tarafından bir *E. coli* türünde (penisilinaz) gözlenmiştir (Abraham ve Chain, 1988). Ancak bu tür bir hidrolizasyonun klinik açıdan etkisi, 1950'lerin başında beta laktamlara karşı dirençli *S. aureus* türünün hastanelere izole edilmesine dek kayda geçilmemiştir (Kirby, 1944; Jacoby, 2009a).

*S. aureus*'taki  $\beta$ -laktamazlar kromozomlarda bulunup indüklenebilirken ilk plasmid geçişli  $\beta$ -laktamaza 1960 yılında Yunanistan'da Gram negatif bir bakteride rastlanmıştır ve patojeni taşıyan hastanın adına hitaben (Temoneira) TEM olarak isimlendirilmiştir (Datta ve Kontomichalou, 1965). TEM'lerin ve sülfidril değişkenli (SHV)  $\beta$ -laktamazların biyokimyasal yapıları birbirlerine benzerdir, fakat TEM'lere kıyasla sülfidril değişkenli (SHV)  $\beta$ -laktamazlar *Klebsiella* spp. de daha yaygındır.

### **2.1.9. GSBLs (Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamazlar)**

1983'te Knothe (Knothe ve ark., 1983), sülfidril değişkenli (SHV) beta laktamazda tek nükleotid mutasyonu bularak, plasmid tarafından kodlanmış ilk  $\beta$ -

laktamaz olarak tanımlanan ayrıca *K. ozaenae* suşunda bulunan ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerihidroliz edebilen bir sülfidril değişkenli (SHV) beta laktamaz keşfetmiştir ve bu SHV-2 olarak adlandırılmıştır. 1980'lerin sonlarında Fransız hastanelerinde, mutasyona uğramış TEM ve SHV enzim türevleri sahip *Klebsiella* spp.salgını başta olmak üzere bir çok salgın rapor edilmiştir ve mutasyona uğramış bu enzim türevlerinin geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlardan (başlıcaları TEM-1, TEM-2 ve SHV-1) ayırımını yapmak adına Philippon tarafından genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) ifadesi kullanılmıştır (Philippon ve ark., 1989).

GSBLler; transfer edilebilen, penisilinleri, 1. 2. ve 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı (sefamisin hariç) hidroliz edebilen, klavulanik asit tarafından in vitro şartlarda etkisiz hale getirilebilen bileşiklerdir. GSBLler plasmidlerin aracılığı ile yayılırlar (bu durum, bu enzimlerin tanımının bir parçasıdır). Mikrobiyal ekosistemdeki genlerin yatay transferi 3 farklı yolla gerçekleşir: transformasyon (direk olarak DNA alımı), konjügasyon (seks pilusu ile bağlantı kurularak plasmid aracılığıyla donör hücreden alıcı hücreye DNA transferi), transdüksiyon (bakteriler arası bakteriyofaj aracılı DNA transferi) (Avery ve ark., 1944; Lederberg ve Tatum, 1946).

### **2.1.10. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Tipleri**

#### **TEM, SHV**

Geniş-spektrumlu TEM  $\beta$  laktamazlar, biyokimyasal olarak ilk defa 1966 yılında Yunan bir hastadan izole edilen suşta tanımlanmıştır. Bu  $\beta$  laktamazlar plasmid aracılı olup ampisilini ve ek olarak piperasilin ve karbenisilin gibi benzer antibiyotikleri hidroliz edebilmektedir. Geniş spektrumlu TEM-1 ve 2 genlerinde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu TEM GSBL'ler oluşmuş ve bunun sonucunda 3. ve 4. kuşak sefalosporinleri hidroliz edebilme özelliği kazanmıştır (Pfeifer ve ark., 2010). Nokta mutasyonlar, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlerin ve monobaktamların enzim indirgeyici aktivitesinin etkin bölgesinde değişiklikler meydana getiren, 1-4 amino asitleri arasında yer değişimine neden olmuştur (Winokur ve ark., 2001). SHV GSBL'leri, aynı TEM GSBL'lerinin oluşumu gibi, geniş spektrumlu SHV-1 genlerinde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu oluşmuştur.

SHV enzimleri, *Klebsiella pneumonia* türüne özgü kromozomal  $\beta$ -

laktamazlardan türemiş ve sonrasında plasmidlerin üzerine mobilize edilmiştir (Haeggman ve ark., 1997).

2000’li yıllara kadar TEM ve SVH’den türemiş GSBL’ler, *Klebsiella* spp. başta olmak üzere hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan *E. coli* ve *Enterobacteriaceae* ailesine üye diğer bakterilerde yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir (EFSA, 2011).

### **OXA**

OXA tipi GSBL enzimlerinin (OXA-11,-14 VE -16) çoğu, penisilinlere ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli olduğu bilinen OXA-10 ya da OXA-15 (OXA-19 ve OXA-28) moleküllerinin yapısında meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu oluşmuştur (Pfeifer ve ark.,2010). Bu OXA tipi GSBL’ler, yoğun olarak *Pseudomonas aeruginosa* türünde bulunurken bu enzimlere *Enterobacteriaceae* ailesinin türlerinde çok seyrek rastlanmaktadır (Bradford ve ark.,1999). Ancak D sınıfında bulunan belirli sayıdaki farklı OXA enzimleri, OXA- 48 gibi, karbapenemlere direnç gösterir ve sadece *P. aeruginosa*’da değil *Enterobacteriaceae* türlerinde de varlığı rapor edilmiştir (Pfeifer ve ark., 2010).

### **CTX-M**

2000’li yılların başlarından beri, genetik olarak TEM ya da SHV ile herhangi bir bağlantısı bulunmayan CTX-M genleri, insan ve hayvan izolatlarında kendisini göstermiştir. O zamanlardan beri CTX-M genleri dünya genelinde yayılmıştır ve şuan 148 adet moleküler varyanta sahip olan CTX-M ailesini oluşturmuştur (Jacoby, 2015).

1989’da Münih’te Bauernfeind ve ark. (1990), yenidoğan bir bebeğin kulağından alınan eksüdadan izole edilen *E.coli*’de yeni bir genişletilmiş- spektrumlu  $\beta$ -laktamaz tanımlamışlardır. Bu enzim plazmid aracılı bir enzimdir ve diğer GSBL’lerle kıyaslandığında sadece kendisine özgü olarak, seftazidimi sefotaksime göre daha yüksek oranlarda hidroliz edebilme özelliğine sahiptir ve bu yüzden CTX-M (CTX sefotaksim için, M ise Münih için bir kısaltma) olarak adlandırılmıştır. Ancak daha yeni CTX-M varyantları, mutasyonlar sonucunda seftazidimi de hidroliz edebilme özelliği kazanmıştır.

CTX-M’ler, TEM ve SHV’de olduğu gibi plazmid aracılı enzimlerde gerçekleşen nokta mutasyonları sonucu oluşmamıştır; çeşitli çevresel *Kluyvera* (*K.*)

türlerinden kromozomal  $\beta$ -laktamazların plazmidler üzerine mobilizasyonu sonucu meydana gelmiştir (Canton ve ark., 2012). *K. ascorbata*, CTX-M-1 ve M-2 grubu enzimlerin öncülü olarak düşünülmektedir (Humeniuk ve ark., 2002) ve bazı CTX-M-1 grubu  $\beta$ - laktamaz genlerinin *K. cryocrescens* türünden kaynaklandığı görülmektedir (Decousser ve ark., 2001). CTX-M-8 ve -9 enzimleri öncülünün ise *K. georgiana* olduğu düşünülmektedir (Poirel ve ark.,2002).

GSBL direnç genleri ve aminoglikozid, tetrasiklin, florokinolon ve sulfonamide karşı direnç belirleyici genler çoğu zaman aynı plazmid üzerinde bulunmaktadır (Jacoby ve Sutton, 1991) ve bu yüzden, bu antibiyotiklerin herhangi birinin kullanımı diğer bütün antibiyotiklere direnç adına 'co-selection' durumunu yaratabilir. Antimikrobiyal direnç genlerini kodlayan plazmidler, aynı zamanda dezenfektanlara, ağır metal toleransına, virulansa ve metabolik işleve karşı dirence aracılık eden genleri kodladığı için bu durumda da bu genlerde 'co-selection' meydana gelebilir (Barbosa ve Levy, 2000).

#### **2.1.11. B Laktamaz Sınıflandırılması**

$\beta$  laktamazlar moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılırlar (Ambler sınıflaması A-D); A, C ve D gruplarını serin  $\beta$  laktamazları oluştururken, B grubu ise metallo  $\beta$  laktamazları içerir. Ayrıca  $\beta$  laktamazlar, substratlarına ve inhibisyon profillerine göre 4 ana gruba ve çeşitli sayıda altgruplara ayrılırlar (Bush-Jacoby grupları 1-4):

Grup 1: Klavulanik asit tarafından iyi inhibe edilmeyen sefalosporinazlar

Grup 2: Etkin bölge güdümlü  $\beta$  laktamazlar tarafından genellikle inhibe edilebilen penisilinazlar

Grup 2be: Genişletilmiş spektrumlu aktiviteye sahip penisilinazlar

Grup3: EDTA hariç diğer bütün klasik  $\beta$  laktamaz inhibitörleri tarafından yetersiz derecede inhibe edilen metallo- $\beta$ -laktamazlar

Grup4: Henüz tam olarak nitelendirilememiştir.

**Tablo 1.** Bakteriye  $\beta$ -laktamazların sınıflandırılma şeması (Bush ve Jacoby, 2010)

Bush-Jacoby Grubu	Ambler Sınıfı	Tercih edilen substrat yada substratlar	CA <sup>1</sup> yada TZB <sup>2</sup> ile inhibisyon
1	C	Sefalosporinler	Hayır
1e	C	Sefalosporinler	Hayır
2a	A	Penisilinler	Evet
2b	A	Penisilinler, ilk Sefalosporinler	Evet
2be	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	Evet
2br	A	Penisilinler	Hayır
2ber	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	Hayır
2c	A	Karbenisilin	Evet
2ce	A	Karbenisilin, Sefepim	Evet
2d	D	Kloksasilin	Değişken
2de	D	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler	Değişken
2df	D	Karbapenemler	Değişken
2e	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler	Evet
2f	A	Karbapenemler	Değişken
3a	B (B1)	Karbapenemler	Hayır
3b	B (B2)	Karbapenemler	Hayır
NI <sup>3</sup>	4	Bilinmiyor	

CA<sup>1</sup>: klavulanik asit; TZB<sup>2</sup>: tazobaktam; NI<sup>3</sup>: dahil edilmemiş.

TEM, SHV ve CTX-M gibi çok yaygın olan GSBL'ler, Ambler Sınıf A ve Bush-Jacoby grup 2be'de bulunmaktadır. Kromozomal yada plasmid kodlu AmpC  $\beta$  laktamazları, Ambler sınıf C ve Bush Jacoby grup 1'de değerlendirilirken OXA tipi GSBL'ler Ambler sınıf D mensubudurlar.

### 2.1.12. GSBL Tanı Yöntemleri

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* prevalansında bir artış gözlenmiştir. Klinik izolatlarda hayli yaygın bir şekilde bulunan bu bakteriler, plazmidler vasıtasıyla, çeşitli salgınlarla, başarısız tedavilerle ve artan mortalite oranları gibi ciddi klinik problemlerle birlikte kolayca yayılabilir duruma gelmiş ve bu bakterileri rutin duyarlılık testleriyle saptamak zorlaşmıştır. Bundan dolayı, bu bakterileri tespit etmek için daha özgül yöntemlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmuştur (Dağlar ve Öngüt, 2012).

*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* ve *K. oxytoca* bakterilerinde GSBL enzim üretimini saptamak adına; fenotipik tarama testleri ve Amerika'nın Klinik Laboratuvarlar için Standartları Belirleme Komitesi (CLSI) kılavuzundaki standartlar doğrultusunda doğrulama testleri yapma gibi 2 seçenek tercihe sunulmuştur.

## GBSL Tarama Testleri

Disk difüzyon testi kullanıldığı takdirde inhibisyon zonunun; seftazidim için  $\leq 22$  mm, sefpodoksim için  $\leq 17$  mm, aztreonam ve sefotaksim için  $\leq 27$  mm, seftriakson için ise  $\leq 25$  mm değerlerinde olması GBSL varlığı yönünde pozitif bilgiler vermektedir (CLSI, 2009) (Tablo.2).

**Tablo 2.** GBSL için Amerika'nın Klinik Laboratuvarlar için Standartları Belirleme Komitesi (CLSI) tarafından önerilen inhibisyon zonu değerleri ve MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyonu) tarama testi değerleri

Antibiyotik	Inhibisyon zonu (mm)	MİK( $\mu\text{g/mL}$ )
Sefotaksim	$\leq 27$	$\geq 2$
Seftriakson	$\leq 25$	$\geq 2$
Seftazidim	$\leq 22$	$\geq 2$
Sefpodoksim	$\leq 17$	$\geq 8$
Aztreonam	$\leq 27$	$\geq 2$

### 2.1.13. Yaygın Olarak Kullanılan GBSL Doğrulama Testi Yöntemleri

#### Kombine Disk Yöntemi

0,5 numaralı McFarland standart yoğunluğunda hazırlanan bakteri süspansiyonunun yayıldığı Mülller-Hinton Agar (MHA) plaklarına, klavulonik asit ilave edilerek (10 mg) ve klavulonik asitsiz, sefotaksim (30 mg) ve seftazidim (30 mg) diskleri yerleştirilir. Klavulonik asit içeren ve klavulonik asit içermeyen disklerin etrafındaki inhibisyon zonları, diskleri 35°C sıcaklıkta bir gece inkübe ettikten sonra ölçülür ve karşılaştırılır. Bakteri izolatının GBSL üretimi açısından pozitif kabul edilebilmesi için, klavulonik asit ile kombine edilmiş diskin etrafında oluşan inhibisyon zonunun klavulonik asit içermeyen diskte oluşan inhibisyon zonuna kıyasla  $\geq 5$  mm daha geniş olması gerekmektedir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

#### Çift Disk Sinerji Testi

Çift Disk Sinerji Testi, Garter ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Jarlier ve ark., 1988). GBSL üretimini saptamak adına geliştirilen yöntemler arasında en yaygın kullanılanlardan biridir.

0,5 numaralı McFarland bulanıklık standardı yoğunluğunda olacak şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonu, Mülller-Hinton Agar (MHA) plağına yayılır. Plağın

merkezine bir adet amoksisilin-klavulonik asit diski (AMC 20/10µg) ile seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO) yada sefotaksim (CTX), aztreonam (ATM) veya sefpodoksim (POD) diskleri, disk merkezleri arasındaki mesafe 30 mm olacak şekilde yerleştirilir. GSBL enzimi varlığı, 35°C sıcaklıkta 18 saat süren bir inkübasyondan sonra, sefalosporin yada aztreonam etrafındaki inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulonik asit diskine doğru genişlemesi veya arada bakteriyel üremenin gözlenmediği bir sinerji alanının bulunması ile anlaşılmaktadır (Dağlar ve Öngüt, 2012).

### **E Testi Yöntemi**

"GSBL E-test" şeritleri (stripleri) üretim prosedürlerine uygun olacak şekilde hazırlanır. Test şeritleri, bir tarafında seftazidim (TZ), diğer tarafında seftazidim ve klavulanik asit (TZL) antibiyotikleri olacak şekilde hazırlanmıştır. İnkübasyon işleminin ardından, şerit ile eliptik inhibisyon zonunun kesiştiği değer, MİK değerine tekabül etmektedir. Seftazidim ve seftazidim ve klavulanik asit MİK değerleri birbiriyle kıyaslandığında MİK değerinde 8 kat veya daha fazla azalma olması, GSBL varlığı yönünde bilgi verir. Buna benzer olarak sefotaksim ve sefotaksim-klavulanik asit (CT-CTL) içeren E-test stripleri de mevcuttur (Dağlar ve Öngüt, 2012).

### **Mikrodilüsyon Testi**

Sefotaksim ve seftazidim için hem tek başına hem de klavulanik asit varlığında MİK değerleri saptanır. İzolatın GSBL pozitif olduğuna dair gösterge olarak, klavulonik asit varlığında MİK değerlerinde 8 kattan fazla azalma olması kabul edilir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

### **Üç Boyutlu Test**

Kanlı agar besiyerlerinde üreyen bakterilerin tek gecelik taze pasajlarından elde edilen 0,5 McFarland standart bulanıklığındaki süspansiyonları, 35°C sıcaklıkta dört saat boyunca Triptic Soy Broth besiyerine ekilerek inkübe edilir. Bu işlemin ardından enzim ekstraksiyonu, hücreler santrifüj edilerek ve sonrasında 5 kez dondurulup çözülerek yapılır. Mueller Hinton agara ATCC 25922 *E. coli* suşu inkübe edilerek ve plağın ortasına sefoksitin (30 mg) diski konularak standart disk difüzyon testi yapılır. Steril bistüri ile diskten 5 mm uzaklıkta olacak şekilde yarıklar açılır. Ardından daha önceden



elde edilen enzimlerden 25 µL ila 30 µL arasında bir miktarda enzim, pipet vasıtasıyla bu yarıklara konulur. Petriler 35 °C sıcaklığındaki bir etüvde bir gece boyunca inkübasyona bırakılır. Bir gün sonra, inhibisyon zonuyla kesişen yarıklardaki suşlardan 3 mm veya 3 mm'den fazla distorsiyona neden olan suşlar “üç boyutlu test pozitif” olarak kabul edilir, sirküler inhibisyon zonunda distorsiyon ve süreksizlik GSBL üretimi adına pozitif olarak yorumlanır (Barroso ve ark., 2000).

### **Otomatize Edilmiş Sistemler**

Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, MD / ABD) ve VITEK 2 (bioMerieux, Marcy l'Etoile / Fransa) adı verilen otomatize edilmiş sistemler ve mikro-tarama test panelleri, GSBL üreten suşları belirleyebilmektedir (Dağlar ve Öngüt, 2012).

### **2.1.14. GSBL Epidemiyolojisi**

#### **İnsan Konakçılar**

GSBL'nin insanlarda, hayvanlarda ve besinlerde bulaşını değerlendirmek için, farklı konakçılardaki prevelans bilgilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Buna rağmen şu ana kadar yapılan birçok rapor, sadece sınırlı alanları tanımladığı için ülke geneli bir ölçekte çalışma yetersizliği hala mevcuttur. Ayrıca, harmonize metodoloji kullanılan çalışmaların farklı ülkeler arasında prevelans oranlarını kıyaslamayı kolaylaştırmasının yanısıra, GSBL'yi tespit etmek için seçici besiyeri kullanımı da GSBL tespit oranını ve dolayısıyla prevelansı artırmaktadır.

Özellikle insan konakçılar için diğer bir önemli nokta ise, GSBL üreten *E. coli* prevelans oranları, genelde hastanelerden ve toplumdan elde edilen klinik izolatlar baz alınarak rapor edilmektedir. *E. coli*'nin sadece patojen bir bakteri olmaması, aynı zamanda kommensalist bir bakteri olması nedeniyle, insanlardaki GSBL üreten *E. coli*'nin gerçek prevelansını belirlemek için sağlıklı insanların da test edilmesi gerekmektedir. Ancak bu alanda çok az çalışma yapılmıştır (Pfeifer ve ark., 2013).

2008-2011 yılları arasında, Avrupa Birliği ülkelerinde GSBL üreten bakteri sayısında önemli miktarda bir artış saptanmış ve bu artış, ülkeler arasında vaka ve yayılım bazında büyük değişkenlikler göstermiştir, şöyle ki: 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *E. coli* suşu, % 3 (İsveç) ile % 36.2 (Kıbrıs) arasında değişen prevelansa

sahip 29 Avrupa ülkesinde rapor edilmiştir (ECDC, 2012). Dirençli izolatların %85'i ile %100'ü, GSBLaçısından pozitif rapor edilmiştir. Almanya'da, 3.kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *E.coli* oranı, 2005 yılında % 1.7 iken, 2011 yılında bu oran % 8'e yükselmiştir (ECDC, 2012).

MYSTIC programında (Rhomberg ve Jones, 2009), Amerika Birleşik Devleti'ndeki 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *E. coli* sayısı, 1999 yılında % 0.5 iken 2008 yılında % 5.1 olarak rapor edilmiştir. Aynı tarama çalışmasındaki bilgilerle yapılan başka bir yayında (Goossens ve Grabein, 2005), 2004 yılı için Avrupa'daki ve Birleşik Devletler'deki GSBL fenotipi barındıran *E. coli* prevelansları belirlenmiş; Avrupa'daki *E. coli* izolatlarının % 10.8'i GSBL üreten tipte olmasına karşın Birleşik Devletler'de bu oran % 1.4 olarak bulunmuştur. 2010 yılında yapılan çalışmada, Asya-Pasifik bölgesindeki fenotipik GSBL *E. coli* toplam prevelansı % 7.5 olarak belirtilmiştir (Hsueh, 2012). Bu çalışmada ek olarak, 3. kuşak sefalosporinlere karşı dirençli *E. coli* oluşma oranının, aynı yıl içinde Çin'deki % 21.3'lük bir değerden Singapur'daki % 61.5'e kadar değiştiği rapor edilmiştir. 2008-2010 yılları arasında Latin Amerika'da, *E. coli* bakterisindeki GSBL fenotipi oranlarının, % 12.8 (Brezilya) ile % 48.8 (Meksika) arasında değiştiği bildirilmiştir (Gales ve ark., 2012).

Çoğu Avrupa ülkesinde, CTX-M enzimleri baskın olmakla birlikte GSBL üreten *E. coli* endemik olarak bilinmektedir. ABD gibi diğer ülkelerde ise CTX-M üreten *E. coli*, çok seyrek rapor edilmektedir. Birleşik Devletler'de GSBL'ler, daha az sıklıkta tespit edilmelerine rağmen CMY benzeri  $\beta$ -laktamazlar Avrupa'dakinden daha sık rapor edilmektedir (Doi ve ark., 2010).

GSBL'ler, dünya genelinde düzensiz bir yayılım göstermektedir, öyle ki bazı CTX-M enzimleri belirli coğrafik alanlarda daha yoğun şekilde gösterilmiştir; Kuzey Avrupa ülkelerinde, CTX-M ve SVH enzimlerinin, en baskını CTX-M-1 ve onu takiben CTX-M-9 grubu enzimler olmak üzere, yoğun miktarlarda bulunduğu rapor edilmiştir. Akdenizi çevreleyen ülkelerin ve aynı zamanda Birleşik Krallık'ın, CTX-M-9 grubu enzimler yönünden yüksek prevelans değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Güney Avrupa ülkelerinde ve Birleşik Krallık'ta, CTX-M-1, CTX-M-4 ve daha az miktarlarda TEM ve SHV enzimleri gösterilmiştir. Doğu Avrupa ülkelerinde başlıca CTX-M-3 tipi tanımlanmışken bu ülkelerde SHV ve TEM enzimleri sporadik bulunmaktadır. Güney Amerika ve Japonya'da en baskın enzim tipi CTX-M-2 iken

Belarus ve Rusya'da CTX-M-5'tir. CTX-M-15, insanlar arasında neredeyse dünya genelinde bir yayılım göstermektedir (Coque ve ark., 2008).

### **Hayvan Konakçılar**

GSBL üreten *E. coli*'ye, gıda üretiminde kullanılan hayvanlar dahil olmak üzere (Horton ve ark., 2011), evcil hayvanlar (Carattoli ve ark., 2005) ve vahşi hayvanlar (Radhouani ve ark., 2013) gibi çok geniş yelpazede farklı hayvan sınıflarında saptanmıştır. Kümes hayvanlarında GSBL üreten *E. coli* bulunma oranı üzerine yapılan bir çalışmada; Fransa'da % 10.7, Polonya'daki etlik piliçlerde % 54.5, İsviçre'de kesimhanedeki tavuklarda % 63.4 ve İspanya'da teste tabi tutulan kümes hayvanlarında ise % 79.9'lara varan oranlarda bulunmuştur (Blanc ve ark., 2006).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada (Dierikx ve ark., 2013), tavuk çiftliklerinin % 85'inin, sürü içi % 80 prevelansla GSBL fenotipi barındıran *E. coli*'ye sahip olduğu ve RESET ortak araştırma projesi kapsamında Almanya'da yapılan bir çalışmada da, % 74'lük bir yüzdeyle teste tabi tutulan etlik piliçlerin dışkı örneklerinde GSBL fenotipinde *E. coli* bulunduğu rapor edilmiştir (Hering, 2012).

Domuzlarda *E. coli* GSBL prevelansı; Danimarka'da 2010'da % 12 iken 2011'de % 4.5'lara gerilemiş, İsviçre'de % 15.3, Polonya'da % 33.3, İspanyada ise % 100'lere varan bir oran rapor edilmiştir (Blanc ve ark., 2006). Yukarıda bahsi geçen Alman çalışmasında (Hering, 2012), test edilen domuzların % 68'inin GSBL fenotipi barındıran *E. coli* taşıdığı rapor edilmiştir. Sığırlarda *E. coli* GSBL bulunma sıklığı ise; İsviçre'de % 13.7 (Geser ve ark., 2012), Fransa'da % 4.1 (Madec ve ark., 2008), Büyük Britanya'da % 44.3 (Horton ve ark., 2011) ve Danimarka'da % 10.2 (DANMAP, 2012) olarak rapor edilmiştir.

Güney Bavyera'da yürütülen bir çalışmada, sığırlardan ve çevrelerinden alınan örneklerde *E. coli* GSBL'nin % 32.8 gibi oranda saptandığı belirtilmiştir (Schmid ve ark., 2013). İnsanlardaki durumun bir benzeri olarak, gıda amaçlı kullanılan hayvanlar ve gıdalardaki GSBL'ler Avrupa ülkeleri arasında farklı dağılımlar gösterir: CTX-M-1, çoğu Avrupa ülkesinde yaygın şekilde rapor edilen enzim tipidir.

CTX-M-14 ve CTX-M-32 enzimleri, Akdenizi çevreleyen ülkeler ve Güney Avrupa ülkelerinde daha yaygın şekilde bulunurken CTX-M-14, Birleşik Krallık ve Belçika'da da gıda amaçlı kullanılan hayvanlarda bulunmuştur. Orta ve Kuzey Avrupa

ülkelerinde, Birleşik Krallık ve İrlanda dahil olmak üzere, CTX-M-2 de saptanmıştır. Ancak, insan GSBL'lerinin aksine CTX-M-15, hayvanlarda çok seyrek rapor edilmiştir. Ayrıca, gıda üreten hayvanlarda ve gıdalarda, SHV üreten ve TEM üreten izolatlar özellikle SHV-12, SHV-2 ve TEM-52- saptanmıştır (EFSA, 2011).

### **Hayvansal Gıdalar**

GSBL üreten *E. coli* yalnızca gıda üreten hayvanlarda değil ürettikleri gıdalarda da rapor edilmiştir: Almanya'da, sefotaksime dirençli *E. coli*; yumurta tavuklarında, piliçlerde, hindilerde, domuz etinde, dana etinde ve tank sütünde saptanmıştır. Ancak 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre, sefotaksime dirençli bütün *E. coli* izolatlarına ait en yüksek prevalans değeri % 13.7 ile etlik piliçlerde, bunu takiben de % 10.3 ile dana etinde bulunmuştur (BfR, 2011).

Diğer hayvansal gıda maddelerine ait oranlar % 0-3.2 arasında değişmektedir. 2011 yılında Danimarka'da, GSBL üreten *E. coli*'lerin % 44'ü etlik piliçlerden izole edilmiştir, domuz etinde ve sığır etinde bu oran oldukça düşüktür (% 0-0.9) (DANMAP, 2012). Diğer Avrupa ülkelerinin aksine İsveç'te, domuz etinde hiç GSBL üreten *E. coli*'ye rastlanmamışken piliç etinden alınan örneklerin % 44'ü bu açıdan pozitif bulunmuştur. Hollanda raporları, kümes hayvanı etlerinin % 84-100'ünün GSBL açısından pozitif olduğunu göstermiştir.

