

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ZONGULDAK İLİNDEKİ ÇOCUKLARDA GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN
ESCHERİCHIA COLI VE *KLEBSİELLA* SPP.'NİN FEKAL
TAŞIYICILIĞI

Nesibe SÖĞÜTLÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun CÖMERT

ZONGULDAK

2015

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ZONGULDAK İLİNDEKİ ÇOCUKLARDA GENİŞLEMİŞ
SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN
ESCHERİCHİA COLİ VE *KLEBSİELLA* SPP.'NİN FEKAL
TAŞIYICILIĞI

Nesibe SÖĞÜTLÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Füsun CÖMERT

ZONGULDAK

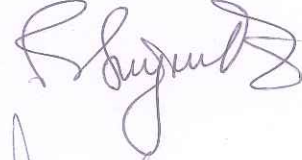
2015

TEZ KABUL VE ONAY:

Nesibe SÖGÜTLÜ tarafından “ZONGULDAK İLİNDEKİ ÇOCUKLARDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (GSBL) ÜRETEN *ESCHERİCHIA COLİ* VE *KLEBSİELLA* SPP.’NİN FEKAL TAŞIYICILIĞI” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

30.06.2015


Başkan (Danışman) : Prof. Dr. Füsun CÖMERT



Üye : Doç. Dr. Canan KÜLAH



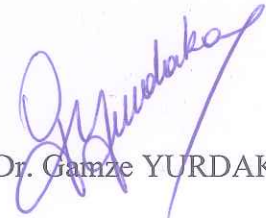
Üye : Prof. Emine YILMAZ SİPAHİ



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

TARİH: 30 / 06 / 2015



Doç. Dr. Gamze YURDAKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez konusunun belirlenmesi, araştırılması ve yazımı sırasında sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimi ile çalışmayı yönlendiren, anlayışını, sabrını ve manevi desteğini benden esirgemeyen, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Füsun CÖMERT'e

Eğitimim süresi boyunca engin bilgi ve tecrübelerini cömerte paylaşan, yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Canan KÜLAH ve Sayın Doç. Dr. Elif AKTAŞ'a,

Tez çalışmamda desteğini gördüğüm, Sayın Doç. Dr. İbrahim Etem PİŞKİN'e Bilimsel bilgi ve fikirleriyle, tez çalışmamın istatistiksel analizine sağladıkları katkılarından dolayı, Sn.Yrd. Doç. Dr. Füzuan 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,

Yüksek Lisans eğitimin ve tez çalışmam boyunca bana hep yol gösteren, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, unutulmaz yardımları ve dostluğu için Sn. Uz. Dr. Derya ÇAKIR ERDOĞAN'a

Eğitimim süresince teorik ve pratik bilgilerinden çok faydalandığım, bana hep destek olan, değerli Dr. Nilüfer UĞUR ÖZLÜK ve Uz. Dr. Oya PAZARLI'ya

Tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkân sağlayan değerli mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, özellikle tezimdeki örneklerin toplanmasında yardımları için Sn. Yasin KILIÇ'a ve tezime yardımları için Eldan SUBAŞI, Vedat SUBAŞI ve Zekeriya GENÇ'e

Çalışma hayatım süresince ve tahsil hayatımda mesleki bilgi ve tecrübeleriyle bana her konuda bir abi gibi yol gösterip destek olan değerli büyüğüm Sayın Uz. Dr. M.Nihat KIRTAÇ'a,

Tez konumla ilgil literatür çevirilerimde benden desteklerini esirgemeyen değerli çalışma doktorlarım, Sayın Uz. Dr. Bünyamin ÖZSOY, Uz. Dr. Mediha Ahu ARIKAN, Opr. Dr. Selahattin Bora SOLMAZ, Uz. Dr. Mehmet Ali ÇETİNER, Opr. Dr.Türker BİLGİN ve Uz. Dr. Aybars ÖZSOY'a

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren, tahsil hayatıma gösterdikleri saygı, hoşgörü ve sabır için Hastane Yöneticim Sayın Opr. Dr.

Muharrem ERDEM'e, Sağlık Bakım Hizmetleri M¼d¼r¼m Dilek ARSLAN'a, Kalite Y¼netim Direkt¼r¼ Zerrin YILMAZ'a ve değerli çalışma arkadaşlarım,

Bug¼ne kadar bana her t¼rl¼ sevgi ve desteği veren, her koşulda varlıkları ve dualarıyla hep yanımda duran, hayatımda her zaman ¼nemli bir yeri bulunan çok sevdiğim sevgili annem Ayře S¼ę¼TL¼ ve babam Sabri S¼ę¼TL¼'ye

Sonsuz saygı, sevgi ve teřekk¼rlerimi sunarım...

Nesibe S¼ę¼TL¼

Mayıs 2015, Zonguldak

ÖZET

Söğütlü N. Zonguldak ilindeki çocuklarda, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin fekal taşıyıcılığı. Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2015

Amaç: Son çalışmalarda toplumda GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığında belirgin biçimde artış olduğu bildirilmektedir. Antibiyotiklerin fazla kullanılması bunun başlıca nedenlerindedir. Bağırsakta GSBL üreten bakterilerin bulunması, bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisini güçleştirmekte ve bağırsakta bulunan diğer bakterilere direnç genlerinin plazmidlerle aktarılmasıyla direnç yayılımını kolaylaştırmaktadır. Ülkemizde çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenler sıklık göstermesine rağmen antibiyotik kullanımı da yaygındır. Bu çalışmanın amacı, çocukluk yaş grubunda GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'nin intestinal taşıyıcılık sıklığının araştırılması ve GSBL enzim tiplerinin belirlenmesidir.

