

# Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* İzolatlarının Biyofilm Oluşumu ve Antibiyotik Direnci Üzerine Etkisi

Association Between Antibiotic Resistance and Biofilm Formation of *Escherichia coli* Strains Isolated from Blood Culture

Hatice Nur Halipçi Topsakal<sup>1</sup> , Okan Aydoğan<sup>2</sup> , Sinem Özdemir<sup>2</sup> , Fatma Köksal Çakırlar<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Biology, Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, İstanbul Universtiy-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Halipçi Topsakal HN, Aydoğan O, Özdemir S, Köksal Çakırlar F. Association Between Antibiotic Resistance and Biofilm Formation of *Escherichia coli* Strains Isolated from Blood Culture. Experimed 2019; 9(2): 60-4.

## ÖZ

**Amaç:** Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDİ) morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. *Escherichia coli* (*E. coli*), KDİ gibi çeşitli ve ciddi hastalıklara neden olmaktadır. *E. coli*'de çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması küresel bir endişe haline gelmiştir. *E. coli*, farklı yüzeylere kolonize olma ve biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında biyofilm oluşumunun antibiyotik direnci ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin yoğun bakım ve diğer servislerinde yatan bakteriyemili hastalardan laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 kan kültür sistemi ile analiz edilmiştir. İzole edilen 62 *E. coli*'nin tanımlanması ve antimikrobiyal direnci, PHOENIX - Otomatik Bakteri İdentifikasyon ve Antibiyotik Duyarlılık Test Sistem ile belirlendi ve şüpheli dirençler E-Test ile doğrulanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'a ve Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)'ye göre değerlendirilmiştir. Biyofilm oluşumu Congo red agar yöntemi ile tespit edilmiştir.

**Bulgular:** Altmış iki *E. coli* izolatının 42'sinde (%67,7) biyofilm oluşumu tespit edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin 38 (%61,2) ve karbapenemaz üretiminin 12 (%19,3) olduğu bulunmuştur. Biyofilm pozitif izolatların 28 (%66,6)'sı GSBL pozitif ve 10 (%23,8)'i karbapenemaz pozitif bulunmuştur. Dokuz izolat hem GSBL hem de karbapenemaz pozitif bulunmuştur. On izolat ise biyofilm, GSBL ve karbapenemaz üçü birlikte pozitif bulunmuştur.

**Sonuç:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları biyofilm pozitif suşlarda, negatif suşlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla biyofilm oluşturan izolatların antibiyotiklere karşı daha yüksek oranda direnç gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Escherichia coli*, biyofilm, GSBL, karbapenemaz, antibiyotik direnci, kan kültürü

## ABSTRACT

**Objective:** Bloodstream infections (BSIs) appear to be important causes of morbidity and mortality. *Escherichia coli* (*E. coli*) causes various serious diseases such as BSIs. The emergence of multidrug resistance in *E. coli* has become a global concern. *E. coli* has the capability to colonize and survive on several surfaces in different time periods. This is achieved by adhering to inert and cellular substrates and forming a biofilm layer. The aim of this study is to investigate the relationship of biofilm formation to antibiotic resistance in *E. coli* isolates which are isolated from hemocultures.

**Material and Method:** *E. coli* strains were isolated from blood samples of patients with bacteremia who were hospitalized in intensive care units and in other departments of İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine Hospital. Blood cultures were analyzed with the Bactec 9120 system (Becton Dickinson, USA). The identification and antimicrobial resistance of 62 *E. coli* strains were determined by the Phoenix automated system (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Biofilm formation was determined by the Congo red agar method.

**Results:** Biofilm formation was detected in 42 (67.7%) of the sixty-two *E. coli* isolates. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was 38 (61.2%) and carbapenemase production was 12 (19.3%). 28 (66.6%) of the biofilm-positive isolates were ESBL-positives and 10 (23.8%) were carbapenemase-positives. Nine isolates were both ESBL and carbapenemase positives. Ten isolates were biofilm, ESBL and carbapenemase were positive at all.

**Conclusion:** Resistance rates against various antibiotics in *E. coli* strains isolated from blood cultures were found higher in biofilm positive strains than in negative strains at İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine Hospital.