2012 yılında ocak ve mart ayları arası yapılan bir çalışmada, Suudi Arabistan'a ithal edilen dondurulmuş çiğ orkinosta GSBL üreten *E. coli*'nin varlığı gösterilmiştir ve çalışma sonuçları, orkinosun blaCTX-M geni için olası bir rezervuar olabileceği ve besin zinciri vasıtasıyla bu  $\beta$ -laktamaz genlerinin transferini ve yayılımını kolaylaştırmış olabileceği düşünülmüştür. Çeşitli süpermarkerlerden 45 adet örnek satın alınmış ve örnekler ChromID GSBL agar kullanılarak, GSBL üreten *E. coli* açısından incelenmiş, sonrasında ise PCR amplifikasyonu ile doğrulanmıştır. 45 adet orkinos balığı örneğinin 23'ü (% 51.1) GSBL üreten *E. coli* açısından pozitif bulunmuş ve bunlardan 60 izolat elde edilmiştir. PCR tekniğiyle ileri tanımlama yapılarak, elde edilen 60 adet GSBL üreten *E. coli* izolatının 49 (% 82)'unun blaCTX-M tipi olduğu ve izolatların blaTEM ve blaSHV genleri açısından negatif olduğu doğrulanmıştır (Elhadi ve Alsamman, 2015).

İsviçre'ye ithal edilen taze sebzelerin ne kadarının GSBL üreten *Enterobacteriaceae* açısından taşıyıcı olduğunu araştırmak için, Dominik Cumhuriyeti,

Hindistan, Tayland ve Vietnam'dan ithal edilen çeşitli tipteki 169 taze sebze örneği analiz edilmiş. Alınan tüm taze sebze örneklerinin % 25.4'ünde bir yada daha fazla GSBL üreten *Enterobacteriaceae* bakterisine rastlanmıştır ve bunların % 78.3'ünün çoklu ilaç direnci gösteren tipte olduğu saptanmıştır. 26 *E. coli*, 26 *Klebsiella pneumoniae*, 6 *Enterobacter cloacae*, 1 *Enterobacter aerogenes* ve 1 *Cronobacter sakazakii* olmak üzere 60 adet izolat elde edilmiştir (Zurfluh ve ark., 2015).

2010 yılı ocak ve ekim ayları arasında Japonya'daki 29 süpermarketten, tavuk eti, sığır eti, domuz eti ve sebze içeren 153 adet perakende gıda satın alınmıştır. GSBL üreten bakteriler her bir gıda örneğinden elde edilmiştir. 153 örneğin 35'inde (% 22.9), epidemiyolojik olarak birbiri ile ilişkisi olmayan 52 adet GSBL üreten *E. coli* izolatının varlığı gösterilmiştir ve bu 35 örneğin hepsinin tavuk etinden alındığı belirtilmiştir (Kawamura ve ark., 2014).

Sanayileşmiş ülkelerden Gabon'a ithal edilen donmuş tavuk eti örnekleri (n=151) GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ve *S. aureus* açısından taranmıştır. Tavuğun parçaları (bacak, kanat gibi) başına düşen kontaminasyon oranı, GSBL üreten *E. coli* (sadece GSBL *E. coli* tanımlanmış, GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ailesine üye başka bakteri görülmemiş) ve *S. aureus* için sırasıyla % 23 ve % 3 olarak bulunmuştur (Schaumburg ve ark., 2014).

Başka bir çalışmada, tavuk eti (n=89, % 34), sığır eti (n=85, % 32.4), domuz eti (n=57, % 21.8), kıyma (n=22, % 8.4) ve başka tipte etler (n=9, % 3.4) olmak üzere toplamda 262 adet taze et örneği (ortalama olarak 11.9 kg ağırlığında) ile çalışılmış. Fenotipik tarama, başlangıçta 112 adet olası GSBL üreticisi tanımlanmıştır. Genotipik doğrulama testleri sonucunda 79 (% 30.2) adet GSBL üreten örnek tanımlanmıştır. Bazı örneklerin birden fazla tipte GSBL geni içerdiği gözlemlenmiştir. GSBL gen prevalansı 4 et grubu arasında: 71 (% 79.8) tavuk etinde, 4 (% 4.7) sığır etinde, 1 (% 1.8) domuz etinde, 2 (% 9.1) kıymada ve 1 (% 11.1) diğer tipteki etlerde olmak üzere dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Tavuk eti örneklerinin 68 (% 76.8)'inin GSBL üreten *E. coli*, 6 (% 7.7)'sının GSBL üreten *Klebsiella* türü ve 4 (% 5.1)'ünün ise diğer GSBL üreten türler içerdiği saptanmıştır. Geriye kalan ve tamamı GSBL üreten *E. coli* olan 8 tipin, diğer et örneklerinde saptandığı bildirilmiştir (Overdeest ve ark., 2011).

Almanya'da, perakende olarak satışı yapılan tavuk etlerindeki, GSBL üreten *Enterobacteriaceae* prevalansını belirlemek için Berlin'de 9 ayrı mağazadan 199 örnek

alınmış ve 76 (% 93.83)'sı *E. coli*, 3 (% 3.7)'ü *Serratia fonticoli*, 1 (% 1.23)'i *Escherichia fergusonii* ve 1 (% 1.23)'i de *Enterobacter cloacae* olmak üzere, bu örneklerin 80'inde 81 adet GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatu tanımlanmış. PCR ve b-laktamaz gen sekansı analizi 75 adet GSBL üreten izolat olduğunu belirlemiş (73'ü *E. coli*, 1'i *E. fergusonii* ve 1'i de *E. cloacae*). Bir örneğin ise iki adet GSBL üreten *E. coli* türü içerdiği belirtilmiştir (Kola ve ark., 2012).

Kola ve ark., (2012) Greifswald'daki 9 mağazadan alınan 200 tavuk eti örneğini incelemiş ve bu örneklerin 123 tanesinde, % 87.10 (n=135) *E. coli*, % 12.26 (n=19) *S. fonticola* ve % 0.65 (n=1) *Proteus mirabilis* olmak üzere 155 adet GSBL üreten bakteri izolatu tanımlamışlardır. B-laktamaz gen sekansı analizi, tanımlanan 155 izolattan 110 tanesinin GSBL üreticisi olduğunu göstermiştir (108 *E. coli*, 1 *S. fonticola* ve 1 *P. mirabilis*). 8 örneğin de birden fazla GSBL üreten tür barındırdığını belirtmişlerdir.

Hollanda'da çiğ sebzelerde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* varlığını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 15 farklı sebzededen oluşan 119 numune çeşitli marketlerden toplanmıştır. Perakende çiğ sebze mevcut olduğu, yedi numunede (% 6) GSBL tespit etmişler ve üç blaCTX-M-15, bir blaCTX-M-1, iki CTX-M-9 ve bir SHV grubu GSBL kodlayan gen bulmuşlardır. İzole edilen GSBL genleri insan kökenli enterobakteriyel GSBL genleri benzer olduğu ve bu nedenle, çiğ sebzeler, insanlarda bulunan enterobakteriyel suşlar direnç genlerinin kaynağı olabileceği bildirilmiştir (Reuland ve ark., 2014).

### **Süt ve süt ürünlerinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türleri**

Türkiye'de, Gündoğan ve Avcı (2013) yaptıkları çalışmada 15 tavuk but, 15 kıyma, 15 çiğ süt, 15 beyaz peynir ve 15 dondurma olmak üzere toplam 75 örnekten 50 *Klebsiella oxytoca*, 45 *Escherichia coli* ve 13 *Klebsiella pneumoniae* izole etmişlerdir. İzole edilen 45 *E. coli* suşunun 20'si (% 44.4), 20 *K. pneumoniae* suşunun 5'i (% 38.5), 50 *K. oxytoca* suşunun 13'ü (% 26) GSBL açısından pozitif olarak tespit etmişlerdir. GSBL pozitif 20 *E. coli* suşu içerisinde, peynirden 2 (% 10) izolat, süttten 2 (% 10) izolat, dondurmadan 1 (% 5) izolatuın yer aldığı bildirilmiştir. GSBL pozitif 13 *K. oxytoca* suşu içerisinde, peynirden 2 (% 15.3) izolat, süttten 2 izolatuın (% 15.3) yer aldığı bildirilmiştir. GSBL pozitif 5 *K. pneumoniae* suşu içerisinde, peynirden 2 (% 40) izolat süttten 1 (% 20) izolat ve dondurmadan (% 20) 1 izolatuın yer aldığı bildirilmiştir.

Antibiyotik dirençliliğini disk difüzyon yöntemi ile belirlemişlerdir. Tüm izolatların ampisiline karşı direnç gösterdiği ama imipenem, ertapenem, sefepim ve piperasilin/tazobaktame karşı hiç bir direnç göstermediği bildirilmiştir. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatları da sefotaksim, seftazidim, seftriakson, aztroenam, tetrasiklin ve siprofloksasine karşı dirençli bulmuşlardır.

Türkiye'de bir başka çalışmada, halk pazarlarında satışa sunulan süt ürünlerinde (ev yapımı beyaz peynir) GSBL varlığını araştırmak amacıyla 245 ev yapımı beyaz peynir numuneleri incelenmiştir. Toplam 223 *E. coli* suşu izole etmişler ve izolatların % 4'ünü potansiyel GSBL olarak tespit etmişlerdir. Çift disk testi ve fenotipik doğrulama testi ile GSBL üretimini sırasıyla, % 16.1 ve % 9.9 olarak bulmuşlardır (Arslan ve Özdemir, 2008).

Başka bir çalışmada Türkiye'de Tekiner ve Özpınar (2016) yaptıkları çalışmada 100 çiğ tavuk eti, 100 çiğ inek sütü ve 50 çiğ inek sütünden peyniri olmak üzere toplam 250 örnekten Vitek(®) MS ile *E. coli* (% 80), *Enterobacter cloacae* (% 9.1), *Citrobacter braakii* (% 5.5), *Klebsiella pneumoniae* (% 3.6), ve *Citrobacter werkmanii* (% 1.8) tespit etmişlerdir.

Dünyada yapılan çalışmalarda, Amador ve ark., 2009, süt ürünlerinde  $\beta$ -laktam dirençli bakteri varlığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada 20 yumuşak ve yarı yumuşak olgunlaşmış peynir kullanmışlardır. Toplam 182 ampisiline dirençli (AMP) bakteri tespit etmişlerdir. İzolatların % 85'i *Enterobacteriaceae* familyasına ait olduğunu, 172 izolatta ise (% 94.5)  $\beta$ -laktam dirençliliğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak peynir üretiminde ısıl işlem ve iyi hijyen uygulamalarının yetersizliği  $\beta$ -laktam dirençli bakterilerin gastrointestinal sistem yoluyla tüketicilere bulaşmasında rol oynadığını belirtmişlerdir.

Hindistan Doon Vadisinde Chauhan ve ark. (2013), çiğ süt örneklerde  $\beta$ -laktam dirençli *Klebsiella* spp. varlığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada 100 çiğ süt örneği incelemişlerdir. Toplam 27 *Klebsiella* suşu izole etmişler ve izolatların tamamını GSBL olarak tespit etmişlerdir.

Rasheed ve ark., 2014, yeşil salata, çiğ yumurta yüzeyi, çiğ tavuk, pastörize edilmemiş süt ve çiğ et olmak üzere toplam 150 örnekte  $\beta$ -laktam dirençli *Escherichia coli* varlığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada yeşil salata ve çiğ tavuk örneklerinden ikişer çiğ yumurta yüzeyi ve çiğ etten birer izolat olmak üzere toplam , altı

(% 4), *E. coli* GSBL suşu tespit etmişlerdir.

Endonezya West Java Bölgesi'nde 80 süt çiftliği süt deposunda yaptıkları çalışmada Yedi süt çiftliğinde GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* tespit etmişler ve tüm izolatlar *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlamışlardır (Sudarwanto ve ark., 2015).

### **2.1.15. AmpC Beta Laktamazlar (C Sınıfı)**

AmpC tipi  $\beta$ -laktamazlar genellikle genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere dirençli Gram negatif bakterilerden izole edilir. AmpC  $\beta$ -laktamazları (C sınıfı veya grup 1 olarak da bilinir) tipik olarak *Citrobacter*, *Serratia* ve *Enterobacter* gibi genellikle ekspresyonu indüklenebilen veya ekspresyonu genellikle indüklenemese de hipereksprese olabilen *E. coli* gibi birçok gram negatif bakterinin kromozomu üzerinde kodlanırlar. AmpC tipi  $\beta$ -laktamaz genleri aynı zamanda plasmidler üzerinde de taşınabilmektedir (Philippon ve ark., 2002).

AmpC  $\beta$ -laktamazları; penisilinleri, sefalosporinleri ve sefamisini hidrolize edebilirken klavulonat, sulbaktam ve tazobaktam tarafından inhibisyona karşı dirençlidir. Bir çok gram negatif basil, çok fazla üretildiğinde (overproduksiyon) penisilinlere, aztreonama, sefamisine ve sefalosporinlere karşı direnç geliştirebilen kromozom aracılı AmpC üretirler (Thomson, 2010).

AmpC  $\beta$ -laktamazların genetik belirleyicileri, genelde *Enterobacter* ve *Citrobacter* gibi bakteri türlerinin kromozomları üzerinde bulunur fakat yeni yeni plazmidler üzerine aktarılarak, *E. coli* ve *Klebsiella* gibi diğer bakteri türlerine de yayılmaktadır (Heffernan ve ark., 2007). AmpC  $\beta$ -laktamaz üreten organizmalar sefoksitine dirençlidir. Bu surum sefoksitin direnci, AmpC üreten suşları saptamak adına ayırıcı bir parametre olarak kullanılmaktadır (Peter-Getzlaff ve ark., 2011). AmpC  $\beta$ -laktamazlarının, boronik asit ve kloksasilin tarafından inhibe edildiği bilinmektedir (Jacoby, 2009b).

İlk defa 1988 yılında rapor edilen plazmid aracılı AmpC genleri, tedavisel anlamdan yeni problemler ortaya çıkmasına neden olmuştur (Swaminathan ve ark., 2001). Plazmid aracılı AmpC genleri, mobilize olmuş indüklenebilir kromozomal genlerden türemişlerdir. ACC, FOX, MOX, DHA, CIT ve EBC yaygın olarak rapor edilen genotiplerdir (Hanson, 2003). Bu enzimlerde, karbapenem ve sefepim hariç diğer tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklerine karşı dirence neden olan kromozomal AmpC  $\beta$ -



laktamazlarının aşırı üretimine (overproduksiyon) benzer bir direnç modeli görülmektedir (Por Beatriz Mirelis, 2006).

Çoğu bakteride AmpC enzimleri indüklenebilir ve mutasyonlar sayesinde yüksek düzeylerde eksprese edilebilirler. Overekspresyon; sefotaksim, seftazidim ve seftriakson gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç gelişimine yol açmakta ve özellikle *E. aerogenes* ve *E. cloacae* bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlarda, başlangıçta bu antibiyotiklere duyarlı izolatlar olmalarına rağmen tedavi alındığında direnç gelişebildiği için problem teşkil etmektedir (Jacoby, 2009a). Aktarılabılır plazmidler, AmpC enzimi için gerekli genleri edinir ve bu sayede *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* gibi kromozomal AmpC genini hiç eksprese etmeyen yada çok az eksprese eden bakterilerde bu genler görülebilmektedir. Dünyanın bir çok bölgesinde, plazmid aracılı AmpC enzimleri nedeniyle direnç gelişimi GSBL üretiminden kaynaklanan direnç gelişiminden daha az görülmektedir fakat plazmid aracılı AmpC enzimlerinin neden olduğu direnç, hem saptaması daha zor hem de daha geniş spektruma sahip olabilir (Jacoby, 2009b).

Plazmid aracılı genler özel ilgi alanındadır çünkü yer değiştirebilme kabiliyetleri sayesinde bir bakteri türünde veya sınıfında bulunan genleri başka organizmalara aktarma imkanı sağlar. Plazmid aracılı AmpC tipi direnç prevalansı çoğu ülkede ulusal düzeyde bilinmemektedir, çünkü bakteri türleri üzerinde olaya dahil olan farklı mekanizmaları açıklığa kavuşturabilmek için gerekli moleküler düzeyde çalışmalar henüz yapılmamıştır.

2004 yılında Birleşik Devletler'de yayınlanan rapora göre, *Klebsiella* spp. izolatlarının % 7 ila % 8.5, *Escherichia coli* izolatlarının ise % 4 oranında plazmid aracılı AmpC tipi enzim içerdiği belgelenmiştir (Alvarezve ark., 2004). 2006 yılında yine Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada, aktarılabılır AmpC üreticilerinin oranının, büyük bir çoğunlukla *K. pneumoniae*'da bulunan FOX-5 geni ile birlikte, % 3.3 olarak rapor edilmiştir (Moland ve ark., 2006). Singapur'da yapılan bir çalışmada, çalışmada kullanılan izolatların % 26'sında plazmid aracılı AmpC bulunduğu belirtilmiştir ve *E. coli* izolatlarında büyük bir çoğunlukla CMY benzeri enzimler bulunurken *K. pneumoniae* izolatlarında çoğunlukla DHA benzeri enzimler saptanmıştır (Tan ve ark., 2008). Hindistanda ise *Klebsiella* spp (24.1%) ve *E. coli* (37.5%) bakterilerinin AmpC prevalansları rapor edilmiştir (Subha ve ark., 2003).

### 2.1.16. B sınıfı Beta Laktamazlar Metallo Beta Laktamaz (MBL) Özellikleri

B laktamaz tipi antibiyotiklere karşı daha yaygın olan ve temel direnç mekanizması, bu antibiyotiklerin karakteristik özelliği olan B laktam halkalarına karşı bu halkaları hidrolize edebilen enzim  $\beta$ -laktamazların üretilmesidir (Llarrull ve ark., 2010). Hidrolize olmuş  $\beta$ -laktam antibiyotikleri, hedefi olan penisilin bağlayıcı proteine ait transpeptidaz kısmını daha fazla inhibe edemez hale gelir. Hali hazırda bilinen iki ana  $\beta$ -laktamaz tipi; serin  $\beta$ -laktamazları (SBLler) ve metallo  $\beta$ -laktamazlardır (MBLler) (Bebrone, 2007).

Bu enzim sınıflarından birisi olan serin- $\beta$ -laktamazlarının adlandırılması, kovalent bir açıl-enzim bağı oluşumuyla sonuçlanan katalitik mekanizmanın ilk aşamasında  $\beta$ -laktam halkasını hedef alan nükleofilin yani aktif kısmının, serin kalıntısı barındırdığı gerçeğine dayanarak yapılmıştır (Fisher ve ark., 2005).

Serin- $\beta$ -laktamazları, eskiden penisilinlere yada sefalosporinlere karşı yüksek özgünlükte olmasıyla bilinmekteydi (Fisher ve ark., 2005). Ancak 1990'lı yıllardan beri, genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBLs) olarak bilinen çeşitli enzimler önemli düzeyde artış göstermiş ve *Enterobacteriaceae* türleri ile *Pseudomonas* arasında yaygınlaşmıştır (Paterson ve Bonomo, 2005).

Bu enzimler, serin- $\beta$ -laktamazların varyantları olan TEM (ismini izole edildiği hastanın adı olan Temoniera'dan almıştır), SHV (sülfidral varyantı tip 1 için), CTX-M (sefotaksime etki edebildiği için ve ilk olarak Münih'te izole edildiği için) ve OXA (oksasillinazlar) tipi enzimleri içermektedir ve bu enzimler; penisilinleri, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidroliz edebilmektedir. Bu nedenlerden ötürü karbapenemlerin dirençli enfeksiyonlara karşı son çare olarak kullanılması bir zorunluluk haline gelmiştir. Buna rağmen son 10 yılda, karbapenemlere karşı gen kodlaması, *Enterobacteriaceae* türleri ve fermentatif olmayan gram negatif bakteriler arasında hızla yayılmıştır. En önemli karbapenemazlar; serin- $\beta$ -laktamazlar KPC (*K. pneumoniae* karbapenemaz), OXA, ve metallo- $\beta$ -laktamazlardır (Nordmann ve ark., 2011).

SBL'lerin aksine bütün metallo- $\beta$ -laktamazlar, karbapenemleri hidroliz edebilme kabiliyetine sahiptir ve serin- $\beta$ -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmezler (Crowder ve ark., 2006). Bu enzimlerin SBL inhibitörleri tarafından inhibe

edilememeleri, bu iki enzim tipinin katalitik mekanizmaları arasında büyük farklılıklar olmasından kaynaklanmaktadır. MBL'ler, serin bazlı, A sınıfı  $\beta$ -laktamazlara karşı etkili olan klavulonat, sulbaktam ya da tazobaktam gibi mekanizma odaklı inhibitörler tarafından inhibe edilemezler (Drawz ve Bonomo, 2010). Bunlara ek olarak MBL'ler, şunda klinik deney aşamasında olan A ve C sınıfı enzim inhibitörü NXL-104 tarafından da etkili bir şekilde inhibe edilememektedir (Stachyra ve ark., 2010). Ayrıca MBL'ler, serin esaslı enzimlerin aksine, EDTA gibi metal şelatörleri ile inaktive edilmektedir<sup>30</sup>. MBL'ler 40 yıldan fazla bir zaman önce keşfedilmiştir fakat kromozom kodlu olmalarından ve patojen olmayan bakterilerde bulunmalarından ötürü antibiyotik tedavisi açısından ilk başta ciddi bir problem olarak görülmemiştir (Walsh ve ark., 1994).

Ancak bu durum, 1990'lı yıllarda IMP ve VIM tipi metallo- $\beta$ -laktamazların, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin dahil olduğu gram negatif patojen bakteriler arasında yayılmasıyla birlikte değişmiştir (Lauretti ve ark., 1999). IMP- ve VIM- tipi enzimler, gen kasetleri şeklinde kodlanır ve transpozonlarla ilişkili olan ve bakteriyel kromozom üstüne yada plasmidlerin içine yerleşebilen integron yapısı içinde, diğer direnç genleriyle birlikte bulunur (Cornaglia ve ark., 2011). İntegronlar, direnç genlerinin plasmidler içindeki integronlar arasında hareketini kolaylaştırır ve bu plasmidler, diğer bakterilere genetik materyal aktarımına imkan sağlar. Bütün bunlar, metallo- $\beta$ -laktamaz genlerinin yayılmasında ve daha genel manada, çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin ortaya çıkmasında rol oynayan etkenlerdir (Hocquet ve ark., 2010).

Mekanistik farklılıklar derken, MBL'lerin çinko bağımlı hidrolazlar olduğu ve aktif kısmında bir veya iki adet metal iyonu bulundurduğu kastedilmektedir. Zn(II) iyonlarından biri ile koordine olarak aktifleşen su molekülünün,  $\beta$ -laktamların hidrolize uğradığı mekanizmanın ilk adımında rol oynayan nükleofil olduğu düşünülmektedir (Llarrull ve ark., 2008).

Metallo- $\beta$ -laktamazların bir grubu, temelde çevresel bakterilerde ve fırsatçı patojen bakterilerde, örn. *Bacillus cereus*'ta kodlanan BcII (Lim ve ark., 1988), *Elizabethkingia meningoseptica*'ta kodlanan GOB1 (Bellais ve ark., 2000) ve *Stenotrophomonas maltophilia*'da kodlanan L1 (Walsh ve ark., 1994) gibi, kromozal olarak kodlanır. Ancak klinik açıdan önemli olan metallo- $\beta$ -laktamazlar, yer değiştirebilen (mobil) genetik elementlerde kodlanır ve bunlar VIM'ler (Verona

Integron-kodlanmış Metallo- $\beta$ -laktamaz) (Lauretti ve ark., 1999), IMP'ler (İmipenemaz) (Laraki ve ark., 1999), ve yakın zamanda ortaya çıkan NDM'leri (New Delhi (Yeni Delhi) Metallo- $\beta$ -laktamaz) içermektedir. İn vitro ortamda çeşitli inhibitörler test edilmesine rağmen herhangi bir metallo- $\beta$ -laktamızı inhibe edebilecek klinik bir ilaç bulunmamaktadır (King ve Strynadka, 2013). Bu metallo- $\beta$ -laktamazlar, sadece karbapenemleri değil, penisilinleri ve son kuşak sefalosporinleri kapsayacak kadar geniş bir substrat spektrumuna sahiptir. Ancak bunlara rağmen aztreonamı hidroliz edemezler (Poeylout-Palena ve ark., 2007).

Karbapenemaz genleri barındıran yer değiştirebilen genetik elementler, genellikle aminoglikozid ve kinolon gibi diğer antibiyotik sınıflarına karşı da direnç geni taşımaktadırlar ve bu da çoklu ilaç direnci gösteren türlerin oluşumuna sebebiyet vermektedir (Yong ve ark., 2009). Bu bakteri suşlarının neden olduğu enfeksiyonları iyileştirmek için elde kalan tek tedavi alternatifi tigesiklin ve kolistin antibiyotikleridir, fakat bu ilaçlar da her zaman işe yaramaz ve daha da önemlisi güvenli değildir (mesela kolistin nefrotoksiktir) (Charan ve ark., 2012).

### **Metallo- $\beta$ -laktamazın Yapısı, Sınıflandırılması ve Alt Tipleri**

MBL'ler bir enzim ailesi olmasına rağmen, çok çeşitli sekans dizimleri sergilemektedirler, öyle ki bazı enzimler arasındaki sekans benzerliği % 25 kadar azdır (Garau ve ark., 2004). Ancak çok sayıda MBL'nin X-ray yapıları göstermiştir ki bu grup enzimler yapısal olarak benzerdir ve aktif bölge etki alanları arasındaki ortak yüzeyde olacak şekilde, karakteristik bir  $\alpha\beta/\beta\alpha$  sandviç katlantısına sahiptir (Borra ve ark., 2011). Bu yapı iskelesi, katalitik mekanizma için esas olan ya bir yada iki adet çinko iyonunun koordinasyonundan sorumlu aktif kısma 6 adet kalıntıya kadar desteklik sağlar. MBL  $\alpha\beta/\beta\alpha$  katlantı tipi,  $\beta$ -laktam hidrolizi ötesinde çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip daha geniş bir metalloprotein üst familyasını kapsamaktadır (Daiyasu ve ark., 2001). Bu familya üyelerinin, çinko, demir ve manganez gibi çeşitli tipte metallere bağlandığı da bilinmektedir (Campos-Bermudez ve ark., 2010). MBL katlantılı enzimler, glioksalaz II, arilsulfataz, siklaz/dihidraz enzimlerini içermektedir (Daiyasu ve ark., 2001). MBLler, primer amino asit sekansı homolojisine göre 3 alt sınıfa ayrılmaktadır (B1, B2, B3) (Rydzik ve ark., 2014). Bu alt sınıflar arasında göreceli olarak düşük bir sekans benzerliği (<20%) vardır ve bu durum, alt sınıflar özelinde güvenilir olmayan sekans dizilimlerine

yol açmaktadır (Garau ve ark., 2004).

Alt sınıflara ait farklı amino asit sekansları, enzimlerin farklı katalitik özelliklerine bir dereceye kadar yansımıştır. Mesela B1 ve B3 enzimleri, aktif bölgelerine iki çinko iyonu (Zn1 and Zn2) bağlandığında en aktif hallerinde iken B2 enzimlerine ikinci bir çinko iyonununun bağlanması, katalizi inhibe etmektedir. B1 ve B3 alt sınıfları, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri kapsayan çok geniş bir substrat profili spektrumuna sahip iken B2 enzimleri karbapenemleri içeren dar bir profil sergilemektedir (Palzkill, 2013). En yaygın MBL aileleri; Verona integron-encode MBL'ler (VIM), 'imipenem üzerinde etkili' (IMP), 'Alman (German) imipenemaz' (GIM) ve 'seul imipenemaz'(SIM) enzimleridir. Bu enzimler, çeşitli integron yapıları içerisinde bulunan gen kasetleri şeklinde birleştirilmiştir. Bu integronlar plasmidler yada transpozonlarla ilişkiye geçtiği zaman bakteriler arasında gen transferi oldukça kolaylaşmaktadır (Queenan ve Bush, 2007).

