

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN
ESCHERİCHİA COLİ VE *KLEBSİELLA* SPP.'NİN TOPLUM
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞININ VE ENZİM TİPLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Derya ÇAKIR ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsün CÖMERT

ZONGULDAK
2013

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ ÜRETEN
ESCHERİCHIA COLI VE *KLEBSIELLA* SPP.'NİN TOPLUM
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞININ VE ENZİM TİPLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Derya ÇAKIR ERDOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun CÖMERT

ZONGULDAK
2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı : Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin Toplum Taşıyıcılığı Sıklığının ve Enzim Tiplerinin Araştırılması


Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Derya ÇAKIR ERDOĞAN


Tez Savunma Tarihi: 23/12/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Füsun CÖMERT


Prof. Dr. Füsun CÖMERT
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Canan KÜLAH
Üye


Doç. Dr. İshak Özel TEKİN
Üye

UYGUNDUR
20/03/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince anlayışını ve desteğini benden esirgemeyen, hoşgörü ortamında huzurlu çalışmamızı sağlayan, tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Füsun CÖMERT'e, Asistanlığım boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde emekleri olan, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Canan KÜLAH ve Sayın Doç. Dr. Elif AKTAŞ'a, Değerli fikirleri ve bilgileri ile tezimin istatistiksel analizine sağladıkları katkılarından ötürü, Sn.Yrd. Doç. Dr. Fûruzan KÖKTÜRK ve Öğr. Gör. Mustafa Çağatay Büyükuysal'a, Tezimdeki pozitif kontrol suşlarını temin etmemizde bizden yardımlarını esirgemeyen, değerli bilim insanları Sayın Prof. Dr. Rıza DURMAZ'a ve Uzm. Bio. Özlem ÜNALDI'ya, Pek çok anıyı kendileriyle paylaştığım, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma, tez çalışmam sırasında materyallerin toplanmasından, kayıt aşamasına kadar unutulmaz yardımları ve emekleri için Sn. Nesibe SÖĞÜTLÜ ve Yasin KILIÇ'a, Laboratuvarımızın kıymetli çalışanlarına; özellikle tezime yardımları için Zekeriya GENÇ, Eldan SUBAŞI, Vedat SUBAŞI'na, Bugünlere gelinceye kadar yürüdüğüm çetin yollarda, sevgileri ve destekleri ile bana cesaret veren ailemin değerli üyelerine ve tüm sıkıntılarımdaya varlığını ve dualarını hissettiğim biricik annem Nezaket ÇAKIR'a Yaşadığım zorlukları aşmamda sergilediği anlayışlı ve sabırlı tutum ve ürettiği çözümlerle kahramanım olan, varlığıyla huzur bulduğum, yol arkadaşım, değerli eşim, Sayın Ziya ERDOĞAN'a Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Derya ÇAKIR ERDOĞAN
Zonguldak, 2013

ÖZET

Erdoğan DÇ. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin toplum taşıyıcılığı sıklığının ve enzim tiplerinin araştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013

Amaç: Dirençli bakterilerin transferi insanda insana ya da çevreden insana olabilmekte ve toplumda dirençli bakterilerle kolonize kişilerin oranı giderek artmaktadır. Bu çalışmada amaç, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin fekal taşıyıcılık oranlarının, enzim tiplerinin ve taşıyıcılığı etkilemesi beklenen risk faktörlerin belirlenerek, yayılımını kontrol altına alma stratejilerine ve epidemiyolojik verilere katkı sağlanmasıdır.

Yöntem: 15/11/2012-15/05/2013 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastalardan rutin inceleme amaçlı gönderilen dışkı örnekleri incelenmiş ve anket formunu (Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kronik hastalık varlığı, son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu geçirme, hastaneye yatış, ameliyat olma öyküsü, proton pompa inhibitörü (PPI) ya da antiasit kullanımı, eğitim durumu, evdeki birey ve oda sayısı, evde ya da bahçede hayvan besleyip beslemediği ve haftada kaç kez tavuk eti yediği) doldurmaları istenmiştir. Hasta örnekleri 2 µg/ml sefotaksim ve 2 µg/ml seftazidim + 2 µg/ml sefotaksim içeren EMB agarlara ekilmiştir. Bakteriler konvansiyonel yöntemler ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI önerilerince yapılmıştır. GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmış, gerekli durumlarda E test yöntemi kullanılmıştır. İzole edilen bakterilerde enzim tipleri PCR ile gösterilmiştir.

Bulgular: Belirtilen sürede laboratuvarımızda 576 hasta (% 52 erkek, % 48 kadın) değerlendirilmiştir. GSBL üreten bakteri taşıyıcılık oranı % 30 (173/576) olarak bulunmuştur. Değerlendirilen 173 hastadan GSBL üreten 192 bakteri izole edilmiştir. GSBL üreten bakterilerin 173'ü (% 90.1) *E. coli*, 18'i (% 9.3) *K. pneumoniae*, 1'i (% 0.5) *K. oxytoca* olarak tanımlanmıştır. Son 3 ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu geçirme, hastaneye yatış ya da ameliyat olma öyküsü, diyabeti olan ve 60 yaş üzeri hastalar ile ev nüfusunun 3 kişiden fazla olduğu kişilerde taşıyıcılık oranı anlamlı olarak yüksek, üniversite mezunu olan kişilerde taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. GSBL üreten 192 bakterinin

168'i (% 87.5) CTX-M grup enzimi pozitif olarak saptanmıştır. CTX-M-1 grup enzimi pozitif olarak saptanan 160 bakterinin 130'unda (%67.7) CTX-M-15, 158'inde (%82,2) CTX-M-3 pozitif bulunmuştur. Yüzyirmi (%62.5) bakteride ise CTX-M-3 ve CTX-M-15 birlikteliği belirlenmiştir. GSBL üreten 192 bakterinin 144'ünde (% 75) TEM grup enzimi, 11'inde (% 5.7) SHV grup enzimi tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda erişkin yaş grubunda toplumda fekal taşıyıcılık oranı yüksek (% 30) bulunmuştur. GSBL enfeksiyonu için daha önce bildirilmiş olan risk faktörlerinin erişkin taşıyıcılığı üzerine anlamlı biçimde arttırıcı etki oluşturduğu belirlenmiştir. Taşıyıcılarda CTX-M enzimi en sık belirlenen enzim tipi olup CTX-M-3 grup dominant enzim grubu olarak belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, taşıyıcılık

ABSTRACT

Erdoğan DÇ. Prevalence of the carriage of Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the community and investigating the types of enzymes. Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Thesis. Zonguldak, 2013.

Background: Transmission routes of these resistant bacteria in humans are person to person or from environment to human, and consequently, rate of colonized people with these bacteria in community increases. In this study the aim is to determine prevalence of the fecal carriage of these multiple antibiotic resistant bacteria, enzyme types and the risk factors affecting the colonization, to find strategies to control spreading and to contribute epidemiological data.

Methods: Stool samples from outpatient are examined from October 2012 to May 2013. The following data were recorded for each participant; age, gender, education status, having any chronic disease, receipt of antimicrobial therapy during previous 3 months, previous healthcare contact (admission any hospital or have any operation) during previous 6 months, using proton pump inhibitors or other antacids, receipt of antimicrobial therapy for urinary infection in recent 6 months, the number of the room in the house and household members, any animal contact or having pets, eating chicken meat. Two different EMB agar are used (2µg/ml cefotaxime and 2µg/ml ceftazidime 2µg/ml + 2µg/ml cefotaxime). Bacteria were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests were performed by CLSI recommendations. ESBL were detected by double-disk synergy test, E test method is used when it is necessary. Enzyme types of isolated bacteria were determined by PCR.

Results: 576 patients (52% male, 48% female) were admitted to the laboratory within the time specified. The prevalence of the fecal carriage is 30% (173/576). 192 ESBL-producing bacteria were isolated from 173 outpatients. ESBL-producing bacteria identified as 90.1 % (n=173) *E. coli*, 9.3 % (n=18) *K. pneumoniae*, 0.5 % (n=1) *K. oxytoca*. Receipt of antimicrobial therapy during previous 3 months, stayed in hospital in the last 6 months, recent operation during previous 6 months, having more than 3 household members, diabetes and being over the age of 60 are the risk factors of carriage and high rates for ESBL producing bacteria. Education status (graduated from university) is associated with decreased risk of carriage. 168 of 192

ESBL-producing bacteria (87.5%) were positive for CTX-M group enzymes. 160 bacteria were positive for CTX-M-1 group, 130 bacteria (67.7%) for CTX-M-15, 158 bacteria (82.2%) were positive for CTX-M-3. 120 bacteria (62.5%) were both positive for CTX-M-3 and CTX-M-15. One of the these eight bacteria was none of the five major ESBL groups. 144 of 192 ESBL- producing bacteria (75%) were positive for TEM enzyme group and 11 of them (5.7%) were identified as SHV group enzymes.

Conclusions: In our study the faecal carriage rate in the community in adults is high (30%). Risk factors of ESBL infection that have been reported previously have found enhancing effects on adult carriage significantly. CTX-M enzymes has been the most frequent ESBL type in carriers. CTX-M-3 was the dominant enzyme in CTX-M group enzymes

Keywords: ESBL producing, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, carriage

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar	2
2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Sınıflandırılması	3
2.3. Türkiye’de ve Dünyada GSBL epidemiyolojisi.....	5
2.4. GSBL Taşıyıcılığı	8
2.5. GSBL enzimlerinin yayılımını etkileyen faktörler	10
2.5.1. Gıda zinciri.....	11
2.5.2. Hayvanlar	12
2.5.3. Çevre	12
2.6. Kolonizasyon ve transferde riskli gruplar	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Seçici Besiyeri Hazırlanması	15
3.1.1. Kültür Duyarlılığının Kontrolü	15
3.2. Hasta Örneklerinin Çalışılmaya Başlanması.....	15
3.3. Bakteri Tanımlaması	15
3.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	16
3.4.1. Kirby-bauer disk difüzyon yöntemi	16
3.5. Bakteriden DNA İzolasyonu	17
3.6. DNA ampfikasyonu	17
3.6.1. Amplifikasyon koşulları.....	17
3.6.2. Amplifikasyon Ürünlerinin Görüntülenmesi	18
3.7. İstatistiksel Analiz.....	19

4. BULGULAR.....	20
4.1. İzolat Özellikleri.....	20
4.2. Risk faktörleri.....	21
4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	22
4.4. GSBL Üreten İzolatlarda Enzim Tipleri	22
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
EKLER.....	53
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	53
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	54
EK 3. Anket Formu.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

AK	: Amikasin
AMC	: Amoksisilin klavulanik asit
AMP	: Ampisilin
ATM	: Aztreonam
bç	: Baz çifti
C	: Santigrad
CAZ	: Seftazidim
CFU	: Coloni forming unit (Koloni oluşturan ünite)
CIP	: Siprofloksasin
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CN	: Gentamisin
CRO	: Seftriakson
CTX	: Sefotaksim
CXM	: Sefuroksim
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetat
EMB	: Eozin metilen mavisi
ETP	: Ertapenem
FEP	: Sefepim
FOX	: Sefoksitin
g	: gravity (yer çekimi kuvveti)
gr	: Gram
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
IPM	: İmipenem
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KA	: Klavulanik asit
LEV	: Levofloksasin
M	: Molar
mg	: Miligram

MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
PIP	: Piperasilin
PPI	:Proton Pompa İnhibitörü
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
sn	: Saniye
SXT	: Trimetoprim-sülfometoksazol
TBE	: Tris- Borik asit –EDTA
TOB	: Tobramisin
TZP	: Piperasilin/tazobaktam
UV	: Ultraviyole
V	: Volt
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Beta-laktamazların sınıflandırılması ve genel özellikleri	4
2. Fekal kolonizasyonu belirlenen GSBL üreten bakteri türleri	20
3. Bakteri türlerine göre seçici besiyerinde üreme.....	20
4. GSBL taşıyıcılığı ile risk faktörleri ilişkisi	21
5. GSBL üreten bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.....	22
6. Bakterilere göre enzim tipleri.....	23

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında GSBL üreten <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> oranları.....	5
2. Ülkemizde 2005 ve 2007 yıllarında GSBL üreten <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> oranları	6
3. 2007 yılında Türkiye’deki farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmada GSBL üreten bakteri oranları	6
4. Çeşitli Avrupa ülkelerinde <i>E.coli</i> için 3.kuşak sefalosporin direnci.....	7
5. Çeşitli Avrupa ülkelerinde <i>K.pneumoniae</i> için 3.kuşak sefalosporin direnci	8
6. Çoklu antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çevresel yayılımında rol oynayan faktörler	11
7. CTX-M, TEM ve SHV grup enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü	23
8. CTX-M- 1, CTX-M- 2, CTX-M- 9 grup enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.....	24
9. CTX-M-15 ve CTX-M-3 enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.....	24
10. İzolatlarda belirlenen enzim tiplerinin dağılımı.....	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beta-laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları arasında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi en önemlisidir. GSBL üreten bakterilerde beta-laktam direncinin yanı sıra farklı grupta olan birçok antibiyotiğe karşı da direnç gözlenmektedir. Çoklu antibiyotiğe dirençli olan GSBL enfeksiyonları giderek artmaktadır. GSBL üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonlar için ilk aşama genellikle gastrointestinal sistem kolonizasyonudur. Bu yüzden fekal kolonizasyon üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Selektif antibiyotik baskısı, dirençli bakteri taşıyıcılığını ve bu bakterilerin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonları arttırmaktadır. Antibiyotik tedavisi mikrofloranın inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çoğalmasına ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunur. Daha sonra da enterik florada kolonize olan bu mikroorganizmalar çeşitli bulaş yollarıyla enfeksiyonlara neden olur.

Antibiyotik dirençli bakteri bulunduran taşıyıcıların sadece hasta popülasyonu içinde değil sağlıklı kişilerde de saptanması önemlidir. Taşıyıcı sağlıklı kişiler toplumda bu enfeksiyonun yayılmasında rezervuar olmaktadır. Dirençli bakterilerin transferi insanda insana ya da çevreden insana olabilmektedir ve bunun sonucunda da toplumda kolonize kişilerin oranı giderek artmaktadır. Daha önceleri GSBL üreten bakterilerin hastane kaynaklı fekal kolonizasyonundan söz edilirken günümüzde toplumda GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonundaki artış rapor edilmektedir.

Bu çalışmada amaç, bu çoklu antibiyotik direncine sahip bakteri grubunun fekal taşıyıcılık oranlarının, enzim tiplerinin ve taşıyıcılığı etkilemesi beklenen risk faktörlerin belirlenerek, yayılımını kontrol altına alma stratejilerine ve epidemiyolojik verilere katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL), penisilinler, sefalosporinler (sefamisinler hariç) ve monobaktamları hidrolize edebilen enzimlerdir. İlk GSBL'ler *E. coli* ve *K. pneumoniae* arasında yaygın olan ve penisilinazlara yapısal olarak benzerlik gösteren TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 olarak bildirilmiştir. 1980'lerin başında GSBL'ler önce Almanya'da, kısa bir süre sonra Fransa'da önem kazanmış, ardından İngiltere, Şili, Tunus ve ABD'de bildirilmiştir (1). 1990'larda, özellikle hastane salgınları ile birlikte TEM ve SHV türevi GSBL bildiren laboratuvarların sayısı giderek artmıştır. Çoğu bildirimler bu bakterilerin kişiden kişiye aktarıldığını göstermekle birlikte, farklı cins ve türler arasında plazmidlerle aktarılabildiği de gözlenmiştir (2).

Dünya genelinde 1990'larda, GSBL enzim tipleri arasında TEM ve SHV tipi enzimler oldukça yaygın iken CTX-M tipi enzimler nadir olarak belirlenmiştir. TEM ve SHV tipi GSBL üreten bakteriler özellikle salgınlarla ilişkili bulunmuş, bu enzimleri en sık üreten bakteri türü olan *K. pneumoniae* suşlarının hastanelerde salgınlara neden olduğu saptanmıştır. Bu durum, içinde bulunduğumuz yüzyılda değişmiş, toplum kökenli enfeksiyonlarda GSBL üreten bakterilerin bildirimini artmıştır. TEM ve SHV enzimlerinden farklı olarak CTX-M üreten izolatlar giderek artan oranlarda toplum kökenli ve özellikle de idrar yolu enfeksiyonlarından elde edilmektedir (3). Bu enzimler *Kluyvera ascorbata*'da doğal olarak bulunan kromozomal beta-laktamaz ile homoloji göstermektedir. Sefotaksimi ve daha az olarak da seftazidimi hidrolize edebilen bu enzimler ilk olarak 1986'da Japonya'da bulunmuştur (4). 2000- 2002 yılları arasında İngiltere'de çok merkezli bir çalışmada izole edilen tüm GSBL üreten bakterilerde CTX-M enzimi saptanmış, bunların çoğunun CTX-M-15 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların neredeyse dörtte birinin hastaneler ile az temas etmiş ya da hiç temas etmemiş toplum kökenli enfeksiyon geçiren ve sıklıkla üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar olduğu gözlenmiştir (5). Toplum kökenli enfeksiyonlarda GSBL'nin temel kaynağının *E. coli* olduğu anlaşılmış, farklı CTX-M enzimlerinde sayısal artış gözlenmiş, *bla*CTX-M taşıyan çok sayıda klon ve genetik elemanlar tanımlanmış, CTX-M-15 enzimi dünya çapında

en yaygın enzim olarak bildirilmiş ve uluslararası yayılım ST131-O25b klonu ile ilişkilendirilmiştir (3).