**Keywords:** *Escherichia coli*, biofilm, ESBL, carbapenemase, antibiotic resistance, hemoculture

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Okan Aydoğan **E-mail:** okanaydogan4@gmail.com

**Geliş Tarihi/Received Date:** 03.06.2019 **Revision Date/Revizyon Tarihi:** 05.08.2019 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 16.08.2019



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite oranları ile önde gelen sağlık sorunlarından. *Escherichia coli* (*E. coli*), farklı çevrelere kolonize olma ve buralarda varlığını sürdürebilme yeteneğine sahiptir. Bunu biyofilm oluşturarak sağlamaktadır. Biyofilm üretimi ve biyofilm oluşumu patojenite faktörlerindedir. Biyofilm oluşumu mikroorganizmaları opsonofagositoz, antibakteriyellerden ve dezenfektanlardan koruyarak infeksiyon oluşumunu kolaylaştırır (1-6).

*Escherichia coli* normal barsak florasında yer alan bir bakteri türüdür. Çok sayıda suşunun zararsız olmasının yanı sıra bazı suşlarının ise ciddi zehirlenmelere ve ölümcül enfeksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (3). Birçok *E. coli* serotipi bağırsaklarda kommensal bir yaşam sürer ve dışkıda 106-109 Kob/g düzeylerindedir. Diğer Enterobacteriaceae üyeleriyle birlikte bağırsaktaki zararlı mikroorganizmalara karşı bağırsağın ve vücudun immün sisteminin düzenlenmesinde rol oynar. *E. coli* suşlarının çoğu normal bağırsak florasında apatojen olmasına karşın, insan ve hayvanlardan çevreye yayılan *E. coli*'nin değişik vasıtalarla vücuda alınması halinde immün sistemi baskılanmış konaklarda veya bakterinin gastrointestinal bariyeri aşması halinde bu suşlar da infeksiyona neden olabilirler (4). Diğer gram-negatif bakterilerde olduğu gibi *E. coli*'de en sık saptanan direnç mekanizmaları; i) Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi, ii) Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon, iii) Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler), iv) Eflüks pompasıdır (5). *E. coli*, farklı çevrelere kolonize olma ve buralarda varlığını sürdürebilme yeteneğine sahiptir. Bunu atıl ve hücresele substratlara yapışarak ve biyofilm oluşturarak sağlamaktadır. Biyofilm oluşumu patojenite faktörlerindedir. Mikroorganizmaları opsonofagositoz, antibakteriyellerden ve dezenfektanlardan koruyarak infeksiyon oluşumunu kolaylaştırır.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL); sefalosporin grubundaki oksiminio-sefalosporinleri hidroliz edebilen ve genellikle klavulanik asit, sulbaktam veya tazobaktam gibi betalaktamaz inhibitörleri ile inhibe olan enzimlerdir. GSBL'ler *Klebsiella* spp. ve *E. coli* türlerinde daha sık olmakla birlikte, *Salmonella* spp. ve *Shigella flexneri*'nin de dahil olduğu enterik bakterilerde de bildirilmiştir (6).

*E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı septisemi olgularında, GSBL ve karbapenemazların birlikte bulunmasının, hasta ölüm oranlarını daha da yükseltmesi bilinen bir gerçektir (7). Yoğun bir şekilde tercih edilen geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve sıklıkla önerilen karbapenem türevi antibiyotiklerin tüketimi karbapenem dirençli Enterobacteriaceae üyelerinin baskın hale gelmesine neden olmaktadır (7-14).

Yapılan çalışmalar, bu suşlarda yüksek oranda (%68-74) biyofilm oluşumuna da işaret etmektedir (15-17). Biyofilm tabaka; bakteriyel glikokaliks, Tamm-Horsfall proteini ve tuzlardan meydana gelen, ekstraselüler polimerlerden oluştuğu bilinen bir yapıdır. Bakterilerin yüzeye sıkıca tutunmalarına olanak

veren bu yapı aynı zamanda bakterilerin antiseptik ajanlardan ve vücudun savunma sisteminden korunmasını sağlar (18, 19). Biyofilmin büyük bir bölümünü oluşturan ekzopolisakkaritler (EPS) savunmada önemli rol oynayan moleküllerdir. Ekzopolisakkaritler bulunduğu bakteriyi enflamatuar hücrelerin fagositozundan ve antibiyotik etkisinden korurlar. Sistemin yapısına, mikroorganizmanın türüne ve çevresel faktörlere bağlı olarak olgun bir biyofilmin oluşması birkaç saat ile birkaç gün arasında değişmektedir (20).

Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında biyofilm oluşumunun antibiyotik direnci ile ilişkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Kan Kültürü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinin yoğun bakım ve diğer servislerinde yatan bakteriyemili hastalardan laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü BACTEC 9120 (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, USA) otomasyon sistemi ile analiz edilmiştir. Takip edilen kan kültür şişelerinden "pozitif uyarı" verenlerden 62 *E. coli* izolatı Kanlı Agar, Çikolatamsı Agar ve Mac Conkey Agar besiyerlerine pasajları yapılmıştır. Bakteri morfolojisi yönünden Gram boyama ile değerlendirilmiştir. İzole edilen 62 *E. coli*'nin tanımlanması, PHOENIX - Otomatik Bakteri İdentifikasyon sistemi (BD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system) ile belirlenmiştir.

### GSBL ve Karbapenemaz Oluşumu

Altmış iki *E. coli* izolatında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve karbapenemaz üreten suşlar PHOENIX - Otomatik Bakteri İdentifikasyon ve Antibiyotik Duyarlılık Test Sistemi ile belirlenmiş ve şüpheli dirençler E-test® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ile doğrulanmıştır.

### Biyofilm Oluşumu

Biyofilm oluşumu Kongo red agar yöntemiyle tespit edilmiştir (Şekil 1). Kongo red agar yönteminde; biyofilm oluşumu incelenecek bakterinin, içinde sukroz, beyin-kalp infüzyon buyyonu, kongo kırmızısı ve agar bulunan besiyerine tek koloni yöntemiyle ekimleri yapılır. 37°C'de 24 saat olacak şekilde uygulanan inkübasyon sonunda, kolonilerde oluşan renk değişimine göre değerlendirme yapılmaktadır. Siyah koyu kırmızı renkli koloni oluşumu görülen suşlar biyofilm üretimi açısından pozitif olarak, pembe-kırmızı renkli koloni oluşumu görülenler ise biyofilm üretimi açısından negatif suşlar olarak değerlendirilmektedir (21, 22).

*E. coli*'nin 24 saat ve 48 saat içerisindeki zon oluşturma durumlarına bakılmıştır. Zon oluşumu; pozitif ve negatif olarak değerlendirilmiştir.

### Antimikrobiallere Karşı Dirençlerin Belirlenmesi

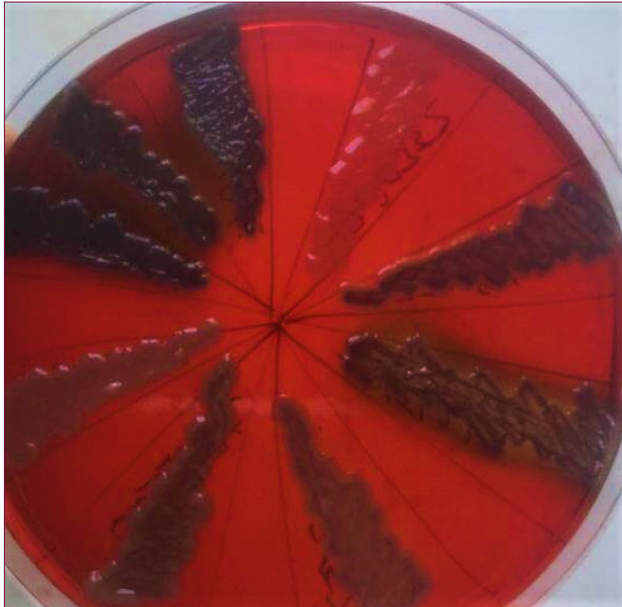
*E. coli* olarak identifiye edilen 62 suşun antimikrobiallere karşı dirençlerine bakılmıştır. Bu suşlarda Amikasin, Gentamisin, Netilmisin, İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Sefepim, Sefotaksim, Seftazidim, Ampisilin, Piperasillin/Tazobaktam, Siprof-

loksasin, Trimetoprim-Sulfametoksazol duyarlılıkları PHOENIX - Otomatik Bakteri Identifikasyon ve Antibiyotik Duyarlılık Test Sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) ile tespit edilmiştir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'a ve Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)'ye göre değerlendirilmiştir (23, 24).