## **2.2. Çalışmada Kullanılan Peynirler**

Peynir, 8000-9000 yıl öncesinde, Fırat ve Dicle nehirleri arasında bulunan 'Bereketli Hilal' adı verilen topraklarda ortaya çıkmıştır (Fox ve ark., 1996; Kosikowski ve Mistry, 1997). Bu alan şimdi Türkiye, Irak ve İran'ın sınırları içerisindedir. Dünya genelinde 1000 çeşitten fazla peynir üretilmektedir. Türkiye'de 40-50 çeşit peynir bilinmesine rağmen bunlardan sadece üçü milli ve ekonomik değere sahiptir: Beyaz peynir, Kaşar peyniri ve Tulum peyniri. Türkiye'de süt genellikle köy çiftliklerinde üretilir ve köylüler için ek bir gelir kaynağı oluşturmaktadır. Son 10 yılda, geniş kapasiteli birçok süt ve süt ürünleri fabrikası kurulmuştur. Koçak ve Gürsel (1992), üretilen sütün büyük bir kısmının evde tüketim için ayrıldığını belirtmişlerdir. Üretilen peynirler henüz tazeyken de tüketilebilir fakat çoğu zaman salamura yapıp olgunlaştırıldıktan sonra yenilir (Erkmen, 2000). Bu yüzden üretilen süt ve peynir miktarının tahminini yapmak zordur. Türkiye'de yıllık süt üretimi yaklaşık olarak 10.1 milyon ton ve yıllık beyaz peynir üretimi 243 bin tondur; Türk Beyaz peyniri toplam peynir üretiminin % 60-80'ine tekabül etmektedir (Anonymous, 2001).

Türkiye'de üretilen kayda değer diğer peynirler arasında Kaşar (Kaşkaval yada Kasser peynirleri gibi), Tulum (tulumda yada plastik bir materyal içinde olgunlaştırılır), Lor peyniri, Dil peyniri, Çökelek, Otlu peynir ve Mihaliç peyniri vardır. Beyaz peynir,

Akdeniz Bölgesinde ve Yunanistan (Feta), Yugoslavya (Beli Sir U Kriskama), Bulgaristan (Bjalo Salamureno Sirene), Mısır (Domiatı), İsrail (Brinza), Romanya (Teleme), Danimarka (Feta) ve Amerika Birleşik Devletleri (Queso Blanco) gibi diğer bir çok ülkede farklı isimlerde ve farklı çeşitlerde üretilmektedir.

### **2.2.1. Beyaz Peynir**

#### **Beyaz Peynirin Tanımı**

Türk Beyaz peyniri tuzda terbiye edilir ve salamuraya (~12–14 g/100 g NaCl çözeltisi) bırakılarak olgunlaştırılır. Peynirler genellikle kübik yada dörtgen şekillidir ve tipik olarak 7x7x7 yada 7x7x10 cm<sup>3</sup> boyutlarında olup ağırlığı 350 ile 500 g arasında değişir. Peynir, kabuksuz, beyaz renkli, sıkı dokunmuş (boşluksuz) bir tiptedir ve tuzlu-ekşi bir tadı vardır; fakat özellikle koyun sütünden yapılanlar olmak üzere, çok az mayhoş bir tada sahip olabilir (Dinkci ve Gonc, 2000). Peynir, 1-3 ay arası gibi bir sürede olgunlaşır. Bazı yazarlara göre (Uraz ve ark., 1983; Anonymous, 1986; Turhan ve Kaletunc, 1992; Tekinsen, 1997) Türk Beyaz peyniri, yarı sert tipte bir peynirdir, ancak diğerlerine göre yumuşak tipte (Tekinsen, 1983; Yıldız ve ark., 1989) yada yarı yumuşak tipte (Erkmen, 2000; Erkmen, 2001) bir peynir olduğu belirtilmiştir. Nem miktarı göz önüne alındığında (55-65 g/ 100g) Türk beyaz peyniri yumuşak tipte bir peynirdir (Hayaloglu ve ark., 2002).

Beyaz peynir, esas olarak koyun yada keçi sütünden üretilmekteydi fakat şuan peynir üretiminde genellikle inek sütü veya kombine sütler kullanılmaktadır. Koyun ve keçilerin süt verme dönemleri kısa olduğundan (3-5 ay arası), peynir üretiminde yılın çoğu döneminde inek sütü kullanılmaktadır (Yıldız ve ark., 1989).

#### **Beyaz Peynir Üretim Aşamaları**

Beyaz peynirin üretimi Şekil 2'deki akış şeması içinde özetlenmiştir (Ucuncu, 1999). Çiğ süt (tercihen koyun sütü) kazein: yağ oranı baz alınarak arıtılır ve standart hale getirilir ve 80–85 °C'de 2-3 saniye, 63 °C'de 30 dakika yada 65 °C'de 5 dakika boyunca pastörize edilir. Süt, 32 °C ye kadar soğutulduktan sonra peynir tankına aktarılır ve 1-2 g/100g oranında başlatıcı kültür ve her peynir sütü litresi başına 0.2 gram CaCl<sub>2</sub> eklenir. Aşılınmış süt 30 dakika boyunca bekletilir ve sütün pıhtılaşmasına yetecek

miktarda sıvı maya (10 g/100 kg peynir sütü) 90 dakika içinde süte eklenir. 30-45 dakika sonra süt jel kıvamına gelmeye başlar ve 75-90 dakika sonrasında jel yeterli sertliğe ulaşır. Pıhtılaştırılmış süt 2 cm'lik küpler şeklinde doğranır ve peynir kesmikleri peyniraltı suyu içinde 5-10 dakikalığına bırakılır. Kesmikler daha sonrasında, çeşitli büyüklüklerde ve tülbentle kaplanmış olan paslanmaz çelikten yapılmış kalıplara aktarılır. Peynirin yüzeyi tülbentle kaplanır ve sonrasında kesmiklerin üzerine levhalar konularak sıkı bir yapı kazanması sağlanır. Peynir altı suyunun tamamı çekilene kadar veya çok az seviyelere gelene kadar, oda sıcaklığında 3-6 saat boyunca basınç uygulanır. Her 100 kg peynir sütü için 20-40 kg ağırlığında bir basınç uygulanır (Yetismeyen, 1995). Ağırlıklar kaldırılır, tülbent açılır ve peynir kütleleri 7x7x7 yada 7x7x10 cm<sup>3</sup> boyutlarında ve 350-500 g ağırlığında olacak şekilde bloklar halinde kesilir. Peynir blokları 6-12 saatliğine, 15-16 °C sıcaklıkta tuzlu suya (14-16 g/100 g NaCl) konulur. Tuzlu suda bekletilmiş peynir blokları konserve kutularının (18L) diplerine dizilir ve kutular tuzlu su ile (14 g/100 g NaCl) doldurulduktan sonra kapatılır. Tuzlu sudaki tuz yoğunluğu kontrol edilir ve tuz miktarı peynirin olgunlaşması esnasında periyodik olarak ayarlanır. Peynir, kutuların içinde 12-15 °C sıcaklıkta, 30-60 gün süreyle olgunlaşmaya bırakılır ve sonrasında tüketime hazır hale gelir.

Çiğ Süt

Aritma

Yağ oranının standart hale getirilmesi

Pastörizasyon (72-74°C sıcaklıkta 15-20 saniye, fakat çiftliklerde pastörize edilmez)

30-32°C'ye kadar soğutma

Starter (başlatıcı) kültür eklenmesi (1-2 g/100 g mezofilik kültür)

20g CaCl<sub>2</sub> /100L peynir sütü eklenmesi

Mayalama (28-32°C sıcaklıkta, 75-90 dakikada pıhtılaşma işlemi tamamlanır)

Kesme (pıhtılaştırılmış süt 1-3 cm boyutlarında küp şeklinde kesilir, peynir kesmikleri 5-10 dakika dinlendirilir)

Süzme (25-30 dakika, tülbente bası uygulamadan)

Sıkıştırma ve kalıplama

Tuzlama (kesmik parçaları 14-16g/100 g NaCl ile 15-16°C sıcaklıkta, 6-12 saatliğine tuzlanır)

Paketleme (peynir kalıpları tuzlu su ile birlikte (14-16 g/100 g NaCl) konserve kutularadoldurulur)

Olgunlaşma (12-15°C sıcaklıkta, 30-60 gün)

Saklama (5°C'de.)

**Şekil 2.** Türk Beyaz Peyniri akış şeması (Ucuncu, 1999'dan uyarlanmıştır)

### 2.2.2. Çökelek Peynir

Türkiye’de inek, koyun ve keçi sütlerinin veya yoğurtlarının asidifiye edilmesi ile üretilen bir peynirdir. Çökelek kesmiğini yoğurdun ısıtılması sonucu oluştuğu için aroması, süt kesmiğinden farklıdır (Özkaya ve Gün, 2014). Batı Anadolu ve Trakya’da “ekşimik”, Bolu, Akdeniz Bölgesi ve Karadeniz Bölgesinde “keş”, yine Batı Anadolu Bölgesinde “cacık (*otlu çökelek*)” (Çetinkaya, 2005), Trabzon’da “minci” yada “minzi”, Rize ve Erzurum’da “kurçi veya kurç”, Bitlis’te “jaji” (Özkaya ve Gün, 2014), olarak da adlandırılmaktadır.

Çökelek, tam yağlı veya yarım yağlı sütü, kendi kendine yada belirli maddeler (limon veya yerel otlar gibi) eklemek suretiyle çökelmeye bırakarak üretilir. Görüntü itibarıyla Lor peynirine benzese de Çökelek, hem süt proteini olan kazein içermesi hem de albumin içermesi yönünden lor peynirinden farklı bir yapıya sahiptir (Kamber, 2005).

**Yapılışı:** Normal süt, ekşimesi için bir gece bekletilir. Sonrasında ekşimiş süt, 40-45 °C’ye kadar ısıtılır ve süt bu sıcaklıkta çökelmeye başlar. Ortaya çıkan çökelti, filtre bezi ile süzülür. Bu işlemin ardından ortaya çıkan filtrat, bez ile birlikte asılır. Su tahliyesi çok iyi bir şekilde sağlandıktan sonra çökelti, uygun şekilde filtre torbasından alınır ve genellikle tuz eklenerek, taze haldeyken tüketilir (Ünsal, 2009).

### 2.2.3. Kaşar Peyniri

Kaşar peyniri, Türkiye’nin en çok tüketilen 2. peyniridir ve yılda 49 bin ton civarı üretilir (Çetinkaya ve Soyutemiz, 2006). Hem inek hem koyun sütünden üretilebileceği gibi bu ikisini karışımından da üretilebilir (Gobbetti ve ark., 2002) ve Caciocavallo, Provolone, Ragusano, Kaşkaval ve mozzarella tarzı Pasta Filata tipi peynirler gibi diğer tipteki peynirlerle benzerlik gösterir (Halkman ve Halkman, 1991). Bu peynir, ortalama olarak % 24.2 protein, % 4.2 kül, % 41.9 nem, % 25.2 yağ, % 4.6 tuz içerir (Çetinkaya ve Soyutemiz, 2006) ve asitliği ise (% LA) % 0.8-2.3 arasındadır (Halkman ve ark., 1994).

Kaşar üretimi için standart bir teknik bulunmamaktadır ve peynirin üretiminde çiğ süt kullanıldığından, istenmeyen bakterilerin eliminasyonu için önleyici tedbirlerin alınması zorunludur. 75 °C’de 5 dakika boyunca uygulanan germe işlemi, mikroorganizma eliminasyonu için esastır. Antimikrobiyaller ve peynirin olgunlaşma aşamasında endojen floradaki bakteriler tarafından üretilen metabolik ürünler de



istenmeyen bakteriler üzerinde hasar verici etkiye sahiptir (Soyutemiz, 2000).Kaşar üretimi Şekil 3'deki akış şeması içinde gösterilmiştir (Çetinkaya ve Soyutemiz, 2006).

Süt, paslanmaz çelikten yapılmış peynir tankında 35 °C'ye kadar ısıtılır ve pıhtılaşmayı başlatmak için 4 ml dana şirden peynir mayası soğuk suyla seyreltilerek süte eklenir. Genellikle peynir mayası eklendikten 45-60 dakika sonra oluşan pıhtılar, yaklaşık 4cm'lik boyutlarda kübik formda kesilir ve geriye kalan miktar 15 dakika dinlemeye bırakılır. Tank içeriğinin sıcaklığı sürekli karıştırılarak ve kademeli olarak 41 °C'ye çıkarılır. Tülbent yardımı ile pıhtı toplama işlemi yapılır ve peynir altı suyunu süzmek için 2 saat sıkılır. Bu işlemden sonra ortaya çıkan kütle, bloklar (25-25 cm) halinde kesilir ve 16 saat oda sıcaklığında bekletilir. Bu süre sonunda, kesmik elastik bir forma girecek ve pH değeri 5.03-5.07 arası bir değerde olacaktır. Bu aşamada kesmik 5 dakikalığına  $75 \pm 1$  °C'de ısıl işlemden geçirilir. Bunun için uzun çubuklar halinde kesilir ve yer yer delikleri (5 mm çapında) olan, paslanmaz çelikten yapılmış kovada su banyosuna bırakılır. Kesmik, bu ısıl işlemin ardından, hava kabarcıklarını gidermek adına 5 dakika elle yoğrulur ve plastik kalıplara aktarılır (20 cm çapında ve 16 cm yüksekliğinde). 24 saat sonra peynir tabakaları plastik kalıpların içinden alınır ve tuzlamaya bırakılır. Oda sıcaklığında 10 gün boyunca 2 günde bir olmak üzere 13 ila 15 gram arası tuz, peynir kalıplarının üzerine serpilir. Her tuzlama işlemi sırasında peynir kalıpları ters çevrilir. Ardından 20 gün boyunca oda sıcaklığında bekletilir ve 3 aylığına olgunlaştırma odasına ( $5 \pm 1$ °C) taşınır (Tekinşen, 2000). Kaşar üretimi Şekil 3'deki akış şeması içinde gösterilmiştir (Çetinkaya ve Soyutemiz, 2006).

Çiğ süt  
Süt ısıtımı, 35 °C'ye kadar  
Pıhtı oluşumu, maya eklendikten 35C°/45-60 dakika sonra  
Pıhtının kesilmesi  
Pıhtı+ peyniraltı suyu karışımının ısıtılması, 41°C'ye kadar/30 dk  
Peyniraltı suyunun çıkarılması, ~ 2-4 saat  
kesmik kesimi, 25x35cm  
Kesmiğin fermentasyonu, (pH 4.9-5.2), Kesmiğin oda sıcaklığında 16 saat bekletilmesi  
Asidifiye edilmiş kesmiğin parçalara ayrılması  
Kesmik germe(stretching) işlemi, (6% NaCl içeren su içinde). Isıl işlem 75C°/5 dk  
Asidifiye edilmiş kesmiğin şekillendirilmesi ve plastik kalıplara aktarımı  
Kalıbın çıkarılması  
Primer olgunlaşma, 18 ± 2 C° / 10 gün  
Tuzlama  
Kabuk oluşumu için bekletme, 18 ± 2 C° / 20 gün  
Depolama (5 ± 1 C° / 3 ay)

**Şekil 3.** Kaşar üretimi için akış şeması (Çetinkaya ve Soyutemiz, 2006'dan uyarlanmıştır)

#### **2.2.4. Köy Peyniri**

Anadoluda, sepet peyniri, imansız peynir, sulu peynir veya köylü peyniri olarak da adlandırılan köy peyniri, hafif sert bir yapıda olan, dışı beyaz olup içlere doğru sarı bir renk alan ve dışı basıldığı sepet veya makarna süzgecinin izlerini taşıyan bir peynirdir (Kamber, 2005; Anon, 2014).

**Yapılışı:** Süt, sağma işlemi sonrası bir gece bekletilir ve herhangi bir ısıl işlem uygulanmadan 5-6 katlı ince tülbent yardımıyla süzülür. Bu işlemlerden sonra süt, el yakmayacak kadar ısıtılır ve 28–32 °C'de mayalanır. Pıhtı oluştuktan sonra küçük parçalar el yardımıyla çıkarılır. Sonrasında fermente süt 36-38 °C'de ısıtılarak suyun dışarı atılması sağlanır. Bu işlemi takiben ısıtılan pıhtının, üzerine ağırlık yapması için bir şey konulmadan, sadece kendisi bir sepete konularak suyun tahliyesi sağlanır. Peynir, iyice süzülmesi için zaman zaman çevrilir ve bu esnada da tuzlanır. Peynir kalıbı 18 saat sonra oluşmuş olacaktır. Bu aşamadan sonra peynir, tahta bir zemine alınır ve 15 gün süre ile tuzlanır. 1–2 ay olgunlaştırıldıktan sonra tüketime hazır hale gelir. (Kınık ve ark., 1999; Kamber, 2005; Ünsal, 2009; Çakmakçı, 2011).

### 2.2.5. Kuymak Peyniri

Trabzon, özellikle Sürmene ilçesi, Artvin gibi iller başta olmak üzere bütün Karadeniz bölgesinde üretilen yerel bir peynir türüdür. Yapısı Diyarbakır örgü peynirine ve Erzurum civil peynirine benzerdir. Limoni ya da hafif sarı renkli, esnek yapıda, yumuşak ve örgülü bir görünüme sahip olan bir peynirdir. Telli peynir, telli minzi, mişon peyniri gibi isimlerle de anılmaktadır (Kamber, 2005; Anon, 2014).

**Yapılışı:** Süt, mayalama sıcaklığına kadar ısıtılır ve 28–32 °C’de mayalanır. Pıhtı, sıcaklık 40–45 °C olduğunda oluşur. Bu işlemleri takiben oluşan pıhtı, suyun akıtılması ve dışarı atılması için bir tülbentin içine konur. Sonrasında pıhtı, oda sıcaklığında 3-4 gün bekletilir ve asidifiye olması sağlanır. Bu işlem sonucunda oluşmuş olan bu ekşi peynir, 55 °C’de tuzlu suda 3-5 dakika boyunca ısıtılır. Isıtılmış peynir düz bir yüzeye alındıktan ve biraz soğuması beklendikten sonra bıçak yardımıyla şeritler halinde kesilir. Kesilmiş peynir parçaları el yardımıyla çekilerek tel tel yapılır. Bu aşamaların ardından peynir hafif tuzlanarak saklanır.

### 2.2.6. Örgü Peyniri

Örgü peyniri, Diyarbakır ve dolaylarında üretilen ve Türkiye genelinde marketlerde bulunabilen salamura edilmiş tipte bir peynir çeşididir. Üretim aşamalar pasta filata tipi bir peynir olan kaşar peyniri ile birbirine benzese de, kaşarın aksine olgunlaşması için, aynı Beyaz peynir gibi, tuzlu suda 3 aydan fazla bir süre bekletilir (Akyuz ve ark., 1988). Peynir yarı sert olmakla birlikte haşlama ve yoğurma işlemlerinden geçtiği için sıkı bir dokuya sahiptir, aynı zamanda tuzlu bir tadı ve sarımsak bir rengi vardır. Örgü, bir saç gibi ‘örülmüş’ manasına gelmektedir. Yoğurma işlemi, süt kesmiklerini 5-6 dakika boyunca 70–75 °C’de pişirdikten sonra yapılır. Peynir, nisan ayından haziran ayına kadar, ağırlıklı olarak koyun sütünden yapılır ve taze veya salamura yapılarak tüketilir. Çiğ koyun sütü, 33–35 °C’de ticari dana şirden mayası kullanılarak pıhtılaştırılır ve pıhtı, eklenen pıhtılaştırıcı miktarına bağlı olarak 30 ila 120 dakika arası bir süre sonunda kesilir. Kesmikler bez bir çanta (20 × 20 cm) içine alınır ve 5-6 saat süzölmeye bırakılır. Ardından kesmik kalıbı, bıçak veya kesici başka bir alet vasıtasıyla parçalara ayrılarak istenen pH (5.0–5.1) değerine ulaşana kadar bekletilir. Kesmik parçaları tekrar kesilerek 70–75 °C suyun (yada 3 % NaCl oranında tuzlu suyun) içinde 5 dakika süre ile haşlanır. Haşlanmış kesmik 1 cm çapında şeritler halinde çekilir,

bu şeritlerden üçü birbirine sarılır ve ardından yaklaşık 10 cm uzunluğunda parçalar halinde kesilir. Bu parçalara kuru tuzlama işlemi yapılır ve metal yada plastik bir kap içine konularak bir gece bekletilir. Ertesi gün peynir parçaları, 12–15 % NaCl içeren su ile dolu kaplara konulur ve kaplar kapakla kapatılır. Peynir, bu kapların içinde ve soğuk bir odada en az 3 ay olmak üzere olgunlaşmaya bırakılır (Akyuz ve ark., 1988, Uysal ve ark., 1996, Turkoglu ve ark., 2002).

### 2.3. Peynirin Bileşimi

Çeşitli peynir tipleri; kullanılan süte göre (inek, koyun, keçi, bufalo), yapılaşa göre (maya peyniri, ekşimiş süt peyniri, ultrafiltrasyon), kıvama göre (ekstra sert, sert, yarı sert, yarı yumuşak, yumuşak, taze peynir), fermentasyon tipine göre (laktik asit, laktik ve propiyonik asit, bütirik asit), yüzeye göre (sert, yumuşak, yağlı, küflü) ve iç kısım özelliklerine göre (delikli, küflü) sınıflandırılabilir (Molimard ve Spinnler, 1996). Bu yüzden marketlerde devasa bir peynir çeşitliliği mevcuttur ve bu çeşitlilik, değişik tipteki bu peynirlerin içeriklerindeki farklılığa da yansımıştır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Taze, yumuşak, yarı sert, sert, ekstra sert peynirlerin ortalama içerik değerleri (Walther ve ark., 2008)

	Su	Protein	Yağ	Laktoz	Mineraller+Vitaminler
Taze peynir	700	110	80	30	80
Yumuşak peynir	520	200	220	0	60
Yarı sert peynir	400	250	270	0	80
Sert peynir	350	270	310	0	70
Ekstra sert Peynir	300	290	330	0	80

\*Tablodaki değerler g/kg cinsinden verilmiştir.

### 2.4. Peynir Tüketiminin Önemi

#### 2.4.1. Laktoz

Peynir olgunlaştırma işleminin başlangıcında laktozun bir kısmı peyniraltı suyu ile yıkanarak giderilir ve geri kalan miktar, laktik asit ve bunu takiben diasetil, asetaldehit, asetik asit, etanol ve CO<sub>2</sub> ile fermente edilir (Law, 1984). Olgunlaşmış peynirin laktozsuz olması (Walther ve ark., 2008) çoğu yetişkin insan için avantajlı bir durumdur. Çünkü dünyadaki yetişkin insanların yaklaşık olarak % 70'inde, süt tüketimi sonrası karın ağrısı, ishal, bulantı, şişkinlik vs gibi çeşitli rahatsızlıklarla kendini gösteren laktoz intoleransı

vardır (Heyman, 2006). Bu yüzden laktoz intoleranslı bireyler, içeriğindeki kalsiyum gibi olmazsa olmaz besin öğeleriyle sağlıklı beslenmeye katkıda bulunan bu peynirleri rahatlıkla tüketebilirler (Sieber ve ark., 1997).

#### **2.4.2. Protein**

Peynir, çok önemli bir protein ve amino asit kaynağıdır. Peynirin, metiyonin ve sistein haricindeki bütün esansiyel amino asit ihtiyacını, ki bu çocuklar yada yetişkinler için tavsiye edilen miktardan daha fazladır, karşıladığı iyi bilinmektedir (Tomé ve ark., 2002). Peynir; opioid etki, kan basıncını düşürme, mineral bağlama, antimikrobiyal, bağışıklık düzenleme, antikanserojen, antikaryojenik (çürüklere karşı), antitrombotik, antiinflamatuvar ve kolesterol düşürücü etkiyi içeren tanımlanmış çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir (Bachmann ve ark., 2003).

#### **2.4.3. Yağ**

Peynirin ana bileşenlerinde biri de yağdır. Yağ oranı, kuru ağırlığın % 20'i ile % 35'i arasında değişmektedir. Yağ miktarı olgunlaşma esnasında değişmemektedir ve peynir, ortalama olarak 600 g · kg<sup>-1</sup> doymuş yağ asidi (DYA), 235 g · kg<sup>-1</sup> tekli doymamış yağ asidi (TDYA) ve 46 g · kg<sup>-1</sup> da çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) içermektedir. En çok bulunan doymuş yağ asidi 260 g · kg<sup>-1</sup> yağ ile palmitik asittir (16:0), ikincisi 98 g · kg<sup>-1</sup> ile miristik asit (14:0), üçüncüsü ise 80 g · kg<sup>-1</sup> yağ ile stearik asittir (18:0). Diğer bütün doymuş yağ asitleri ise yaklaşık olarak 0.2 ile 31 g · kg<sup>-1</sup> arasında bir miktarda bulunmaktadır. Süt yağında en çok bulunan doymamış yağ asidi 165 g · kg<sup>-1</sup> yağ ile oleik asittir (18:1 c9). Bununla birlikte bazı doymuş yağ asitleri, protein modifikasyonu (asetilasyon) ile hücre düzenlemesinde, genetik regülasyonun düzenlenmesinde ve gen ekspresyonunda çok önemli bir rol oynar (Rioux ve Legrand, 2007).

#### **2.4.4. Vitaminler ve Mineraller**

Süt ürünlerindeki, özellikle peynirde, en önemli minerallerden biri kalsiyumdur. İsviçrede günlük kalsiyum alımının yaklaşık olarak % 20'si yarı sert ve sert peynirden olmak üzere % 71'i süt ve süt ürünlerinden karşılanır. Peynir, kalsiyumun yanında fosfor ve çinko (magnezyum da sayılabilir) için de önemli bir kaynaktır. Bir porsiyon sert

peynir, günlük kalori ihtiyacının yalnızca % 10'unu karşılamasına rağmen, günlük tavsiye edilen A vitamini ihtiyacının % 15'ini, B2 vitamini ihtiyacının % 10'undan fazlasını, B6 vitamini ihtiyacının % 20'sinden fazlasını ve B12 ihtiyacının neredeyse % 40'ını karşılamaktadır (Walther ve ark., 2008).

## **2.5. Peynir ve Sağlık**

### **2.5.1. Diş Çürüklerine Karşı Koruyucu Etki**

Kazein, antikaryojenik etkiye sahiptir; kazein fosfopeptidler, yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve fosforla reaksiyona girerek kalsiyum fosfat komplekslerini oluşturur. Bu kompleksler diş minesinin yeniden mineralizasyonunu sağlar ve günümüzde diş macunlarında, jellerde ve sakızlarda kullanılmaktadır (Braun ve Nimmagudda, 2005).

### **2.5.2. Antihipertansif Etkisi**

İlk olarak 1980'lerin başlarında yapılan epidemiyolojik araştırmalar, kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda hipertansiyon prevalansında bir artış meydana geldiğini belirterek, kalsiyum alımı ile kan basıncı arasında ters orantılı bir etkileşim olduğunu öne sürmüştür (Simon ve ark., 1992).

### **2.5.3. Kemik Sağlığı Üzerindeki Yararlı Etkisi**

Kalsiyumun kemik sağlığı üzerindeki rolü bir çok yazılı kaynakla sabit olmakla birlikte bilinmektedir (Heaney, 2000).

### **2.5.4. Antikarsinojen Etkisi**

Konjuge linoleik asit, hücre çoğalması, apoptoz ve gen ekspresyonu üzerinde düzenleyici bir etkisi olmasından dolayı antikarsinojenik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir (Belury, 2002). Sfingolipidlerin de insanlarda antikarsinojenik özelliklere sahip olduğu kuvvetle muhtemeldir (Vesper ve ark., 1999).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

Bu çalışmada Samsun Merkezinde kurulan semt pazarlarından Haziran-Eylül 2014 tarihleri arasında temin edilen beyaz peynir (25), kaşar peyniri (25), köy peyniri (25), örgü peynir (25), çökelek peynir (25), kuymak peynir (25) olmak üzere toplam 150 numune materyal olarak kullanıldı. Numuneler soğuk zincir altında aynı gün içinde laboratuvara getirildi ve ön zenginleştirme işlemine başlandı. Temin edilen numuneler, soğuk zincir altında mümkün olan en kısa sürede laboratuvara getirildi ve çalışıldı. Numuneler dağılımı Tablo 4' de sunulmuştur.