2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Sınıflandırılması

Beta-laktamazların sınıflandırılması moleküler ve fonksiyonel özelliklerine göre yapılmaktadır. En basit sınıflandırma olan moleküler sınıflandırma, Ambler tarafından aminoasit dizilerine göre yapılmıştır (6). Buna göre beta-laktamazlar dört gruba ayrılmış, hidrolitik aktivite için serin kullananlar A, C ve D sınıfı enzimler olarak, hidrolitik aktivite için iki değerlikli çinko kullananlar ise B sınıfı (metalloenzimler) enzimler olarak adlandırılmıştır. Bu sınıflandırma, en basit ve en az tartışmalı olan sınıflandırma yolu olmasına rağmen, enzimlerin fonksiyonel özelliklerine göre değerlendirilerek gruplandırılması klinik önemlerinin tanımlanmasında yardımcı olmuştur. Bu nedenle 1989 yılında Bush tarafından önerilen fonksiyonel sınıflandırma (7) yapısal sınıflandırmaya ilave edilmiş, 1995 yılında daha da genişletilmiştir (8). 2010 yılında fonksiyonel sınıflandırma revize edilerek güncel sınıflandırma oluşturulmuştur (6). Buna göre beta-laktamazlar dört grupta incelenmektedir. Bu grupların içinde alt gruplar da yer almaktadır (Tablo 1) (6).

Grup 1 sefalosporinazlar (moleküler grup C), çoğu indüklenabilen kromozomal enzimlerdir. Bu enzimlerin klavulanik asit veya sulbaktam ile inhibisyonları düşüktür. *Enterobacteriaceae* üyelerinin büyük kısmında bulunan bu enzimler AmpC tipi beta-laktamazlar olarak da adlandırılmaktadır. Grup 2 sefalosporinazlar (moleküler grup A ve D), beta-laktamaz inhibitörleri ile tamamen inhibe olmaktadır. Grup 2'nin altında, kromozomal veya plazmidlerce kodlanan, a-f arasında isimlendirilen alt gruplar tanımlanmıştır. En geniş grubu oluşturan GSBL'ler 'be' alt grubunda yer almaktadır. Grup 3'te yer alan MBL'ler klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemekte, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olmaktadır. Grup 4 içinde yer alan enzimler beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe olmamaktadır (6).

Tablo 1. Beta-laktamazların sınıflandırılması ve genel özellikleri (6)

Bush-Jacoby fonksiyonel grup	Ambler Molekül grup	Tercih edilen substrat	KA* ile inhibisyon	Örnek enzimler
1	C	Sefalosporinler	-	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	-	GC1, CMY-37
2a	A	Penisilinler	+	Gram pozitif bakterilerin penisilinazları
2b	A	Penisilinler, dar spektrumlu sefalosporinler	+	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	+	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penisilinler	-	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	-	TEM-50
2c	A	Karbenisilin	+	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim	+	RTG-4
2d	D	Kloksasilin	+/-	OXA-1, OXA-10
2de	D	Geniş spektrumlu sefalosporinler	+/-	OXA-11, OXA-15
2df	D	Karbapenemler	+/-	OXA-23, OXA-48
2e	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler	+	CepA
2f	A	Karbapenemler	+/-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B	Karbapenemler	-	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	B	Karbapenemler	-	CphA, Sfh-1
4	Belirlenmemiş	Karbapenemler		

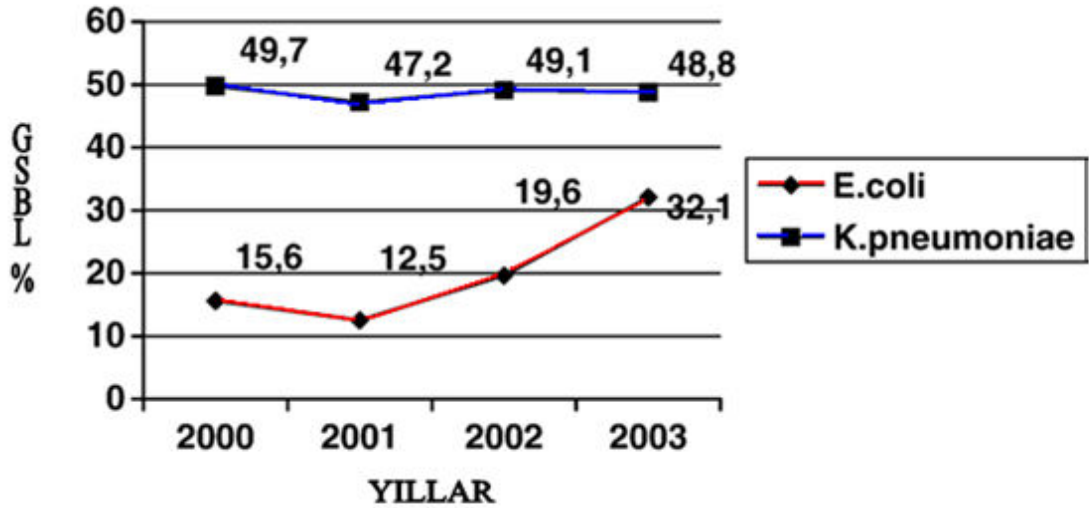
KA*: Klavulanik asit

2.3. Türkiye’de ve Dünyada GSBL epidemiyolojisi

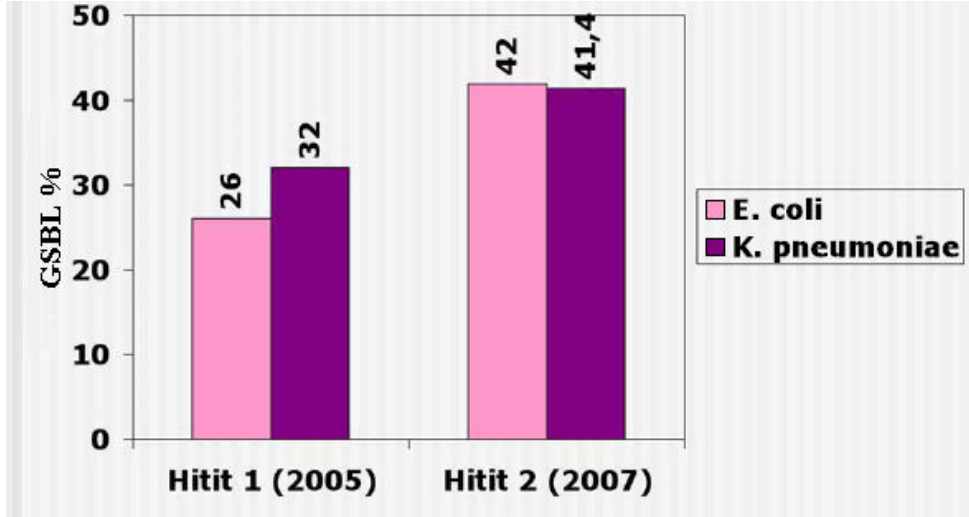
Türkiye, yüksek GSBL oranlarına sahip ülkeler arasında yer almaktadır (9). Ülkemizde 2000- 2003 yılları arasında beş merkezin dahil olduğu GSBL sürveyans çalışmasında GSBL üreten *E. coli* oranları 2000 yılında % 15.6, 2003 yılında ise %32.1 olarak bildirilmiştir. GSBL üreten *K. pneumoniae* oranları ise 2000 ve 2003 yıllarında sırasıyla % 49.7 ve % 48.8 olarak saptanmıştır (Şekil 1) (10).

2005 yılında altı merkezi kapsayan bildirimlere göre ise *E. coli* izolatlarında %26, *K. pneumoniae* izolatlarında % 32 oranlarında GSBL üretimi olduğu gözlenmektedir (11). Aradan sadece iki yıl geçmesine rağmen 2007 yılında on iki merkezi kapsayan çalışmada bu oranlar *E. coli* izolatları için % 42, *K. pneumoniae* izolatları için % 41.4 olarak bildirilmiştir (12). İzolatlarımızda 2005 yılında % 71.4 olan CTX-M enzimi oranları 2007 yılında % 96.2’ye yükselmiştir (Şekil 1) (11- 13). Ülkemizde GSBL bildirimlerinin coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiği gözlenmektedir (Şekil 2) (13).

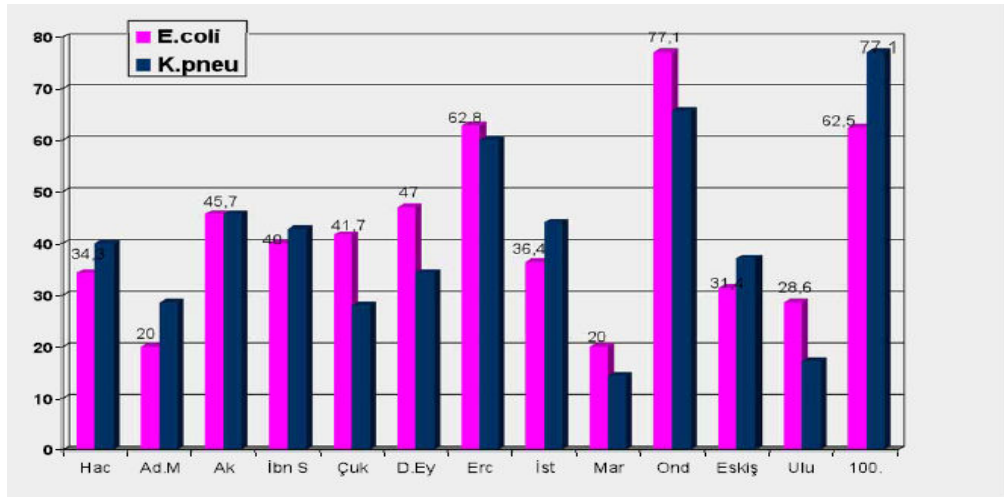
Avrupa antibiyotik direnci sürveyans çalışması 2007 yılı raporunda Türkiye, 2003-2007 yılları arasındaki verileri ile yer almıştır. *E. coli* izolatlarımızda 3. kuşak sefalosporin direnci 2003 yılında % 26 iken 2007 yılında % 40, *K. pneumoniae* izolatlarımızda ise 2005 ve 2007 yıllarında sırasıyla % 46 ve % 44 olarak tespit edilmiştir (14).



Şekil 1. Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* oranları (10).



Şekil 2. Ülkemizde 2005 ve 2007 yıllarında GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* oranları (13 no'lu kaynaktan aynen alınmıştır).



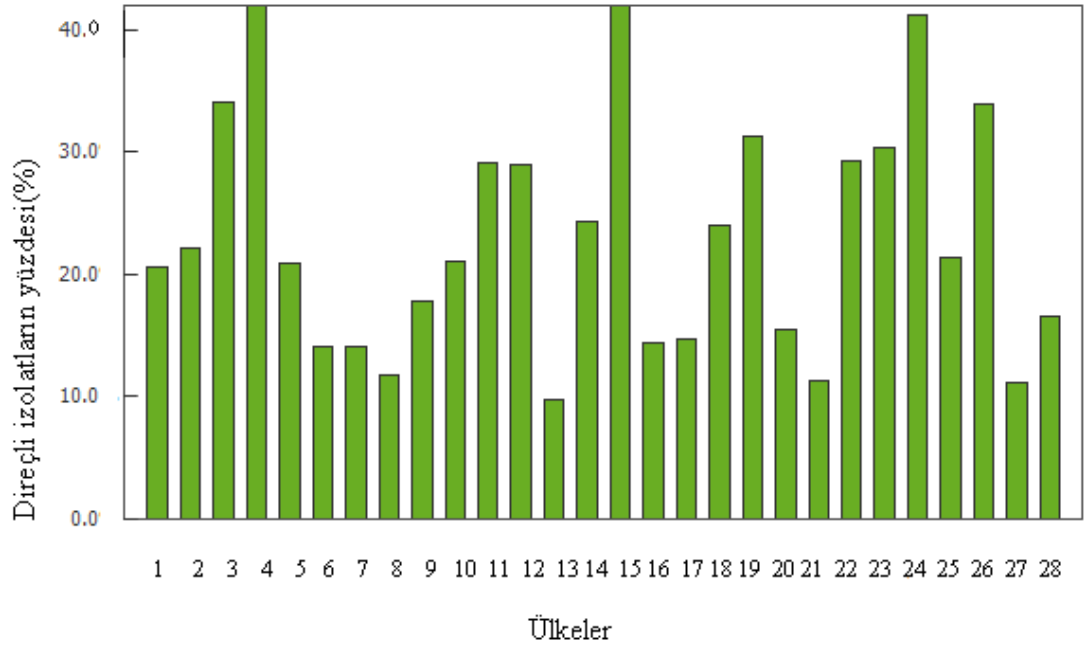
Hac;Hacettepe Üniversitesi (Ü.), Ad.M;Adnan Menderes Ü., Ak;Akdeniz Ü., İbn S; İbniSina Ü., Çuk; Çukurova Ü., D.Ey;Dokuz Eylül Ü., İst;İstanbul Ü., Mar;Marmara Ü., Ond;Ondokuzmayıs Ü., Eskiş;Eskişehir Osmangazi Ü., Ulu;Uludağ Ü.,100.;Yüzüncüyıl Ü

Şekil 3. 2007 yılında Türkiye'deki farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmada GSBL üreten bakteri oranları (13 no'lu kaynaktan aynen alınmıştır).

Dünya çapında 37 ülkenin dahil olduğu geniş bir çalışmada 2005-2007 yıllarında GSBL üreten *E. coli* oranı % 18 olarak belirlenmiştir. *E. coli* izolatları için en yüksek GSBL oranı Asya/Pasifik bölgesinde (% 34,9) saptanmış, onu Latin Amerika (% 21,6) izlemiştir. *E. coli* izolatlarında Afrika/Ortadoğu'da % 12,1, Avrupa'da % 8 ve Kuzey Amerika'da ise % 4,8 oranında GSBL üretimi

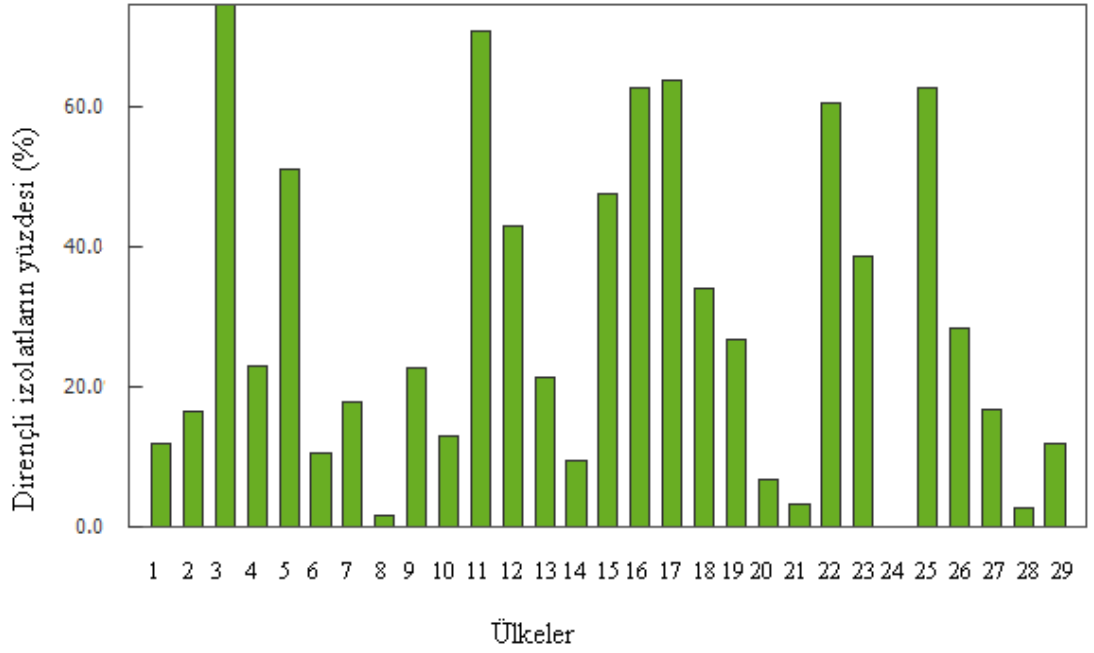
bildirilmiştir. Aynı çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL oranı % 26.2 bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek GSBL oranları Latin Amerika'da (% 41.5) ve Afrika/Ortadoğu ülkelerinde (% 37.6) gözlenmiş, Asya/Pasifik bölgesi (% 29.7), Avrupa (% 16.2) ve Kuzey Amerika'da (% 9.5) azalan oranlarda saptanmıştır (15).

Avrupa ülkelerinde antibiyotik direncinin değerlendirildiği bir surveyans çalışmasında ise 2012 yılında *E. coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci ortalama olarak % 11.8 olarak bildirilmiş olup, oranların % 4.4 (İsveç) ile % 38.1 (Bulgaristan) arasında değiştiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci % 25.7 olarak bildirilmiş olup, oranların % 1.7 (Finlandiya) ile % 74.8 (Bulgaristan) arasında değiştiği belirtilmiştir (16).



1. Avusturya, 2.Belçika, 3.Bulgaristan, 4.Kıbrıs, 5.Çek Cumhuriyeti,6.Danimarka, 7.Estonya, 8.Finlandiya, 9.Fransa, 10.Almanya, 11.Yunanistan, 12.Macaristan, 13.İzlanda, 14.İrlanda, 15.İtalya, 16.Letonya,17.Litvanya,18.Lüksemburg,19.Malta,20.Hollanda,21.Norveç,22.Polonya,23.Portekiz,24. Slovakya,25.Slovenya,26.İspanya,27.İsveç, 28. Büyük Britanya

Şekil 4. Çeşitli Avrupa ülkelerinde *E.coli* için 3.kuşak sefalosporin direnci (2012) (17).