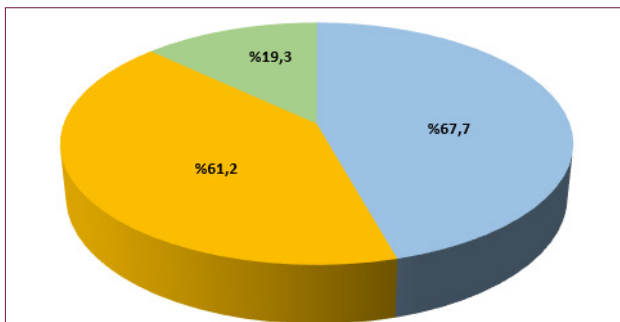
## BULGULAR

Altmış iki *E. coli* izolatının 42'sinde (%67,7) biyofilm oluşumu tespit edilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin 38 (%61,2) ve karbapenemaz üretiminin 12 (%19,3) olduğu bulunmuştur (Şekil 2). Biyofilm pozitif izolatların 28 (%66,6)'sı GSBL pozitif ve 10 (%23,8)'i karbapenemaz pozitif bulunmuştur. Dokuz izolat hem GSBL hem de karbapenemaz pozitif bulunmuştur. On izolat ise biyofilm, GSBL ve karbapenemaz üçü birlikte pozitif bulunmuştur.

Biyofilm oluşturan 42 izolatın antibiyotik direnç oranları sırasıyla amikasin için %25,2, gentamisin için %26, netilmisin



Şekil 1. Kongo red agarda biyofilm oluşumu



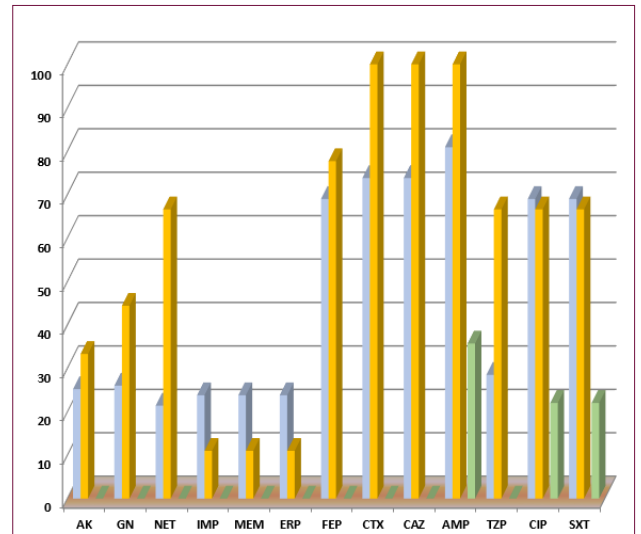
Şekil 2. *E. coli* izolatlarında biyofilm, GSBL ve karbapenemaz oluşumlarının dağılımı  
Mavi: biyofilm oluşumu; Turuncu: GSBL oluşumu; Yeşil: karbapenemaz oluşumu

için %21,4, imipenem, meropenem, ertapenem için 23,8%, sefepim için %69, sefotaksim ve seftazidime için %73,8, ampisillin için %80,9, piperasillin/tazobaktam için %28,5, siprofloksasin için %69 ve trimetoprim+sulfametoksazol için %78,8 olarak belirlenmiştir. Tigesikline direnç tespit edilmemiştir.