**Tablo 4.** Tez çalışmasında kullanılan numune dağılımı

Numune Cinsi	Numune Sayısı (n)	Numune Özelliği
Beyaz peynir	25	Açık Satılan
Kaşar peyniri	25	Açık Satılan
Köy peyniri	25	Açık Satılan
Örgü peynir	25	Açık Satılan
Çökelek peynir	25	Açık Satılan
Kuymak peynir	25	Açık Satılan

#### 3.1.1. GSBL'in İzolasyon ve İdentifikasyonunda Kullanılan Malzemeler

##### ***Enterobacteriaceae* Enrichment Broth (EE Broth) (LAB091, UK):**

Hazırlanışı: Selektif ön zenginleştirme aşamasında kullanılmak üzere hazır besiyerinden 43.5 g tartılarak 1 litre distile su içerisinde çözündürüldü ve pH değeri  $7,2 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Daha sonra besiyeri su banyosuda  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika steril edildi. Su banyosundan çıkan besi yeri  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu ve kullanıma kadar buzdolabı ısıda  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

İçeriği;

Formülasyon	g/litre
Balanced Peptone	10.0
Dextrose	5.0
Disodium hydrogen phosphate	6.45
Potassium dihydrogen phosphate	2.0
Bile Salts	20.0
Brilliant green	0.0135

### **Chromatic GSBLagar (Chromatic™ GSBL, Liofilchem, Italy, Ref: 610629)**

Hazırlanışı: Besiyerinden 40 g tartılarak 1000 ml distile suda çözüldürüldü, pH değeri  $7,0 \pm 0,2$  olarak ayarlandı. Su banyosunda  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de eritildi. Daha sonra besiyeri otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu. Daha sonra steril plastik petrilere döküldü ve  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

İçeriği;

Formülasyon	g/litre
Pepton karışımı	43,2
Agar	15
Kromojenik karışım	1
Selektif karışım	0,5

### **Tryptic Soy Agar (TSA) (LAB011, UK)**

Hazırlanışı: Tryptic Soy Agar besiyerinden 37 g tartıldı ve 1000 ml distile suda çözüldürüldü, pH değeri  $7,3 \pm 0,2$  olarak ayarlandı ve su banyosunda  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de eritildi. Daha sonra besiyeri otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri  $47\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu. Steril plastik petrilere döküldü ve  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. İçeriği;

Formülasyon	g/litre
Tryptone	15.0
Soy Peptone	5.0
Sodium chloride	5.0
Agar No. 2	12.0

### **Tryptic Soy Broth (TSB) (LAB004, UK)**

Hazırlanışı: Tryptic Soy Broth besiyerinden 30 g tartıldı ve 1000 ml distile suda çözüldürüldü, pH değeri  $7,3 \pm 0,2$  olarak ayarlandı ve cam tüplere 10'ar ml paylaştırıldı. Daha sonra besiyeri otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika steril edildi. Otoklavdan çıkan besiyeri  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutuldu ve  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

İçeriği;

Formülasyon	g/litre
Tryptone	17.0
Soy Peptone	3.0
Sodium chloride	5.0
Dipotassium phosphate	2.5
Dextrose	2.5



### 3.1.2. GSBL İzolatlarının PCR ile Doğrulanmasında Kullanılan Kimyasallar

#### Taq DNA Polymerase Seti (Sigma, D4545)

Taq DNA Polymerase 500U

10X Reaction

Buffer 25mM MgCl<sub>2</sub>

#### dNTP Mix (Sigma, D7295)

dNTP Mix 10mM

#### Gene Ruler Set (Biolabs N 3231S)

100 bp 500 µg/ml kullanıma hazır

#### Primerler, İnvitrogen, ABD

##### Hedef Gen

##### Primer Dizisi

SHV (747 bp)

bla SHV.SE5' ATGCGTTATATTCGCCTGTG 3'

bla SHV.AS5' TGCTTTGTTATTCGGGCCAA 3'

TEM (445 bp)

TEM164.SE5' TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGA3'

TEM-165.AS 5' ACGCTCACCGGCTCCAGATTTAT 3'

CTX(593 bp)

CTX-M-U15' ATGTGCAGYACCAGTAARGTKATGGC3'

CTX-M-U25' TGGGTRAARTARGTSACCAGAAYCAGCGG3'

Hazırlanışı: Primerler, ilgili firmadan liyofilize olarak temin edildi. Kullanılmadan önce üretici firmanın önerdiği miktarlarda steril bidistile su ile 100 µmol konsantrasyonda olacak şekilde sulandırıldı.

### **TBE Solüsyonu, Gibco 10X TBE (15581-044, NY - USA)**

Hazırlanışı: 10X konstantrasyonda olan buffer solüsyonundan 100 ml alınarak 1 litreye tamamlandı ve analizler için 1X konstantrasyonda kullanıldı.

### **Etidium Bromide, Applichem A1152 (10 mg/ml, GmBH)**

Hazırlanışı: Kullanıma hazır olarak temin dilen Etidium Bromide solüsyonundan 100 ml agaroz için 6 µl alındı ve agaroz eritildikten sonra içine karıştırıldı.

### **Agarose, Agarose (Sigma, A9539)**

Hazırlanışı: Temiz bir erlen mayer içerisine 1,5 g agaroz tartıldı ve 100 ml 1X TBE ile sulandırıldı. Daha sonra mikrodalga fırında eritildi ve 50°C'ye kadar soğutulmuş içerisinden 6 µl Etidium Bromide eklendi. Son olarak elektroforez küvetine dökülerek donması için bekletildi.

## **3.1.3. GSBL İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Testlerinde Kullanılan Malzemeler**

### **Mueller Hinton Agar (LAB039, UK)**

Hazırlanışı: Besiyerinden 38 g tartıldı ve 1000 ml distile su içerisinde çözündürüldü. pH değeri  $7,3 \pm 0,1$  olarak ayarlandıktan sonra su banyosunda 95°C'de eritildi. Daha sonra besiyeri otoklavda 121°C'de 15 dakika steril edildi. Otoklavdan çıkan besi yeri 45°C'ye kadar soğutuldu. Steril plastik petrilere döküldü ve 4 °C'de muhafaza edildi.

İçeriği;

Formülasyon	g/litre
Beef Extract	2.0
Acid Hydrolysed Casein	17.5
Starch	1.5
Agar No. 1	17.0
Calcium ions	50-100mg/litre
Magnesium ions	20-35mg/litre

### **Antibiyotik Diskleri**

GSBL saptanmasında; Sefpodoksim, Sefotaksim ve Seftazidim (+/- Klavulanik asit) içeren kullanıma hazır diskler (Mast Group GSBL Kit D67C5, İngiltere) kullanıldı.

### 3.1.4 BD Phoenix™ Sistemi

GSBL pozitif bakterilerin hızlı tanımlanması ve antimikrobiyel duyarlılık testi için NMIC/ID 400 panelleri kullanıldı

### 3.1.5. Çalışmamızda Kullandığımız Referans Suşlar

*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603,

*Escherichia coli* ATCC 8739

## 3.2. Metot

Bu çalışmada; peynir numunelerinde *Enterobacteriaceae* izolasyonu için klasik kültür tekniği ve disk difüzyon yöntemi kullanıldı. PCR ile *CTX*, *TEM* ve *SHV* genlerinin varlığı tespit edildi. BD Phoenix sistemi kullanılarak elde edilen izolatların bakteriyel tanımlanması ve minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri tespit edildi. Antibiyogram doğrulama için Klinik Laboratuvarlar Standartları Belirleme Komitesi (CLSI, 2013) ve MİK değerleri için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi (EUCAST, 2017) talimatları takip edildi.

### 3.2.1. *Enterobacteriaceae*'lerin İzolasyon ve İdentifikasyonu

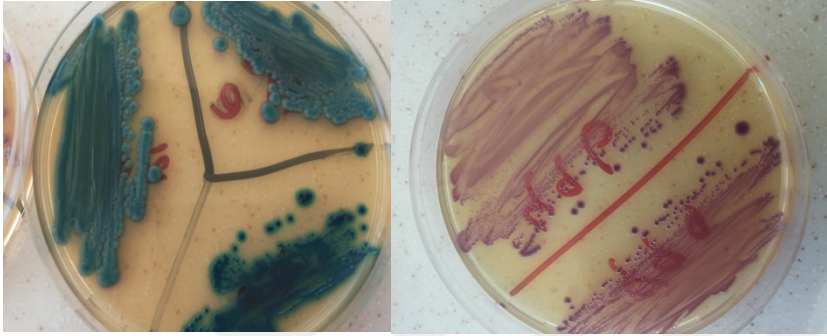
#### Ön zenginleştirme

Soğuk zincir altında laboratuara getirilen peynir örneklerinden aseptik koşullarda 25 gram homojenizatör torbasına (Interscience bagsystem- sterile full page filter bags) tartılarak 225 ml *Enterobacteriaceae* Enrichment Broth da (EE) (LAB091, UK) ile sulandırıldı ve stomacherde (Interscience Bagmixer 400) orta hızda 90 saniye homojenize edildi. Daha sonra ön zenginleştirme için 37 °C'de 18 saat inkübasyona bırakıldı (Geser ve ark., 2012).

#### Selektif besiyerine inokülasyon

Ön zenginleştirme sonrası GSBL kromojenik agara (Chromatic™ GSBL, Liofilchem, Italy, Ref: 610629) öze yardımıyla çizilerek ekim yapıldı. 18-24 saat süre ile 37 °C de inkübasyon sonucu oluşan 1-2 mm çapında pembe-kırmızı-leylak renkli koloniler *E. coli* şüpheli, yeşil-mavi renkli koloniler ise *Klebsiella* spp., *Enterobacter*

spp., *Serratia* spp. şüpheli, kahverengi koloniler ise *Proteus* spp. şüpheli olarak değerlendirildi (Liofilchem, 2014) (Şekil 4). Üreme görülmeyen petri plakları 37 °C’de 24 saat daha inkübasyona bırakıldı. Her bir petriden, farklı renk ve morfolojiye sahip kolonilerden 3 ila 5 adet seçilip saflaştırma amacı ile tekrar GSBL kromojen agara çizme yöntemi ile ekim yapıldı ve 18 saat süre ile 37 °C’ de tekrar inkübasyona alındı. Saflaştırılan kolonilerden ileri identifikasyon için çizme plak yöntemiyle Tryptone Soy Agar’a (TSA) (LAB011, UK) geçildi (Geser ve ark., 2012).



Şekil 4. GSBL Selektif kromojen besiyerinde üreyen renkli koloniler

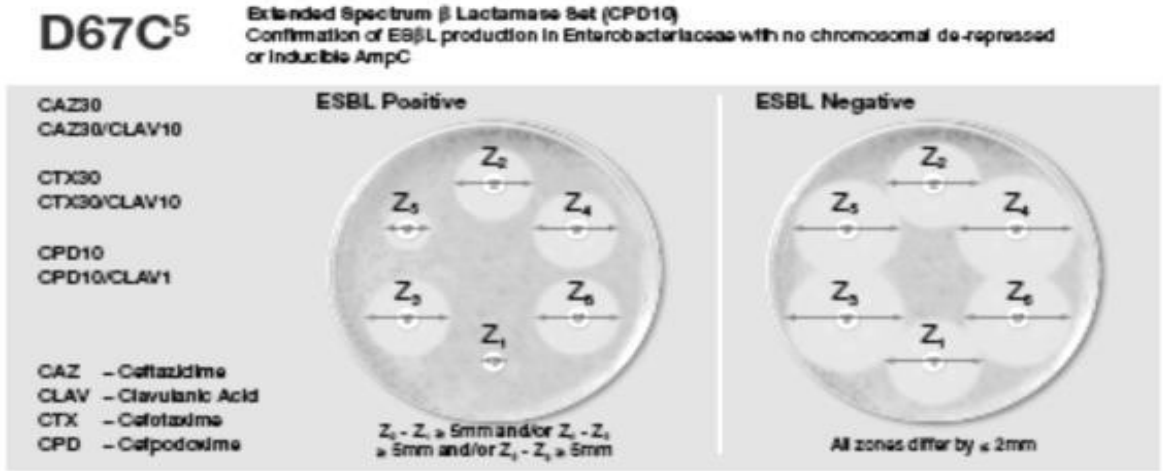
#### **Oksidaz testi**

Oksidaz testi için 1 cm eninde uzun şeritler halinde kesilmiş kurutma kağıtları üzerine Remel Bactidrop™ Oxydase Test (R21540) solüsyonu damlatıldı. Daha sonra TSA’de üreyen kolonilerden 1-2 adet öze ile alındı ve kurutma kağıtlarına sürüldü. En fazla 60 saniye içinde mor-menekşe rengi oluşmaması negatif reaksiyon olarak değerlendirildi. Oksidaz negatif sonuç veren izolatlar antibiyotik duyarlılık ve tanımlama testleri yapıncaya kadar buzdolabı koşullarında muhafaza edildi.

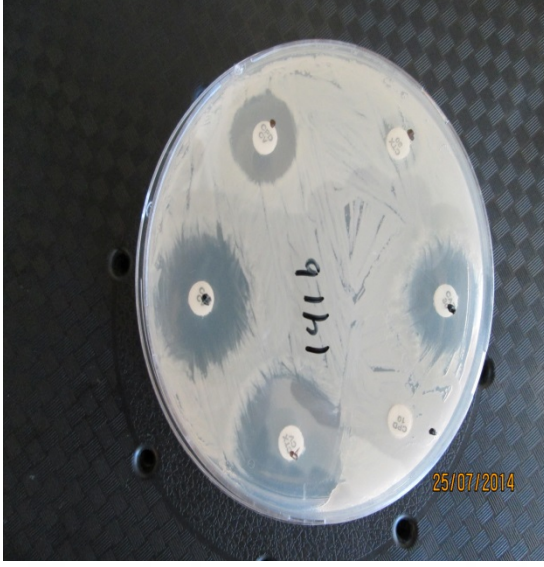
#### **Disk difüzyon testi**

GSBL agar besiyerinde oluşan şüpheli kolonilerin antimikrobiyal duyarlılıkları kombine disk difüzyon yöntemi ile CLSI (2013) talimatları doğrultusunda yapıldı. Bu amaçla önce – 20 °C’de muhafza edilen izolatlar 37 °C’de 24 saat Tryptic Soy Broth’da (TSB) (LAB004, UK) aktive edildi ve daha sonra Tryptic Soy Agara (TSA) (LAB011, UK) çizilerek 37 °C’de 24 saat inkübe edildi. 24 saatlik TSA’daki taze kültürlerden öze ile birkaç tane alındı ve içinde 5 ml % 0,09’luk Fizyolojik Tuzlu Su (FTS) bulunan steril tüplerde suspanse edilerek McFarland dansitometre cihazı (Biosan) ile 0,5 McFarland

( $10^8$  kob/ml) turbitideye ayarlandı. Daha sonra bu süspansiyon Mueller Hinton agar (MHA) (LAB039, UK) üzerine steril bir eküvyon çubuğu ile sürülerek ekildi. Bunu takiben petriyer oda ısısında 5-10 dakika kurutuldu. Steril bir forsepe yardımıyla Mast Group GSBL Setinden (ÜrünNo:D67C<sup>5</sup>) cefpodoxime, cefotaxim ve ceftazidime (+/- klavulanik asit) içeren kullanıma hazır disklerden 90 mm petri plağında maksimum 3 çifti geçmeyecek şekilde MAST GSBL ID diskler yerleştirildi. Diskler oluşabilecek zon bölgeleri birbirlerini baskılamayacak şekilde dikkatle konumlandırıldı. MAST GSBL ID disklerin yerleştirildikleri Mueller Hinton agar hazır besiyeri 35-37 °C 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülerek kaydedildi. Klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz inhibisyon zonları arasında diferansiyel farklar karşılaştırılarak, kit talimatına göre GSBL varlığı bakımından değerlendirmeleri yapıldı. Klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz disklerin inhibisyon zonları arasındaki farkın  $\geq 5$  mm olması GSBL pozitif olarak değerlendirildi. (Şekil 5, Şekil 6).



Şekil 5. Kombine disk difüzyon tarama testi talimatlarına göre GSBL değerlendirmeleri.



Şekil 6. Mueller-Hinton agar üzerine yerleştirilmiş antibiyotik diskleri ve oluşan zonlar

### 3.2.2. BD Phoenix™ ile İzolatların Tiplendirilmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Aerobik ve fakültatif anaerobik gram negatif bakterilerin hızlı tanımlanması ve antimikrobiyel duyarlılık testi için NMIC/ID 400 panelleri kullanıldı. Çalışma Samsun Gazi Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Phoenix paneli, 51'i ID tarafında 85'i AST tarafında olan haznelerden oluşmaktadır. Panelin ID kısmı, 45 adet kurutulmuş biyokimyasal substrat içeren hazneye ve 2 adet floresan kontrol haznesine sahiptir. AST tarafı ise 84 adet kurutulmuş antimikrobik ajan içeren hazneye ve 1 adet üreme kontrol haznesine sahiptir. Phoenix panelinin ID kısmı, bir dizi alışılmış, kromojenik ve florojenik biyokimyasal testleri kullanarak organizmanın tanımlanmasını sağlar. Phoenix panelinin AST kısmı ise sıvı besiyeri bazlı bir mikrodilüsyon testidir. Phoenix sistemi, antimikrobiyal bir ajanın varlığında organizma üremesinin tespiti için bir redoks beliteci kullanmaktadır. Her bir AST panel yapısı, iki kat seyreltilmiş konsantrasyonlarda bir dizi antimikrobik ajan içerir. Organizmanın tanımlanması, her bir antimikrobik ajanın MİK değerlerinin yorumlanması sonucunda organizmanın; duyarlı, orta duyarlı yada dirençli (SIR) olarak sınıflandırılmasına imkan sağlar. Reagent analiz kartında yer alan AN: Amikasin, AXC: Amoksisilin / Klavulanat, AM: Ampisilin, ATM: Aztreonam, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CXM: Sefuroksim, CIP: Siprofloksasin, CL: Kolistin, ETP: Ertapenem, GM: Gentamisin, IPM: Imipenem, MEM:

Meropenem, NET: Netilmisin, PIP: Piperasilin, TZP: Piperasilin / Tazobaktam, TGC: Tigesiklin, SXT: Trimetoprim / Sülfametoksazole antibiyotiklerine karşı dirençliliği ölçerek, EUCAST (2017) kriterlerine göre GSBL pozitif kültürleri belirlendi. (Şekil 7, Şekil 8)



Şekil 7. BD Phoenix Otomatik Mikrobiyoloji Sistemi

### **PHOENIX Çalışma Akışı**

- a. Paneller ve buyyonlar oda ısısında saklanmalıdır.
- b. AST indikatörü 2-8°C'de saklanmalıdır.
- c. Test edilecek kültür saf ve 24 saatten daha eski olmamalıdır.
- d. Phoenix Spec cihazı kalibre edilir. Kullanım süresince yeri değiştirilmez.

### **Testin Yapılışı:**

- e. Steril tahta eküvyon ile ID Buyyon içerisinde 0,5 Mc Farland bulanıklıkta bakteri süspansiyonu için yeterli miktarda bakteri tüpe eklenir. Tüp vortexlenir ve Phoenix Spec cihaza yerleştirildi.
- f. AST buyyonu içerisinde 1 tek damla AST İndikatörü damlatıldı.
- g. Otomatik pipet ve steril ucu ile 25 µl ID buyyonundan alınarak AST buyyonunun içerisine eklendi.
- h. ID buyyonunu ID kısmına, AST buyyonunu AST kısmına döküldü.
- ı. Panel kapağı kapatıldı.
- j. Panel taşıyıcısına dik konumda yerleştirildi (en geç 30 dk içerisinde cihaza yerleştirilir).



**CHART REPORT - FINAL**

Page 1/2  
17/08/2015 08:37:13

<b>Patient Name:</b>		<b>Patient ID:</b>	
<b>Birth Date:</b>		<b>Patient Sex:</b>	
<b>Ordering Physician:</b>	Unspecified		
<b>User Name:</b>	BD		
<b>Accession #:</b>	<b>14082015-16d</b>		
<b>Specimen Type:</b>	Unspecified		
<b>Hospital Service:</b>	Unspecified		
<b>Body Site:</b>	Unspecified		
<b>Collection Date:</b>	14/08/2015 15:39:01	<b>Receipt Date:</b>	14/08/2015 15:39:01
<b>Antimicrobial Therapy:</b>			

<u>Test Name</u>	<u>Final</u>	<u>Isolate #</u>	<u>Result</u>	<u>Result Date/Time</u>
NMIC/ID-400	<input checked="" type="checkbox"/>	1	Complete	15/08/2015 03:09:18

<u>Organism Name</u>	<u>Comments</u>	<u>Classification</u>
1 ESCCOL	Escherichia coli	Significant / Unknown

**Taxonomy Notes**

1 Previously known as:  
"Bacterium coli", "Bacillus coli", "Bacterium coli commune"  
Normal enteric commensal in animals and humans. Most common human pathogen. Most frequent cause of UTI's, bacteremia and bacteria-related travelers' diarrhea. Leading cause of neonatal meningitis and other infections including pneumonia.

**Resistance Markers**

1 ALERT1 Potential Carbapenemase Producer  
1 ESBL Extended Spectrum Beta-lactamase

<u>Drug</u>	<u>ESCCOL</u>	
	<u>MIC/Conc</u>	<u>SIR</u>
Amikacin	<=4	S
Amoxicillin-Clavulanate (f)		R
Ampicillin	>8	R
Aztreonam	>16	R
Cefepime	>8	R
Ceftazidime	>8	R
Ceftriaxone	>4	R
Cefuroxime	>8	R
Ciprofloxacin	<=0.125	S
Colistin	<=1	S
Ertapenem	>1	R
Gentamicin	<=1	S
Imipenem	<=0.25	S
Meropenem	>8	R

**Şekil 8.** Phoenix bakterilerin hızlı tanımlanması ve antimikrobiyel duyarlılık testi sonuç raporu

### 3.2.3. PCR ile GSBL Genlerinin Araştırılması

#### Genomik DNA Ekstraksiyonu

Plazmid DNA ekstraksiyonu, Sambrook ve Russel (2001) tarafından önerilen kaynatma-lizis metodu kullanılarak yapıldı. Bu amaçla, -20°C'de muhafaza edilen izolatlar TSA (LAB 011, UK) ile aktive edildi. 24 saatlik taze kültürden 1-2 ml steril ependorf tüp içeren steril distile su içine alındı. Daha sonra örnekler kuru blok ısıtıcı (Biosan Bio TDB-100, İstanbul - Türkiye) içinde 100°C'de 10 dakika inkübe edildi.

Ependorf tüpler 15000 rpm'de 4°C'de 10 dakika santrifüj edildi (Hettich Universal 320R, Almanya) ve dipte kalan bakteri peleti atıldı ve üstte kalan supernatant içinde bulunan DNA başka bir steril ependorf tüpüne alınarak PCR işlemi yapılana kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

#### CTX-M Geninin Amplifikasyonu

PCR reaksiyonu karışımı; toplam hacim 25 µl olacak şekilde, 1X PCR Buffer, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM dNTP, 0,5 U Taq-Polymerase (Sigma D4545), 1 µM ve 3 µl DNA olacak şekilde hazırlandı (Tablo 5). Amplifikasyon ısı döngü cihazında; 95 °C'de 15 dk başlangıç denatürasyonu, 94 °C'de 30 sn denatürasyon, 58 °C'de 30 sn primer bağlanması, 72 °C'de 30 sn sentez döngüsünden toplam 30 döngü ve son sentez aşaması 72 °C'de 10 dk olacak şekilde düzenlenen program kullanılarak yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 5.** CTX geni için PCR karışımı hazırlanışı

	Final Konsantrasyon	Hacim
10 X PCR buffer	1 X	2,5 µl
10 mM Dntp	0,2 Mm	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 Mm	1 µl
20 µM primer CTX -F	0,4 µM	0,5 µl
20 µM primer CTX -R	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq polimeraz	2U	0,2 µl
dH <sub>2</sub> O		16,8 µl
DNA		3 µl
Toplam Hacim		25 µl

#### SHV Grubu Enzim Genlerinin Amplifikasyonu

PCR reaksiyonu karışımı; toplam hacim 25 µl olacak şekilde, 1X PCR Buffer,

1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM dNTP, 0,5 U Taq-Polymerase (Sigma D4545), 1 µM ve 3 µl DNA olacak şekilde hazırlandı (Tablo 6). Amplifikasyon ısı döngü cihazında; 95 °C’de 15 dk başlangıç denatürasyonu, 94 °C’de 30 sn denatürasyon, 56 °C’de 30 sn primer bağlanması, 72 °C’de 30 sn sentez döngüsünden toplam 30 döngü ve son sentez aşaması 72 °C’de 10 dk olacak şekilde düzenlenen program kullanılarak yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 6.** SHV geni için PCR karışımı hazırlanışı

	Final Konsantrasyon	Hacim
10 X PCR buffer	1 X	2,5 µl
10 mM Dntp	0,2 Mm	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 Mm	1 µl
20 µM primer SHV –F	0,4 µM	0,5 µl
20 µM primer SHV –R	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq polimeraz	2U	0,2 µl
dH <sub>2</sub> O		16,8 µl
DNA		3 µl
Toplam Hacim		25 µl

### TEM Grubu Enzim Genlerinin Amplifikasyonu

PCR reaksiyonu karışımı; toplam hacim 25 µl olacak şekilde, 1X PCR Buffer, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM dNTP, 0,5 U Taq-Polymerase (Sigma D4545), 1 µM ve 3 µl DNA olacak şekilde hazırlandı (Tablo 7). Amplifikasyon ısı döngü cihazında; 95 °C’de 15 dk başlangıç denatürasyonu, 94 °C’de 30 sn denatürasyon, 50 °C’de 30 sn primer bağlanması, 72 °C’de 30 sn sentez döngüsünden toplam 30 döngü ve son sentez aşaması 72 °C’de 10 dk olacak şekilde düzenlenen program kullanılarak yapıldı (Monstein ve ark., 2007).

**Tablo 7.** TEM geni için PCR karışımı hazırlanışı

	Final Konsantrasyon	Hacim
10 X PCR buffer	1 X	2,5 µl
10 mM Dntp	0,2 Mm	0,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	2 Mm	1 µl
20 µM primer TEM –F	0,4 µM	0,5 µl
20 µM primer TEM –R	0,4 µM	0,5 µl
5U Taq polimeraz	2U	0,2 µl
dH <sub>2</sub> O		16,8 µl
DNA		3 µl
Toplam Hacim		25 µl

### **Elektroforez İşlemi ve Agar Hazırlanışı:**

PCR ürünlerinin görüntülenmesi amacıyla agaroz jelde elektroforez yöntemi uygulandı. Elde edilen ampliconların elektroforez işlemi % 2'lik agaroz içinde 80 volt akımda koşturuldu. Elektroforez işlemi Bio-Rad PowerPac Basic Power Supply (CA - USA) güç kaynağı ve Bio-Rad Wide Mini Sub-Cell GT Cell (CA - USA) elektroforez tankında gerçekleştirildi. Elektroforez sonunda *bla SHV*, *TEM* ve *CTX* genleri UV transilluminatörde 747 bp, 445 bp ve 593 bp'de görüntülendi.

### **3.2.4. İstatiksel Analiz**

İstatistiki değerlendirmede veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.0 (SPSS®: Inc., Chicago, IL, USA), ve Microsoft excel (2010) programında kodlanarak Pearson Ki-kare istatistiksel analizi ile yapıldı. p-değeri  $\leq 0.05$  olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Fenotipik GSBL Tarama Testi Sonuçları

Samsun ilinde pazarlarda satışa sunulan beyaz peynir (25), kaşar peyniri (25), köy peyniri (25), örgü peynir (25), çökelek (25), kuymak (25) olmak üzere toplam 150 numunenin materyal olarak temin edildi. Toplam 39 numuneden 170 GSBL şüpheli izolat elde edildi. Bu izolatlarda yapılan kombine disk difüzyon testi sonucunda 34 numuneden (% 26,6) 148 adet GSBL pozitif izolat elde edildi. İzolatların peynir örneklerine göre dağılımında; 25 adet beyaz peynir numunesinin 7'sinden (% 28) elde edilen toplam 30 izolat; 25 adet kaşar peynir numunesinin 2'sinden (% 8) elde edilen 10 adet izolat; 25 adet köy peynir numunesinin 10'undan (% 40) elde edilen 48 izolat; 25 adet çökelek peynir numunesinin 10'undan (% 40) elde edilen 40 izolat ve 25 adet kuymak peynir numunesinin 5'inden (% 20) elde edilen 20 izolat GSBL pozitif olarak belirlendi.