1. Avusturya, 2.Belçika, 3.Bulgaristan, 4.Kıbrıs, 5.Çek Cumhuriyeti,6.Danimarka, 7.Estonya, 8.Finlandiya, 9.Fransa, 10.Almanya, 11.Yunanistan, 12.Macaristan, 13.İzlanda, 14.İrlanda, 15.İtalya, 16.Letonya,17.Litvanya,18.Lüksemburg,19.Malta,20.Hollanda,21.Norveç,22.Polonya,23.Portekiz,24. Slovakya,25.Slovenya,26.İspanya,27.İsveç, 28. Büyük Britanya

Şekil 5. Çeşitli Avrupa ülkelerinde *K.pneumoniae* için 3.kuşak sefalosporin direnci (2012) (17)

Tüm dünyada ve ülkemizde *K. pneumoniae* izolatları için yıllar içinde GSBL oranlarında büyük bir artış gözlenmezken, *E. coli* izolatlarında GSBL oranlarının belirgin şekilde arttığı dikkati çekmektedir (10).

2.4. GSBL Taşıyıcılığı

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri ile gelişen enfeksiyonlar için gastrointestinal sistem kolonizasyonu temel kaynak oluşturmaktadır. Hastanede yatan hastalarda belirlenen kolonizasyon oranları toplumda belirlenen oranlara göre daha yüksektir (18). GSBL fekal taşıyıcılığı için araştırılan risk faktörleri hastane ve toplumda birbirine benzer olarak bildirilmiş, ancak hastanede yatışa bağlı olarak farklı risk faktörleri de gösterilmiştir. Taşıyıcılıkla en sık ilişkilendirilen risk faktörü antibiyotik kullanımı olmuştur. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı, örneğin oksiiimino-beta-laktamlar, florokinolonlar, polimiksinler gibi antibiyotiklerin kullanımı, dirençli gram-negatif organizmaların seçilmesine sebep olarak enfeksiyonlar için zemin oluşturmaktadır (19,20). Yoğun bakımda hastaların cilt

florasının 24 saat içinde fekal flora elemanları ile kolonize olduğu bildirilmiştir. Deride uzun süre canlılığını koruyabilen bu bakteriler, antibiyotik kullanımı veya uzun süreli hastanede yatış sonucunda seçilmekte ve/veya GSBL enzimi üretme yeteneği kazanabilmekte, uygulanan bir invaziv girişimle veya farklı yollardan derin dokulara ilerleyerek enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hemen hemen tüm sistem enfeksiyonlarına neden olabilen GSBL enzimi üreten bakteriler en sık üriner sistem olmak üzere solunum sistemi, kan dolaşımı, yara ve intraabdominal enfeksiyonlardan izole edilmektedir. GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, GSBL üretmeyen bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında, hastanın hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerinde ciddi artışlara, morbidite ve mortalite oranlarının yükselmesine neden olmaktadır (21). İYE geçirmiş olmak, sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve histamin 2 reseptör antagonistlerinin kullanımı da yatan hastalarda fekal taşıyıcılık için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmışlardır (22).

Toplum kökenli GSBL üreten *Enterobacteriaceae* fekal kolonizasyonu için risk faktörleri hakkında az sayıda araştırma bulunmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda toplum kökenli GSBL taşıyıcılık oranlarının önceki yıllara göre yükseldiği gözlenmektedir. İspanya’da, 1991 yılında GSBL taşıyıcılık oranı % 0.3 olarak bulunmuşken, 2003 yılında bu oran % 5.5’e yükselmiştir (18). Fransa’da 2001 yılında % 3.2 olarak belirlenen taşıyıcılık oranı, 2006 yılında % 8 olarak saptanmıştır (23). Türkiye’de ise oranlar daha yüksek belirlenmiştir. 2006 yılında Küçükbaşmacı ve ark.ları İstanbul’da % 14 olarak belirlemiş oldukları fekal taşıyıcılığın (24), 2008 yılında % 21.3’e yükseldiğini bildirmişlerdir (25). Sağlıklı kişilerde GSBL üreten *E. coli* taşıyıcılığı % 20 iken, yüksek riskli hastalarda oran % 43’e yükselmektedir. Sağlıklı kişilerde GSBL üreticisinin % 97 oranında *E. coli* olduğu bildirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda ise *K. pneumoniae* kaynak oluşturmaktadır (26).

Hastanede edinilen GSBL kolonizasyonu taburculuk sonrasında toplum içinde GSBL yayılmasına yol açabilmektedir. Taburcu olduktan sonraki kolonizasyon süresi için yapılan çalışmalar az sayıda olmakla birlikte, belirlenebilen ortalama kolonizasyon süresi 4-7.5 ay arasında değişmektedir (27,28). Ancak, kolonizasyonun 59 aya kadar sürebildiği de gösterilmiştir (29). GSBL taşıyıcılığı belirlenen kişilerin bir yıllık takibi yapılarak, taşıyıcılığın 1 ay sonra % 84, 3 ay sonra % 66, 6 ay sonra

% 55 ve bir yıl sonra % 43 oranında devam ettiği gözlenmiştir. Fekal örneklerin negatif olmasının bakterinin eliminasyonu anlamına gelmeyeceği, barsakta az sayıda olabilen GSBL üreticilerinin, duyarlı olan çok sayıdaki *Enterobacteriaceae* üyelerine oranla oldukça seyrelmiş olmaları nedeniyle tespit edilemeyebileceği bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımı ve ekolojik bozukluk yaratacak benzeri faktörlerin etkisi ile dirençli bakterilerin tespit edilebilir düzeye gelebileceği üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte, antibiyotik kullanımı ve/veya özel bir antibiyotik grubu ile uzamış taşıyıcılık süresi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Aynı çalışmada, değerlendirme süresinde taşıyıcılık belirlenen kişilerde başlangıçta belirlenen suşlardan farklı suşlar tespit edilmiş, GSBL genlerinin geçici olarak bulunan bakterilerden kalıcı flora üyelerine aktarılabildiği düşünülmüş, buna rağmen süreç içinde yeni bir suş edinilmiş olma ihtimali de dışlanamamıştır (30).

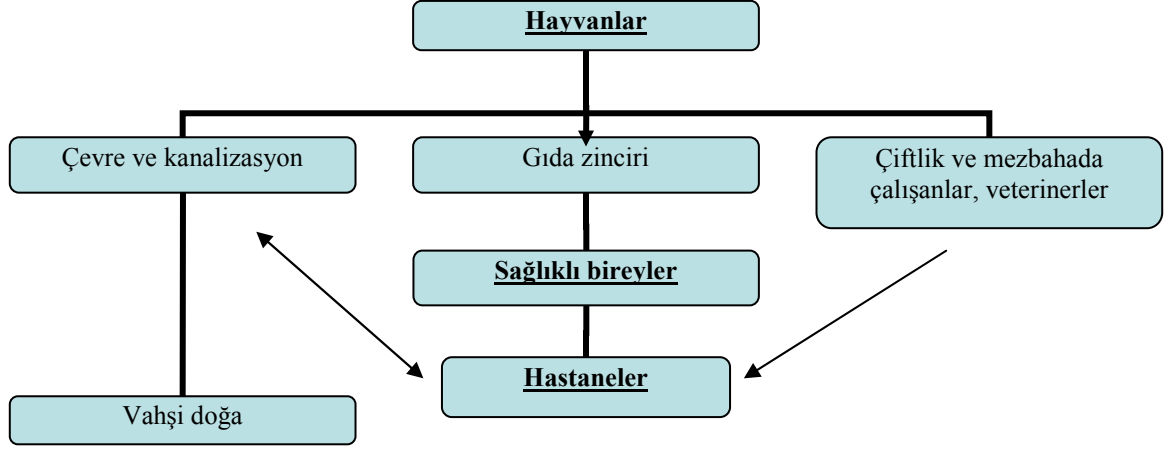
Evde fazla sayıda (on ve üzeri) kişinin yaşamasının, özellikle GSBL taşıyıcılığının yüksek olduğu ülkelere yapılan seyahatlerin GSBL üreten *E. coli* kolonizasyonunu anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (31-35). Evde hayvan beslemenin GSBL kolonizasyonunu yaklaşık yedi kat arttırdığı saptanmıştır (36). Toplum kökenli dirençli *E. coli* taşıyıcılığının bireysel antibiyotik kullanımından çok aile içi taşınım ile ilişkilendirildiği bildirimlerde de mevcuttur (37). Antibiyotik baskısı olmadan da aynı ortamda yaşayan aile bireylerinde dirençli suşlar tespit edilmiştir (38). Hane içinde yapılan çalışmalar, GSBL üretiminden sorumlu olan genlerin plazmid aracılığı ile de yayıldığını göstermektedir (34, 39, 40).

GSBL üreten *E. coli* suşları ile gelişen toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı (florokinolon, penisilin, sefalosporin kullanımı) risk faktörü olarak sıklıkla bildirilmiştir (20,41). Bunun dışında diyabet, tekrarlayan İYE, üriner sisteme uygulanan invaziv girişimler, hastanede yatış öyküsü, ileri yaş (>60 yaş) (41-43), erkek cinsiyet (41,42) ya da bazı çalışmalarda kadın cinsiyet (43) risk faktörü olarak gösterilmiştir.

2.5. GSBL enzimlerinin yayılımını etkileyen faktörler

GSBL enzimlerinin toplumda yayılımına çoklu faktörlerin katkı sağladığı düşünülmektedir. CTX-M enzimlerinin toplum kaynaklı enfeksiyonlarda bildirimlerinin artışından sonra, bu enzimlerin yayılım dinamikleri üzerinde

araştırmalar artmış, antibiyotik kullanımının çevresel sonuçları ortaya konulmuştur (şekil 5).



(Altı çizili parametreler antibiyotiğe maruz kalanları göstermektedir)

şekil 6. Çoklu antibiyotik dirençli gram negatif bakterilerin çevresel yayılımında rol oynayan faktörler (1)

2.5.1. Gıda zinciri

CTX-M enzim grupları için önemli bir rezervuar olarak gıda amaçlı üretilen hayvanlar gösterilmektedir. Ara taşıyıcı olarak gıda sektöründe çalışan kişiler ile ya da insanların kontamine hayvan ürünleriyle direk teması yolu ile bakteri aktarımı üzerinde durulmaktadır (44). Hayvansal gıdaların sefalosporine dirençli bakteriler içerdiğine dair bildirimler mevcuttur (45). İşpanya, Almanya ve Hollanda'da yapılan değerlendirmelerde perakende tavuk etlerinde kolonizasyon oranı % 45-90 arasında belirlenmiştir (46-48). İşpanya'da gıda kaynaklı GSBL reten *K. pneumoniae* nozokomiyal salgını bildirilmiştir (49). GSBL üreten bakteriler (CTX-M-2 ve CTX-M-9 enzim tipleri ile) Avrupa'da oluşan gıda kaynaklı salgınlardan sorumlu tutulmuştur (50, 51). Kanada'da yapılan bir çalışmada perakende tavuklarda (ST 131 ve ST 117) ve kavunda (ST 95) belirlenen *E. coli* izolatları kadınlarda İYE'e neden olanlar ile benzer bulunmuştur (52). Hollanda'da yapılan bir çalışmada kanatlı hayvanlarda ve klinik örneklerde benzer genotipler belirlenmiştir (53). Çoklu antibiyotik direncine sahip gram negatif bakterilerin hayvansal gıdalar ile insanlara horizontal geçişi ile bazı direnç özelliklerinin de (*blaGSBL* ve *blaAmpC* v.b.)

kommensal intestinal floraya taşınabileceği tespit edilmiştir (54). Aynı tür içinde, klonal ilişkili olmayan izolatlarda benzer GSBL enzimleri belirlenebildiği gibi, benzer klonal özellikte olan bakterilerden farklı GSBL enzim tipleri de belirlenmiştir (55,56).

2.5.2. Hayvanlar

Tüm dünyada görülen toplum kaynaklı dirençli *E. coli* suşlarının yayılımı için hayvanlar potansiyel kaynaklardan biri olarak kabul edilmektedir (57). Taşıyıcılık oranı tavuklarda % 58.5 büyükbaş hayvanlarda % 32.9, domuzlarda % 63.6, kedilerde % 13.3, köpeklerde % 14.7 olarak saptanmıştır (58). Tavuk çiftliği çalışanlarında, toplumun geneline göre fekal kolonizasyon oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (59).

İnsanlar, hayvanlar ve çevreden izole edilen *E. coli* ve *Salmonella* izolatlarında CMY- 2 kodlayan genleri bulunduran ve birbirine genetik benzerliği olan plazmidler bulunmuştur (60). Hall ve ark. ları klinik örneklerde % 19 oranında saptanan sefalosporin dirençli *E. coli* ve *Salmonella* spp.'de *bla*GSBL genlerini taşıyan plazmidlerin kümes hayvanlarından elde edilenler ile ayırt edilemez nitelikte olduğunu tespit etmişlerdir (53). Martılar ve insanlarda yapılan çalışmada da *bla*CTX-M-15 ve *bla*CTX-M-1 içeren plazmidler ortak olarak bulunmuştur (61)

Moodley ve Guardabassi tarafından, bir çiftlikteki hayvanlar, ortam ve çalışanlardan örnekler alınmış, ortamdan farklı klonal çeşitlilikte bakteriler izole edilirken, çalışanlar ve hayvanlarda ortak sefalosporin dirençli *E. coli* *bla*CTX-M-1 plazmidleri tespit edilmiştir (62). Dierikx ve ark. ları, çiftlik çalışanlarında *bla*GSBL ve *bla*AmpC genlerinin çalıştıkları ortamdaki hayvanlardan izole edilenler ile aynı olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuç, çalışanların aileleri için rezervuar olmaları, sefalosporinlere dirençli bakterilerin ve/veya *bla*GSBL ve *bla*AmpC plazmidlerinin topluma yayılımı açısından önemlidir (63).

2.5.3. Çevre

Antibiyotikler, hayvanlarda ve insanlarda gelişen bakteriyel enfeksiyonlarda çok sık kullanılmaktadır. Yaygın antibiyotik baskısı doğada dirençli bakterilerin yayılmasına neden olmuştur. Antibiyotikler ve antibiyotik metabolitleri, özellikle hastane kanalizasyonuna idrar ve dışkı ile atılmaktadır. Hastane atık sularının yüksek

sefalosporin yoğunluğuna sahip olduğu gösterilmiştir (64). Hastane kanalizasyonundan elde edilen enterik bakteriler diğer kanalizasyon sistemlerindeki bakterilerden daha dirençli bulunmuştur. Hastane kanalizasyonundan GSBL üreten *E. coli* % 37.1, belediye kanalizasyonundan ise % 17.7 olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik direncine sahip bakteriler hastane kanalizasyonuna, su depoları ve havaya karışmaktadır (65). Reinthaler ve ark. ları, hastane atık sularında % 76.5, kanalizasyon suyunda % 57.1, nehir suyunda % 44, hava örneklerinde % 28.6 oranında GSBL üreten *E. coli* saptamışlardır. En yüksek oran kanalizasyon havalandırma tanklarında (% 85.7) bulunmuştur (66). Kanalizasyonda yoğun olarak bulunan bakteriler arasında horizontal ve vertikal aktarımlar gerçekteşebilmektedir (64,65). Transpozon ya da integron gibi mobil elemanlarla aktarılan genler bu ortamlarda yayılmakta ve çoklu dirence sahip bakterilerin sıklığı artmaktadır. Dirençli bakteriler arıtılmış kanalizasyon suları ile doğaya dönmekte ve bitkiler tarafından emilmektedir. Biyolojik arıtma ve ilaçlamalar direnç seleksiyonunu artırabilmekte ve bakteri popülasyonunda fenotipik özelliklerin değişmesine neden olabilmektedir (64, 65, 67, 68). Atık su ve çevreden en sık izole edilen genler *blaCTX-M-1*, *blaCTX-M-3* ve *blaSHV-5*'dir (65).

Dirençli bakteriler arıtılmış kanalizasyon suları ile toprak, yeraltı su kaynakları ve içme sularının yanı sıra biyoaerosoller eşliğinde havaya da karışmaktadır. Biyoaerosollerin yarattığı potansiyel tehlike, belirli bir mikroorganizmanın patojenitesi, bakteri gen havuzu, antibiyotik direnç genleri gibi faktörlere bağlıdır (65,69).

2.6. Kolonizasyon ve transferde riskli gruplar

Antibiyotiğe dirençli *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu ve aktarımı için potansiyel risk taşıyanlar, hayvancılık ile uğraşanlar, hayvanlarla yakın temasta olan veterinerler, çiftlik ya da mezbahada çalışan kişilerdir (54). Sefalosporin dirençli *E. coli* prevelansı et fabrikalarında ya da çiftliklerde çalışanlarda buralarda çalışmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Çiftçilerde bu oran İsviçre'de % 5.8 ve Hollanda'da % 33 olarak bildirilmiştir (63).