Biyofilm, GSBL ve karbapenemaz negatif olan 9 izolat sadece %77,7 ampisilline, %22 siprofloksasine ve %22 trimetoprim+sulfametoksazole dirençli bulunmuştur (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Sepsis, şüpheli ya da doğrulanmış enfeksiyona karşı konağın sistemik inflamatuvar yanıtından kaynaklanan klinik tablodur. Sepsis klinik tanısının mikrobiyolojik doğrulamasında, kan kültürleri anahtar role sahiptir. Kültür sonrası pozitif sonuçlar elde edildiğinde, patojenin antimikrobiyal duyarlılığı belirlenir; rasyonel antibiyotik kullanımı sağlanır. Pozitif sonuçlar şüpheli sepsisin kanıta dayalı tanı ve tedavisini mümkün kılar (2). Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda klinik önemi olan gram-negatif bakteriler; Enterobacteriaceae (özellikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu bakterilerin yüksek düzeyde dirençli suşları dünyanın her yerinde dikkat çekici sıklıkta saptanmaktadır (4). Yapılan çalışmalar, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'ya bağlı septisemi olgularında karbapenemaz varlığının, hastanın morbidite ve mortalitesini artıran sonuçlara neden olduğunu ve bu tip izolatlarda GSBL ve karbapenemazların birlikte bulunmasının, hasta ölüm oranlarını daha da yükselttiğini göstermektedir (7).



Şekil 3. *E. coli* izolatlarının antibakteriyel ajanlara direnç yüzdelерinin dağılımı

Mavi: biyofilm oluşumu; Turuncu: GSBL oluşumu; Yeşil: karbapenemaz oluşumu  
AK (Amikasin), GN (Gentamisin), NET (Netilmisin), IMP (imipenem), MEM (Meropenem), ERP (Ertapenem), FEP (Sefepim), CTX (Sefotaksim), CAZ (Seftazidim), AMP (Ampisillin), TZP (Piperasillin/Tazobaktam), CIP (Siprofloksasin), SXT (Trimetoprim-Sulfametoksazol)

Gelecekte dünyada karbapenemaz üreten mikroorganizmalar ile iki büyük epidemi beklenmekte; bunlardan birinin toplum kaynaklı E. coli suşları, diğerinin ise hastane kaynaklı K. pneumoniae suşları ile gerçekleşmesi öngörülmektedir (9). Bu nedenle, karbapenemaz üreten mikroorganizmaların erken tanımlanması hastane salgınlarının önlenmesi açısından zorunludur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2007-2009 yılları arasında SENTRY çalışması kapsamında 42 merkezden toplanan hastane infeksiyonu etkeni 2049 K. pneumoniae izolatında karbapenem direnci %6,1 olarak tespit edilmiştir (10). COMPACT çalışması kapsamında Türkiye'den dahil edilen 10 merkezden 2008 yılı içinde toplanan 240 Enterobacteriaceae izolatında doripenem, imipenem ve meropenem direnç oranları %1.3 olarak saptanırken, doripenem ve meropenem 0.12 µg/mL MİK90 değeri ile imipenemden (MİK90=0.5 µg/mL) dört kat daha aktif bulunmuştur (11, 12). Tüm bunlara dayanarak, yaygın olarak görülen ve çoklu ilaç direncine sahip Enterobacteriaceae ailesinin üyelerinin etkin bir nozokomiyal infeksiyon tedavi uygulaması için yapılan birçok yönteme karşı meydan okudukları bilinen bir gerçektir (13).

Artan direnç oranlarına kıyasla geliştirilen yeni bileşiklerin sayısı oldukça az ve kısıtlıdır. Planktonik bakterilerin antibiyotik direncinin yanı sıra hem konak immün sistemi hem de antimikrobiyal ajanlar açısından önemli bir bariyer olan biyofilm yapısının yol açtığı direnç, biyofilm enfeksiyonlarında tedaviyi daha da zor hale getirmektedir (25, 26). Yapılan çalışmalarla, biyofilmde yer alan mikroorganizmaların planktonik formlarına kıyasla antibiyotiklere 100 ila 1000 kat arasında daha dirençli olduğu gösterilmiştir. Öyle ki dezenfektanların etkinliği açısından bakıldığında da aynı şekilde biyofilm yapısı içerisinde bakterilerin dezenfektanlara karşı 10-100 kat daha dirençli olabildikleri saptanmıştır (27, 28).