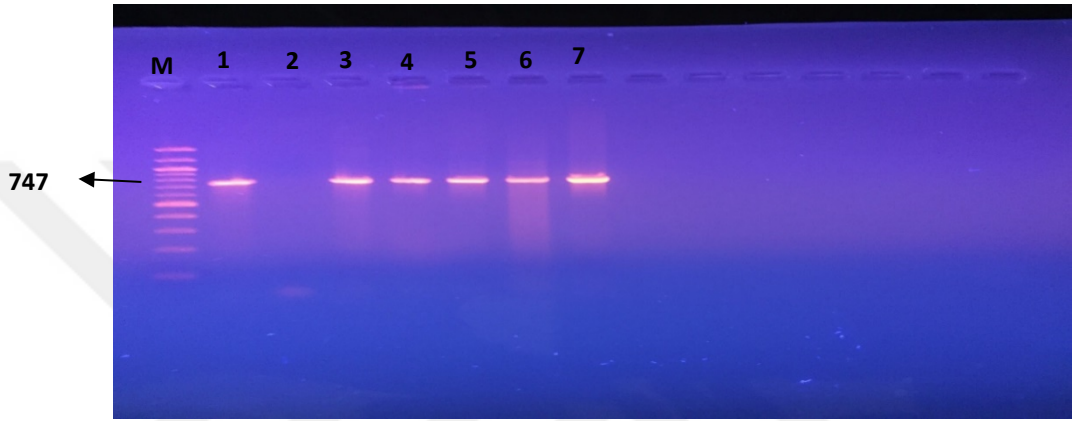
170 adet muhtemel GSBL izolatı, doğrulayıcı kombine disk difüzyon testine tabi tutuldu ve böylece bu sayı, 148 adet GSBL pozitif izolata çekilmiş oldu. % 32.4'ü köy peynirinde, % 27'si çökelekte, % 20.3'ü beyaz peynirde, % 13.5'i kuymak peynirinde, % 6.8'i kaşar peynirinde olmak üzere olası GSBL izolatlarının %87'si, doğrulayıcı disk difüzyon testinin ardından GSBL pozitif bulundu (Tablo 8).

**Tablo 8.** Çalışmada GSBL izole edilen numune dağılımı ve bu numunelerden elde edilen kombine disk difüzyon yönteme göre pozitif numune ve izolat sayısı

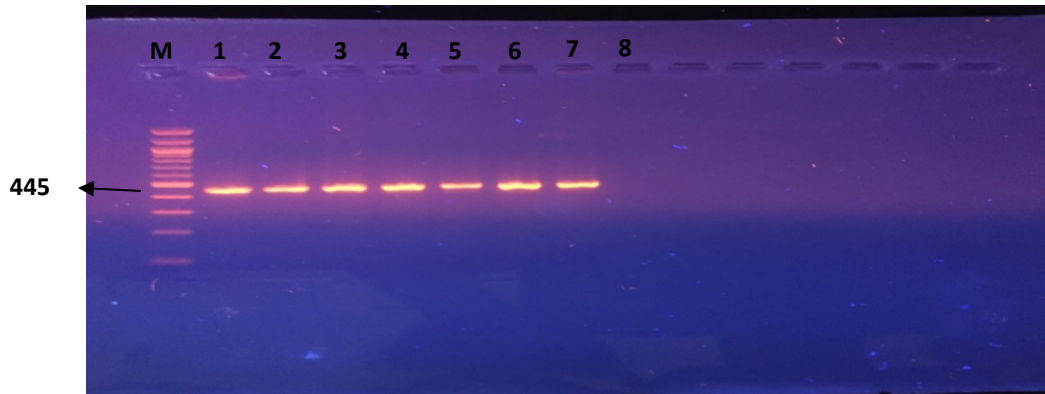
Peynir Tipi ve İzolat Dağılımı							
	Beyaz Peynir (n:25)	Kaşar Peynir (n:25)	Köy Peynir (n:25)	Örgü Peynir (n:25)	Çökelek Peynir (n:25)	Kuymak Peynir (n:25)	Toplam (n:150)
Pozitif Numune Sayısı	7	3	11	0	11	7	39
İzolat sayısı	31	10	55	0	49	25	170
GSBL Pozitif Numune Sayısı	7	2	10	0	10	5	34
GSBL Pozitif İzolat Sayısı	30	10	48	0	40	20	148

## 4.2. PCR Sonuçları

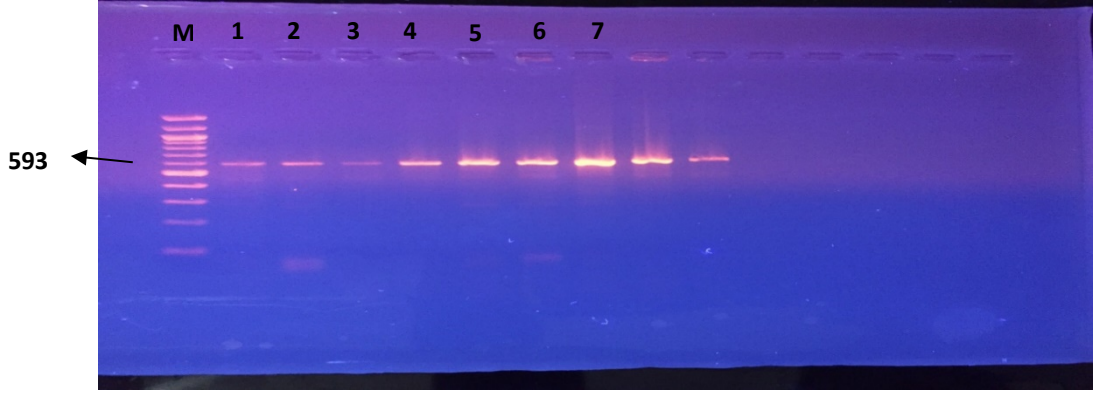
Kombine disk difüzyon yöntemine göre 34 peynir örneğine ait 148 adet GSBL pozitif izolat elde edildi. Bu izolatlarda *SHV*, *TEM* ve *CTX* genleri varlığını tespit etmek için 3 ayrı PCR yapıldı. Toplam 148 örneğin 119'unda bu üç genden en az birinin varlığı tespit edildi. 64 izolatta (% 43,2) *CTX* geni, 39 izolatta (% 26,4) *TEM* geni ve 16 izolatta (% 10,8) *SHV* geni tespit edildi. Sonuçlar Şekil 9, 10 ve 11; Tablo 9, 10, 11 ve 12'de gösterildi.



Şekil 9. *SHV* gen bölgesi (747 bp) hedeflenen PCR analizinin elektroforez sonuçları, **M**:100 bp DNA ladder, 1: Pozitif kontrol (*K. pneumoniae*), 2: Negatif kontrol, 3 – 7: *SHV* pozitif GSBL izolatları



Şekil 10. *TEM* gen bölgesi (445 bp) hedeflenen PCR analizinin elektroforez sonuçları, **M**:100 bp DNA ladder, 1: Pozitif kontrol (*K. pneumoniae*), 8: Negatif kontrol, 2 – 7: *TEM* pozitif GSBL izolatları



**Şekil 11.** *CTX* gen bölgesi (593 bp) hedeflenen PCR analizinin elektroforez sonuçları, **M:**100 bp DNA ladder, 1: Pozitif kontrol (*K. pneumoniae*), 11: Negatif kontrol, 3 – 10:*TEM* pozitif GSBL izolatları

**Tablo 9.** GSBL pozitif izolatların PCR analizi sonucu elde edilen *SHV*, *TEM* ve *CTX* genlerinin numune ve izolat bazında dağılımı

Test	Beyaz Peynir (n:25)		Kaşar Peynir (n:25)		Köy Peynir (n:25)		Örgü Peynir (n:25)		Çökelek Peynir (n:25)		Kuymak Peynir (n:25)		Toplam	
	n	i	n	i	n	i	n	i	n	i	n	i	n	i
GSBL pozitif (disk difüzyon)	7	30	2	10	10	48	0	0	10	40	5	20	34	148
<i>SHV</i> geni	2	3	0	0	4	3	0	0	4	6	2	4	12	16
<i>TEM</i> geni	4	6	1	1	6	11	0	0	8	16	3	5	22	39
<i>CTX</i> geni	6	10	2	5	9	20	0	0	8	16	4	13	29	64

n: numune, i: izolat

**Tablo 10.** Antibiyotik dirençli izolatlarından elde edilen PCR ile *SHV*, *TEM* ve *CTX* genler ihtiva eden izolat sayısı

İzolat	SHV	TEM	CTX
Köy Peynir 24a	-	-	+
Köy Peynir 24c	+	-	-
Köy Peynir 54e	+	+	-
Köy Peynir 54d	-	+	-
Köy Peynir 55a	-	-	+
Köy Peynir 55b	-	+	+
Köy Peynir 56c	-	+	+
Köy Peynir 56e	-	-	+
Köy Peynir 57a	-	-	+
Köy Peynir 57b	-	-	+
Köy Peynir 57c	-	+	-
Köy Peynir 57d	-	-	+
Köy Peynir 58b	-	+	-
Köy Peynir 58c	-	+	+
Köy Peynir 58d	-	-	+
Köy Peynir 58e	-	+	+
Köy Peynir 60b	-	+	-
Köy Peynir 60c	-	-	+
Köy Peynir 60d	-	-	+
Köy Peynir 72a	-	-	+
Köy Peynir 72b	-	-	+
Köy Peynir 72e	-	-	+
Köy Peynir 73c	-	+	+
Köy Peynir 73e	-	-	+
Köy Peynir 73a	-	+	-
Köy Peynir 94b	-	-	+
Köy Peynir 94e	-	-	+
Köy Peynir 94d	+	-	-
Beyaz Peynir 1a	-	-	+
Beyaz Peynir 28a	-	+	+
Beyaz Peynir 28b	+	-	+
Beyaz Peynir 28c	-	-	+
Beyaz Peynir 29c	-	-	+
Beyaz Peynir 32b	-	+	+
Beyaz Peynir 32c	-	-	+
Beyaz Peynir 32d	-	+	-
Beyaz Peynir 49a	+	-	+
Beyaz Peynir 49c	+	+	+
Beyaz Peynir 49d	-	+	-
Beyaz Peynir 50b	-	+	-
Beyaz Peynir 50e	-	-	+
Çökelek Peynir 16b	-	+	+
Çökelek Peynir 16a	-	+	-
Çökelek Peynir 19a	-	+	-
Çökelek Peynir 19b	+	+	-
Çökelek Peynir 19c	-	+	+



**Tablo 10** (Devamı). Antibiyotik dirençli izolatlardan elde edilen PCR ile *SHV*, *TEM* ve *CTX* genler ihtiva eden izolat sayısı

İzolat	SHV	TEM	CTX
Çökelek Peynir 19d	-	-	+
Çökelek Peynir 19e	-	-	+
Çökelek Peynir 45c	-	-	+
Çökelek Peynir 67a	-	-	+
Çökelek Peynir 67b	-	+	+
Çökelek Peynir 67d	+	-	+
Çökelek Peynir 67c	-	+	-
Çökelek Peynir 67e	-	+	-
Çökelek Peynir 69a	+	+	+
Çökelek Peynir 69c	+	-	-
Çökelek Peynir 69e	-	+	-
Çökelek Peynir 69d	-	-	+
Çökelek Peynir 80c	-	-	+
Çökelek Peynir 80d	-	+	+
Çökelek Peynir 80e	-	+	+
Çökelek Peynir 84b	+	-	-
Çökelek Peynir 84e	+	-	-
Çökelek Peynir 84c	-	+	+
Çökelek Peynir 84d	-	+	+
Çökelek Peynir 121b	-	-	+
Çökelek Peynir 21c	-	+	-
Çökelek Peynir 122b	-	+	-
Kuymak Peynir 66e	-	-	+
Kuymak Peynir 66c	+	-	+
Kuymak Peynir 66b	+	+	+
Kuymak Peynir 66d	-	+	-
Kuymak Peynir 118e	-	-	+
Kuymak Peynir 118d	-	-	+
Kuymak Peynir 118c	-	-	+
Kuymak Peynir 118b	-	-	+
Kuymak Peynir 118a	-	-	+
Kuymak Peynir 140a	+	+	-
Kuymak Peynir 140c	+	-	-
Kuymak Peynir 140d	-	+	+
Kuymak Peynir 140e	-	-	+
Kuymak Peynir 141d	-	-	+
Kuymak Peynir 141c	-	-	+
Kuymak Peynir 141b	-	-	+
Kuymak Peynir 141a	-	+	-
Kaşar Peynir 41a	-	-	+
Kaşar Peynir 43a	-	+	+
Kaşar Peynir 43b	-	-	+
Kaşar Peynir 43c	-	-	+
Kaşar Peynir 43e	-	-	+

**Tablo 11.** *SHV*, *TEM* ve *CTX* genlerin ikisi birden ihtiva eden izolat dağılımı

	Beyaz Peynir	Kaşar Peynir	Köy Peynir	Çökelek Peynir	Kuymak Peynir	Toplam
<i>SHV+TEM</i> genler ihtiva eden İzolat sayısı	0	0	1	1	1	3
<i>SHV+CTX</i> genler ihtiva eden İzolat sayısı	2	0	0	1	1	4
<i>TEM+CTX</i> genler ihtiva eden İzolat sayısı	2	1	5	7	1	16
Toplam	4	1	6	9	3	23

**Tablo 12.** *SHV*, *TEM* ve *CTX* genlerinin üçü birden ihtiva eden izolat dağılımı

Peynir Tipi ve İzolat Dağılımı						
	Beyaz Peynir	Kaşar Peynir	Köy Peynir	Çökelek Peynir	Kuymak Peynir	Toplam
<i>SHV+TEM+CTX</i> genler ihtiva eden İzolat sayısı	1	0	0	1	1	3

#### 4.3. BD Phoenix Bakteriyel Tanımlanması ve Antimikrobiyel Duyarlılık Testleri Sonuçları

BD Phoenix NMIC/ID 400 panelleri kullanılarak izolatların bakteriyel tanımlanması ve antimikrobiyel duyarlılık testleri (MİK değeri) yapıldı. ID test sonuçlarına göre 148 izolatın 79'u *E. coli* (% 54,5), 39'u *K. pneumoniae* (% 26,3), 16'sı *K. oxytoca* (%10,8), 5'i *Citrobacter youngae* (%3,4), 4'ü *Shigella bodii* (%2,7), 2'si *K. ozaenae* (%1,53), 2'si *Enterobacter cloacae* (%1,53) ve 1 tanesi *Enterobacter aerogenes* (%0,67) olarak belirlendi. Antimikrobiyel duyarlılık testi (NMIC) sonuçlarına göre 148 izolatın tamamı GSBL pozitif olarak doğrulandı (Tablo 13, 14, 15, 16 ve 17).

**Tablo 13.** Çökelek peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		AN		AXC		AM		ATM		FEP		GSBL
		S I R	4- 16	S I R	2/2- 32/2	S I R	2- 8	S I R	1- 16	S I R	1-8	
Çökelek Peynir 16a	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 16b	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 16c	<i>S. boydii</i>	R	-	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 16d	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 16e	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 19a	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 19b	<i>E. coli</i>	S	<4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 19c	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 19d	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 19e	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 21a	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 21c	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 45b	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=8/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 45c	<i>E. coli</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	>16	R	=8	+
Çökelek Peynir 45e	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=8/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 121a	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=8/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 121b	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Çökelek Peynir 121c	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	=16/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 121d	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 67a	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 67b	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 67c	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 67d	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 67e	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	=8	+
Çökelek Peynir 84b	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 84c	<i>E. coli</i>	S	<4	R	=8/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Çökelek Peynir 84d	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 84e	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	>32/2	R	>8	S	≤1	R	>8	+
Çökelek Peynir 122a	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 122b	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	=16/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 122c	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 122d	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 122e	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	R	=16/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 69a	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 69c	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 69d	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=4/2	R	>8	I	=2	R	=8	+
Çökelek Peynir 69e	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	S	=2/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Çökelek Peynir 80c	<i>K. oxytoca</i>	S	<4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Çökelek Peynir 80d	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=8/2	R	>8	I	=2	R	>8	+
Çökelek Peynir 80e	<i>K. pneumonia</i>	S	<4	S	=8/2	R	>8	I	=2	R	=8	+

**Tablo 13** (devamı). Çökelek peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolot tipi	MİK (µg/ml)								
		CAZ		CRO		CXM		CIP		GSBL
		S I R	0.5-8	S I R	0.5- 4	S I R	2-8	S I R	0.125-2	+/-
Çökelek Peynir 16a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 16b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 16c	<i>S. boydii</i>	R	=8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 16d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 16e	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 19a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 19b	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Çökelek Peynir 19c	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 19d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 19e	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 21a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 21c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45b	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	S	=1	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45c	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45e	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	S	=1	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 121a	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 121b	<i>K. oxytoca</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 121c	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 121d	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	S	=1	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67a	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67b	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Çökelek Peynir 67c	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67d	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67e	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84b	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84c	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 84d	<i>K. oxytoca</i>	S	≤0.5	S	=1	S	=4	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84e	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 122a	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 122b	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 122c	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 122d	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 122e	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69a	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	I	=2	S	=4	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69c	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	I	=2	S	=4	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69d	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 69e	<i>K. oxytoca</i>	S	≤0.5	I	=2	S	=4	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 80c	<i>K. oxytoca</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Çökelek Peynir 80d	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	R	>4	R	>8	I	=1	+
Çökelek Peynir 80e	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	R	>4	R	>8	I	=1	+

**Tablo 13** (devamı). Çökelek peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										G S B L
		CL		ETP		GM		IPM		MEM		
		S I R	1-4	S I R	0.25- 1	S I R	1-4	S I R	0.25- 8	S I R	0.125 -8	
Çökelek Peynir 16a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 16b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir16C	<i>S. boydii</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	-	S	≤0.25	R	-	+
Çökelek Peynir 16d	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	S	≤1	S	≤0.25	R	>8	+
Çökelek Peynir 16e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 19a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 19b	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	R	>4	S	≤0.25	R	>8	+
Çökelek Peynir 19c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 19d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 19e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 21a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 21c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45c	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 45e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir121a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir121b	<i>K oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	=0.5	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir 121c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir121d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	R	>1	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	R	>1	S	≤1	S	≤0.25	S	=0.25	+
Çökelek Peynir 67d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 67e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	R	>1	R	>4	S	≤0.25	S	=0.25	+
Çökelek Peynir 84b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84d	<i>K.oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	=0.5	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 84e	<i>K.pneumonia</i>	R	>4	R	>1	S	=2	R	>8	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir122a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir122b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir 122c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
ÇökelekPeynir122d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir122e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69a	<i>K.oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69c	<i>K oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 69e	<i>K.oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 80c	<i>K oxytoca</i>	S	≤1	R	>1	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 80d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Çökelek Peynir 80e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+

**Tablo 13** (devamı). Çökelek peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolot tipi	MİK (µg/ml)										
		NET		PIP		TZP		TGC		SXT		G S B L
		S I R	0.5- 4	S I R	4- 16	S I R	4/4- 16/4	S I R	0.5-2	S I R	1/19- 4/76	
Çökelek Peynir 16a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 16b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir16C	<i>S. boydii</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 16d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 16e	<i>E. coli</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 19a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 19b	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 19c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 19d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 19e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 21a	<i>E. coli</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 21c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 45b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 45c	<i>E. coli</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 45e	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir121a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
ÇökelekPeynir121b	<i>K.oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
ÇökelekPeynir 121c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
ÇökelekPeynir121d	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 67a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 67b	<i>K.pneumonia</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 67c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 67d	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 67e	<i>K.pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 84b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 84c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 84d	<i>K.oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 84e	<i>K.pneumonia</i>	I	=4	R	>16	I	=16/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir122a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	=4/4	S	=1	S	≤1/19	+
ÇökelekPeynir122b	<i>K.pneumonia</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
ÇökelekPeynir 122c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
ÇökelekPeynir122d	<i>K.pneumonia</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir122e	<i>K.pneumonia</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 69a	<i>K.oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 69c	<i>K.oxytoca</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 69d	<i>K.pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 69e	<i>K.oxytoca</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Çökelek Peynir 80c	<i>K.oxytoca</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	I	=2	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 80d	<i>K.pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Çökelek Peynir 80e	<i>K.pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	I	=2	R	>4/76	+

**Tablo 14.** Köy peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		AN		AXC		AM		ATM		FEP	GSBL	
		S I R	4- 16	S I R	2/2- 32/2	S I R	2- 8	S I R	1-16	S I R	1-8	+/-
Köy Peynir 24a	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	>8/2	R	>8	R	=16	R	=8	+
Köy Peynir 24b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Köy Peynir 24c	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Köy Peynir 24d	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=2/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Köy Peynir 24e	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Köy Peynir 54a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 54b	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 54c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 54d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 54e	<i>K. ozaenae</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 56a	<i>C. youngae</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 56b	<i>C. youngae</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 56c	<i>C. youngae</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 56d	<i>C. youngae</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 56e	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 55a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 55b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 55d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 55e	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 57a	<i>C. youngae</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 57b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	=8	+
Köy Peynir 57c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 57d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 94a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 94b	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	=8	+
Köy Peynir 94c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 94d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 94e	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	=8	+
Köy Peynir 72a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 72b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 72c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 72d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 72e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 73a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 73b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 73c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 73d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 73e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 60a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 60b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 60c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Köy Peynir 60d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 60e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 58a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 58b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 58c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 58d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Köy Peynir 58e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+

**Tablo 14** (devamı). Köy peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)								
		CAZ		CRO		CXM		CIP		GSBL
		S I R	0.5-8	S I R	0.5- 4	S I R	2-8	S I R	0.125-2	
Köy Peynir 24a	<i>K. oxytoca</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Köy Peynir 24b	<i>K. oxytoca</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24c	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	S	=1	S	=4	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24d	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	S	=1	S	=4	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24e	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	S	=1	S	=4	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54a	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54b	<i>Shigella bodii</i>	R	=8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54c	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54d	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54e	<i>K. ozaenae</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56a	<i>C. youngae</i>	R	>8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56b	<i>C. youngae</i>	R	>8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56c	<i>C. youngae</i>	R	=8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56d	<i>C. youngae</i>	R	>8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56e	<i>Shigella bodii</i>	R	>8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55b	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55d	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 55e	<i>Shigella bodii</i>	R	=8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57a	<i>C. youngae</i>	R	>8	R	>4	-	-	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 94b	<i>K. pneumonia</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 94c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 94d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 94e	<i>K. pneumonia</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 72a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 72b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 72c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 72d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 72e	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 73a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 73b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 73c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 73d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 73e	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 60a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 60b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 60c	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 60d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 60e	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Köy Peynir 58a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 58b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 58c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 58d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Köy Peynir 58e	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.5	+



**Tablo 14** (devamı). Köy peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										GSBL
		CL		ETP		GM		IPM		MEM		
		S I R	1-4	S I R	0.25-1	S I R	1-4	S I R	0.25-8	S I R	0.125 -8	
Köy Peynir 24a	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24c	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24d	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 24e	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54b	<i>Shigella bodii</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	-	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 54e	<i>K. ozaenae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56a	<i>C. youngae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56b	<i>C. youngae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56c	<i>C. youngae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56d	<i>C. youngae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 56e	<i>Shigella bodii</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	-	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 55e	<i>Shigella bodii</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	-	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57a	<i>C. youngae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 57d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 94e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 72a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 72b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 72c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 72d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 72e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	=0.5	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 73a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 73b	<i>E. coli</i>	R	>4	S	≤0.25	R	>4	I	=8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 73c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 73d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 73e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 60a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 60b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 60c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	I	=8	S	≤0.125	+
Köy Peynir 60d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 60e	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	R	>4	I	=8	R	>8	+
Köy Peynir 58a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 58b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 58c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 58d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Köy Peynir 58e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+

**Tablo 14** (devamı). Köy peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		NET		PIP		TZP		TGC		SXT		GSBL
		S I R	0.5- 4	S I R	4-16	S I R	4/4- 16/4	S I R	0.5-2	S I R	1/19- 4/76	
Köy Peynir 24a	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 24b	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 24c	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 24d	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 24e	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 54a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 54b	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 54c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 54d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 54e	<i>K. ozaenae</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 56a	<i>C. youngae</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 56b	<i>C. youngae</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 56c	<i>C. youngae</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 56d	<i>C. youngae</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 56e	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 55a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 55b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 55d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 55e	<i>Shigella bodii</i>	R	-	R	>16	R	-	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 57a	<i>C. youngae</i>	S	=1	R	>16	R	-	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 57b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 57c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Köy Peynir 57d	<i>E. coli</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Köy Peynir 94a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	R	>16/4	S	=0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 94b	<i>K. pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 94c	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 94d	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 94e	<i>K. pneumonia</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 72a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 72b	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 72c	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	I	=16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 72d	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 72e	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 73a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 73b	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	I	=2	R	>4/76	+
Köy Peynir 73c	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	I	=16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 73d	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 73e	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	I	=16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 60a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 60b	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 60c	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 60d	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	I	=16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 60e	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 58a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 58b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 58c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Köy Peynir 58d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Köy Peynir 58e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	=1	R	>4/76	+

**Tablo 15.** Beyaz peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		AN		AXC		AM		ATM		FEP		GSBL
		S I R	4- 16	S I R	2/2- 32/2	S I R	2- 8	S I R	1- 16	S I R	1-8	+/-
Beyaz Peynir 28a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 28b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 28c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 28d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 28e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 29a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>16/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Beyaz Peynir 29b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Beyaz Peynir 29c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Beyaz Peynir 29d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 29e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	I	=4	R	>8	+
Beyaz Peynir 32a	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=16/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Beyaz Peynir 32b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	=8	+
Beyaz Peynir 32c	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Beyaz Peynir 32d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Beyaz Peynir 32e	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Beyaz Peynir 35a	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	S	≤1	+
Beyaz Peynir 35b	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 35c	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	R	=8	+
Beyaz Peynir 35d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	=8	+
Beyaz Peynir 35e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=8	I	=4	+
Beyaz Peynir 49a	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	I	=4	+
Beyaz Peynir 49b	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	I	=4	+
Beyaz Peynir 49c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=8	I	=4	+
Beyaz Peynir 49d	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	S	≤1	+
Beyaz Peynir 49e	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=8	S	≤1	+
Beyaz Peynir 50a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 50b	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 50d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 50e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=16/2	R	>8	R	=16	I	=4	+
Beyaz Peynir 1a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+

**Tablo 15** (devamı). Beyaz peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolot tipi	MİK (µg/ml)								
		CAZ		CRO		CXM		CIP		GSBL
		S I R	0.5-8	S I R	0.5- 4	S I R	2-8	S I R	0.125-2	+/-
Beyaz Peynir 28a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Beyaz Peynir 28b	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Beyaz Peynir 28c	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Beyaz Peynir 28d	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+
Beyaz Peynir 28e	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	R	>2	+
Beyaz Peynir 29a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32a	<i>K. oxytoca</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32b	<i>K. oxytoca</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32c	<i>K. oxytoca</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32d	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32e	<i>K. oxytoca</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35a	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 35b	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35c	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 35d	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 35e	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 49a	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 49b	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 49c	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 49d	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 49e	<i>E. coli</i>	I	=2	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Beyaz Peynir 50a	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 50b	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	-	+
Beyaz Peynir 50d	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 50e	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	=0.5	+
Beyaz Peynir 1a	<i>E. coli</i>	R	>8	R	>4	R	>8	R	>2	+

**Tablo 15** (devamı). Beyaz peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolot tipi	MİK (µg/ml)										
		CL		ETP		GM		IPM		MEM		GSBL
		S I R	1-4	S I R	0.25- 1	S I R	1-4	S I R	0.25- 8	S I R	0.125 -8	
Beyaz Peynir 28a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 28b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 28c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 28d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 28e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 29e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32a	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32c	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 32e	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 35e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 49a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 49b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 49c	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 49d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 49e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 50a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 50b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 50d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 50e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Beyaz Peynir 1a	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+