Hastanelerde de, hasta ve sağlık personeli sürekli olarak ciddi sağlık sorunu oluşturabilecek hava partiküllerine maruz kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastane yüzeyi ve oda havasında CTX-M-15 üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* saptanmış, bu

bakterilerinin varlığının odaların yetersiz yüzey temizliği ilişkili olduğu düşünülmüştür. Tıbbi cihazlar, uzun yatış süreleri, hastaların odalar arası ya da hastaneler arası transferi bu bakterilerin yayılmasına neden olan unsurlardır. Sağlık personeli ve hastalar CTX-M üreten organizmaların taşıyıcısı olabilir ve çevreye yayılmasına katkıda bulunabilirler (70). Hastanelerde, personellerin elleri bakterilerle kolonize olmakta ve böylece hastadan hastaya geçiş kolaylaşmaktadır. Dirençli bakteriler personel ellerinin yanında medikal ekipmanlar ile de taşınabilmekte ve yatan hastalar için risk faktörü oluşturabilmektedir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçici Besiyeri Hazırlanması

Seçici besiyeri olarak 2 µg/ml sefotaksim ve 2 µg/ml sefotaksim + 2 µg/ml seftazidim içeren Eozin-Metilen Blue agar (EMB) (Himedia, İndia) hazırlandı (40, 58, 71). Hazırlanan seçici besiyerlerinin kontrolü Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI; Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü) önerisi doğrultusunda GSBL üretmeyen *E. coli* ATCC 25922 ve GSBL üreten *K. pneumoniae* ATCC 700603 kalite kontrol suşları ile yapıldı.

3.1.1. Kültür Duyarlılığının Kontrolü

Hazırlanan seçici besiyerinin duyarlılığının kontrolü için, GSBL üreten *K. pneumoniae* ATCC 700603 kalite kontrol suşu 0,5 McFarland yoğunluğunda hazırlandı. Buradan seri dilüsyonlarla (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) hazırlanan bakteri süspansiyonlarından bir öze dolusu, GSBL üreten bakteri barındırmadığı belirlenmiş olan dışkı örneklerine karıştırılarak ekimler yapıldı. İnkübasyon sonrası kültür duyarlılığı 10 cfu/ml olarak tespit edildi.

3.2. Hasta Örneklerinin Çalışılmaya Başlanması

15/11/12-15/05/13 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastalardan rutin inceleme amaçlı gönderilen dışkı örnekleri incelendi ve bir anket formu ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ya da ameliyat olma öyküsü, antiasit/mide koruyucu kullanımı, evde kaç kişi yaşadığı, evin kaç odalı olduğu, evde ya da bahçede hayvan besleyip beslemediği ve haftada kaç kez tavuk eti yediği sorgulanmıştır. Hastalar ile birebir görüşülerek ankette yer alan bilgiler tamamlanmıştır.

3.3. Bakteri Tanımlaması

Dışkı örneklerinin bir gecelik inkübasyonu sonrasında üreme saptanan örneklerden bakteri izolasyonu sağlandı. Gram-negatif ve oksidaz negatif oldukları gösterilen bakterilerin sitrat agar (Himedia, İndia), TSI agar (Plasmotec, UK), üre agar (Himedia, İndia), motility-indol lysine (MIL) agar (Himedia, İndia) besiyerlerine

ekilerek tanımlamaları yapıldı. *E. coli* ve *Klebsiella* spp. olarak saptanan suşların tür düzeyinde tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapıldı. Bu şekilde tanımlanamayan bakteriler için ise, BBL Crystal Identification Systems E/NF (Becton Dickinson, ABD) tanımlama kiti kullanıldı.

3.4. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

3.4.1. Kirby-bauer disk difüzyon yöntemi

Elde edilen tüm izolatların antibiyotik duyarlılık testleri, CLSI önerileri doğrultusunda, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testlerinde, ampisilin (AMP, 10µg), siprofloksasin (CIP, 5µg), levofloksasin (LEV, 5µg), piperasilin(PIP, 100µg), piperasilin/tazobaktam (TZP, 100/10µg), ertapenem (ETP, 10µg), sefepim (FEP, 30µg), sefuroksim (CXM, 30µg), imipenem (IPM, 10µg), gentamisin (CN, 10µg), amikasin (AK, 30µg), tobramisin (TOB, 10µg), trimetoprim-sülfometoksazol (SXT, 1.25/23.75µg), sefoksitin (FOX, 30µg), sefotaksim (CTX, 30µg), seftriakson (CRO, 30 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg), amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10µg), aztreonam (ATM, 30 µg) antibiyotik diskleri kullanıldı (Bioanalyse, ABD).

3.4.2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (gsbl) varlığının gösterilmesi

GSBL varlığının gösterilmesi için, çift disk sinerji yöntemi kullanıldı. Bunun için, 0.5 McFarland bulanıklığına eşdeğer hazırlanan bakteri süspansiyonları, 4 mm. kalınlığındaki Mueller Hinton agar (Himedia, İndia) yüzeyine ekildi. Amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) antibiyotik diskinin etrafına, merkezden merkeze uzaklık 25 mm. olacak şekilde, aztreonam (30µg), seftriakson (30µg), seftazidim (30µg) ve sefotaksim (30µg) (Bioanalyse, ABD) antibiyotik diskleri yerleştirildi. Plaklar bir gece 35°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, antibiyotik disklerine ait inhibisyon zonlarının, amoksisilin/klavulanik asit yönünde genişleme göstermesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi, GSBL varlığı açısından pozitiflik olarak kabul edildi. GSBL şüphesi olan suşlar için, E test ile GSBL doğrulaması yapıldı. Bunun için, bir ucunda seftazidim/sefotaksim, diğer ucunda seftazidim/sefotaksim ve klavulanik asit bulunan E test stripleri kullanıldı (Liofilchem, İtalya). Seftazidim/sefotaksim ve

seftazidim/sefotaksim + klavulanik asit MİK değerleri, birbiriyle oranlandığında MİK değerinde sekiz kat azalma olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (72).

3.5. Bakteriden DNA İzolasyonu

Bakterilerden DNA izolasyonu, DNA izolasyon kiti (Thermo Scientific Gene JET Genomic) ile yapıldı. Bakteriler kanlı agara pasajlanıp bir gecelik inkübasyondan sonra saf olarak elde edildi. Distile su içinde (500 µl) 2-3 koloni ile bakteri süspansiyonu hazırlandı. Bakteri süspansiyonları 5000 g'de santrifüj edildikten sonra pellet elde edildi. Pellet üzerine 180 µl parçalama solüsyonu ve 20 µl proteinaz K eklenip karıştırıldı. Karışım 56°C de 30 dk bekletildi. Karışım üzerine 20 µl RNAase A eklenip karıştırılarak 10 dk oda sıcaklığında bekletildi. Karışım üzerine 200 µl lizis solüsyonu eklenip 15 sn karıştırıldı. Ardından 400 µl % 50 lik etanol eklenip tekrar karıştırıldı. Elde edilen solüsyon filtreli tüplere aktarılarak, 500 µl yıkama solüsyonu eklendi ve iki kez yıkandı. Elde edilen sediment yeni ependorf tüplere aktarıldı, üzerlerine 200 µl elüsyon solüsyonu ilave edilerek 8000 g'de santrifüj yapıldı. Elde edilen DNA saklanmak üzere -20° C de donduruldu.

3.6. DNA ampifikasyonu

DNA ampifikasyonu için öncelikle 200 µl 10X tampon, 40 µl 10mM dNTP, 200 µl MgCl₂ ve 560 µl su kullanılarak 2X tampon solüsyonu hazırlandı. PZR ampifikasyon solüsyonu ise her bir bakteri için 2X mix solüsyonu 25 µl, primer R 1 µl, primer F 1 µl, Taq polimeraz 0.5 µl ve distile su 17.5 µl olacak şekilde hazırlandı.

3.6.1. Amplifikasyon koşulları

Her hedef DNA bölgesi için aşağıda belirtilen amplifikasyon koşulları sağlandı;

CTX- M grubu için;

94°C'de 2 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 35 siklus 95 °C/20 sn denaturasyon, 51°C/30 sn bağlanma ve 72°C/30 sn uzama, 72°C/3 dk son uzama olarak uygulandı (73).

CTX-M- 1, CTX-M- 2, CTX-M- 8, CTX-M- 9 ve CTX-M- 25 grupları için;

94°C' de 5 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 30 siklus 94 °C/25sn denaturasyon, 52°C/40 sn bağlanma ve 72°C/50 sn uzama, 72°C/6 dk son uzama olarak uygulandı (74).

CTX-M- 3 için;

94°C' de 5 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 30 siklus 94 °C/1 dk denaturasyon, 55°C/1 dk bağlanma ve 72°C/1 dk uzama, 72°C/10 dk son uzama olarak uygulandı (75).

CTX-M- 15 için;

94°C' de 5 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 30 siklus 94 °C/25 sn denaturasyon, 50°C/40 sn bağlanma ve 72°C/50 sn uzama, 72°C/6 dk son uzama olarak uygulandı (74).

TEM ve SHV grup için;

94°C' de 4 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 35 siklus 95 °C/30 sn denaturasyon, 58°C/30 sn bağlanma ve 62°C/30 sn uzama, 72°C/7 dk son uzama olarak uygulandı (41).

Amplifikasyon için Gene Amp PCR System 9700 Termal Cycler (Applied Biosystems, Singapur) cihazı kullanıldı.

3.6.2. Amplifikasyon Ürünlerinin Görüntülenmesi

Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi, 1X TBE tamponu içindeki % 2'lik agaroz jelde (Biomax, European EC) 120 V akımla 60 dakika elektroforez sonrası Gel Doc UV görüntüleme sistemi (BioRad, İtalya) ile yapıldı. Belirleyici (marker) olarak ise, 50- 1000 baz çiftlik DNA ladder (İnnuStar, Almanya) kullanıldı. Jelde, 544 baz çifti içeren CTX-M grup, 415 baz çifti içeren CTX-M- 1 grup, 552 baz çifti içeren CTX-M- 2 grup, 666 baz çifti içeren CTX-M- 8 grup, 205 baz çifti içeren CTX-M- 9 grup, 327 baz çifti içeren CTX-M- 25 grup, 780 baz çifti içeren CTX-M- 3, 996 baz çifti içeren CTX-M- 15, 1075 baz çifti içeren TEM grup, 930 baz çifti içeren SHV grup görüntülendi.

Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesinde kullanılan tampon ve çözeltiler aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı:

TBE (Tris-borik asit-EDTA) tamponu

Stok solüsyon (10 X, p H 8.0)

5.84 gr EDTA (pH:8) (Biobasic, ABD)

61.83 gr Borik asit (Amresco, ABD)

121.1 gr Tris (Biobasic, ABD)

Distile su ile hacim 1000 ml'ye tamamlanıp, pH'ı 8.0' e ayarlanarak elde edilen bu solüsyon +4°C'de saklandı (76).

Etidyum Bromür (5 mg/ml stok)

2 ml distile suya, 10 mg etidyum bromür (Fluka, İsviçre) karıştırılarak, manyetik çalkalayıcı üzerinde birkaç saat süreyle çözünmesi sağlandı. Renkli şişeye konuldu ve oda sıcaklığında saklandı. Bu çözeltilerden agaroz içine 0.1 µl/ml olacak şekilde ilave edildi (76).

Agaroz jel

100 ml 1X TBE tamponu içerisinde, 2 gr agaroz (Biomax, European EC) iyice eritildi. Jelin sıcaklığı 60°C' ye gelince stok etidyum bromür çözeltilerinden 10 µl eklenerek, iyice karıştırıldıktan sonra jel kabına döküldü (76).

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi, iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Yates düzeltmeli ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İzolat Özellikleri

15/11/2012-15/05/2013 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastalardan rutin inceleme amaçlı gönderilen 576 dışkı örneği değerlendirilmiştir. Örneklerinin % 52'si (299/576) erkek, % 48'i (277/576) kadın hastalardan alınmıştır.

Dışkı örneklerinin % 30'undan (173/576) GSBL üreten bakteri varlığı belirlenmiştir. GSBL üreten bakteri bulunduğu belirlenen 173 dışkı örneğinden, GSBL üreten 192 farklı bakteri izole edilmiştir. GSBL üreten bakterilerin 173'ü (% 90.1) *E. coli*, 18'i (% 9.3) *K. pneumoniae*, 1'i (% 0.5) *K. oxytoca* olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Fekal taşıyıcılık belirlenen kişilerin % 51,2'sinin erkek, % 48,8'inin kadın olduğu belirlenmiştir. Taşıyıcılık belirlenen erkek hastaların yaş ortalaması 43.8, kadın hastaların yaş ortalaması 44.3, yaş ortalaması 44 (± 15.8) olarak saptanmıştır.

Tablo 2. Fekal kolonizasyonu belirlenen GSBL üreten bakteri türleri

Bakteri türü	n (%)
<i>E. coli</i>	174 (90.6)
<i>K. pneumoniae</i>	17 (8.9)
<i>K. oxytoca</i>	1 (0.5)
Toplam	192

GSBL üreten 192 bakteri, 2 $\mu\text{g/ml}$ CTX içeren EMB agarda üremiştir. 2 $\mu\text{g/ml}$ CTX ve 2 $\mu\text{g/ml}$ CAZ içeren EMB plağında ise 192 bakteriden 110'unda (% 57.3) üreme gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Bakteri türlerine göre seçici besiyerinde üreme

	2 $\mu\text{g/ml}$ CTX içeren EMB agar (%)	2 $\mu\text{g/ml}$ CTX ve 2 $\mu\text{g/ml}$ CAZ içeren EMB agar (%)
<i>E. coli</i>	174 (90.6)	99 (90.0)
<i>K. pneumoniae</i>	17 (8.8)	11 (10.0)
<i>K. oxytoca</i>	1	0
Toplam	192	110

4.2. Risk faktörleri

Hasta bilgilerinin sorgulandığı anket değerlendirmesinde son 3 ayda antibiyotik kullanan ($p=0.027$), son 6 ayda yatarak tedavi alan ($p=0.022$), son 6 ayda ameliyat olan ($p=0.005$), diyabeti olan ($p=0.048$), ev nüfusu 3 kişiden kalabalık olan ($p=0.049$), 60 yaş ve üzeri hastalarda ($p=0.033$) taşıyıcılık oranları anlamlı olarak yüksek, üniversite mezunu olan kişilerde taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$).

GSBL taşıyıcılığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ($p=0.820$). Son 6 ayda geçirilen idrar yolu enfeksiyonu, antiasit ya da proton pompa inhibitörü kullanımı, diyabet dışı kronik hastalık mevcudiyeti, evde ya da bahçede hayvan beslenmesi, tavuk etinin sık tüketilmesi ile taşıyıcılık arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. GSBL taşıyıcılığı ile risk faktörleri ilişkisi

Risk faktörleri	Yanıt	GSBL pozitif n (%)	GSBL negatif, n (%)	P değeri
Antibiyotik kullanımı	Evet	75 (44.6)	142 (34.8)	0.027
	Hayır	93 (55.4)	266 (65.2)	
İYE tedavisi	Evet	22 (13.1)	40 (9.8)	0.247
	Hayır	146 (86.9)	368 (90.2)	
Hastanede yatma	Evet	37 (22.0)	58 (14.2)	0.022
	Hayır	131 (78.0)	350 (85.8)	
Ameliyat olma	Evet	24 (14.3)	28 (6.9)	0.005
	Hayır	144 (85.7)	380 (93.1)	
Kronik hastalık	Evet	71 (42.3)	165 (40.4)	0,682
	Hayır	97 (57.7)	243 (59.6)	
Diyabet	Evet	21 (12.5)	30 (7.4)	0.048
	Hayır	147 (87.5)	378 (92.6)	
Ülseratif kolit/Chron hastalığı	Evet	6 (3.6)	28 (6.9)	0.184
	Hayır	162 (96.4)	380 (93.1)	
Antiasit/PPI kullanımı	Evet	73 (48.0)	149 (40.1)	0.212
	Hayır	73 (48.0)	210 (56.5)	
Evde/bahçede hayvan besleme	Evet	53 (32.7)	120 (29.7)	0.277
	Hayır	109 (67.3)	284 (70.3)	
Tavuk eti tüketimi	Evet	146 (89.0)	371 (92.3)	0.277
	Hayır	18 (11.0)	31 (7.7)	

4.3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

GSBL üreten bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 5'te gösterilmiştir. Değerlendirilen bakterilerin ertapenem ve imipenem duyarlılıkları sırasıyla %97.9 ve %99.5 bulunmuştur. İmipeneme disk difüzyon testi ile orta duyarlı bulunan bir izolatın (*E.coli*) imipenem MIK'i E test ile 2 µg/ml (orta duyarlı) olarak belirlenmiştir. İzolatların levofloksasin ve siprofloksasin direnç oranları ise sırasıyla % 30.7 ve % 31.3 olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. GSBL üreten bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı (%)	Orta duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	183 (95.3)	7 (3.6)	2 (1.0)
Ampisilin	2 (1.0)	1 (0.5)	189 (98.4)
Amoksisilin-klavulanik asit	88 (45.8)	32 (16.7)	72 (37.5)
Aztreonam	72 (37.5)	52 (27.1)	68 (35.4)
Ertapenem	188 (97.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
İmipenem	191 (99.5)	1 (0.5)	0
Siprofloksasin	120 (62.5)	12 (6.3)	60 (31.3)
Levofloksasin	133 (69.3)	0	59 (30.7)
Piperasilin	1 (0.5)	2 (1.0)	189 (98.4)
Piperasilin-tazobaktam	116 (60.4)	25 (13.0)	51 (26.6)
Seftazidim	105 (54.7)	44 (22.9)	43 (22.4)
Sefoksitin	164 (85.4)	11 (5.7)	17 (8.9)
Seftriakson	5 (2.6)	9 (4.7)	178 (92.7)
Sefotaksim	7 (3.6)	35 (18.2)	150 (78.1)
Sefepim	116 (60.4)	38 (19.8)	38 (19.8)
Sefuroksim	0	7 (3.6)	185 (96.4)
Trimetoprim-sulfametoksazol	96 (50.0)	2 (1.0)	94 (49.0)
Gentamisin	139 (72.4)	1 (0.5)	52 (27.1)
Tobramisin	136 (70.8)	9 (4.7)	47 (24.5)