GSBL aracılı direncin plazmidler aracılığıyla türler arasında aktarıldığı, hastanelerde salgınlar oluşturduğu ve mortalite oranlarını arttırdığı bilinmektedir. GSBL direncini bakteriler arasında taşıyan plazmidler, çoğunlukla diğer antibiyotiklere karşı direnci de taşımaktadır (14). GSBL'ler, özellikle Klebsiella türleri, E. coli ve Proteus mirabilis olmak üzere; Enterobacteriaceae ailesi gram-negatif basillerde saptanır. Ancak, Citrobacter freundii, Morganella morganii, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens ve Enterobacter spp. gibi diğer gram-negatif bakterilerde de saptanmıştır.

Biyofilm, canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri polisakkarid bir matriks içine gömülü halde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluktur. Değişik mikrobiyal türlerin, kendilerini çevresel etkenlerden korumak ve besin kaynağını daha verimli kullanmak için oluşturdukları mikro-ekosistem olarak da tanımlanırlar (15). Biyofilmler; kateterler, eklem ve kalp protezleri gibi kalıcı ya da kalıcı olmayan tıbbi araçları veya kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda solunum yollarını kolonize eden bakterilerin oluşturduğu bir mikroorganizma topluluğudur (20, 29). Tüm bu bilgilerle aynı doğrultuda; E. coli izolatlarında ortaya çıkarılan bulgular sonucunda, patojeniteyi arttıran biyofilm oluşumunun bakteride GSBL

üretme oranını arttırdığı ve direnç mekanizmasıyla birebir ilişkili olduğu saptanmıştır.

GSBL-pozitif mikroorganizmalarla meydana gelen infeksiyonların tedavisi günümüzde çok ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Etkili kabul edilen antibiyotiklerin koruyucu dozları bu mikroorganizmaları kontrol ettiği halde biyofilmi etkileyemez. Tıbbi cihazlar üzerinde gelişen kalıcı biyofilmler sürekli bir infeksiyon odağı oluşturarak infeksiyonun hematogen yolla yayılımı açısından da her zaman bir risk kaynağı oluşturabilmektedir.

Çalışmada kan kültürlerinden izole edilen GSBL oluşturan E. coli izolatların %73,6 (28/38)'sı biyofilm oluşturmaktadır. Biyofilm oluşturan E. coli izolatlarında antibiyotik direnç oranları biyofilm pozitif suşlarda, negatif suşlara oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlarla biyofilm oluşturan izolatların değişen oranlarda GSBL ve karbapenemaz oluşturduğu ve antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç gösterdiği tespit edilmiştir.

---

**Etik Komite Onayı:** Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) ilkelerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.N.H.T., O.A., S.Ö., F.K.Ç.; Tasarım - H.N.H.T., O.A., S.Ö., F.K.Ç.; Denetleme - F.K.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - O.A., S.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - O.A., S.Ö.; Literatür Taraması - H.N.H.T., F.K.Ç.; Yazıyı Yazan - H.N.H.T., O.A., F.K.Ç.; Eleştirel İnceleme - O.A., F.K.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

---

**Ethics Committee Approval:** The authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

**Author Contributions:** Concept - H.N.H.T., O.A., S.Ö., F.K.Ç.; Design - H.N.H.T., O.A., S.Ö., F.K.Ç.; Supervision - F.K.Ç.; Data Collection and/or Processing - O.A., S.Ö.; Analysis and/or Interpretation - O.A., S.Ö.; Literature Search - H.N.H.T., F.K.Ç.; Writing Manuscript - H.N.H.T., O.A., F.K.Ç.; Critical Review - O.A., F.K.Ç.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflict of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**KAYNAKLAR**