**Tablo 15** (devamı). Beyaz peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		NET		PIP		TZP		TGC		SXT		GSBL
		S I R	0.5- 4	S I R	4- 16	S I R	4/4- 16/4	S I R	0.5-2	S I R	1/19- 4/76	
Beyaz Peynir 28a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 28b	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 28c	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 28d	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	=8/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 28e	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 29a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 29b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 29c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 29d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 29e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 32a	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 32b	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 32c	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 32d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 32e	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Beyaz Peynir 35a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 35b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 35c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 35d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 35e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 49a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 49b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 49c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 49d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 49e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 50a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 50b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 50d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 50e	<i>E. coli</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Beyaz Peynir 1a	<i>E. coli</i>	R	>4	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+

**Tablo 16.** Kaşar ve Kuymak peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		AN		AXC		AM		ATM		FEP		GSBL
		S I R	4- 16	S I R	2/2- 32/2	S I R	2- 8	S I R	1- 16	S I R	1-8	+/-
Kaşar Peynir 30a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kaşar Peynir 30b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kaşar Peynir 41a	<i>E. cloacae</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	=8	+
Kaşar Peynir 41b	<i>E. aerogenes</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kaşar Peynir 41c	<i>E. cloacae</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	S	≤1	+
Kaşar Peynir 43a	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kaşar Peynir 43b	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kaşar Peynir 43c	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kaşar Peynir 43d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	I	=4	R	>8	+
Kaşar Peynir 43e	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	I	=4	R	>8	+
Kuymak Peynir118a	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir118b	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kuymak Peynir118c	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kuymak Peynir118d	<i>E. coli</i>	S	≤4	R	-	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir118e	<i>E. coli</i>	S	≤4	S	=8/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir140a	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kuymak Peynir140b	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kuymak Peynir140c	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kuymak Peynir140d	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kuymak Peynir140e	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	S	=4/2	R	>8	S	≤1	S	≤1	+
Kuymak Peynir141a	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir141b	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir141c	<i>K. ozaenae</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	S	≤1	+
Kuymak Peynir141d	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir141e	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	>32/2	R	>8	R	>16	R	>8	+
Kuymak Peynir 66a	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir 66b	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir 66c	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir 66d	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+
Kuymak Peynir 66e	<i>K. pneumonia</i>	S	≤4	R	=32/2	R	>8	R	=16	R	>8	+

**Tablo 16** (devamı). Kaşar ve Kuymak peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

GSBL izolatları	İzolot tipi	MİK (µg/ml)								
		CAZ		CRO		CXM		CIP		GSBL
		S I R	0.5-8	S I R	0.5- 4	S I R	2-8	S I R	0.125-2	+/-
Kaşar Peynir 30a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Kaşar Peynir 30b	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>4	S	=8	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 41a	<i>E. cloacae</i>	R	=8	R	>4	-	-	R	>2	+
Kaşar Peynir 41b	<i>E. aerogenes</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 41c	<i>E. cloacae</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43b	<i>E. coli</i>	S	≤0.5	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Kaşar Peynir 43d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Kaşar Peynir 43e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>4	R	>8	S	=0.25	+
Kuymak Peynir118a	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118b	<i>K. pneumonia</i>	R	>8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118c	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118d	<i>E. coli</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118e	<i>E. coli</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140a	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140b	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140c	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	S	=1	S	=8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140d	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	I	=2	S	=8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140e	<i>K. pneumonia</i>	S	=1	S	=1	S	=8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141a	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141b	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141c	<i>K. ozaenae</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141d	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141e	<i>K. pneumonia</i>	R	=8	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66a	<i>K. pneumonia</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66b	<i>K. pneumonia</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66c	<i>K. pneumonia</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66d	<i>K. pneumonia</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66e	<i>K. pneumonia</i>	I	=4	R	>4	R	>8	S	≤0.125	+



**Tablo 16** (devamı). Kaşar ve Kuymak peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		CL		ETP		GM		IPM		MEM		GSBL
		S I R	1-4	S I R	0.25- 1	S I R	1-4	S I R	0.25- 8	S I R	0.125- 8	
Kaşar Peynir30a	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	S	=2	R	>8	R	>8	+
Kaşar Peynir 30b	<i>K. oxytoca</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	=0.5	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 41a	<i>E. cloacae</i>	S	≤1	S	≤0.25	R	>4	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 41b	<i>E. aerogenes</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 41c	<i>E. cloacae</i>	S	≤1	I	=1	S	≤1	S	=0.5	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43a	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	S	≤1	R	>8	R	>8	+
Kaşar Peynir 43b	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43c	<i>E. coli</i>	S	≤1	R	>1	S	=2	R	>8	R	>8	+
Kaşar Peynir 43d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	I	=4	S	≤0.125	+
Kaşar Peynir 43e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
KuymakPeynir118a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
KuymakPeynir118b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
KuymakPeynir118c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118d	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir118e	<i>E. coli</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	=2	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir140e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141c	<i>K. ozaenae</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir141e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66a	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	<1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66b	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	<1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66c	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66d	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	<1	S	≤0.25	S	≤0.125	+
Kuymak Peynir 66e	<i>K.pneumonia</i>	S	≤1	S	≤0.25	S	≤1	S	≤0.25	S	≤0.125	+

**Tablo 16** (devamı). Kaşar ve Kuymak peyniri phoenix (bakteriyel tanımlama ve MİK) sonuçları

Gsbl izolatları	İzolat tipi	MİK (µg/ml)										
		NET		PIP		TZP		TGC		SXT		GSBL
		S I R	0.5- 4	S I R	4- 16	S I R	4/4- 16/4	S I R	0.5-2	S I R	1/19- 4/76	
Kaşar Peynir30a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 30b	<i>K. oxytoca</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kaşar Peynir 41a	<i>E. cloacae</i>	R	>4	R	>16	R	-	S	=1	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 41b	<i>E. aerogenes</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 41c	<i>E. cloacae</i>	S	=1	I	=16	I	=16/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kaşar Peynir 43a	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 43b	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	S	≤1/19	+
Kaşar Peynir 43c	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 43d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kaşar Peynir 43e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	R	>16/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
KuymakPeynir118a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
KuymakPeynir 118b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
KuymakPeynir 118c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir118d	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kuymak Peynir118e	<i>E. coli</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	≤0.5	R	>4/76	+
Kuymak Peynir140a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir140b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir140c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir140d	<i>K.pneumonia</i>	S	=2	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir140e	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir141a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir141b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	=2/38	+
Kuymak Peynir141c	<i>K. ozaenae</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir141d	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir141e	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir 66a	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir 66b	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir 66c	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	I	=4/76	+
Kuymak Peynir 66d	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	S	≤1/19	+
Kuymak Peynir 66e	<i>K.pneumonia</i>	S	=1	R	>16	S	≤4/4	S	=1	I	=4/76	+

**AN:** Amikasin, **AXC:** Amoksisilin / Klavulanat, **AM:** Ampisilin, **ATM:** Aztreonam, **FEP:** Sefepim, **CAZ:** Seftazidim, **CRO:** Seftriakson, **CXM:** Sefuroksim, **CIP:** Siprofloksasin, **CL:** Kolistin, **ETP:** Ertapenem, **GM :** Gentamisin, **IPM:** Imipenem, **MEM:** Meropenem, **NET:** Netilmisin, **PIP:** Piperasilin, **TZP:** Piperasilin / Tazobaktam, **TGC:** Tigesiklin, **SXT:** Trimetoprim / Sülfametoksazole  
**MİK:** Minimal İnhibitör Konsantrasyonu, **R:** Direçli, **I:** Orta, **S:** Duyarlı

**Tablo 17.** Peynirlerden izole edilen GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* türlerinin dağılımı

GSBL pozitif <i>Enterobacteriaceae</i> Türleri	Peynir Tipi (n, %)						Toplam GSBL pozitif (n,%)
	Beyaz n=30	Kaşar n=10	Köy n=48	Örgü n=0	Çökele k n=40	Kuymak n=20	
<i>Escherichia coli</i>	26	6	32	-	13	2	79(54.4%)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	-	2	-	20	17	39(26,3%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	1	5	-	6	-	16(10.8%)
<i>Citrobacter youngae</i>	-	-	5	-	-	-	5(3.37%)
<i>Shigella boydii</i>	-	-	3	-	1	-	4(2.7%)
<i>Enterobacter cloaca</i>	-	2	-	-	-	-	2(1.35%)
<i>Klebsiella ozaenae</i>	-	-	1	-	-	1	2(1.35%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	1	-	-	-	-	1(0.67%)
Toplam GSBL pozitif suşların	30 (%20.3)	10 (%6.8)	48 (%32.4)	-	40 (%27)	20 (%13.5)	148(100%)

n=GSBL pozitif izolat sayısı

Yapılan antimikrobiyel duyarlılık testleri (MİK değeri) sonucuna göre elde edilen 79 *E.coli* izolatının tamamının amikasin, ampisilin, aztreonam, seftriakson, sefuroksim ve piperasiline, 70 tanesinin (88,6) amoksilin/klavulanata, 65 tanesinin (% 82,2) sefepime, 52 tanesinin (% 65,8) seftazidime, 39 tanesinin (% 49,4) trimetoprim/sülfametoksazole, 32 tanesinin (%40,5) imipeneme, 24 tanesinin (% 30,3) siprofloksasin, gentamisin ve netilmisine, 12 tanesinin (% 15,2) piperasilin/tazobaktama, 7 tanesinin (% 8,9) ertapeneme, 6 tanesinin (% 7,6) meropeneme ve 1 tanesinin (% 1,3) kolistine karşı dirençli olduğu, 79 izolatın tamamının ise tigesikline karşı duyarlı olduğu tespit edildi.

39 *K. pneumoniae* izolatının tamamı ampisilin ve piperasiline, 25 tanesinin (% 64,1) sefuroksim ve seftriaksona, 24 tanesinin (% 61,5) amoksilin/klavulanat ve sefepime, 20 tanesinin (% 51,2) aztreonama, 15 tanesinin (% 38,5) seftazidime, 11 tanesinin (% 28,2) trimetoprim/sülfametoksazole, 6 tanesinin (% 15,4) gentamisin ve netilmisine, 4 tanesinin (% 10,3) ertapeneme, 2 tanesinin (% 5,1) siprofloksasine ve 1 tanesinin (% 2,6) kolistin, imipenem ve piperasilin/tazobaktama karşı direnç gösterdiği belirlendi.

16 *K. oxytoca* izolatının tamamı piperasiline, 5 tanesinin (% 31,2) amoksisilin/klavulanat, seftazidim ve trimetoprim/sülfametoksazole, 6 tanesinin (%37,5) aztreonam ve sefepime, 8 tanesinin (% 50) seftriaksona, 7 tanesinin (% 43,7) sefuroksim ve gentamisine, 4 tanesinin (% 25) siprofloksasine, 1 tanesinin (% 6,2) tigesiklin, ertapenem ve netilmisine karşı direnç gösterdiği belirlendi. 16 izolatın tamamının ise

amikasin, amoksisilin/klavulanat, kolistin, meropenem, imipenem ve piperasilin/tazobaktama karşı duyarlı olduğu tespit edildi.

5 *C. youngae* izolatının tamamı amoksisilin/klavulanat, ampisilin, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, piperasilin, piperasilin/tazobaktame karşı direnç gösterdiği belirlendi. 5 izolatın tamamının ise amikasin, siprofloksasin, kolistin, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem, netilmisin, tigesiklin, trimetoprim/sülfametoksazola karşı duyarlı olduğu tespit edildi.

4 *S. boydii* izolatının tamamının amikasin, amoksisilin/klavulanat, ampisilin, piperasilin/tazobaktam, piperasilin, siprofloksasin, kolistin, ertapenem, gentamisin, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriaksona, 3 tanesinin (% 75) netilmisine, 1 tanesinin (% 25) meropeneme karşı direnç gösterdiği belirlendi. 4 izolatın tamamının ise siprofloksasin, tigesiklin, trimetoprim/sülfametoksazol, kolistin, imipenem, ertapeneme karşı duyarlı olduğu tespit edildi.

2 *K. ozaenae* izolatının tamamının amoksisilin/klavulanat, ampisilin, aztreonam, seftriakson, sefuroksim, piperasilina, 1 tanesinin (% 50) seftazidim ve sefepime karşı direnç gösterdiği belirlendi.

2 *E. cloacae* izolatının tamamının amoksisilin/klavulanat, ampisilin, aztreonam, , seftazidim, seftriakson, 1 tanesinin (% 50) piperasilin/tazobaktam, trimetoprim/sülfametoksazol, piperasilin, netilmisin, gentamisin, seftazidim ve sefepime karşı direnç gösterdiği belirlendi.

1 *E. aerogenes* izolatının tamamının amoksisilin/klavulanat, ampisilin, aztreonam, sefepim, piperasilin ve trimetoprim/sülfametoksazole karşı direnç gösterdiği belirlendi.

Ayrıca piperasiline karşı 1 *E. cloacae* izolatı dışında bütün izolatların dirençli olduğu saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18.** GSBL üreten izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik Türü	RIS	GSBL <i>Enterobacteriaceae</i> izolat tipi							
		<i>E. coli</i> n=79	<i>S. boydii</i> n=4	<i>K. pneumoniae</i> n=39	<i>K. oxytoca</i> n=16	<i>C. youngae</i> n=5	<i>E. cloacae</i> n=2	<i>E. aerogenes</i> n=1	<i>K. ozaenae</i> n=2
AN	R	79	4	-	-	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	-	-	39	16	5	2	1	2
AXC	R	70	4	24	5	5	2	1	2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	9	-	15	11	-	-	-	-
AM	R	79	4	39	-	5	2	1	2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	-	-	-	16	-	-	-	-
ATM	R	79	4	20	6	5	2	1	2
	I	-	-	3	-	-	-	-	-
	S	-	-	16	10	-	-	-	-
FEP	R	65	4	24	6	5	1	1	1
	I	11	-	-	-	-	-	-	-
	S	3	-	15	10	-	1	-	1
CAZ	R	52	4	15	5	5	2	-	1
	I	16	-	5	1	-	-	-	-
	S	11	-	19	6	-	-	1	1
CRO	R	79	4	25	8	5	2	-	2
	I	-	-	9	3	-	-	-	-
	S	-	-	5	1	-	-	1	-
CXM	R	79	-	25	7	5	1	-	2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	-	-	14	5	-	1	1	-
CIP	R	24	-	2	4	-	1	-	-
	I	-	-	2	-	-	-	-	-
	S	55	4	35	12	5	1	1	2
CL	R	1	-	1	-	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	78	4	38	16	5	2	1	2
ETP	R	7	-	4	1	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	1	-	-
	S	72	4	35	15	5	1	1	2
GM	R	24	4	6	7	-	1	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	55	-	33	9	5	1	1	2

**Tablo 18** (devamı). GSBL üreten izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik Türü	RIS	GSBL <i>Enterobacteriaceae</i> izolat tipi							
		<i>E. coli</i> n=79	<i>S. boydii</i> n=4	<i>K. pneumonia</i> n=39	<i>K. oxytoca</i> n=16	<i>C. youngae</i> n=5	<i>E. cloacae</i> n=2	<i>E. aerogenes</i> n=1	<i>K. ozaenae</i> n=2
IPM	R	32	-	1	-	-	-	-	-
	I	4	-	-	-	-	-	-	-
	S	43	4	38	16	5	2	1	2
MEM	R	6	1	-	-	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	S	73	3	39	16	5	2	1	2
NET	R	24	3	6	1	-	1	-	-
	I	1	-	1	-	-	-	-	-
	S	54	1	32	15	5	1	1	2
PIP	R	79	4	39	16	5	1	1	2
	I	-	-	-	-	-	1	-	-
	S	-	-	-	-	-	-	-	-
TZP	R	12	4	1	-	5	1	-	-
	I	5	-	-	-	-	1	-	-
	S	52	-	38	16	-	-	1	2
TGC	R	-	-	-	1	-	-	-	-
	I	1	-	1	-	-	-	-	-
	S	78	4	38	15	5	2	1	2
SXT	R	39	-	11	5	-	1	1	-
	I	-	-	2	-	-	-	-	-
	S	40	4	26	11	5	1	-	2

**AN:** Amikasin, **AXC:** Amoksisilin / Klavulanat, **AM:** Ampisilin, **ATM:** Aztreonam, **FEP:** Cefepime, **CAZ:** Ceftazidim, **CRO:** Ceftriakson, **CXM:** Sefuroksim, **CIP:** Siprofloksasin, **CL:** Kolistin, **ETP:** Ertapenem, **GM:** Gentamisin, **IPM:** Imipenem, **MEM:** Meropenem, **NET:** Netilmisin, **PIP:** Piperasilin, **TZP:** Piperasilin / Tazobaktam, **TGC:** Tigesiklin, **SXT:** Trimetoprim / Sülfametoksazole  
**MİK:** Minimal İnhibitör Konsantrasyonu, **R:** Direçli, **I:** Orta, **S:** Duyarlı **n=GSBL** pozitif izolat sayısı

#### 4.4. İstatiksel Analiz Sonuçları

Peynir türlerine göre GSBL dağılımına bakıldığı zaman, *E.coli* köy ve beyaz peynir olmak üzere iki spesifik peynir çeşidinden izole edildi (% 73.4) ve geriye kalanlar diğer türlerden izole edildi ( $\chi^2 = 39.07$ ;  $P = 0.000$ ). *Klebsiella pnömoni*'nin %51'i Çökelek peynirinden ve % 43.6'sı ise Kuymak peynirinden izole edildi. Beyaz peynir ve Kaşar peynirlerin hiçbirinde bu bakteri izole edilmemiştir, ( $\chi^2 = 73.46$ ;  $P = 0.000$ ). *Citrobacter youngae* sadece Köy peynir peynirinden izole edildi ( $\chi^2 = 10.78$ ;  $P = 0.029$ ). *Enterobacter cloaca* ( $\chi^2 = 27.98$ ;  $P = 0.000$ ) ve *Enterobacter aerogen* (13.89;  $P = 0.008$ ) sadece kaşar peynirinden izole edildi. Diğer taraftan, izole edilen *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae* ve *Shigella bodii*, test edilen herhangi bir peynir türü ile istatistiksel olarak ilişkili değildi (Tablo 19 ve 20).

CTX ve TEM genlerini içeren GSBL lerin yarısından fazlasının *E.coli* ile ilişkili

olduğu ve SHV geni içeren GSBL lerin % 44'ünün ise *K.pneumoni* ile ilişkili olduğu saptandı. Ancak mevcut çalışmada izole edilen *Enterobacteriaceae* üreten GSBL ile dirençli genler (CTX, SHV ve TEM) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (P> 0.05) (Tablo 21).

**Tablo 19.** Test edilen peynir türü ile *Enterobacteriaceae* üreten GSBL arasındaki ilişki (n=148)

\*Pearson ki kare değeri

Peynir Türü	GSBL üreten <i>Enterobacteriaceae</i>					
	<i>Enterobacter cloaca</i>	P – value ( $\chi^2$ - test)	<i>Klebsiella ozaenae</i>	P-value ( $\chi^2$ - test)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	P – value ( $\chi^2$ - test)
Beyaz peynir	0(0.0)	27.98* (0.000)	0(0.0)	3.29* (0.511)	0(0.0)	13.89 (0.008)
Kaşar peynir	2(100.0)		0(0.0)		1(100.0)	
Köy peynir	0(0.0)		1(50.0)		0(0.0)	
Çökelek peynir	0(0.0)		0(0.0)		0(0.0)	
Kuymak peynir	0(0.0)		1(50.0)		0(0.0)	
Toplam	2(100.0)		1(100.0)		1(100.0)	

**Tablo 20.** Test edilen peynir türü ile *Enterobacteriaceae* üreten GSBL arasındaki ilişki (n=148)

Peynir Türü	GSBL üreten <i>Enterobacteriaceae</i>									
	<i>E. coli</i>	P – value ( $\chi^2$ - test)	<i>K.pneumonia</i>	P–value ( $\chi^2$ - test)	<i>K. oxytoca</i>	P–value ( $\chi^2$ - test)	<i>C.youngae</i>	P–value ( $\chi^2$ - test)	<i>S.bodii</i>	P–value ( $\chi^2$ - test)
Beyaz peynir	26(32.9)	39.07* (0.000)	0(0.0)	73.46* (0.000)	4(25.0)	3.37* (0.499)	0(0.0)	10.78* (0.029)	0(0.0)	3.97* (0.410)
Kaşar peynir	6(7.6)		0(0.0)		1(6.3)		0(0.0)		0(0.0)	
Köy peynir	32(40.5)		2(5.1)		5(31.3)		5(100.0)		3(75.0)	
Çökelek peynir	13(16.5)		20(51.3)		6(37.5)		0(0.0)		1(25.0)	
Kuymak peynir	2(2.5)		17(43.6)		0(0.0)		0(0.0)		0(0.0)	
Toplam	79(100.0)		39(100.0)		16(100.0)		5(100.0)		4(100.0)	

\*Pearson ki kare değeri



**Tablo 21.** Dirençli genler ile *Enterobacteriaceae* üreten GSBL arasındaki ilişki (n=148)

GSBL <i>Enterobacteriaceae</i>	Dirençli genler					
	SHV	P – value ( $\chi^2$ - test)	CTX	P – value ( $\chi^2$ - test)	TEM	P – value ( $\chi^2$ - test)
<i>Escherichia coli</i>	5(31.3)	9.393* (0.226)	34(53.1)	1.538* (0.981)	21(53.8)	3.59* (0.825)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7(43.8)		18(28.1)		12(30.8)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3(18.8)		7(10.9)		4(10.3)	
<i>Citrobacter youngae</i>	0(0.0)		2(3.1)		1(2.6)	
<i>Shigella boydii</i>	0(0.0)		1(1.6)		0(0.0)	
<i>Enterobacter cloaca</i>	0(0.0)		1(1.6)		0(0.0)	
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1(6.3)		1(1.6)		1(2.6)	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0(0.0)		0(0.0)		0(0.0)	
Toplam	16(100.0)		64(100.0)		39(100.0)	

\*Pearson ki kare değeri

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Samsun İl Merkez'inde kurulan semt pazarlarında satışa sunulan peynirlerden izole edilen *Enterobacteriaceae* bakterilerinin, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi prevalansını belirlemek için yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, 6 farklı peynir tipinden alınan 150 adet peynir örneğinden 34'ünün yani % 26.6'sının (34/150) GSBL ürettiğini göstermiştir. Ayrıca bulgularımız, 170 adet muhtemel GSBL üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarından 148'inin (% 87) GSBL fenotipi gösterdiğini ve pozitif bulunan GSBL izolatlarının, 34 adet GSBL pozitif örnekten izole edildiğini göstermiştir. Bu, çoğu Avrupa ülkesi ile karşılaştırıldığında hayli yüksek bir prevalansa denk gelmektedir.

En çok bulunan bakteri türü *E. coli* (% 54.4) (n=79) iken *E. coli*'yi, % 26.3 oran ile (n=39) *Klebsiella pneumoniae* takip etmektedir ve mevcut çalışmamızda yer alan tablo17'de de açıkça gösterildiği gibi, 6 tip peynir örneğinden izole ettiğimiz *Enterobacteriaceae* ailesine ait 8 farklı bakteri türü GSBL pozitifliği açısından araştırılmıştır. Peynir çeşitlerine göre 148 GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarının dağılımına bakıldığında; köy peynirinde % 32.4 (n=48), çökelek peynirinde % 27 (n=40), beyaz peynirde % 20.3 (n=30), kuymak peynirinde % 13.5 (n=20), kaşar peynirinde % 6.8 (n=10) oranlarında saptanmıştır. Örgü peynirde ise herhangi bir GSBL üretimi gözlenmemiştir. Örgü peyniri yapım teknolojisinde yer alan salamura içinde bekletme işlemi ve salamura içinde satışa sunulması dolayısıyla kontaminasyona daha az maruz kalması sonucu *Enterobacteriaceae* tespit edilememiştir.

Yukarıda belirttiğimiz üzere, çalışmamızdaki izolatlar arasından *E. coli* (% 54.4), GSBL üretimi açısından en sık rastladığımız bakteri türü (n=79) olmuştur ve bu durum, *E. coli*'yi önemli bir gıda kaynaklı GSBL taşıyıcısı yapmaktadır ki Türkiye'de yapılan toplam 250 örnekle bir çalışma (100 çiğ tavuk eti örneği, 100 çiğ inek sütü örneği ve 50 çiğ süttten yapılmış inek peyniri örneğinden elde edilen 55 GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatından 44'ünün (% 80) *E.coli* olması) bu düşüncüyü desteklemektedir (Tekiner ve Özpınar, 2016).

GSBL sadece klinik ortamlarla sınırlı değildir, çeşitli çalışmalar GSBL üreten *Escherichia coli*'nin yalnızca insan enfeksiyonlarında değil (Poeta ve ark., 2008) aynı zamanda besin sağlayan bir çok hayvanda (Ojer-Usoz ve ark., 2013), gıda ürünlerinde

(Schmid ve ark., 2013) ve çevrede (Mesa ve ark., 2006) de yüksek prevelanslarda bulunduğunu göstermiştir.

İstanbul'da yapılan bir başka çalışma da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir; çalışmada, İstanbulda satılan toplamda 110 adet sığır eti örneğinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* varlığı araştırılmış ve 23 örneğe ait izolatın GSBL üretimi açısından pozitif olduğu bulunmuştur. Bu 23 izolatta da en sık rastlanan bakteri türü *E. coli* (% 30) olmuştur ve bu sonuçlar, en sık izole edilen GSBL türünü *E. coli* (% 54.4) olarak bulduğumuz bizim çalışmamızın sonuçlarıyla ciddi manada bir benzerlik göstermektedir (Öndeş ve Özpınar, 2016).

Çeşitli gıda ve süt ürünü örneklerinde genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üreten izolatları ve antibiyotik direncini saptamak için yapılan bir başka çalışmada (Gündoğan ve Avcı, 2013), bizim bulgularımızla uyumlu olarak, en sık rastlanan GSBL üreten *Enterobacteriaceae* türünün *E. coli* olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, çiğ et (tavuk baget ve kıyma), çiğ süt, beyaz peynir ve dondurma örnekleri kullanılmıştır. Çalışmada, 50 *Klebsiella oxytoca*, 45 *Escherichia coli* ve 13 *Klebsiella pneumoniae* izolatu elde edilmiştir. GSBL üretimini saptamak için çift disk sinerji testi kullanılmış ve GSBL üretimi; 45 *E.coli* izolatından 20'sinde (% 44.4), 13 *K. pneumoniae* izolatından 5'inde (% 38.5) ve 50 *K. oxytoca* izolatından 13'ünde (% 26) saptanmıştır.

Çalışmada % 54 oranında GSBL üreten *E. coli* tespit edildi bu durum daha önceden yapılmış çeşitli çalışmalarla geniş ölçüde uyumluluk göstermektedir, bu çalışmalarda; Hindistan'da (% 79), Pakistan'da (% 64) ve Kuveyt'te (% 77.9) GSBL üreten *E. coli*'ye ilişkin yüksek prevelanslar rapor edilmiştir (Al Hashem ve ark. 2011, Feizabadi ve ark 2010, Hussain ve ark 2011). Bu çalışmalar, Asya ülkelerinde *E. coli* izolatları arasından GSBL pozitif suş sayısının daha fazla olduğuna işaret etmektedir.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada, tavuk eti örneklerinin % 94'ünün GSBL üreten *E. coli* ile kontamine olduğu ve bunlardan % 39'unun insan bulunan genotiplerle benzer olduğu bildirilmiştir (Leverstein-van Hall ve ark., 2011).

GSBL üreten *E. coli* veya diğer *Enterobacteriaceae* türlerinin prevelansları çeşitlilik gösterebilmektedir, örneğin bizim çalışmamızda bulunan GSBL üreten *E. coli* (% 54.4) prevelansı, 2007 yılında yapılan bir çalışmayla kümes hayvanlarından alınan et örneklerinde GSBL üreten *E. coli* prevelansının % 62.5'tan % 93.3'e çıktığı belirlenen İspanya'dan azdır (Coque ve ark., 2008). Ayrıca, Hollanda'da yapılan 2009 tarihli bir

çalışmada, Flemenk piliç çiftliklerinin % 100'ünde GSBL üreten (ve/veya AmpC üreten) bakteriler saptanmıştır (Dierikx ve ark., 2013). Çalışmamızda bulduğumuz GSBL üreten *E. coli* prevalansı, perakende satılan tavuk etinde ve organik tavuk etinde GSBL üreten *E. coli* prevalansını sırasıyla % 100 ve % 84 olarak bulan Stuart ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmalarda bulunan değerlerden çok daha azdır.