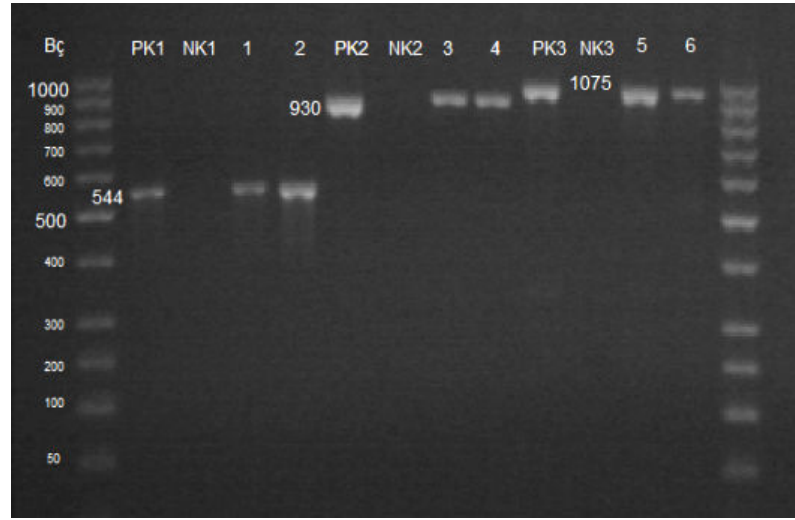
4.4. GSBL Üreten İzolatlarda Enzim Tipleri

GSBL üreten 192 bakterinin 168'inde (% 87.5) CTX-M grup enzimi belirlenmiştir (Şekil 7). CTX-M grup enzimi pozitif olarak saptanan bakterilerin % 95.2'sinde (160/168) CTX-M- 1 grup pozitif bulunmuştur (Şekil 8). CTX-M -1 grup pozitif olan 160 bakterinin %98.8'i (158/160) CTX-M- 3 (Şekil 9), %81.2'si (130/160) CTX-M- 15 (Şekil 9) olarak belirlenmiştir. Yüzyirmi (% 62.5) bakteride CTX-M-3 ve CTX-M- 15 birlikteliği tespit edilmiştir. CTX-M- 1 grup negatif olan sekiz bakterinin dördünde CTX-M- 9, ikisinde CTX-M-2 (Şekil 8), birinde hem CTX-M- 9 hem de CTX-M- 2 tespit edilmiştir. Bir bakteri de CTX-M grup pozitif olmasına rağmen değerlendirmesi yapılan beş enzimden hiçbiri bulunmamıştır. GSBL üreten 192

bakterinin 144'ünde (% 75) TEM grup enzimi, 11'inde (% 5.7) SHV grup enzimi tespit edilmiştir. Bakterilere göre enzim tiplerinin dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

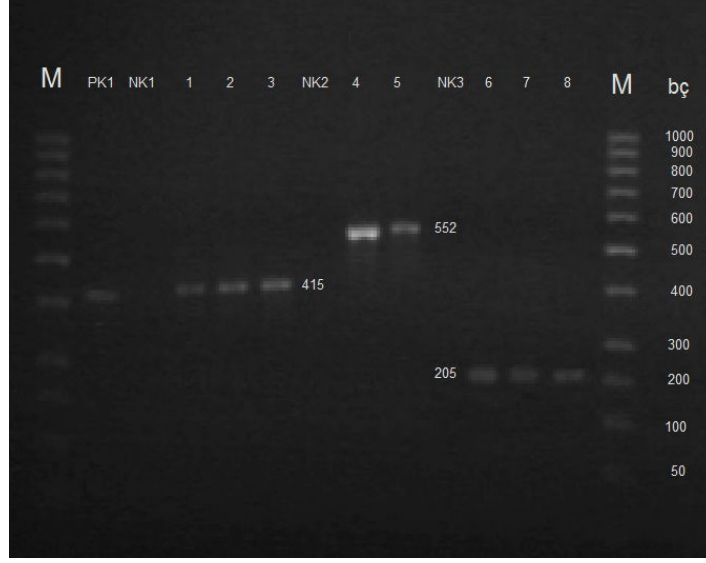
Tablo 6. Bakterilere göre enzim tipleri

Bakteri türü	CTX-M grup	CTX-M-1 grup	CTXM-15	CTXM-3	TEM	SHV
<i>E.coli</i>	154	147	118	145	131	5
<i>K. pneumoniae</i>	14	13	11	13	13	6
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0
Toplam	168	160	130	158	144	11



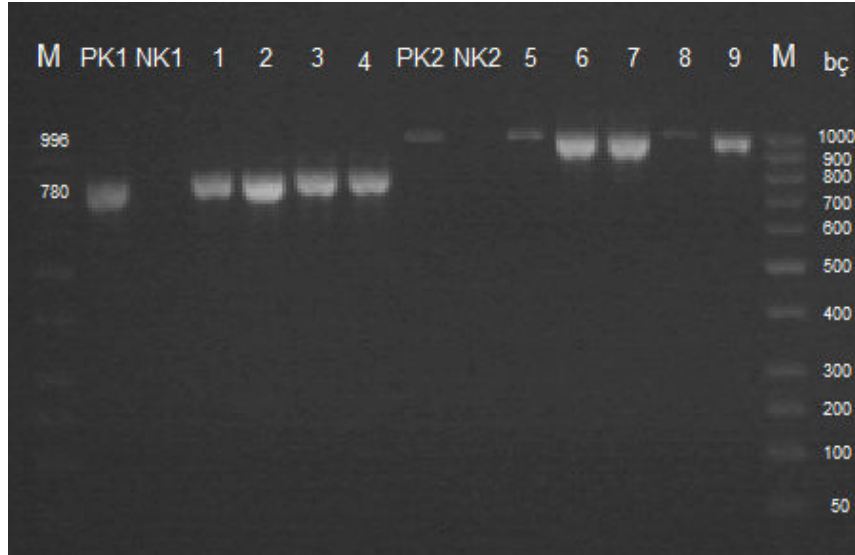
PK1: CTX-M grubu pozitif kontrol, NK1: CTX-M grubu negatif kontrol 1, 2: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M grup(544 bç), PK2:SHV grup pozitif kontrol, NK2:SHV grup negatif kontrol, 3,4: : İzolatlarda çoğaltılan SHV grup (930 bç), PK3: TEM grup pozitif kontrol, NK3: TEM grup negatif kontrol, 5,6: : İzolatlarda çoğaltılan TEM grup (1075 bç) M: Marker (belirleyici) 50- 1000 bç DNA ladder

Şekil 7. CTX-M, TEM ve SHV grup enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü



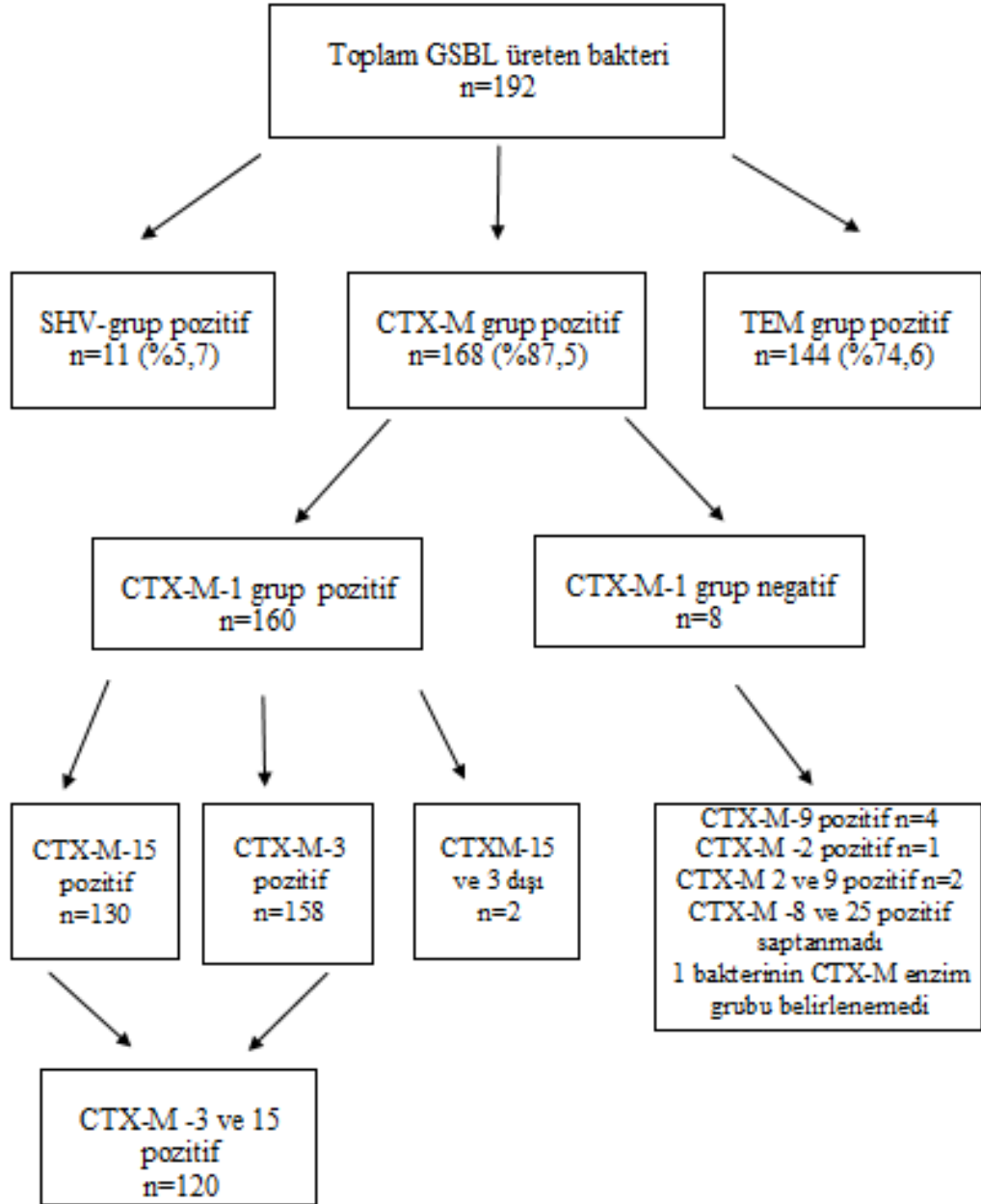
PK1:CTX-M- 1 grubu pozitif kontrol, NK1: CTX-M- 1 grubu negatif kontrol, 1-3: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-1 grubu (415 bç), NK2: CTX-M-2 grubu negatif kontrol, 4,5: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-2 grubu (552 bç) NK3: CTX-M-9 grubu negatif kontrol 6-8: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-9 grubu (205 bç), M: Marker (belirleyici) 50-1000 bç DNA ladder

Şekil 8. CTX-M- 1, CTX-M- 2, CTX-M- 9 grup enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü



PK1: CTX-M- 3 pozitif kontrol, NK1: CTX-M-3 negatif kontrol 1-4: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-3 (780 bç), PK2: CTX-M-15 pozitif kontrol, NK2: CTX-M-15 negatif kontrol, 5-9: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-15 (996 bç), M: Marker (belirleyici) 50-1000 bç DNA ladder

Şekil 9. CTX-M- 15 ve CTX-M- 3 enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü



Şekil 10. İzolatlarda belirlenen enzim tiplerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

GSBL'ler, başlangıçta, tek bir enzim üreten bakterilerin neden olduğu hastane salgınları ile ilişkilendirilmiş, ancak son dönemde yapılan çalışmalarda toplum kökenli GSBL üreten bakterilerdeki önemli artışın belirlenmesi ile daha karmaşık bir durumun varlığı ortaya çıkmıştır. GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı, hastanede yatan hastalarda yaygın olarak çalışılmaktadır. Ancak toplumda bu bakterilerin fekal taşıyıcılığını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çeşitli Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da 2000'den sonra yapılan çalışmalar, toplum kökenli GSBL üreten bakterilerde sadece beta-laktam antibiyotiklere karşı değil, farklı sınıf antibiyotiklere karşı da direnç geliştiğini göstermiştir. Bu bulgular antibiyotik direnç epidemiyolojisinde değişikliklere neden olmuştur. Kaynakları kısıtlı olan ülkelerde gözlenen yüksek antimikrobiyal direnç oranları muhtemelen çok fazla antibiyotik kullanımı ve yetersiz hijyen koşulları gibi çeşitli faktörlerin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır (77).

Gastrointestinal sistem kolonizasyonu GSBL üreten bakterilerin epidemiyolojisi ve klinik önemi bakımından anahtar rol oynamaktadır. Bu bakterilerle gelişen enfeksiyonların çoğunda barsak kolonizasyonu belirlenmiştir. GSBL üreten bakteri taşıyıcılarında bu bakteriler enfekte olma olasılığının da arttığı düşüncesi ile son dönemde GSBL üreten bakteri taşıyıcılık oranları ve taşıyıcılık-enfeksiyon ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Woerther ve ark. 2001 yılında Fransa'da sağlıklı bireylerde % 3.2 olarak belirledikleri GSBL taşıyıcılık oranının, 2006 yılından % 8'e yükseldiğini bildirmişlerdir (23). 2003-2007 yılları arasında çeşitli Avrupa ülkelerinde sağlıklı bireylerde taşıyıcılık oranı % 1-8 arasında değişirken, yıllar içinde bu oranın arttığı tespit edilmiştir (18, 23, 78). Mısır, Çin, Hindistan gibi Asya ve Afrika kıtasındaki ülkelerde daha yüksek taşıyıcılık oranları gözlenmektedir. Mısır'da 2010 yılında gönüllü kişilerde yapılan çalışmada GSBL taşıyıcılık oranı % 63.3 (79) 2011 yılında Çin'de yapılan çalışmada ise % 50.5 olarak bildirilmiştir (57). Avrupa ülkelerine seyahat edenlerde GSBL taşıyıcılık oranı düşük (% 3) bulunmuşken, Hindistan, Mısır ve Tayland'a seyahat edenlerde daha yüksek taşıyıcılık oranı (% 36) saptanmıştır (35). Ülkemizde GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı üzerine az sayıda çalışma mevcuttur. 2005 yılında Aksoy ve ark.ları, Kırıkkale'de polikliniğe başvuran hastalarda fekal

taşıyıcılık oranını % 3 (80), Azap ve ark. ları Ankara'da % 15 olarak bildirmişlerdir (81). 2006 yılında ise Küçükbaşmacı ve ark. ları İstanbul'da % 14 olarak belirlemiş oldukları fekal taşıyıcılığın, 2008 yılında % 21.3'e yükseldiğini bildirmişlerdir (24, 25). 2010 yılında Tigen ve ark. İstanbul'da yaptıkları çalışmada % 18.7 oranında kolonizasyon tespit etmişlerdir (82). Bizim çalışmamızda, polikliniklere başvuran hastalardan rutin değerlendirme amacıyla gönderilen dışkı örneklerinde GSBL fekal taşıyıcılık oranı % 30 olarak saptanmıştır. Bu, Batı Karadeniz Bölgesine ait ilk veridir.

Dünya genelinde 1990'larda, GSBL enzim tipleri arasında TEM ve SHV enzimleri oldukça yaygın, CTX-M enzimi ise nadir olarak belirlenmiştir. CTX-M grubu enzimler, karakteristik olarak sefotaksime seftazidimden daha yüksek afinite göstermektedir. TEM ve SHV tipi GSBL üreten bakteriler özellikle salgınlarla ilişkili bulunmuş, bu enzimleri en sık üreten bakteri türü olan *K. pneumoniae*'nin hastanelerde salgınlara neden olduğu saptanmıştır. Bu durum, Güney Amerika'da Avrupa'dan daha önce olmak üzere, içinde bulunduğumuz yüzyılda değişerek CTX-M enzimlerinin bildirimleri artmış ve bu değişiklik tüm dünyaya yayılmıştır. Buna ilave olarak, *E. coli*'nin hastane ortamından ziyade toplum kökenli enfeksiyonlarda GSBL'nin temel kaynağı olduğu anlaşılmıştır. Yeni epidemiyolojik veriler göre, farklı CTX-M enzimlerinde sayısal artış gözlenmiş, blaCTX-M genleri taşıyan çok sayıda klon ve genetik elemanlar tanımlanmıştır (3).

CTX-M tipi GSBL birçok Gram-negatif bakteride tespit edilmesine rağmen, klinik izolatların çoğunu *E. coli* ve *K. pneumoniae* oluşturmaktadır. GSBL üreten *E. coli*'de CTX-M enzimi predominant olarak saptanmakta, *K. pneumoniae*'de ise CTX-M enziminin yanı sıra SHV enzim tipi daha sık belirlenmektedir. SHV tipi GSBL enzimi ile seftazidim direnci CTX-M tipi enzime göre daha yüksek oranda görülmektedir. (83). Bizim çalışmamızda GSBL üreten *E. coli*'lerde CTX-M (% 91.6) enzimi baskınken, SHV enzimi *K.pneumoniae*'de daha yüksek oranda (% 54.5) bulunmuştur.