1. Aygün, G. Sepsis tanısı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi 2006; 51: 51-60.
2. Karakoç, AE. Güncel Rehberler Işığında Sepsis, Klasik ve Hızlı Tanı Yöntemleri Ulusal Hemokültür Rehberi, Ankem 2014; 28 (Ek 2): 46-51.
3. Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. 1. Baskı, Ankara: Pozitif Matbaacılık 2007, p. 392-3.
4. Meng J, Schroeder CM. Escherichia coli in Foodborne Diseases. editors. Simjee, S. New Jersey Humana Press 2007, p.1-16. [CrossRef]
5. Beşirbellioğlu, B. Dirençli Gram-Negatif Bakteri Sorunu. Yoğun Bakım Dergisi (Online) 2010. Available from: [http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu\\_folder/2010-04/html/2010-9-4-173-181.htm](http://www.yogunbakimdergisi.org/managete/fu_folder/2010-04/html/2010-9-4-173-181.htm)
6. Gür D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. Ulusoy S. (Editör). Beta-laktamazlar ve Klinik Önemi. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2005, p. 70-88.
7. Gupta V, Bansal N, Singla N, Chander J. Occurrence and phenotypic detection of class A carbapenemases among Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae blood isolates at a tertiary care center. J Microbiol Immunol Infect 2013; 46: 104-8. [CrossRef]
8. DOH 420-097. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Reporting and Surveillance Guidelines. Washington State Department of Health. Last Revised: April 2015 10s.
9. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1791-8. [CrossRef]
10. Kaiser DM, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R. Trends in Klebsiella pneumoniae carbapenemase-positive K.pneumoniae in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 76: 356-60. [CrossRef]
11. Leblebicioğlu H, Cakir N, Celen M, Kurt H, Baris H, Laeuffer J; Turkish COMPACT Study Group. Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey. BMC Infect Dis 2012; 12: 42-50. [CrossRef]
12. Esen Ş. GSBL ve IBL yapan enterik bakteriler; klinik önemi, tedavi. ANKEM Derg 2008; 22(Ek2): 28-35.
13. Tang HJ, Ku YH, Lee MF, Chuang YC, Yu WL. In Vitro Activity of Imipenem and Colistin against a Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Isolate Coproducing SHV-31, CMY-2, and DHA-1. BioMed Res Int 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/568079>. [CrossRef]
14. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği 2006.
15. Ives BR, Tohumoğlu E, Atike G, Koçak NC, Taş Ö, Bağcaz DS. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Oluşturan Escherichia Coli Suşlarında İki Farklı Yöntemle Biyofilm Araştırılması 2011. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Sempozyumu 2011; 13: 6-13.
16. Beloin C, Roux A, Ghigo JM. Escherichia coli biofilms. Curr Top Microbiol Immunol 2008; 322: 249-89. [CrossRef]
17. Sharma G, Sharma S, Sharma P, Chandola D, Dang S, Gupta S, et al. Escherichia coli biofilm: development and therapeutic strategies. J Appl Microbiol 2016; 121: 309-19. [CrossRef]
18. Darouiche RO. Device-associated infections; a macroproblem that starts with microadherence. Clin Infect Dis 2001; 33: 1567-72. [CrossRef]
19. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms; survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 167-93. [CrossRef]
20. Olson ME, Ceri H, Douglas WM, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. Can J Vet Res 2002; 66: 86-92.
21. Atshan SS, Shamsudin MN, Lung LT, Sekawi Z, Ghaznavi-Rad E, Pei CP. Comparative characterisation of genotypically different clones of MRSA in the production of biofilms. J Biomed Biotechnol 2012; <https://doi.org/10.1155/2012/417247> [CrossRef]
22. Kart Yasar K, Aybar Bilir Y, Pehlivanoglu F, Sengoz G. Stafilokok suşlarında slaym faktör pozitifliği, metisilin ve antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2011; 25: 89-93. [CrossRef]
23. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement. CLSI document M100-S20. CLSI, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2011.
24. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, valid from 2018-05-15 [Internet]. Basel, Switzerland: EUCAST [erişim 1 Haziran 2018]. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf).
25. Römling U, Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. J Intern Med 2012; 272: 541-61. [CrossRef]
26. de la Fuente-Nú-ez C, Reffuveille F, Fernández L, Hancock REW. Bacterial biofilm development as a multicellular adaptation: Antibiotic resistance and new therapeutic strategies. Curr Opin Microbiol 2013; 16: 580-9. [CrossRef]
27. Omar A, Wright J, Schultz G, Burrell R, Nadworny P. Microbial biofilms and chronic wounds. Microorganisms 2017; 5: 9. [CrossRef]
28. Russell AD. Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. J Hosp Infect 2004; 57: 97-104. [CrossRef]
29. Dumaru R, Baral R, Shrestha BR. Study of biofilm formation and antibiotic resistance pattern of gram-negative Bacilli among the clinical isolates at BPKIHS, Dharan. BMC Res Notes 2019; 12: 38. [CrossRef]