Yukarıdaki belirtilen çalışmaların aksine, çalışmamız sonucunda belirlenen GSBL üreten *E. coli* prevalansı, bazı çalışmalarda bulunanlardan daha yüksektir, örneğin; Türkiye'de yürütülen bir çalışmada, halk pazarlarında satışa sunulan sütürünlerinde (evyapımı beyaz peynir) GSBL üreten *E. coli* prevalansı %4 bulunmuştur. İsviçre'de de 2011 yılında yapılan bir çalışmaya göre, GSBL üreten *E. coli* prevalansı domuzlarda % 15 olarak saptanmıştır (Geser ve ark., 2012). Bunlara ek olarak, Kuveyt'te 3 yılı aşkın bir süre zarfında toplanan veriler, *E. coli*'nin toplum kaynaklı izolatlarındaki (% 12) ve hastane izolatlarındaki (% 26) GSBL yüzdesini gözler önüne sermiştir (Al Benwan ve ark., 2010).

Genişlemiş spektrumlu B-laktamaz üretimi oranları, Türkiye'de *E. coli* için % 24.5 (% 5-% 63), *K. pneumonia* için % 37.8 (% 7.6-% 72.2) iken; bu değerler *K. pneumonia* için Arjantin'de % 59, Birleşik Devletlerde % 36, Belçika'da % 25, Avustralya'da % 12 ve Tayvan'da % 7 olarak saptanmıştır (Kandemir, 2007; Paterson ve ark 2004).

Türkiye'de son zamanlarda GSBL üreten *E. coli* prevalansı artmaktadır, Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan Ulusal Sürveyans Ağı raporlarına göre; GSBL üreten *E. coli* prevalansı 2008 yılında % 33.2 iken 2013 yılında % 48.83'e, GSBL üreten *K. pneumoniae* prevalansı da 2008 yılında % 40 iken 2013'te % 49.69 oranlarına ulaşmıştır (Tekiner ve Özpınar, 2016).

Bizim çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae*, % 26.3 prevalansla çok önemli bir yer tutmaktadır. Bulgularımız, aşağıda belirtilen daha önceden yapılmış çeşitli çalışmalarla geniş ölçüde uyumluluk göstermektedir; SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programı verilerine göre GSBL üreten *K. pneumonia* prevalansı, Latin Amerika (% 45.5) ülkelerinde daha fazla iken bunu Batı Pasifik bölgesi (% 24.6), Avrupa (% 22.6), Birleşik Devletler (% 7.6) ve Kanada (% 4.9) izlemektedir (Coque ve ark. 2008). Asya'da, GSBL üreten *K. pneumonia* ve *E. coli* prevalansları Japonya'da % 5 iken diğer ülkelerde % 20-50 arası değişkenlik göstermektedir. Avrupa'da bu prevalans değerleri ülkeden ülkeye

değişmektedir (İsveç'te % 3 ve Portekiz'de % 34) (Winokur ve ark. 2001, Canton ve ark. 2008, Babini ve ark. 2000).

CTX-M grubu  $\beta$ -laktamaz oranlarının artıyor olması, CTX-M grubunun, sadece penisilinlere ve dar spektrumlu birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere karşı değil, 3. kuşak ve belli miktarlarda dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı da yüksek seviyede direnç göstermesi yönünden önem arz etmektedir (Stürenburg ve Mack, 2003; Li ve ark., 2007).

Plazmidler üzerindeki GSBL genlerinin lokasyonundan ötürü, blaSHV (sülfidril değişkeni) ve blaTEM'de (Temoneira) meydana gelen mutasyonlar, aktif bölge çevresindeki amino asitlerin yerde değiştirmelerine bakılarak belirlenebilmektedir. SHV ve TEM tipi enzimler haricinde *E. coli* izolatları ek olarak CTX-M (sefotaksimaz-Müni) enzimlerini üretebilirler. CTX-M  $\beta$ -laktamazları, sefotaksime ve seftriaksona karşı, seftazidime karşı olduklarından daha aktif olsalar da, nokta mutasyonlar sayesinde seftazidime karşı olan aktivite de artabilmektedir (Manoharan ve ark., 2011). CTX-M enzimlerinin, GSBL üreten *E. coli* kaynağı olarak bilinen çeşitli gıda ürünlerinde ve gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda saptandığı rapor edilmiştir (Egea ve ark., 2012). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu direnç genlerinin, insanlar ve hayvanlarla direk temas yoluyla besin zincirine giriş sağladığı ve dağıldığını, böylece dirençli suşların yayılmasına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Egea ve ark., 2012).

CTX-M enzimleri dünya çapında bilinir hale gelerek klinik izolatlarda en yaygın bulunan beta laktamaz haline gelmektedir ve şuanda dünya genelinde en yaygın GSBL türü olduğu düşünülmektedir (Livermore ve ark., 2007). Bu çalışma, bizim bulgularımızla tutarlılık göstermektedir. Çalışmamızda,  $\beta$ -laktamaz kodlayan genler arasında prevalansı en yüksek olan tip olarak blaCTX-M tipi bulunmuştur.

Çalışmamızda yaptığımız genetik analizler sonucunda; GSBL üreten *Enterobacteriaceae* bakterilerinin % 43.2'sinde (64/148) blaCTX-M bulunurken, blaTEM % 26.3 (39/148) ve blaSHV % 10.8 (16/148) oranında saptanmıştır. 29 GSBL pozitif izolatta (% 19.6) bu genlerin hiçbirine rastlanmamıştır. Bu durum çalışmamızda yer almayan diğer genlerle bağlantılı olabilir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda,  $\beta$ -laktamaz kodlayan genler arasında en yaygın tip, blaCTX-M olarak bulunmuştur.

TEM- ve SHV- tipi GSBL enzimleri, dünya genelinde hastane kaynaklı

enfeksiyonlarda baskın iken CTX-M enzim ailesi, toplum kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen *E. coli* izolatlarının ürettiği GSBL enzimlerinin %70'ini oluşturmaktadır (Paterson, 2006). Küresel olarak, hayvan ve hayvansal gıda kaynaklı *E. coli* izolatlarının barındırdığı GSBL enzimlerinin %79'u, özellikle CTX-M-14 ve bunu takiben CTX-M-1 olmak üzere, CTX-M enzim ailesine aittir. Ancak belirli alt tiplerin prevalansları hayvan türlerine göre değişiklik göstermektedir (Njage ve Buys, 2015).

Bulgularımız, aşağıda belirtilen daha önceden yapılmış çeşitli çalışmalarla da büyük ölçüde tutarlılık göstermektedir; 2006 yılında Tunus'ta, (Jouini ve ark., 2007, hayvanların dışkı örneklerinde (n=40) ve gıda örneklerinde (n=38) genişletilmiş spektrumlu B- laktamaz üreten (GSBLs) *Escherichia coli* izolatlarının varlığını araştırmış ve GSBL enzimlerinin tiplerini, genetik ortamlarını ve ilgili direnç genlerini tanımlamak için bir çalışma yapmışlardır. Analiz edilen 38 adet gıda örneğinden 10'unda (% 26) GSBL üreten *E. coli* izolatına rastlanırken, test edilen hayvan dışkısı örneklerinden hiçbirinde bu bakteriye rastlanmamıştır. Tespit edilen GSBL genleri ise şöyledir (izolat sayısı); blaCTX-M-1 (5), blaCTX-M-1 +bla TEM-1b (1), bla CTX-M-14+ bla TEM-1b (2), blaCTX-M-8 (1) ve blaSHV-5 (1). GSBL barındıran *E. coli* suşları, ağırlıklı olarak CTX-M sınıfı olmak üzere, yüksek bir yüzde ile kolonize olduğu (% 26) bildirilmiştir.

2013 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada, İspanya'dan satın alınan 141 et ürünü örneğinden (sığır eti, kümes hayvanı eti ve domuz eti) elde edilen izolatlarda  $\beta$ -laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesine üye bakterilerin varlığı araştırılmıştır. Sonuçlar; en yüksek prevalansın kümes hayvanlarına ait et örneklerinde (% 84) olduğunu ve ağırlıklı olarak bulunan bakterinin ise *Escherichia coli* (% 71.3) olduğunu göstermiştir. Hakim olan  $\beta$ -laktamaz tipleri; CTX-M (% 37.8), CTX-M alt tipini takiben CTX-M+TEM kombinasyonu (% 20.7), TEM (% 17), SHV (% 12.2), TEM+SHV kombinasyonu (% 10.9) ve OXA (% 1.2) olarak bulunmuştur. Suşların % 93.9'u, bir yada daha fazla  $\beta$ -laktam antibiyotiğine karşı direnç göstermiştir (Ojer-Usoz, 2013). Bu çalışmada da hakim olan bakteri türünün *Escherichia coli*, çoğunlukta olan  $\beta$ -laktamaz tipinin ise CTX-M olarak bulunması, bizim bulgularımızla örtüşmektedir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, incelenen GSBL pozitif *E. coli* izolatlarının % 86.8'inin CTX-M-1 grubuna sahip olduğu görülmüştür (Gonullu, 2008). Tunus kaynaklı bir çalışmada da, birbirinden farklı süpermarketlerden ve kasaplardan alınan 79 adet gıda örneğinin 13'ünün (% 16) GSBL üreten *E.coli* taşıdığı ve en baskın varyantın CTX-M-

1 grubu (10/13) olduğu rapor edilmiştir (Ben Slama, 2010).

İnsanlar arasında GSBL üreten *E.coli* geçişi göz önüne alındığında, CTX-M tipi GSBL enzimleri üreten *E.coli* ile kontamine olmuş bazı gıda ürünlerinin tüketimi, önemli bir kaynak olabilmektedir hipotezi ortaya çıkmıştır. Gıdaların, genel nüfus arasında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* geçişine katkıda bulunabileceğine dair ikinci derecede kanıtlara sahip bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, 2003-2004 yılında İspanya'nın Barselona şehrinde yapılan bir çalışmada, 132 akut gastroenterit salgını mağduru 905 hastanın ve salgınla ilişkili 226 mutfak personelinin dışkı örnekleri alınarak incelenmiştir. 132 salgının 31'inin mağduru olan 58 kişi, bir ya da daha fazla GSBL üreten *E. coli* taşıyıcılığı açısından pozitif bulunmuştur. Bu salgınların 10'unda, iki veya daha fazla lokantanın aynı GSBL üreten *Enterobacteriaceae* suşunu paylaştığı ve salgınların 4 tanesinde ise bir suşun, perakende satış işletmelerinde gıda işlenmesinden sorumlu personellerde de bulunduğu saptanmıştır (Lavilla ve ark., 2008).

GSBL üreten bakteri açısından en önemli kaynaklardan birisi de çiftlik hayvanlardır. Besin zincirinin, bu bakteri suşlarının geçişi için aracı olduğu düşünülmektedir. Hayvan kesimi, süt sağımı, ve/veya işleme işlemleri boyunca fekal kontaminasyon mümkündür ve gıda ürünlerinin sevk ve depolama aşamaları esnasından da bakteri kontaminasyonu ve üremesi gözlenebilmektedir. GSBL, tüketicilerin gastrointestinal sistemine, hijyen kurallarına dikkat edilmeden üretilen gıdalar vasıtasıyla geçiş sağlayabilmektedir (Overdeest ve ark., 2011).

Dirençli bakteriler, besin zincirine geçiş sağlayarak gıda güvenliği açısından problem yaratabilmektedir çünkü bu bakteriler, direnç genlerini patojenik bakterilere aktarabilmektedir (Ben Slama ve ark., 2010). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, kümes hayvancılığında GSBL üreten *E. coli* izolatlarının (Overdeest ve ark., 2011) ve et ve süt ürünlerinde GSBL üreten *Klebsiella* izolatlarının sıklığının arttığını gözler önüne sermiştir (Gündoğan ve ark., 2011).

GSBL fenotiplerinden sorumlu enzimler arasında çok önemli farklılıklar olmasına rağmen, ki bu farklılık bakteri suşlarının kaynağı ile ilgilidir (hayvan ya da insan), CTX-M1 gibi GSBL genlerinin tüm bakteri türlerine geçişi mümkündür (Kluytmans, 2013). Tavuk eti, insan kanı ve insan dışkısından izole edilmiş GSBL pozitif *E. coli*'lerin genetik paternleri arasında çok büyük benzerlikler olduğu için bu bakteriler arasında büyük oranda bir geçiş gözlenebilmektedir (Kluytmans, 2013).

2003 yılında İspanya’da, gıda ürünlerindeki GSBL üreten bakteriler üzerine yapılan ilk ve en kapsamlı çalışmalardan birinde, pişmiş besinlerden toplanan 866 örnekten 3 tanesi, 2 tanesi salatadan 1 tanesi tavuktan alınmış örnek, GSBL pozitif bulunmuştur. Aynı çalışmadan 131 çiğ et örneğinin 35’i (% 27) GSBL üretimi açısından pozitif bulunmuştur. 47 adet pakekte satılan tavuk eti örneğinin ise 27’si (% 57) enzim açısından pozitif bulunmuştur. 12 tavşan eti örneğinden 7’si (% 58) GSBL pozitifken, 20 kuzu eti örneğinin de 1 tanesi (% 5) GSBL pozitif olarak saptanmıştır (Lavilla, 2008).

GSBL enzimlerinin epidemiyolojisi oldukça karmaşıktır. İlk olarak; daha geniş coğrafi alan, ülke, hastane, toplum ve konak (çoğu vakada tek bir hasta ya da sağlıklı bir taşıyıcı) gibi belirli parametreler göz önünde bulundurulmalıdır. Dahası, söz konusu olan şey bakterilerdir (*E. coli* daha endemik, *K. pneumonia* ise daha epidemiktir) ve çoğunluğu plazmid olmak üzere, yer değiştirebilen genetik elementlerdir. Ayrıca, çevresel kaynaklar (örn. toprak ve su), yabani hayvanlar, çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar olmak üzere çok çeşitli rezervuarlar vardır. Son olarak besinlerden ve sulardan, doğrudan temas yoluyla ya da indirek olarak (insandan insana) bulaşı söz konusudur (Carattoli, 2008). Tanımlanan ilk GSBL 1983 yılından Almanya’da bulunmuştur fakat ilk nozokomiyal salgınlar, 1985’te Fransa’da, 1980’lerin sonu ve 1990’ların başında Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleşmiştir (Rice ve ark., 1990). Bundan bir müddet sonra, 1990’lı yılların başlarında Fransa’da, hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olan çok sayıda *K. pneumoniae* suşunun GSBL üreticisi olduğu keşfedilmiştir (Sirot ve ark., 1987).

İçinde bulunduğumuz dönemde polikliniklerde *E. coli* ve CTX-M enzimleri yaygın değildir denemez. Ayrıca *K. pneumoniae* tarafından gösterilen direnç, ilk olarak Türkiye’de bulunan OXA-48 gibi karbapenemazların ortaya çıkışıyla birlikte daha yüksek seviyelere ulaşmıştır (Aktas ve ark., 2008).



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Samsun ilinde pazarlarda tüketime sunulan çeşitli peynir tiplerinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* varlığını saptamak, direnç oluşumundan sorumlu genleri moleküler tekniklerle belirlemek ve dirençli genlerin genetik karakterizasyonunun araştırılması amaçlandı.

Çalışmada peynir örneklerinin GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile kontamine olması süt ürünlerinden özellikle peynirin gıda patojenleri yönünden riskli olduğunu işaret etmektedir. Semt pazarlarında açıkta satılan süt ürünleri bu sebepten riskli olsalar bile toplumumuzun ekonomik koşulları göz önünde bulundurulduğunda bu ürünler daha “ucuz” olmaları sebebiyle talep görmektedir. Aynı zamanda son yıllarda değişen beslenme alışkanlıklarına paralel olarak geleneksel metotlarla üretilen, doğal ve organik olarak nitelendirilen gıdalara talep gittikçe artmaktadır. Tüketiciler yeterli derecelerde ısıl işlem görmemiş süt ve süt ürünlerinin besleyici değerlerini kaybetmediğini düşünerek bu ürünlere doğru yönelebilmektedir. Ancak yapılan pek çok araştırma sonucunda açıkta satılan çiğ süt ve süt ürünlerinin kalitesinin standartların altında olduğu bildirilmiştir. Çiftlikten çatala gıda güvenliği konsepti içerisinde iyi yetiştiricilik/üretim prensipleri hakkında yaygın eğitim ve bilgilendirme sağlayarak söz konusu patojenlerin çiftlik aşamasında uygulanacak çoklu bariyerlerle eradikasyonu sağlanmalıdır. Bu amaçla halk sağlığının korunması için peynir üretiminde kullanılan sütün pastörizasyon derecelerine kadar ısıtılması, peynirlerin uygun teknik ve hijyenik şartlarda satışa sunulması, muhafaza edilmesi ve bu şartlara uyulmadığı takdirde bu ürünlerden kaynaklanabilecek potansiyel sağlık riskleri hakkında tüketicilerin bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu noktada semt pazarlarına ürün sağlayan aile tipi ve küçük işletmelerin düzenli olarak kontrolünün yapılması, açıkta satılan süt ve süt ürünlerinin pazarlanması ile ilgili yasal düzenlemeler yapılması önerilebilir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler risk değerlendirme açısından bölgesel veriler içermekle beraber gelecekte yapılacak ulusal izleme programlarında örneklem ve analiz yöntemi seçimine yardımcı olacak bilgileri de içermektedir. Daha fazla çalışma ile antibiyotik direnci gelişimine ilişkin risk faktörlerinin değerlendirmesine,  $\beta$ -laktam direnç genlerinin ve mekanizmalarının transfer edilebilirliği hakkında ilişki kurulmasına ve ülkemizde beşeri hekimlikte uygulanan survey çalışmalarının benzer şekilde gıda alanında

da yapılmasına ihtiyaç vardır. Özellikle gıda değeri olan sağlıklı hayvanların antibiyotik direnci ile ilişkili genlerin yayılımında katkı sağlayacağı unutulmamalıdır.  $\beta$ -laktamaz direnci ile ilgili halen bilinmeyen birçok nokta mevcuttur. Konu ile ilgili araştırmaların ülkemizde de veteriner hekimlik alanında sürdürülmesinin, toplum kaynaklı bulaşmalarda hayvanlara ait risk faktörlerinin ortaya konmasının, bir arada bulunan insan ve hayvanlar arasında direnç genleri iletiminin araştırılmasının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKLAR

- Abraham E, Newton G, Crawford K, Burton H, Hale C. Cephalosporin-N A new type of penicillin. *Nature* 1953;171(4347):343
- Abraham E, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Rev Infect Dis* 1988;10(4):677-678.
- Aktas Z, Kayacan C, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008;54 (2): 101–106.
- Akyuz N, Tutsi M, Mengel Z, Ocak E, Altun I. Orgu peynirinin uretim teknigi, bazi mikrobiyolojik ve kimyasal ozellikleri, in: 5. Sut ve sut urunleri sempozyumu, Tekirdag, Turkey. 1988; 328–337.
- Al Benwan K, Al Sweih N, Rotimi V. Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community and hospital acquired urinary tract infections in a general hospital in Kuwait. *Med Princ Pract* 2010;19 (6): 440–446.
- Al Hashem G, Al Sweih N, Jamal W, Rotimi VO. Sequence analysis of bla(CTX-M) genes carried by clinically significant *Escherichia coli* isolates in Kuwait hospitals. *Med Princ Pract* 2011;20(3):213-9.
- Alanis A. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005;36(6):697–705.
- Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby G. Epidemiology of conjugative plasmid mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:533-7.
- Amador R, Fernandes R, Prudencio C, Brito L. Resistance to  $\beta$ -lactams in bacteria isolated from different types of Portuguese cheese. *Int J Mol Sci* 2009;10:1538-1551.
- Andes DC, W. Cephalosporins. 7th ed. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. New York City: Elsevier/Churchill Livingstone. 2009.
- Anon. Samsun yoresindeki cesitli pazarlarda satıs yapan köylülerle söyleşi, 2014.
- Anonymous. Sut ve sut urunleri terimleri. Turk Standartlari Enstitusu, The Institute of Turkish Standards, TS 4806, Ankara. 1986.
- Anonymous. Sekizinci Bes Yillik Kalkinma Plani Gida Sanayi Ozel Ihtisas Komisyonu Raporu Sut ve Sut Urunleri Sanayi Alt Komisyon Raporu. No: DPT: 2636-OIK: 644, Ankara, Turkey. 2001.

- Arslan S, Özdemir F. Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from homemade white cheeses: prevalence and antibiotic susceptibility. *World J Microbiol Biotechnol* 2008;24:2361–2364.
- Avery O, MacLeod C, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med* 1944;79(2):137-58.
- Babini G, Livermore D. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. Collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:183–189.
- Bach S, McAllister T, Veira D, Gannon V, Holley R. "Transmission and control of *Escherichia coli* O157:H7". *Can J Anim Sci* 2002;82(4):475-490.
- Bachmann H, Bütikofer U, Sieber R. Über das Vorkommen von bioaktiven Peptiden in Käse. *Mitt Lebensm Hyg* 2003;94:136–154.
- Barbosa T, Levy S. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000;3:303-311.
- Barroso H, Freitas V, Lito L. Survey of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum  $\beta$ -lactamases at a Portuguese hospital: TEM-10 as the endemic enzyme. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:611-616.
- Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infect* 1990;18:294-298.
- Bebrone C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1686–1701.
- Bellais S, Aubert D, Naas T, Nordmann P. Molecular and biochemical heterogeneity of class B carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Chryseobacterium meningosepticum*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000;44:1878–1886.
- Belury M. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: Potential mechanisms of action. *J Nutr* 2002;132:2995–2998.
- Ben Slama K, Jouini A, Ben Sallem R, Somalo S, Saenz Y, Estepa V, Boudabous A, Torres C. Prevalence of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolates in food samples in Tunisia, and characterization of integrons and antimicrobial resistance mechanisms implicated. *Int J Food Microbiol* 2010;137(2–3):281–286.

- BfR. ESBL-bildende Bakterien in Lebensmitteln und deren Übertragbarkeit auf den Menschen (Stellungnahme Nr. 002/2012). 2011 <http://www.bfr.bund.de/cm/343/esbl-bildende-bakterien-inlebensmitteln-und-deren-uebertragbarkeit-auf-den-menschen.pdf>. (Son erişim tarihi: Ocak 2017).
- Blanc V, Mesa R, Saco M, Lavilla S, Prats G, Miro E, Navarro F, Cortes P, Llagostera M. ESBL- and plasmidic class C beta-lactamase-producing *E. coli* strains isolated from poultry, pig and rabbit farms. *Vet Microbiol* 2006;118:299-304.
- Boniece W, Wick W, Holmes D, Redman C. In vitro and in vivo laboratory evaluation of cephalothin, A new broad spectrum antibiotic *J Bacteriol.* 1962;84:1292-1296.
- Borra P, Leiros H, Spencer J, Leiros I, Walsh T, Sundsfjord A, Samuelsen O. Structural and computational investigations of VIM-7: insights into the substrate specificity of vim metallo- $\beta$ -lactamases. *J Mol Biol.* 2011;411:174–189.
- Bradford P, Petersen P, Fingerman I, White D. Characterization of expanded-spectrum cephalosporin resistance in *E. coli* isolates associated with bovine calf diarrhoeal disease. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:607-610.
- Brandl E, Giovannini M, Margreiter H. Studies on the acid stable, orally efficacious phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Wien Med Wochenschr* 1953;103(33-34):602-607.
- Braun S, Nimmagudda R. Methods for treating or preventing diseases of the oral cavity, US Patent 6890900, 2005.
- Bush K, Jacoby G. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969-976.
- Campos-Bermudez V, Gonzalez J, Tierney D, Vila A. Spectroscopic signature of a ubiquitous metal binding site in the metallo- $\beta$ -lactamase superfamily. *J Biol Inorg Chem* 2010;15:1209–1218.
- 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.
- Canton R, Gonzalez-Alba J, Galan J. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol* 2012;3:110.
- Capita R, Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53(1):11-48.
- Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Di Matteo P, Battisti A. Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:833-835.

- Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum betalactamase producers. *Clin Microbiol Infect* 2008;1:117–123.
- Cerf O, Carpentier B, Sanders P. Tests for determining in-use concentrations of antibiotics and disinfectants are based on entirely different concepts: Resistance has different meanings. *Int J Food Microbiol* 2010;136(3):247–254.
- Chambers H. Carbapenems and Monobactams. 7th ed. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. New York: Elsevier/Churchill Livingstone 2009.
- Charan J, Mulla S, Ryavanki S, Kantharia N. New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: Origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Pan Afr Med J* 2012;11:22.
- Chauhan S, Farooq U, Singh V, KUMAR A. Determination of Prevalence and Antibacterial Activity of ESBL (Extended Spectrum Beta Lactamases) Producing *Klebsiella* Species Isolated from Raw Milk of Doon Valley in India. *Int J Pharm Bio Sci* 2013;4(1):417-423.
- Chinen I, Tanaro J, Miliwebsky E, Lound L, Chillemi G, Ledri S, Baschkier A, Scarpin M, Manfredi E, Rivas M. Isolation and characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from retail meats in Argentina. *J Food Prot* 2001;64:1346-1351.
- CLSI 2009. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty first informational supplement. M100-S21. Wayne, Philadelphia, 2009.
- CLSI 2013. Clinical and Laboratory Standarts Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing, Twenty – Third Informational Supplement, CLSI Document M100-S23, CLSI, Wayne PA, 2013.
- Coque T, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro surveillance* 2008;13
- Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini G. Metallo- $\beta$ -lactamases: a last frontier for  $\beta$ -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011;11:381–393.
- Crowder M, Spencer J, Vila A. Metallo-beta-lactamases: Novel weaponry for antibiotic resistance in bacteria. *Acc Chem Res* 2006;39:721–728.
- Çakmakçı S. Türkiye Peynirleri In Hayaloğlu AA, Özer B. Editör. Peynir Biliminin Temelleri. 1. Baskı, Sidas Medya, İzmir, 2011;585:614.
- Çetinkaya A, “Traditional Turkish Cheeses,” Uğurer Agriculture Book. 2005; 221 p.
- Çetinkaya F, Soyutemiz G. Microbiological and Chemical Changes throughout the Manufacture and Ripening of Kashar: a Traditional Turkish Cheese. *Turk J Vet Anim Sci* 2006;30:397-404.

- Dağlar D, Öngüt G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı Yöntemleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;1:1-9.
- Daikos G, Koutsolioutsou A, Tsiodras S, Theodoridou M, Koutouzis E, Charissiadou A, Pangalis A, Michos A, Chaidopoulou F, Braoudaki M, Syriopoulou V. Evolution of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates in the prevaccine era. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60(4):393–398.
- Daiyasu H, Osaka K, Ishino Y, Toh H. Expansion of the zinc metallo-hydrolase family of the  $\beta$ -lactamase fold. *FEBS Lett* 2001;503:1–6.
- DANMAP 2012. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.[http://www.danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap\\_2011.ashx](http://www.danmap.org/Downloads/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2011.ashx). (Son erişim tarihi: Ocak 2017).
- Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature* 1965;208(5007):239-241.
- Decousser J, Poirel L, Nordmann P. Characterization of a chromosomally encoded extended-spectrum class A beta-lactamase from *Kluyvera cryocrescens*. *J Antimicrob Chemother* 2001;45:3595-8.
- Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D. Extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC beta-lactamase producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:60-67.
- Dinkci N, Gonc S. *Mucor miehei*'den elde edilen lipaz (Piccantese A) enziminin Beyaz peynirin olgunlaşmasında kullanılması üzerinde araştırmalar. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2000;37(2–3):141–148.
- Dizbay M, Karakuş R, Arman D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığının saptanması (Özet). *Ankem Derg.*2000;14(2):136.
- Doi Y, Paterson D, Egea P, Pascual A, Lopez-Cerero L, Navarro M, Adams-Haduch J, Qureshi Z, Sidjabat H, Rodriguez-Bano 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;16:33-38.
- Drawz S, Bonomo R. Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:160–201.
- DuPont H. Bacillary dysentery: *Shigella* and Enteroinvasive *Escherichia coli*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. London. Elsevier, Churchill Livingstone. 2009; 2905-2910.