E. coli ve *K. pneumoniae* genomuna entegre olan CTX-M ile ilişkili plazmidler, yüksek direnç ve virülans özelliklere sahip bakteri gelişimine sebep olmaktadır. Bunun en önemli örnekleri CTX-M-15 yayılımını sağlayan *E. coli* ST131 klonu (filogenetik grubu B2) ile, hem CTX-M-15 tipi hem de CTX-M-9

grubu enzimlerin yayılması ile ilişkili olan STC405 ve STC38 (filogenetik grup D) *E. coli* klonal kompleksidir. Buna ek olarak, tipik bir insan bağırsak flora üyesi olup aynı zamanda intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlardan sorumlu olan *E. coli* ST10 (filogenetik grup A), son zamanlarda çeşitli CTX-M gruplarının yayılması ile ilişkilendirilmiştir. Yine *K. pneumoniae* CC11 klonu da CTX-M-15 ve CTX-M-14 yaygınlaşması ile ilişkili bulunmuştur (84). CTX-M-15 üreten *E. coli* ST131 klonu, tüm dünyada özellikle toplum kökenli çoklu ilaca dirençli İYE'lerin ciddi bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyonlar geçmişten farklı olarak günümüzde, herhangi bir risk faktörü belirlenmemiş hastalarda daha fazla görülmeye başlamıştır. Bunun kolonizasyon ve aktarımdan kaynaklandığı düşünülmektedir ancak patogenezdaki rolü net değildir. CTX-M üreten ST131 *E. coli* nedenli toplum kökenli İYE lerinde, tedavide sıklıkla kullanılan florokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazole de direnç gözlenmektedir. CTX-M üreten *E. coli*, sıklıkla İYE 'ye sekonder gelişen toplum kökenli bakteriyemilerin de önemli bir nedenidir. GSBL üreten ST131 *E. coli* enfeksiyonlarında, ST131 olmayan GSBL üreten *E. coli* nedenli enfeksiyonlara göre üriner sepsis daha sıklıkla bildirilmiştir. CTX-M üreten bakteri nedenli kan dolaşım sistemi enfeksiyonlarında mortalite oranı % 20-30 oranında bildirilmiştir. Genellikle diyabet, İYE / böbrek hastalığı öyküsü ve çoğunlukla florokinolon olmak üzere antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri ile birlikteliği sıklıkla görülmektedir (84).

Yurt dışında yapılan fekal kolonizasyon çalışmalarında belirlenen enzim tiplerine bakıldığında CTX-M-1 grup, CTX-M-2 grup, CTX-M-14, CTX-M-15'in en sık belirlenen enzimler olduğu gözlenmektedir. 1999-2006 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada çoğu Avrupa ülkesinde, Kuzey Afrika, Ortadoğu, Kanada (42), Madagaskar (77), Hindistan'da (31) ve tüm dünyada predominant enzim olarak CTX-M-15 bulunmuştur. İstisna olarak Avrupa ülkelerinden İspanya'da CTX-M-9 ve 14'un endemik olduğu bildirilmiştir (39,40,42) Fransa'da 2006 yılında CTX-M-2 grup en sık belirlenen GSBL tipi olmuştur (23), Hollanda'da CTX-M-1 grup ve TEM-52 (53), Çek Cumhuriyeti'nde CTX-M-1 grup (78) Çin'de CTX-M-14 (85) en sık GSBL enzim tipleri olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde taşıyıcılarda belirlenen enzimler ile ilgili kısıtlı veri mevcuttur. Ünver ve ark.'ları 2006 yılında İstanbul'da fekal izolatlarda % 89.4 oranında CTX-

M, % 76.3 TEM ve % 31.5 SHV belirlemişlerdir (24). Tigen ve ark. ları 2010 yılında İstanbul'da yaptığı çalışmada fekal taşıyıcılarda % 99 oranında CTX-M enzimi tespit edilmişlerdir (82). Bizim çalışmamızda, fekal izolatlarda CTX-M grup enzimi 192 bakterinin 168'inde (% 87.5) bulunmuştur. CTX-M-1 grubuna dahil olan CTX-M-3 enzimi izolatlarımızda dominant olarak (% 82.3) saptanmıştır. Türkiye'de baskın enzim tipi olarak bildirilen ve yine CTX-M-1 grubunda yer alan CTX-M-15 enzimi, bizim izolatlarımızda % 67.7 (130/192) oranıyla ikinci sırada yer almıştır. Yüzyirmi izolatta (% 62.5) CTX-M-3 ve CTX-M-15 enzimlerinin birlikteliği belirlenmiştir. CTX-M-1 grup bulunmayan sekiz izolatın dördünde CTX-M-9 grup, ikisinde CTX-M-2 grup, birinde hem CTX-M-9 hem de CTX-M-2 grup tespit edilmiştir. GSBL üreten 192 izolatın 144'ünde (% 75) TEM grup enzimi, 11'inde (% 5.7) SHV grup enzimi tespit edilmiştir (Şekil 10).

Literatürdeki çalışmalarda farklı GSBL tarama yöntemlerinin kullanılmış olmasının prevalans karşılaştırmasını güçleştiren önemli nedenlerden biri olduğu bildirilmektedir. Tarama amacıyla EMB agar, Mac Conkey agar Drigalski agar, Kromojenik GSBL agar kullanıldığı gözlenmektedir (23, 28, 58, 71, 78, 81, 86). Farklı çalışmalarda eklenen antibiyotik konsantrasyonları 1 ya da 2 µg/ml sefotaksim veya seftriakson, 1 ya da 2 µg/ml seftazidim, 3 mg/L seftriakson olarak seçilmiştir (18, 23, 40, 58, 71, 77, 79, 81, 82, 85, 86). Bir çalışmada, düşük bakteri yükünde sahip olan taşıyıcıların belirlenmesinde 1 µg/ml sefotaksim ya da 2 µg/ml seftazidim kullanımı arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir (18). Kromojenik GSBL belirleyici agarların, seftazidim eklenerek laboratuvarında hazırlanan Mac Conkey agara göre daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (83, 87). Bizim çalışmamızda kromojenik agar kullanılmamış, sefotaksime orta duyarlı ve dirençli olan bakterilerin üremesini sağlamak üzere 2 µg/ml CTX içeren EMB agar ile 2 µg/ml CTX ve 2 µg/ml CAZ içeren iki farklı EMB agar kullanılmıştır (40, 58, 71). GSBL üreten 192 izolat, 2 µg/ml CTX içeren EMB agarda üremiştir. 2 µg/ml CTX ve 2 µg/ml CAZ içeren EMB agarda 192 izolatın 110'unda (% 57.3) üreme gözlenmiştir. İzolatlarımızda CTX-M enzimlerinin dominant olması, bu enzimi üreten bakterilerin seftazime daha duyarlı olmaları nedeniyle seftazidim içeren besiyerinde antibiyotik baskılaması olduğu gözlenmiştir. Bu sonuca bağlı olarak taşıyıcılık taraması için sadece sefotaksim kullanılması yeterli olabileceği düşünülmüştür.

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu ve enfeksiyonu için bir dizi risk faktörleri tespit edilmiştir. Bunların başında en sık belirlenen önceden antibiyotik kullanımı öyküsü olmuştur. Bunların dışında hastanede yatış öyküsü, invaziv girişimler, ameliyat olma gibi nedenler de gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise yaş, cinsiyet, hayvanlarla temas öyküsü, yurtdışına seyahat öyküsü, hastane ya da ev içi temas öyküleri, kronik hastalık gibi kişisel faktörler kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Yaş- Cinsiyet ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Yapılan çalışmalarda GSBL üreten bakteri enfeksiyonları ile yaş ilişkisine bakıldığında, genel olarak 65 yaş ve üzeri yaş grubunun bu enfeksiyonlar için risk faktörü olarak bildirildiği dikkati çekmektedir (23, 42, 43). Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalaması 44 (± 15.8) olup, diğer bildirimlere benzer olarak (42, 88) 60 yaş ve üzeri yaş grubunda taşıyıcılık oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.033$). GSBL üreten bakteri enfeksiyonu ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında, bazı çalışmalarda erkek, bazılarında ise kadın cinsiyetin risk olarak bildirildiği gözlenmiştir (42, 43). Çalışmamızda taşıyıcılık ve cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.820$).

Antibiyotik ve Antiasit Kullanımı ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

GSBL üreten bakteri ile kolonizasyon üzerine etkili olan unsurlardan üzerinde en çok durulan, önceden antibiyotik kullanımı öyküsünün olmasıdır. Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler başta olmak üzere florokinolon, trimetoprim / sülfometaksazol ya da aminoglikozid gibi farklı gruptan antibiyotik kullanımı ile kolonizasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (31, 81, 82, 85, 86, 88, 90). Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin kullanımı da taşıyıcılık için risk faktörü olarak belirlenmiştir (89). Antibiyotik kullanımı, kalın bağırsakta bakteri florası üzerine seçici etki oluşturmaktadır. Bu etki ile dirençli bakteri taşıyıcılarının sayısında artışa yol açmakta ve bu bakteriler ile enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır. Gereksiz antibiyotik kullanımının kısıtlanması ile antibiyotik kullanım miktarında %30'lara varan azalma tespit edilmiştir. Bu şekilde, bağırsakta dirençli bakteri yükünün azalacağı, bağırsak dışı bir bölgede de kolonizasyon olasılığı düşük olduğundan,

GSBL taşıyıcılık oranlarının düşürülebileceği sonucuna varılmıştır (28). Literatürde mevcut olan çalışmalarda taşıyıcılık öncesi antibiyotik kullanımı sorgulanırken 1-3 ay arası farklı sürelerin değerlendirildiği gözlenmektedir (40, 42, 77, 82, 85, 86, 90). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, son üç ayda hastaneye yatış öyküsü olmayan hastalarda, bir ay içinde antibiyotik kullanmış olmak taşıyıcılık için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda son 3 ayda antibiyotik kullanımı GSBL fekal taşıyıcılığı için risk faktörü olarak belirlenmiştir (p=0.027).

Bano ve ark. tarafından yapılan çalışmada, GSBL üreten bakteri enfeksiyonu bulunan hastalar ve onlarla ev içi teması olan kişilere antiasit ve proton pompa inhibitörü kullanımı sorgulanmış ancak taşıyıcılık ile ilişkilendirilmemiştir (40). Bizim yaptığımız çalışmada da antiasit/PPI kullanımı ile taşıyıcılık arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.212).

Antibiyotik kullanımı, toplumda fekal kolonizasyon süresinin uzamasına katkıda bulunabilir. Ancak antibiyotiğin insanlar dışında hayvanlar ve tarımda kullanılması insan sağlığı üzerinde doğrudan ve dolaylı etki etmektedir. Bu nedenle sağlıklı bireylerin bağırsak florasında GSBL üreten *E. coli*'nin yüksek oranlara ulaşması dikkate alındığında antibiyotik kullanımının sadece insanlar açısından değil tüm alanlarda sıkı denetim ve önlemler alınması gerektiği gerçeği ortaya çıkmaktadır (82).

Hastanede Yatış Öyküsü ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Barsakta mikroorganizma kolonizasyonunun zamana bağlı olarak değiştiği ve antibiyotiğin seçici etkisi nedeniyle hastanede kalma süresince belirgin artış gösterdiği bildirilmiştir (91). Hastaların yoğun bakıma yatıştan sonra ortalama yedi gün içerisinde (2-14 gün) kolonize oldukları tespit edilmiştir (92). GSBL üreten bakteri ile kolonize ya da enfekte olan kişiler, olmayanlara göre daha uzun süre hastanede kalış süresine sahiptir (93). Pena ve ark. ları tarafından yoğun bakım ünitesine alınan hastalarda, başlangıçta % 38 oranında olan GSBL üreten *K. pneumoniae* kolonizasyonunun bir ay sonrasında % 80'e ulaştığını bildirilmiştir (94). Farklı bir çalışmada hastaneye yatış sırasında % 8 olarak belirlenen fekal kolonizasyon oranının dördüncü günde % 17, on gün ve daha uzun yatış sürelerinde % 33 olduğu belirtilmiştir (88). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, dahiliye yoğun

bakıma yatışı yapılan hastaların % 22'sinde GSBL üreten bakteri enfeksiyonunun gelişmiş olduğu, bu hastaların % 31.8'inde ise kolonize olduğu bakteriler ile enfeksiyon olduğu tespit edilmiştir (92). Hastanede kalış süresince, yaş ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı GSBL üreten bakteri kolonizasyonun gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Vankomisin, piperasilin-tazobaktam gibi özel antibiyotiklerin kullanılması normal flora dekolonizasyonuna neden olarak takip eden GSBL kolonizasyonunu arttırmaktadır (88).

Hastanede oluşan kolonizasyon, taburculuk sonrası toplum içine dönüş ile toplumda GSBL yayılmasına neden olmaktadır. Taburcu olduktan sonra devam eden kolonizasyon süresi için yapılan çalışmalar az sayıdadır ve ortalama süre 4-7.5 ay olarak bildirilmektedir (27, 28). Ancak 59 aya kadar kolonizasyonun devam ettiği tespit edilmiştir (29). GSBL taşıyıcılığı üzerinde dekolonizasyonun etkin bir yöntem olmadığı düşünülmüştür (95). Yapılan bir çalışmada GSBL ile kolonize ya da enfekte olan hastaların % 50'sinde GSBL varlığının üç ay ve daha uzun süre devam ettiği tespit edilmiş, bu nedenle GSBL taşıyıcısı olan hastaların otomasyon sistemine tanıtılması ile hastaneye tekrar başvurdıklarında uyarıcı olacak bir sistem hazırlanmasının gerekliliği üzerinde durulmuştur (28). Yenidoğanlarda taburcu olduktan sonra 1 yıla kadar kolonizasyonun devam ettiği belirlenmiş, bu süre içinde aile üyelerinde de aynı genoma sahip bakteri kolonizasyonu tespit edilmiştir (96).

Toplumda GSBL enfeksiyon oranı % 60 olan Çin'de tıp öğrencilerinde 4 ay boyunca yapılan kolonizasyon araştırmasında GSBL taşıyıcılık oranı % 71.9 ile % 90.1 arasında bulunmuştur. Öğrencilere GSBL üreten *E. coli* enfeksiyonu geçiren hastalardan ya da kolonize olan hastane personelinden horizontal transfer ile geçmiş olabileceği düşünülmüştür (97). Geriatrik hastalar ve onlara bakan görevlilerde dört yıl boyunca yapılan çalışmalarda ise hijyen kurallarına uyumun artırılması ile GSBL kolonizasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (98). Kolonizasyonun oda içindeki kişi sayısının artmasıyla ilişkili olduğu saptanmış, hastanedeki odada yer alan kişilerin sayısı düzenlenerek, yüksek riskli birimlerde çalışan personelin önlemlere uyması ile bu aktarım riskinin en aza indirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (93). Buna ek olarak yoğun bakımlardaki bir salgında sağlık personelinin el hijyeni, taşıyıcı olduğu bilinen hastalar ile temas uyarıları gibi rutin enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmadığı tespit edilmiştir. Devamında yapılan sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerini

(yoğun bakımı bölerek personeli ayırmak, günlük toplantılar, temizlik için ek personel, kapasiteyi aşan durumlarda hasta kabul etmemek gibi) takiben GSBL insidansı belirgin olarak düşmüştür (99). Çalışmalarda hastaneye yatış öyküsü olanlar ile GSBL taşıyıcılığı ilişkili bulunmuş, bizim çalışmamızda da son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü olanlarda belirlenen taşıyıcılık anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.022).

Ameliyat öyküsü ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Hastanede yatış öyküsüne ek olarak ameliyat olma öyküsünün de GSBL kolonizasyonu anlamlı şekilde arttıracığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (100). Ameliyat olacak hastaların çoğuna normal florayı değiştirebilen rutin perioperatif profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmakta, genellikle seftriakson ile profilaksi yapılmaktadır (101). GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı özellikle abdominal girişimlerden sonra gözlenmektedir (102). Ameliyat olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacının oluşmasının yanı sıra hastane kökenli enfeksiyon ve cerrahi alan enfeksiyon gelişme riskinin bulunması ile dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu açıklanmaya çalışılmıştır (103). Bizim çalışmamızda da son 6 ay içinde ameliyat olma öyküsü toplumda GSBL kolonizasyonunu anlamlı şekilde artıran risk faktörleri arasında bulunmuştur (p=0.005).

İYE tedavisi ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Toplum kökenli İYE'lerin % 80'inden fazlasına *E. coli* neden olmakta, bu enfeksiyonlar genellikle gastrointestinal bakteri kolonizasyonun üretraya ilerlemesiyle oluşmaktadır. GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonu ile toplumda bu bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında artış oluşmuştur (95). Diğer taraftan, İYE geçirmiş olmak da, GSBL fekal taşıyıcılığı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (104). CTX-M-15 üreten *E. coli* ST131 klonu, tüm dünyada özellikle toplum kökenli çoklu ilaca dirençli İYE'lerin ciddi bir nedeni olarak ortaya çıkmış, bu enfeksiyonlar geçmişten farklı olarak günümüzde, herhangi bir risk faktörü belirlenmemiş hastalarda daha fazla görülmeye başlamıştır (84). Toplum kaynaklı GSBL üreten *E. coli* ile idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda, antibiyotik kullanımı (florokinolon, penisilin, sefalosporin kullanımı) gibi etkenlerin yanında tekrarlayan İYE geçirmek de risk faktörü olarak

bulunmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu geçirenler ve ev halkında yapılan GSBL taşıyıcılığı araştırmasında ise tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu geçirmek ya da idrar sondası kullanımı taşıyıcılık için risk faktörü olarak tespit edilmemiştir (40). Bizim çalışmamızda da idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak ve/veya bu nedenle tedavi almak taşıyıcılık için risk faktörü olarak bulunmamıştır (p=0.247).