- ECDC 2012. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet). . <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-surveillance-europe-2012.pdf>. (Son erişim tarihi: Ocak 2017).
- EFSA 2008. Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. EFSA J. 2008, 765:1–87. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/ScientificOpinion/biohaz-op-ej-765-antimicrobial-resistance-en,3.pdf?ssbinary=true>. Son erişim tarihi: Eylül 2016.
- EFSA 2011. Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and/or AmpC  $\beta$ -lactamases in food and food-producing animals. EFSA Journal 2011 2011;9:95.
- Egea P, López-Cerero L, Torres E, Gómez-Sánchez Mdel C, Serrano L, Navarro Sánchez-Ortiz M, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of Spain. Int J Food Microbiol 2012;159(2): 69-73.
- Elbagory M, Hammad A, Alzahraa, Shiha M. Prevalence of Coliforms, Antibiotic Resistant Coliforms and E. Coli Serotypes in Raw Milk and Some Varieties of Raw Milk Cheese in Egypt. Nutr Food Techno 2016;2(1) doi <http://dx.doi.org/10.16966/2470-6086.114>
- El-Bagoury A, Mosaad A. Incidence of *Salmonella* and *Escherichia coli* in Kareish cheese with special reference to heat stable enterotoxin producing *Escherichia coli* using polymerase chain reaction. Minufiya Vet J 2002;2:59-68.
- Elhadi N, Alsamman K. Incidence and antimicrobial susceptibility pattern of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from retail imported mackerel fish. Afr J Biotechnol 2015;14(23):1954-1960.
- Erkmen O. Inactivation kinetics of *Listeria monocytogenes* in Turkish White cheese during the ripening period. J Food Eng 2000;46(2):127–131.
- Erkmen O. Survival of *Listeria monocytogenes* during the manufacture and ripening of Turkish White cheese. Nahrung 2001;45(1):55–58.
- Erol I. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Özel Basım, Ankara, 300, 2007.
- EUCAST 2017. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters 2017. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_7.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.0_Breakpoint_Tables.pdf). Son erişim tarihi: 16 Ocak 2017.



- Evans J, Doyle J, Dolores G. Evans. "*Escherichia coli*". Medical Microbiology, 4th edition. The University of Texas Medical Branch at Galveston. Archived from the original on 2007-11-02. Retrieved 2007-12-02.
- Fadel H, Jehan I. Prevalence and significance of *Staphylococcus aureus* and Enterobacteriaceae species in selected dairy products and handlers. Int J of Dairy Sci 2009;4(3):100-108.
- Feizabadi M, Delfani S, Raji N, Majnooni A, Aligholi M, Shahcheraghi F, Parvin M, Yadegarinia D. Distribution of bla(TEM), bla(SHV), bla(CTX-M) genes among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* at Labbafinejad Hospital, Tehran, Iran. Microb Drug Resist 2010;16(1):49- 53.
- Fisher J, Meroueh S, Mobashery S. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics: Compelling opportunism, compelling opportunity. Chem Rev 2005;105:395–424.
- Forsythe SJ. The microbiology of safe food. 1st Edition, Blackwell Science Ltd, London. 2000; 285.
- Fox P, O'Connor T, McSweeney P, Guinee T, O'Brien N. Cheese: Physical, chemical, biochemical and nutritional aspects. Adv Food Nutr Res 1996;39:163–328.
- Gales A, Castanheira M, Jones R, Sader H. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:354-60.
- Gallagher P. Enterobacter bacteremia in pediatric patients. Rev Infect Dis 1990;12:808-812.
- Garau G, Garcia-Saez I, Bebrone C, Anne C, Mercuri P, Galleni M, Frere JM, Dideberg O. Update of the standard numbering scheme for class B  $\beta$ -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2347–2349.
- 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.
- Gobbetti M, Morea M, Baruzzi F, Corbo MR, Matarante A, Considine T, Dicagno R, Guinee T, Fox PF. Microbiological, Compositional, Biochemical and Textural Characterization of Caciocavallo Pugliese Cheese During Ripening. Int Dairy J 2002;12(6):511-523.
- Gonullu N, Aktas Z, Kayacan C, Salcioglu M, Carattoli A, Yong D, Walsh T. Dissemination of CTX-M-15-lactamase genes carried on Inc FI and FII plasmids among clinical isolates of *Escherichia coli* in a university hospital in Istanbul, Turkey. J Clin Microbiol 2008;46:1110–1112.

- Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum beta-lactamase- and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:257-264.
- Gündoğan N, Cıtak S, Yalcin E. Virulence properties of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* species in meat samples. *J Food Prot* 2011;74: 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* 2013; (7)31:4059-4064.
- Guerrant R, Hughes J, Lima N, Crane J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis*. 1990;12:41-50.
- Haeggman S, Lofdahl S, Burman L. An allelic variant of the chromosomal gene for class A beta-lactamase K2, specific for *Klebsiella pneumoniae*, is the ancestor of SHV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2705-9.
- Halkman A, Yetişmeyen A, Yıldırım M, Yıldırım Z, Halkman Z, Çavuş Aç Kaşar peyniri üretiminde starter kültür kullanımı üzerinde araştırmalar. *Turk J Agric For* 1994; 18 :365-377.5.
- Halkman K, Halkman Z. Kaşar peyniri starter kültür kombinasyonları üzerinde bir araştırma. *Gıda Derg* 1991;16:99-105.
- Hall-Stoodley L, Costerton J, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Rev Microbiol* 2004;2(2):95–108.
- Hanson N. AmpC  $\beta$ -lactamases: what do we need to know for the future? *J Antimicrob Chemother* 2003;52:2-4.
- Haryani Y, Noorzaleha A, Fatimah A, Noorjahan B, Patrick G, Shamsinar A, Laila R, Son R. Incidence of *Klebsiella pneumoniae* in street foods sold Malaysia and their characterization by antibiotic resistance, plasmid profiling, and RAPD-PCR analysis. *Food Cont* 2007;18:847-853.
- Hayaloglu A, Guven M, Fox P. Microbiological, biochemical and technological properties of Turkish White cheese 'Beyaz Peynir'. *Int Dairy J* 2002;12:635–648.
- Heaney R. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:83S–99S.
- Heffernan H, Pope C, Carter P. Identification of extended spectrum  $\beta$ -lactamase types, plasmid mediated AmpC  $\beta$ -lactamases and strains among urinary *Escherichia coli* and *Klebsiella* in New Zealand in 2006. *Communicable Disease Group, ESR* 2007; FW07103.

- Hering J. Querschnittsstudie: Antibiotikaverbrauch und antimikrobielle Resistenzen in landwirtschaftlichen Nutztieren. Verbraucherschutz in DART Forschungserkenntnisse und –perspektiven zu Antibiotikaresistenzen 2012; Berlin.
- Heyman M. For the Committee on nutrition, Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatr* 2006;118:1279–1286.
- Hocquet D, Plesiat P, Dehecq B, Mariotte P, Talon D, Bertrand X. Nation wide investigation of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, metallo- $\beta$ -lactamases, and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3512–3515.
- Horton R, Randall L, Snary E, Cockrem H, Lotz S, Wearing H, Duncan D, Rabie A, McLaren I, Watson E, La Ragione R, Coldham N. Fecal carriage and shedding density of CTX-M extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* in cattle, chickens, and pigs: implications for environmental contamination and food production. *Appl Environ Microbiol* 2011;77:3715-9.
- Hoiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms *Int J Antimicrob Ag* 2010;35(4):322–332.
- Hsueh P. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:1-3.
- Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A. Betalactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *J Antimicrob Chemother* 2002;46:3045-3049.
- Hussain M, Hasan F, Shah A, Hameed A, Jung M, Rayamajhi N, Cha S, Yoo H. Prevalence of Class A and AmpC  $\beta$ -Lactamases in Clinical *Escherichia coli* Isolates from Pakistan Institute of Medical Science, Islamabad, Pakistan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64:249-252.
- Jacoby G, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1991;35:164-169.
- Jacoby G. History of Drug-Resistant Microbes. Mayers DL, editor. Burlington: Human press Springer Science; 2009a.
- Jacoby G. AmpC  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009b;22:161-182.
- Jacoby G.  $\beta$ -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. 2015. <http://www.Lahey.org/studies/other.asp> (Son erişim tarihi: Ocak 2017).

- Jarlier V, Nicolas M, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer betalactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10(4):867-78.
- Johnson J, Kuskowski M, Smith K, O'Bryan T, Tatini S. Antimicrobial-resistant and extra intestinal pathogenic *Escherichia coli* in retail foods. *J Infect Dis* 2005;191: 1040-1049.
- Jones R, Thornsberry C, Barry A, Fuchs P, Gavan T, Gerlach E. Piperacillin (T-1220), a new semisynthetic penicillin: in vitro antimicrobial activity comparison with carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalothin, cefamandole and cefoxitin. *J Antibiot* 1977;30(12):1107-14.
- Jouini A, Vinue L, Ben Slama K, Sa'enz Y, Klibi N, Hammami S, Boudabous A, Torres C. Characterization of CTX-M and SHV extended-spectrum b-lactamases and associated resistance genes in *Escherichia coli* strains of food samples in Tunisia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1137–1141
- Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem Rev* 2005;105:425-448.
- Kamber U. Geleneksel Anadolu Peynirleri. 1. Baskı, Ankara, Miki Matbaacılık, 2005.
- Kandemir Ö. GSBL olu z turan *E. coli* ve *K. pneumoniae* su z lar N .XIII. Antalya, Turkey: Klimik Congress; 2007.
- Kawamura K, Goto K, Nakane K, Arakawa Y. Molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods including chicken meat in Japan. *Foodborne Pathog Dis* 2014;11(2):104-10.
- Kırık Ö, Ergüllü E, Akbulut N. Sepet peyniri üretimi ve kimi özellikleri üzerine bir araştırma. *Gıda* 1999;24(3):151-161.
- King D, Strynadka N. Targeting metallo- $\beta$ -lactamase enzymes in antibiotic resistance. *Future Med Chem* 2013;5:1243–1263.
- Kirby W. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 1944;99(2579):452-453.
- Kluytmans J, Overdeest I, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh M, van der Zwaluw K, Heck M, Rijnsburger M, Vandenbroucke-Grauls C, Savelkoul P, Johnston B, Gordon D, Johnson J. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* From Retail Chicken Meat and Humans: Comparison of Strains, Plasmids, Resistance Genes, and Virulence Factors. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):478–487

- Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infect* 1983;11(6):315-7.
- Koçak C, Gürsel A. New aspects in Tulum cheese technology. Proceedings of the Fifth Egyptian conference for dairy science and technology (pp. 15–23). Suez Canal University, Ismailia.1992; 19–21.
- Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Ku'hn 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.
- Koneman W, Allen S, Janda W, Schrecken Berger P, Winn W. Introduction to Diagnostic Microbiology. Lippincott Publishers, Philadelphia, USA. 1994.
- Kosikowski FV, Mistry VV. (1997). Cheese and fermented milk foods, Vol. 1. Westport, CT, 06880: F.V. Kosikowski LLC. Kurt, A. (1987). Edirne tipi (salamura) beyaz peynir işleme teknigi. Ankara: Tarım ve Koy İşleri Bakanligi.
- Lafarge V, Ogier J, Girrard V, Maladen V, Leveau J, Gruss A, Delacroix-Buchet A. Raw cow milk bacterial population shifts attributable to refrigeration. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:5644-5650.
- Laraki N, Franceschini N, Rossolini G, Santucci P, Meunier C, de Pauw E, Amicosante G, Frere J, Galleni M. Biochemical characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* 101/1477 metallo- $\beta$ -lactamase IMP-1 produced by *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:902–906.
- Lauretti L, Riccio M, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini G. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1584–1590.
- Lavilla S, Gonzalez-Lopez J, Miro E, Domínguez A, Llagostera M, Bartolome M, Mirelis B, Navarro F, Prats G. Dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1244–1251.
- Law BA. Flavour development in cheeses, in: Davies F.L, Law B.A. (Eds.), *Advances in the microbiology and biochemistry of cheese and fermented milk*. Elsevier Appl Sci Publ London, UK.1984;187–208.
- Law D. Virulence factor of *Escherichia coli* O157 and other Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *J Appl Microbiol*. 2000;88:729-745.
- Lederberg J, Tatum E. Gene recombination in *Escherichia coli*. *Nature* 1946; 19 ;158 (4016):558.

- Lester CH, Frimodt-Møller N, Sørensen TL, Monnet DL, Hammerum AM. In vivo transfer of the vanA resistance gene from an isolate of animal origin to an *Enterococcus faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):596–599.
- Leverstein-van Hall M, Dierikx C, Cohen Stuart J, Dierikx C, Cohen J, Voets G, van den Munckhof M, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit A, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten M and Mevius D. For 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.
- Levine M. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987 ; 155 (3):377-89.
- Li X, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. Beta-lactam resistance and beta-lactamases in bacteria of animal origin. *Vet Microbiol* 2007;121:197–214.
- Lim H, Pène J, Shaw R. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Bacillus cereus* 5/B/6 beta-lactamase II structural gene. *J Bacteriol* 1988;170:2873–2878.
- Liofilchem. “Chromatic™ ESBL and Chromatic™ ESBL+AmpC”. Liofilchem-Chromatic™ ESBL and Chromatic™ ESBL+AmpC.2014. Son erişim tarihi: Eylül 2016.
- Livermore D, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini G, Arlet G, Ayala J, Coque T, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Wood-ford N. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(2):165-174.
- Llarrull L, Tioni M, Vila A. Metal content and localization during turnover in *B. cereus* metallo-beta-lactamase. *J Am Chem Soc.* 2008;130:15842–15851.
- Llarrull L, Testero S, Fisher J, Mobashery S. The future of the  $\beta$ -lactams. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:551–557.
- Madec J, Lazizzera C, Chatre P, Meunier D, Martin S, Lepage G, Menard M, Lebreton P, Rambaud T. Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. *J Clin Microbiol* 2008;46:1566-7.
- Maher M, Jordan K, Upton M, Coffey A. Growth and survival of *E. coli* O157 :H7 during the manufacture and ripening of a smear ripened cheese produced from raw milk. *J Appl Microbiol* 2001;90:201-207.
- Manoharan A, Premalatha K, Chatterjee S, Mathai D, Sari Study Group. Correlation of TEM, SHV and CTX-M extended-spectrum beta lactamases among Enterobacteriaceae with their in vitro antimicrobial susceptibility. *Indian J Med Microbiol* 2011;29(2):161-164.

- Mesa R, Blanc V, Blanch A, Cortés P, González J, Lavilla S, Miró E, Muniesa M, Saco M, Tórtola M, Mirelis B, Coll P, Llagostera M, Prats G, Navarro F. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 2006;58(1): 211-215.
- Moland E, Hanson N, Black J, Hossain A, Song W, Thomson K. Prevalence of newer  $\beta$ -lactamases in gram negative clinical isolates collected in the United States from 2001 to 2002. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3318-24.
- Molimard P, Spinnler H, Review: compounds involved in the flavor of surface mold-ripened cheeses: origins and properties. *J Dairy Sci* 1996;79:169–184.
- Monstein H, Östholm-Balkhed A, Nilsson M, Nilsson M, Dornbusch K, Nilsson L. Multiplex PCR amplification assay for the detection of blaSHV, blaTEM and blaCTX-M genes in Enterobacteriaceae. *Journal Compilation* 2007;115:1400-1408.
- Nataro J, Steiner T, Guerrant R. Enteroaggregative *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 1998;4:251–261.
- Neil M. Overview of veotoxigenic *E. coli*. *J Food Prot* 1997;60:1444-1446.
- Nguyen T, Van P, Huy C, Nguyen Gia T, Weintraub A. Detection and Characterization of Diarrheagenic *Escherichia coli* from Young Children in Hanoi, Vietnam. *J Clin Microbiol* 2005;43:755-760.
- Njage P and Buys E. Pathogenic and commensal *Escherichia coli* from irrigation water show potential in transmission of extended spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamases determinants to isolates from lettuce. *Microb Biotechnol* 2015;8(3):462–473.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791–1798.
- Ojer-Usoz E, González D, Isabel A, Leiva J, García-Jalón I, Febles-Casquero A, Escolano M. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in meat products sold in Navarra. Spain. *Meat Sci* 2013;93:316–321.
- Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, van der Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Em Infect Dis* 2011;17:1216-1222.
- Öndeş N, Özpınar H. Occurrence of ESBL-Producing *Enterobacteriaceae* in Cubed Beef Samples. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 22 (1): 79-83, 2016; (DOI: 10.9775/kvfd.2015.13944).
- Özkaya F, Gün İ. Aroma Compounds of Some Traditional Turkish Cheeses and Their Importance for Turkish Cuisine. *Food Nutr Sci* 2014;5:425-434

- Palzkill T. Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1277:91–104.
- Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–686.
- Paterson D, Ko W, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman K, Bonomo R, Rice L, Wagener M, McCormack J, Yu V. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Ann Intern Med* 2004;14:26-232.
- Paterson D. Resistance in Gram-Negative Bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Med* 2006;119:20-28.
- Pavlov A, Lashev L, Vachin I, Rusev V. Residues of antimicrobial drugs in chicken meat and offals. *Trakia J Sci* 2008;6( 1):23-25
- Peter-Getzlaff S, Polsfuss S, Poledica M, Hombach M, Giger J, Böttger E, Zbinden R and Bloemberg G. Detection of AmpC Beta-Lactamase in *Escherichia coli*: Comparison of Three Phenotypic Confirmation Assays and Genetic Analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49(8):2924-2932.
- Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int j med microbiol* 2010; 300:371-9.
- Pfeifer Y, Eller C, Leistner R, Valenza G, Nickel S, Guerra B, Fischer J, Werner G. ESBL producer as human pathogens and the zoonotic reservoir. *Hygiene und Medizin* 2013;38(7/8):294-9.
- Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-Spectrum Beta-Lactamases Antimicrob Agents Chemother 1989;33(8):1131-6.
- Philippon A, Arlet G, Jacoby G. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(1):1–11.
- Pitout J. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010;70(3):313-33.
- Podschun R, Ullman U, *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(4):589-603.
- Poeta P, Radhouani H, Igrejas G, Gonçalves A, Carvalho C, Rodrigues J. Seagulls of Berlengas Natural Reserve of Portugal as carriers of faecal *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M and TEM classes. *Appl Environ Microbiol* 2008;74(23):7439-7441.



- Poeylout-Palena A, Tomatis P, Karsisiotis A, Damblon C, Mata E, Vila A. Minimalistic approach to identify substrate binding features in B1 metallo-beta-lactamases. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:5171–5174.
- Poirel L, Kampf P, Nordmann P. Chromosome-encoded Ambler class A beta-lactamase of *Kluyvera georgiana*, a probable progenitor of a subgroup of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2002;46:4038-40.
- Poole K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2200-2223
- Por Beatriz Mirelis A, Alba Rivera A, Elisenda Miró B, Raúl J, Mesa A, Ferran Navarro A, Pere Coll P. A simple phenotypic method for differentiation between acquired and chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2006;24:370-2.
- Potenski C, Gandhi M., Matthews K. Exposure of *Salmonella* Enteritidis to chlorine or food preservatives increases susceptibility to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 2003; 220 (2):181–186.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile betalactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
- Radhouani H, Igrejas G, Goncalves A, Estepa V, Sargo R, Torres C, Poeta P. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates from red foxes in Portugal. *Arch Microbiol* 2013;195:141-4.
- Rasheed M, Thajuddin N, Ahamed P, Teklemariam Z, Jamil K. Antimicrobial drug resistance in strains of *Escherichia coli* isolated from food sources. *Rev Inst Med* 2014;56(4): 341-6.
- Retail Establishments 2007. Annex 3 – Hazard Analysis". *Managing Food Safety: A Manual for the Voluntary Use of HACCP Principles for Operators of Food Service and Retail Establishments*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Food Safety and Applied Nutrition.
- Reuben C, Okolocha E, Bello M, Tanimu H. Occurrence and antibiogram of *Escherichia coli* O157:H7 in locally fermented milk (Nono) sold under market conditions in Nasarawa state, Nigeria. *Int J Sci Res* 2013;591-598.
- Reuland E, al Naiemi N , Raadsen S, Savelkoul P, Kluytmans J, Vandenbroucke-Grauls C. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in raw vegetables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1843–1846.
- Reynolds P. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:943-950.

- Rhomberg P, Jones R. Summary trends for the meropenem yearly susceptibility test information collection program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:414-426.
- Rice L, Willey S, Papanicolaou G, Medeiros A, Eliopoulos G, Moellering R, Jacoby G. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum betalactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(11):2193-2199.
- Rioux V, Legrand P. Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:752-758.
- Russell S. Spinach *E. coli* linked to cattle; Manure on pasture had same strain as bacteria in outbreak. <http://www.sfgate.com/health/article/Spinach-E-coli-linked-to-cattle-Manure-on-2550111.php>, 2006. son erişim tarihi ocak 2017.
- Rydzik A, Brem J, van Berkel S, Pfeffer I, Makena A, Claridge T, Schofield C. Monitoring conformational changes in the NDM-1 metallo- $\beta$ -lactamase by 19F-NMR spectroscopy. *Angew Chem Int Ed* 2014;53:3129-3133.
- Sambrook J, Russel D. *Molecular cloning: A Laboratory manual* (3. Basım), New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001.
- Schaumburg F, Alabi A, Frielinghaus L, Grobusch M, Köck R, Becker K, Issifou S, Kreamsner P, Peters G, Mellmann A. The risk to import ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and *Staphylococcus aureus* through chicken meat trade in Gabon. *BMC Microbiol* 2014;14:286.
- Schmid A, Hoermansdorfer S, Messelhaeusser U, Kaesbohrer A, Sauter-Louis C, Mansfeld R. Prevalence of Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* on Bavarian Dairy and Beef Cattle Farms. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:3027-32.
- Sieber R, Stransky M, de Vrese M. Laktose intoleranz und Verzehr von Milch und Milchprodukten, *Z. Ernährungswiss* 1997;36:375-393.
- Simon J, Browner W, Tao J, Hulley S. Calcium intake and blood pressure in elderly women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1241-1247.
- Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille- Michaud A, Perroux R, Cluzel R. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(3):323-334.
- Soomro A, Arain M, Khaskheli M, Bhutto B. Isolation of *Escherichia coli* from raw milk and milk products in relation to public health sold under market conditions at Tandojam. *Pak J Nut* 2002;1:151-2.

- Soyutemiz G, Anar Ş, Çetinkaya F. Kaşar peyniri üretim aşamalarında görülen mikrobiyolojik ve kimyasal değişiklikler. *Uludağ Üniv Vet Fak Derg* 2000;19:87-92.
- Stachyra T, Pechereau M, Bruneau J, Claudon M, Frere J, Miossec C, Coleman K, Black M. Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5132–5138.
- Stuart J, van den Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Leverstein-Van Hall M. Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Food Microbiol* 2012;154(3):212-214.
- Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003;47:273– 295.
- Subha A, Renuka Devi V, Ananthan S. AmpC  $\beta$ -lactamases producing multidrug resistant strains of *Klebsiella* spp. & *Escherichia coli* isolated from children under five in Chennai. India. *Indian J Med Res* 2003;117:13-8.
- Sudarwanto M, Akineden Ö, denthal S, Gross M , Usleber E. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase (ESBL)-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Bulk Tank Milk from Dairy Farms in Indonesia. *Foodborne Pathog Dis* 2015;12(7):585-90.
- Sunay A. Balda antibiyotik kalıntısı sorunu. *Uludağ Arı Derg* 2006;143-148.
- Swaminathan B, Barrett T, Hunter SB, Tauxe R, PulseNet. The molecular subtyping network for foodborne disease surveillance in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001;7:382-9.
- Tan T, Ng S, Teo L, Koh Y, Teok C. Detection of plasmid mediated AmpC in *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. *J Clin Pathol* 2008;61:642-4.
- Tekiner İ, Özpınar H. Occurrence and characteristics of extended spectrum beta-lactamases-producing *Enterobacteriaceae* from foods of animal origin. *Braz J Microbiol* 2016;47:444–451.
- Tekinşen O. Beyaz peynirin yapım metotları üzerinde karşılaştırmalı incelemeler. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1983;30(3);449–466.
- Tekinşen O. Süt ürünleri teknolojisi. Konya: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. 1997.
- Tekinşen O. Süt ürünleri Teknolojisi. Selçuk üniv. Basımevi, Konya. 2000;214-216.
- Tham J. Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Epidemiology, Risk Factors, and Duration of Carriage. Lund University Department of Clinical Sciences, Sweden, Doctoral Thesis, 2012; 11-13.

- Thomson K. Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase, AmpC and Carbapenemase Issues. *J Clin Microbiol* 2010;48:1019-1025.
- Tomé D, Bos C, Mariotti F, Gaudichon C. Protein quality and FAO/WHO recommendations. *Sci Alim* 2002;22:393–405.
- Turhan M, Kaletunc G. Modelling of salt diffusion in White cheese during long term brining. *J Food Sci* 1992 57(5):1082–1085.
- Turkoglu H, Ceylan Z, Dayisoğlu K. The microbiological and chemical quality of Orğu cheese produced in Turkey, Pakistan *J Nutr* 2003;92–94.
- Ucuncu M. *Süt teknolojisi*. İzmir: Ege Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yayınları. 1999.
- Uraz T, Kocak C, Alpar O. Beyaz peynir yapımında peynir mayası, süt, mayalama sıcaklığı ve pihtilasma suresinin önemi. *Beyaz Peynir Sempozyumu*, İzmir, Turkey, December.1983;22– 23
- Uysal H, Kinik O, Akbulut N. Research on the possibilities of the use of chicken pepsine for the manufacture of white-brined cheese, *Ege Üniv Ziraat Fak Derg* 1996;33:99–106.
- Ünsal A. *Süt Uyuyunca*. 5. Baskı, İstanbul, Yapı Kredi Yayınları. 2009.
- Van den Bogaard A, Stobberingh E. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14(4):327-335.
- Vesper H, Schmelz E, Nikolova-Karakashian M, Dillehay D, Lynch D, Merrill A. Sphingolipids in food and the emerging importance of sphingolipids to nutrition. *J Nutr* 1999;129:1239–1250.
- Walsh T, Hall L, Assinder S, Nichols W, Cartwright S, MacGowan A, Bennett P. Sequence analysis of the L1 metallo-beta-lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. *Biochim Biophys Acta* 1994;1218:199–201.
- Walther B, Schmid A, Sieber R, Wehrmüller K. Cheese in nutrition and health. *Dairy Sci Technol* 2008;88:389–405.
- Wilke M, Lovering A, Strynadka N. Betalactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol* 2005;8:525-533
- Winokur P, Canton R, Casellas J, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):94-103.

- Wright G. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1451-1470.
- Yetismeyen A. Sut teknolojisi. Ankara: Ankara Universitesi Ziraat Fakultesi yayinlari. 1995.
- Yildiz F, Kocak C, Karacabey A, Gursel A. Turkiye’de kaliteli salamura Beyaz peynir uretim teknolojisinin belirlenmesi. *Doga: Turk Vet Hayvancilik Derg* 1989; 13(3):384–392.
- Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development, *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:1060-1075.
- Yong D, Toleman M, Giske C, Cho H, Sundman K, Lee K, Walsh T. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5046–5054.
- Zurfluh K, Nüesch-Inderbilen M, Morach M, Berner A, Häckler H., Stephana R. Extended-Spectrum  $\beta$  Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Isolated from Vegetables Imported from the Dominican Republic, India, Thailand, and Vietnam. *Appl Environ Microbiol* 2015;81:3115–3120.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Omar HUSAN

Doğum Yeri: ÜRDÜN

Doğum Tarihi: 20/4/1980

Medeni Hali: Evli

Bildiği Yabancı Diller: ARAPÇA, İNGİLİZCE, TURKÇE

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): 2006 yılında veterinerlikte yüksek lisans bilim ve teknoloji Ürdün üniversitesi

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Gıda ve İlaç İdaresi/ 2006 şimdiye kadar

E-posta: omarokor270@yahoo.com