Kronik Hastalık Varlığı ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Birçok çalışmada kronik hastalıklar ve bunların arasında da en sık diyabet, GSBL fekal kolonizasyonu için risk faktörü olarak gösterilmiştir (40, 82, 89). İdrar yolu enfeksiyonları diyabetik hastalarda daha sık görülmektedir. Özellikle kadın diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre pyelonefrit beş kat, asemptomatik bakteriüri ise üç kat daha fazla saptanmıştır. Asemptomatik bakteriürisi olan diyabetik hastaların % 26'sında en az 6 ay boyunca aynı bakteri ile üretra kolonizasyonu olduğu tespit edilmiştir. Üretraya kolonize bakterilerin virülans özellikleri ile aynı hastalarda fekal kolonize olan bakterilerin virülans özelliklerinin benzer olduğu gözlenmiştir (105). Bazı araştırmalarda ise diyabetik hastaların daha dirençli üropatojenler ile enfekte olma olasılığına sahip olduğu bildirilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da diyabeti olan kişilerde GSBL üreten bakterilerin taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p= 0.048).

Hayvan Besleme ve Tavuk Eti Tüketimi Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

GSBL üreten *E. coli* taşıyıcılık oranı hayvanlarda yüksek oranlarda bildirilmektedir. Hong Kong'da 2011 yılında yapılan çalışmada GSBL taşıyıcılık oranı tavuklarda % 58.5, sığırlarda % 32.9, domuzlarda % 63.6, kedilerde % 13.3, köpeklerde % 14.7 olarak bulunmuştur (58). Evde hayvan beslemenin taşıyıcılık için bir risk faktörü olduğu ve GSBL kolonizasyonunu yaklaşık yedi kat arttırdığı belirlenmiştir (36). Hayvanlarda ve çiftlik çalışanlarında yapılan çalışmalarda, geniş spektrumlu sefalosporine dirençli *E. coli*'ye ait ortak *bla*CTX-M-1 plazmidleri tespit edilmesi, direnç genlerinin çalışanlar ile hayvanlar arasında paylaşıldığını göstermiştir (62). Hayvan sahipleri arasında at besleyenlerde de taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (59). Martılar ve insanlarda yapılan çalışmada da *bla*CTX-M-1 ve *bla*CTX-M-15 içeren plazmidler ortak olarak tespit edilmiştir (61). 2011 yılında

Tunus'ta toplumda GSBL taşıyıcılığı belirlenen kişilerin neredeyse yarısının (5/11) çiftçi veteriner ve doktor olduğu belirlenmiştir (71). Bu da hayvanlarla temas eden kişilerde taşıyıcılığın yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise hayvanlarla temas öyküsü ya da ev hayvanı besleme ile GSBL taşıyıcılığı ilişkisi tespit edilmemiştir (23, 40). Bizim çalışmamızda da kişilerin evde ya da bahçede hayvan besleyip beslemediği sorgulanmış fakat taşıyıcılıkla anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.277).

Son zamanlarda GSBL kolonizasyonunda besin zincirinin etkinliği sıkça tartışılmaktadır. Hastalarda, tavuk etinde ve kümes hayvanlarında aynı GSBL genleri ve plazmidlerin bulunması, gıda zinciri ile kümes hayvanlarından insanlara GSBL taşıyan genlerin aktarılabileceğini göstermiştir. Hall ve ark. ları 2011 yılında Hollanda'da yaptıkları çalışmada, GSBL taşıyıcılık oranını insanlarda % 35, tavuklarda % 49 olarak belirlemiş, izolatların %19'unun insanlar ve kümes hayvanları ile ortak genetiğe sahip GSBL üreten *E. coli* olduğunu saptamışlardır. Böylelikle taşıyıcılığın hayvanlar ve gıda zinciri ile bulaştığı düşünülmüş, GSBL üreten bakteri rezervuarı olarak intestinal sistem gösterilmiştir (53). Domuz etinin tüketildiği toplumlarda da GSBL taşıyıcılığı ile domuz eti tüketimi arasında ilişkinin saptanması taşıyıcılığın besin zinciri ile olma olasılığını desteklemektedir (107). İspanya, Almanya ve Hollanda'da yapılan farklı çalışmalarda perakende satılan tavuk etlerinde geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli olan *E. coli* kolonizasyon oranı % 45- % 90 arasında bildirilmiştir (46-48). Hayvanlarda ve hayvan ürünlerinde sefalosporine dirençli enterik bakterilerin kolonizasyonu, insanlarda oluşan enfeksiyonlarda da bu bakterilerin görülmesine neden olmuştur (50, 51).

Yapılan çalışmalarda tavuk etinin GSBL üreten *E. coli* içerme oranları % 94' lere varmaktadır. Bu, gıda yoluyla insanlara aktarım açısından dikkat çekilmesi gereken bir konudur Ancak sadece hayvanlarla temas ya da tavuk eti değil çevresel faktörlerinde bunda etkili olduğu unutulmamalıdır. Tavuk çiftliğinde yapılan çalışmada bir günlük civcivde bile GSBL taşıyıcılığı tespit edilmiş, farklı barakalarda aynı ekipman, ayakkabı ya da giysi kullanımının da etkili olabileceği dışkı, çöp ve hatta tozun bile aktarımda rol alabileceği düşünülmüştür. Dışkı ve toz örneklerinde belirlenen yüksek GSBL prevalansı çevresel kaynağı desteklemektedir (108). Diğer yandan vejeteryanlarda yapılan bir çalışmada GSBL kolonizasyonunun etle

beslenenlerden daha az olmadığı görülmüştür (109). Hindistan ve bazı Afrika ülkelerinde malnütrüsyonlu çocuklarda taşııcılığın yüksek görülmesi de bunun sadece gıda değil, su ve çeşitli çevresel faktörlere de bağlı olduğunu göstermektedir (110, 111). Bizim yaptığımız çalışmada da tavuk etinin sık tüketilmesi ile GSBL taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.277$).

Eğitim Düzeyi ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Ailenin sosyoekonomik düzeyinin düşük olduğu ve aile geçiminden sorumlu olan kişinin çalışmadığı durumda taşıyıcılık oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yoksulluk, bu oranı etkileyen ana faktör olarak belirlenmiş, en yüksek taşıyıcılık oranları düşük veya orta gelirli olan kişilerde gözlenmiştir. Kötü sağlık koşullarının fekal-oral yolla GSBL taşınımını arttırdığı, bu kişilerin kirli ellerle yeme, içme gibi hijyen kurallarına uyumunun da araştırılması gerektiği düşünülmüştür (77). Hindistan'da yapılmış bir çalışmada ise eğitim düzeyi yüksek olan kişilerde GSBL fekal taşıyıcılık oranı yüksek bulunmuş, bunun eğitilmiş kişilerin antibiyotiğe ulaşmasının daha kolay olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (31). Bizim çalışmamızda, üniversite mezunu olan kişilerde taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edilmiştir. ($p=0.004$). Ülkemizde eğitim seviyesinin artması ile muhtemelen sosyoekonomik durum yükselmekte, hijyen kurallarına uyum artmakta ve antibiyotiğin gereksiz kullanılmaması bilinci oluşmaktadır.

Ev İçi Temas ile Fekal Taşıyıcılık İlişkisi

Toplum kaynaklı GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarındaki artış ile birlikte, aynı aile içinde aynı etken ile oluşan enfeksiyonlar görülmeye başlanmıştır. Böylece GSBL taşıyıcılığına dikkat çekilmiş ve ev içi temas ile taşıyıcılık gelişebileceği bildirilmiştir (39, 40, 55). GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılık oranları idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerin ev halkında en yüksek oranda tespit edilmiştir. Diğer akrabalarda ve kontrol grubunda ise daha düşük bulunmuştur. Böylece ev içinde insandan insana bulaş ya da ortak yiyecek tüketimi gibi nedenler ile dışkıda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* paylaşımı olabileceği düşünülmüştür (40). Benzer bir çalışmada Valverde ve ark.ları, toplum kökenli GSBL üreten bakteri enfeksiyonu olanlarda bu bakterilerin % 70 olan fekal taşıyıcılık oranı, birlikte yaşadıkları aile

bireylerinde % 16.7, aynı coğrafik bölgedeki popülasyonda ise % 3.7 olarak belirlenmiştir (39). On ve daha fazla kişinin bir arada yaşadığı kalabalık ailelerde aile bireyi sayısının fazlalığı fekal taşıyıcılık açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir (31). Bizim çalışmamızda, ev nüfusunun üç ve daha fazla olduğu durumlarda fekal taşıyıcılık anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.049). Bu çalışmalar kişiden kişiye aktarımı desteklemektedir. Bununla birlikte, CTX-M taşıyıcısı olan ebeveynler ile yaşayan çocuklarla, CTX-M taşıyıcısı olmayan ebeveynler ile yaşayan çocuklar arasında taşıyıcılık farkı gözlenmediğinin bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Diğer yandan kalabalık ortamlarda yaşam, bu organizmaların yayılımını kolaylaştırabilmektedir. GSBL üreten bakterilerin ev içi yayılımı dinamikleri merak edilen bir konudur. Aile içindeki kötü hijyen uygulamaları büyük olasılıkla diğer aile üyelerine bu suşların yayılmasını kolaylaştıracaktır. Aynı ailede birbiri ile ilişkisiz suşlar da bulunabilmektedir. Dış kaynaklardan edinim, ev içi bulaşa göre daha önemli role de sahip olabilmektedir (37).

Antibiyotikler, antibiyotik metabolitleri ve dirençli bakterilerin, özellikle hastane kanalizasyonunda yoğun şekilde bulunduğu ve buradan atık su tesisleri, su depoları, yeraltı su kaynakları, içme suyu, toprak, bitkiler ve biyoaerosoller eşliğinde havaya karıştığı bildirilmektedir. Bu yayılım sırasında bakteriler arasında dirençli gen aktarımı da olmaktadır. Hastanelerde de, hasta ve sağlık personeli sürekli olarak hava partiküllerine maruz kalmaktadır (70). Sağlıklı bireylerde GSBL üreten organizmaların yaygınlığına rağmen, bu sonuçlar, taşıyıcıların asemptomatik olarak uzun süre fark edilmeden kalabilmesi nedeniyle, gerçekte toplumda GSBL taşıyıcısı olan kişilerin prevalansını temsil etmemektedir. Dirençli mikroorganizma taşıyıcılığı önemli bir halk sağlığı sorunudur ve klinisyenlerin, mikrobiyologların ve pratisyen hekimlerin, sadece hastane ortamlarında değil aynı zamanda toplum içinde GSBL üreten bakterilerin yüksek oranlara ulaştığının farkında olmaları gerekmektedir (79). Dirençli bakterilerin toplumda yayılımına aracı olan unsurlar bireylerle paylaşılmalı, antibiyotik direncinin ve yayılımının sonuçları açıklanmalı, toplumsal bilinçlenme sağlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) 15/11/2012-15/05/2013 tarihleri arasında anket doldurmayı kabul eden 576 hasta (299 erkek, 277 kadın) örneği incelenmiştir.
- 2) Değerlendirilen 576 örneğin 173'ünden 192 GSBL üreten bakteri izolasyonu yapılmıştır. Değerlendirilen popülasyonda GSBL üreten bakteri taşıyıcılık oranı % 30 olarak bulunmuştur.
- 3) İzole edilen 192 GSBL üreten bakterinin 174' ü (% 90.1) *E. coli*, 17' i (% 9.3) *K. pneumoniae*, biri (%0.5) *K. oxytoca* olarak tanımlanmıştır.
- 4) Hasta bilgilerinin sorgulandığı anket değerlendirmesinde son 3 ayda antibiyotik kullanan (p=0.027), son 6 ayda yatarak tedavi alan (p=0.022), son 6 ayda ameliyat olan (p=0.005), diyabeti olan (p=0.048) ve ev nüfusunun 3 kişiden fazla olduğu (p=0.049), 60 yaş ve üzeri (p=0.033) hastalarda taşıyıcılık oranı anlamlı olarak yüksek, üniversite mezunu olan kişilerde taşıyıcılık oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.004).
- 5) İzolatlarda GSBL enzim tiplerinden CTX-M grup enzimi % 87.5, TEM grup enzimi % 75, SHV grup enzimi % 5.7 olarak belirlenmiştir.
- 6) CTX-M grup enzim tipleri içinde en sık CTX-M-3 [%82.2 (158/192)] ve CTX-M-15 [%67.7 (130/192)] saptanmıştır. Bakterilerinin 120 (%62.5)'sinde CTX-M-3 ve 15 birlikteliği bulunmuştur.
- 7) CTX-M-1 grup negatif sekiz bakterinin 4'ünde CTX-M-9 grup, 2'sinde CTX-M-2 grup, 1'inde hem CTX-M-9 hem de CTX-M-2 grup enzimi tespit edilmiştir, bu sekiz bakteride CTX-M-8 grup ve CTX-M-25 grup enzimi saptanmamıştır.
- 8) Bir bakteri de CTX-M grup pozitif olmasına rağmen değerlendirmesi yapılan beş ana gruptan hiçbiri ile pozitiflik bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Denton M. *Enterobacteriaceae* International Journal of Antimicrobial Agents 29 Suppl. 3 S9–S22, 2007
2. Hibbert-Rogers LC, Heritage J, Gascoyne-Binzi DM, Hawkey PM, Todd N, Lewis IJ, Bailey C. Molecular epidemiology of ceftazidime resistant *Enterobacteriaceae* from patients on a paediatric oncology ward. J Antimicrob Chemother.;36(1):65-82, 1995.
3. Canto' n R, Coque TM. The CTX-M beta lactamase pandemic. Current Opinion in Microbiology 9: 466–475, 2006.
4. Bonnet R. Growing Group of Extended-Spectrum Beta-Lactamases: the CTX-M Enzymes antimicrobial Agents And Chemotherapy, p. 1–14 Vol. 48, No.1, 2004.
5. Woodford N, Ward M. E, Kaufmann M. E, Turton J, Fagan E. J, James D, Johnson AP, Pike R, Warner M, Cheasty T, Pearson A, Harry S, Leach JB, Loughrey A, Lowes JA, Warren RE, Livermore DM. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum b-lactamases in the UK, Journal of Antimicrobial Chemotherapy 54, 735–743, 2004.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of beta-lactamases. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, p. 969–976, 2010.
7. Bush K. Characterization of beta lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 33: 259–263, 1989.
8. Bush, K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 1211–1233, 1995.
9. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, Trenholme G, Klugman KP, Bonomo RA, Rice LB, Wagener MM, McCormack JG, Yu VL. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections, Ann Intern Med. 6;140(1):26-32, 2004
10. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study Group, Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 59 453–457, 2007.

11. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, Eraç B, Gültekin M, Oğünç D, Söyletir G, Unal N, Uysal S. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul.*;42(4):537-44, 2008.
12. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gültekin M, Ogünç D, Arikan OA, Uysal S, Yaman A, Kibar F, Gülay Z, Sumerkan B, Esel D, Kayacan CB, Aktas Z, Soyletir G, Altinkanat G, Durupinar B, Darka O, Akgün Y, Yayla B, Gedikoglu S, Sinirtas M, Berktaş M, Yaman G. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007 *J Chemother.*;21(4):383-9. 2009
13. http://www.tmconline.org/userfiles/file/gulhane_gunleri_sunumlar/Zeynep_Gulay.pdf
14. EARSS Annual Report 2007 Period of data collection: January 1999 – December 2007 This document was prepared by the EARSS Management Team, members of the Advisory Board, and national representatives of EARSS, Bilthoven, The Netherlands, ISBN: 978-90-6960-214-1, 2008.
15. Hawsera SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005–2007: results from the SMART study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34, 585–588, 2009.
16. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2012.
17. The European Surveillance System. The report reflects the state of submissions in TESSy as of 2014-02-21. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/graph_reports.aspx
18. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* during Nonoutbreak Situations in Spain. *Journal Of Clinical Microbiology*, p. 4769–4775, 2004.
19. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*;352: 380-391, 2005.

20. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *Journal of Hospital Infection* 73, 345-354, 2009.
21. Lin MF, Huang ML, Lai SH. Risk factors in the acquisition of extended spectrum betalactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case control study in district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect*; 53:39-45, 2003.
22. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis*; 42: 925–934, 2006.
23. Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Ruppe E, Skurnik D, Mniai A, Clermont O, Jacquier H, Costa A, Renard M, Bettinger RM, Epelboin L, Dupont C, Guillemot D, Rousset F, Arlet G, Denamur E, Djossou F, Andremont A. Emergence and Dissemination of Extended-Spectrum Beta Lactamase Producing *Escherichia coli* in the Community: Lessons from the Study of a Remote and Controlled Population, *The Journal of Infectious Diseases* 202(4): 515–523, 2010.
24. Ünver D, Küçükbaşmacı Ö. Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu Beta-Laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının saptanması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 38 (3 -4) : 126 -131, 2008
25. Küçükbaşmacı Ö. Dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 39 (3- 4): 85-88, 2009.
26. Ko YJ, Moon HW, Hur M, Park CM, Cho SE, Yun YM. Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Korean community and hospital settings *Infection* 41(1):9-13, 2013.
27. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*;46: 1322–1323, 2008.
28. Birgand G, Armand- Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge, *American Journal of Infection Control* 41(5):443-7, 2013.

29. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*; Scand J Infect Dis. 44(1): 51-4, 2012.
30. Titelman E, Hasan CM, Iversen A, Nauclér P, Kais M, Kalin M, Giske CG. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* is common 12 months after infection and is related to strain factors. Clin Microbiol Infect. 1469 0691- 12559, 2014.
31. Pathak A, Chandran SP, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. Frequency and factors associated with carriage of multi-drug resistant commensal *Escherichia coli* among women attending antenatal clinics in Central India. BMC Infectious Diseases, 13: 199, 2013.
32. Wieler LH, Ewers C, Guenther S, Walther B, Lu'bke-Becker A. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases(ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. Int J Med Microbiol.; 301:635–41, 2011.
33. Laupland KB, Church DL, Vidakovich J, Mucenski M, Pitout JD. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. J Infect; 57: 441–8, 2008.
34. Lausch KR, Fuursted K, Larsen CS, Storgaard M. Colonisation with multi-resistant *Enterobacteriaceae* in hospitalised Danish patients with a history of recent travel: A cross-sectional study, Travel Medicine and Infectious Disease;11, 320- 323, 2013.
35. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea, Scand J Infect Dis; 42(4): 275- 80, 2010.
36. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*, Infection 40: 685–687, 2012.
37. WU L, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. J Infect. 60(4): 286- 92, 2010.

38. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Clermont O, Mniai A, Moreau B, Djossou F, Gilles P, Catzeflis F, Denamur E, Andremont A. Characterization of Fecal Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Remote Community during a Long Time Period. *Antimicrob. Agents Chemother*; 57(10): 5060, 2013.
39. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Canto'n R, Cobo J. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol.* Aug; 46(8): 2796- 9, 2008.
40. Bano JR, Cerero LL, Navarro MD, Alba PD, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62, 1142–1149, 2008.
41. Bano JR, Navarro MD, Romero L, Martínez LM, Muniain MA, Perea EJ, Cano RP, Pascual A. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients *Journal Of Clinical Microbiology*, p. 1089–1094, 2004.
42. Ben-Ami R, Bano JR, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap ÖK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, Carmeli Y. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*;49: 682- 90, 2009
43. Pitout J, Hanson N, Church D, Laupland KB. Population based laboratory surveillance for *Escherichia coli* producing extended spectrum beta-lactamases: importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis*;38: 1736-41, 2004
44. Lavilla S, Gonzalez-Lopez JJ, Sabate M, Garcia-Fernandez A, Larrosa MN, Bartolome RM, Carattoli A, Prats G. Prevalence of qnr genes among extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacterial isolates in Barcelona, Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* 61, 291–295, 2008.
45. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. Beta Lactamases among extended-spectrum beta lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry,

poultry products and human patients in The Netherlands. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56, 115–121, 2005.

46. Egea P, Lopez-Cerero L, Torres E, Gomez-Sanchez MC, Serrano L, Sanchez-Ortiz MDN, Bano, JR, Pascual A. Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of Spain. *International Journal of Food Microbiology* 159, 69–73, 2012.

47. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kuhn 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. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 2631–2634, 2012.

48. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J. Extended-spectrum beta lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerging Infectious Diseases* 17, 1216–1222. 2011.

49. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, Riera M, Nicolas C, Monistrol O, Sole M, Sala MR, Vila J, Garau J. Foodborne nosocomial outbreak of SHV-1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 52, 743–749, 2011.

50. Bertrand S, Weill FX, Cloeckaert A, Vrints M, Mairiaux E, Praud K, Dierick K, Wildemaue C, Godard C, Butaye P, Imberechts H, Grimont PA, Collard JM. Clonal emergence of extended-spectrum beta lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *Journal of Clinical Microbiology* 44, 2897–2903, 2006.

51. Weill FX, Lailier R, Praud K, Kerouanton A, Fabre L, Brisabois A, Grimont PA, Cloeckaert A. Emergence of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-9) producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 5767–5773, 2004.

52. Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C, Reid-Smith RJ, Tellier PP, Tellis PA, Ziebell K, Manges AR. Food reservoir for

Escherichia coli causing urinary tract infections. *Emerging Infectious Diseases*; 16, 88–95, 2010.

53. Hall LM, Dierikx AC, Stuart M, Cohen J, Voets GM, Munckhof MP, Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJM, Mevius DJ, on behalf of the national ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains *Clin Microbiol Infect*; 17: 873–880, 2011.

54. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews* 24, 718–733, 2011.

55. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*; 18: 657–686, 2005.

56. 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*; 14(Suppl. 1):144–153, 2008.

57. Zheng H, Zeng Z, Chen S, Liu Y, Yao Q, Deng Y, Chen X, Lv L, Zhuo C, Chen Z, Liu JH. Prevalence and characterisation of CTX-M beta-lactamases amongst *Escherichia coli* isolates from healthy food animals in China *International Journal of Antimicrobial Agents* 39 305– 310, 2012.

58. Ho PL, Chow KH, Eileen LL, Lo WU, Yeung MK, Chan J., Chan PY, Yuen KY. Extensive dissemination of CTX-M-producing *Escherichia coli* with multidrug resistance to ‘critically important’ antibiotics among food animals in Hong Kong, *J Antimicrob Chemother*; 66: 765–768, 2011.

59. Huijbers PMC, Kraker M, Graat EAM, Hoek AHAM, Santen MG, Jong MCM, Duijkeren E, Greeff SC. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in humans living in municipalities with high and low broiler density, *Clin Microbiol Infect*; 19: E256–E259, 2013.

60. Mataseje LF, Baudry PJ, Zhanel GG, Morck DW, Read RR, Louie M, Mulvey MR. Comparison of CMY-2 plasmids isolated from human, animal and environmental *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from Canada. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 67, 387–391, 2010.

61. Hernandez J, Johansson A, Stedt J, Bengtsson S, Porczak A, Granholm S, Acun DG, Olsen B, Bonnedahl J, Drobni M. Characterization and Comparison of

- Extended-Spectrum beta -Lactamase (ESBL) Resistance Genotypes and Population Structure of *Escherichia coli* Isolated from Franklin's Gulls (*Leucophaeus pipixcan*) and Humans in Chile Plos One 8(9): 76150, 2013.
62. Moodley A, Guardabassi L. Transmission of IncN plasmids carrying *bla*CTX-M 1 between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, 1709–1711, 2009.
63. Seiffert SN, Hilty M, Perreten V, Endimiani A. Extended-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative organisms in livestock: An emerging problem for human health? *Drug Resistance Updates* 16 22– 45, 2013.
64. Chagas TPG, Seki LM, Cury JC, Oliveira JAL, Dávila AMR, Silva DM, Asensi MD. Multiresistance, beta-lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. *J. Appl. Microbiol*; 111, 572- 581, 2011.
65. Korzeniewska E, Harnisz M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *Enterobacteriaceae* in municipal sewage and their emission to the environment *Journal of Environmental Management* 128 904- 911, 2013.
66. Reinthaler FF, Feierl G, Galler H, Haas D, Leitner E, Mascher F, Melkes A, Posch J, Winter I, Zarfel G, Marth E. ESBL-producing *E. coli* in Austrian sewage sludge. *Water Res.* 44, 1981-1985, 2010.
67. Harnisz M. Total resistance of native bacteria as an indicator of changes in the water environment. *Environ. Pol* 174; 85- 92, 2013.
68. Prado T, Pereira WC, Silva DM, Seki LM, Carvalho AP, Asensi MD. Detection of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Lett. Appl. Microbiol*; 46, 136- 141, 2008.
69. Korzeniewska E, Harnisz M. Culture-dependent and culture-independent methods in evaluation of emission of *Enterobacteriaceae* from sewage to the air and surface water. *Water Air Soil Pollut.* 7 (223), 4039- 4046, 2012.
70. Touat A, Benallaoua S, Djoud F, Madoux J, Brasme L, DeChamps C. Characterization of CTX-M-15 Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Strains Isolated from Hospital Environments in Algeria, *Microb Drug Resist.* 13(2):85-9, 2007.

71. Sallem RB, Slama KB, Estepa V, Jouini A, Gharsa H, Klibi N, Sáenz Y, Ruiz-Larrea F, Boudabous A, Torres C. Prevalence and characterisation of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates in healthy volunteers in Tunisia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 31(7): 1511-6, 2012.
72. Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement. CLSI document M100-S22; 2012.
73. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 3724 -3732, 2003
74. Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(1): 154 -155, 2006
75. Kim J, Lim YM, Rheem I, Lee Y, Lee JC, Seol SY, Lee YC, Cho DT. CTX-M and SHV-12 β -lactamases are the most common extended-spectrum enzymes in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* collected from 3 university hospitals within Korea. *FEMS Microbiology Letters*, 245(1): 93 -98, 2005.
76. Durmaz R. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler. *Uygulamalı Molekül Mikrobiyoloji*. R Durmaz (ed) 2.baskı, s: 229- 235, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2001.
77. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Hariniana ER, Buisson Y, Genel N, Decré D, Arlet G, Talarmin A, Richard V. Rectal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar *Plos One* 6(7): e22738, 2011.
78. Husickova V, Cekanova L, Chroma M, Htoutou-Sedlakova I, Hricova K, Kolar M. Carriage of ESBL- and AmpC-positive *Enterobacteriaceae* in the gastrointestinal tract of community subjects and hospitalized patients in the Czech Republic, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* Dec; 156(4):348–353, 2012.
79. Abdul Rahman EM, El-Sherif RH. High Rates of Intestinal Colonization With Extended-Spectrum Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Among Healthy Individuals, *J Investig Med* ; 59: 1284-1286, 2011.

80. Aksoy A, Göçmen S, Kaçmaz B, Canver S. İnsan ve sığırlardan izole edilen fekal *E.coli* suşlarında antibiyotik direnç ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi. *Ankem Derg*;19(3):130 -134, 2005.
81. Azap K, Arslan H, Karaman Ö, Togan T. Risk factors for faecal carriage of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in the community. *Turk J Med Sci*; 37 (1): 31- 38, 2007.
82. Tigen ET. Transrektal prostat iğne biyopsisi yapılan olgularda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesindeki risk faktörlerini tanımlamaya yönelik çok merkezli gözlemsel çalışma. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2010.
83. Ko Y J, Moon H-W, Hur M, Park C-M, Cho SE, Yun Y-M. Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Korean community and hospital settings, *Infection* Vol 41, Issue 1; pp 9 -13, 2013.
84. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchia L, Rossolinia MG. CTX-M-type beta-lactamases: A successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology* 303 305– 317, 2013.
85. Tian SF, Chen YB, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* among elderly people in community setting in China. *Can J Microbiol* 54: 781- 785, 2008.
86. Kurşun E. Toplumda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının etken olduğu enfeksiyon hastalıklarındaki risk faktörlerinin ve GSBL fekal kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.
87. Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 67, 376–379, 2010.
88. Friedmann R, Raveh D, Zartzer E, Rudensky B, Broide E, Attias D, Yinnon AM. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) -producing *Enterobacteriaceae* among patients at hospital admission and of

- subsequent colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among patients during hospitalization. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 30: 534–542, 2009.
89. Pasricha J, Koessler T, Harbarth S, Schrenzel J, Camus V, Cohen G, Perrier A, Pittet D, Iten A. Carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2: 20, 2013.
90. Kurtaran B, Tasova Y, Kibar F, Candevir A, Seydaoglu G, Akyildiz O, Inal AS Aksu HSZ. Colonization and resistance patterns of Gram positive and Gram negative bacteria in patients had no recent history of hospitalization, *Infect Dis Clin Practice*;19(2):105- 10, 2011.
91. Pacio GA, Visintainer P, Maguire G, Wormser GP, Raffalli J, Montecalvo MA. Natural history of colonization with vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and resistant gram-negative bacilli among long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 24: 246-50, 2003
92. Metan G. İç hast Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda GSBL *E.coli*, *Klebsiella* ile kolonizasyon saptanması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2004.
93. Ho C, Lau A, Cimon K, Farrah K, Gardam M. Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms: A Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 (Rapid Response Report: Systematic Review). [cited 2012-09-21]. Available from: http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/sept-2012/RE0028_VREReport_e.pdf
94. Pena C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect*;35:9-16, 1997
95. Hilbert DW. The pre-eminent urinary tract infection pathogens, Bacterial research developments, *E.coli* infections: causes, treatment, prevention. Ed: Morgan C, Peterson R, Peterson ND. chapter1, pp. 1- 66. Femeris Women's Health Research Center, Medical Diagnostic Laboratories, Hamilton NJ, USA, 2011.

96. Strenger V, Feierl G, Resch B, Zarfel G, Grisold A, Masoud-Landgraf L, Dosch V, Riedl R, Zenz W, Müller W, Urlesberger B, Fecal Carriage and Intrafamilial Spread of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Following Colonization at the Neonatal ICU, Paediatric Infectious Diseases, Vol 14 No 2, 2009
97. Li B, Zhong Y, Fu X, Qiu Y, Wang S, Yang A, Huang X. Duration of Stool Colonization in Healthy Medical Students with Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Antimicrobial Agents and Chemotherapy 4558–4559, 2012.
98. March A, Aschbacher R, Pagani E, Sleghele F, Soelva G, Hopkins KL, Doumith M, Innocenti P, Burth J, Piazzani F, Woodford N. Changes in colonization of residents and staff of a long-term care facility and an adjacent acute-care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria over a four-year period; Scand J Infect Dis. 46(2):114 -22, 2014.
99. Laurent C, Rodriguez-Villalobos H, Rost F, Strale H, Vincent JL, Deplano A, Struelens MJ, Byl B. Intensive care unit outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* controlled by cohorting patients and reinforcing infection control measures. Infect Control Hosp Epidemiol ;29(6): 517-24, 2008.
100. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (gsbl) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması, Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
101. Seni J, Najjuka CF, Kateete DP, Makobore P, Joloba ML, Kajumbula H, Kapesa A, Bwanga F. Antimicrobial resistance in hospitalized surgical patients: a silently emerging public health concern in Uganda, Seni et al. BMC Research Notes 6: 298, 2013.
102. Akova M. Genişletilmiş spektrumlu Beta-laktamazlar ve klinik önemi. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D.(ed) Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları.: Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 85- 95, 2004.
103. Vasudevan A. Mukhopadhyay A, Goh EY, Li J, Tambyah PA. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill

patients (An observational study of 1633 critically ill patients) *Preventive Medicine* 57, S70–S73,2013

104. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, Leavitt A, Carmeli Y. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* into the hospital. *Clin Infect Dis* 42: 925–934, 2006.

105. Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, Zhang L, Harding G, Foxman B. Long-Term *Escherichia coli* Asymptomatic Bacteriuria among Women with Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis*. 15; 49(4): 491–497 2009.

106. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22, S35- S43, 2003.

107. Leistner R, Meyer E, Gastmeier P, Pfeifer Y, Eller C, Dem P, Schwab F. Risk Factors Associated with the Community-Acquired Colonization of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Positive *Escherichia coli*. An Exploratory Case-Control Study. *PLoS One*; 11;8(9):e74323, 2013.

108. Laube H, Friese A, Salviati C, Guerra B, Käsbohrer A, Kreienbrock L, Roeslera U. Longitudinal Monitoring of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase/AmpC-Producing *Escherichia coli* at German Broiler Chicken Fattening Farms, *Appl. Environ. Microbiol.* 79(16):4815, 2013

109. Köninger D, Gastmeier P, Kola A, Schwab F, Meyer E. Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum-beta lactamase producing bacteria than meat eaters *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkt 335, 2014.

110. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Hugede HC, Janssens AC, Sayadi S, El Mniai A, Armand-Lefèvre L, Ruppé E, Barbier F, Raskine L, Page AL, de Rekeneire N, Andremont A. Massive increase, spread and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal *Enterobacteriaceae* in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis*; 53: 677–85, 2011.

111. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman M. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*;11(5):355-62, 2011.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 21/02/2012
TOPLANTI NO : 2012/03

KARARLAR :

14- ZKÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Füsun CÖMERT'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-14-21/02 Protokol no'lu "Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten Escherichia coli ve Klebsiella spp.'nin Toplum Taşıyıcılığı Sıklığının ve Enzim Tiplerinin Araştırılması" konulu çalışmasının; Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(ANKET ARAŞTIRMALARI İÇİN)**

Sizi Doç.Dr. Füsun CÖMERT tarafından yürütülen Arş Gör. Dr.Derya ÇERDOĞAN 'ın uzmanlık tezi olan "Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin toplum taşıyıcılığı sıklığının ve enzim tiplerinin araştırılması" başlıklı ankete dayalı bir araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz ve/veya yakınlarınız ile tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Anket formunda 15 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 20 dakika/saattir. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Anketi yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Araştırma Sorumlusu
(Adı,Soyadı-Ünvanı-İmzası)
Doç.Dr.Füsun CÖMERT

Araştırmanın Amacı:
Dışkı örneklerinde dirençli bakteri(GSBL üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella*) varlığının araştırılması

Araştırmanın Süresi: örnek toplama 8 ay, toplam süre 15 ay
Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı:2000 kişi
Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler):ZKÜ Tıp Fakültesi
Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Doç.Dr. Füsun CÖMERT, Doç.Dr. Canan KÜLAH, Doç.Dr. Elif AKTAŞ, Araş Gör.Dr.Derya ÇERDOĞAN

Çalışmanın adı: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin toplum taşıyıcılığı sıklığının ve enzim tiplerinin araştırılması
Tarih:20/2/12

EK 3. Anket Formu

Z.K.Ü.
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ANKET FORMU*

*Dışkı ve/veya rektal sürüntü örneği alınacak kişilere sorulacak soruları içermektedir.

Adınız-soyadınız:	
Yaşınız:	
Cinsiyetiniz	
Eğitiminiz: (Öğrenciler için sınıf)	
Şikayetiniz : (Hastaneye gelme nedeniniz)	
Son 3 ayda antibiyotik kullandınız mı?	
Son 3 ayda idrar yolu enfeksiyonu için tedavi gördünüz mü?	
Son 6 ayda hastanede yatarak tedavi gördünüz mü? Yanıt evet ise süresi?	
Son 6 ayda ameliyat oldunuz mu? Yanıt evet ise ne ameliyatı?	
Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? (şeker, tansiyon, kalp v.s.)	
Antiasit veya mide koruyucu (PPI) kullanıyor musunuz?	
Evde kaç kişi yaşıyorsunuz?	
Eviniz kaç odalı?	
Evde veya bahçenizde hayvan besliyor musunuz?	
Haftada kaç kez tavuk eti yiyorsunuz?	