Yöntem: Kasım 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocukların rutin dışkı örnekleri değerlendirilmiş, hastaların demografik özellikleri anket ile toplanmıştır. Hasta örnekleri 2 µg/ml sefotaksim ve 2 µg/ml seftazidim + 2 µg/ml sefotaksim içeren EMB agara ekilmiştir. Bir günlük inkübasyon sonunda üreme olan plaklardan kanlı agara pasaj yapılmış, bakteriler konvansiyonel yöntemler ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI önerilerince yapılmıştır. GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmış, gerekli durumlarda Agar gradient yöntemi kullanılmıştır. İzole edilen bakterilerde enzim tipleri PCR ile gösterilmiştir.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında 454 hasta (%51.8 erkek, %48.2 kadın) değerlendirilmiştir. GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'nin intestinal taşıyıcılığı %33 (150/454) olarak belirlenmiştir. Dört hastada birden fazla GSBL üreten bakteri saptanmıştır. Bir hastada iki farklı GSBL üreten *E.coli* bulunmuştur. GSBL ürettiği belirlenen 154 bakterinin 142'si (%92,2) *E. coli*, 11'i (%7.1) *K. pneumoniae*, 1'i (%0.6) *K. oxytoca* olarak tanımlanmıştır. Anket ile sorgulanan yaş, cinsiyet, eğitim

durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ve ameliyat olma öyküsü, hastalık durumları, evde yaşayan birey ve evdeki oda sayısı, evde/bahçede hayvan beslemesi, haftalık tavuk eti tüketimi ile GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. GSBL üreten 154 bakterinin 143'ünde (%92.8) CTX-M grup enzimi saptanmıştır. Bu bakterilerin %94,4'ünde (135/143) CTX-M-3, %81,1'inde (116/143) CTX-M-15 belirlenmiştir. Yüz on altı izolatta birden fazla CTX-M enziminin bulunduğu (CTX-M-3 ve CTX-M-15) belirlenmiştir. GSBL üreten 154 bakterinin, 77'sinde (%50) TEM, 12 bakteride (%7.8) SHV grup enzim belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda GSBL fekal taşıyıcılık oranı %33 (150/454) olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu oran, daha önceki bildirimlere bakılarak yapılan tahminlerin oldukça üstündedir. Anket ile sorgulanan risk faktörleri ile anlamlı bir ilişki bulunmaması üzerine, saptanan yüksek taşıyıcılık oranının, erişkin yaş gruplarında yüksek oranda görülen taşıyıcılığa paralel olarak horizontal paylaşım ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. CTX-M grup, taşıyıcılarda dominant enzim grubu olarak bulunmuştur. CTX-M grup altında yer alan enzimlerden en fazla CTX-M-3 enzimi tespit edilmiştir.

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

ABSTRACT

Söğütlü N. Fecal carriage of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in Zonguldak children. Bulent Ecevit University, Health Sciences Institute, Master's Thesis. Zonguldak, 2015

Background: The recent studies about fecal carriage of ESBL producing bacteria in the community are reported to be significantly increased. Over-use of antibiotics is the main cause of it. The presence of ESBL- producing bacteria in the gut, makes it difficult to treat infections caused by these bacteria and facilitates spreading transportation of resistance genes to other bacteria in the intestine flora. In our country, although the incidence of upper respiratory tract infections are mostly by viral agent in childhood, use of antibiotics is also common. The purpose of this study, to investigate the prevalence of intestinal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella spp* in childhood and to determine the type of ESBL enzymes.

Methods: Children (ages 0-15) who applied to pediatric outpatient clinics for any complaint were evaluated between November 2012 and May 2013. The demographic characteristics of the patients was collected by survey and stool samples were requested. Patient samples were seeded EMB agar containing 2µg/ml cefotaxime and 2µg/ml ceftazidime + 2µg/ml cefotaxime. After one day incubation, the bacterias were inoculated to blood agar. Bacteria were identified by conventional methods. Antibiotic susceptibility tests were performed by CLSI recommendations. ESBL were detected by double-disk synergy test, agar gradient method is used when it is necessary. Enzymes types of isolated bacteria were determined by PCR.

Results: 454 patients (51.8% male, 48.2% female) were admitted to the laboratory within the time specified. The prevalence of the fecal carriage of ESBL producing *E. coli* and *Klebsiella spp* is 33% (150/454). ESBL -producing bacteria was found more than one in four patients. Two different ESBL-producing *E. coli* was found in one patient. One hundred and forty-two of 154 ESBL- producing bacteria were identified as *E. coli* (92.2%), 11 of them were *K. pneumoniae* (7.1%) and 1 of them were *K. oxytoca* (0.6%). Age, gender, education status, receipt of antimicrobial therapy during previous 3 months, history of urinary infection in recent 6 months, history of

hospitalization and surgery, having any chronic disease, the number of the room in the house and household members, having a pet in the house or garden, weekly consumption of chicken meat were questioned by the survey but none of these factors were statistically significant relationship between fecal carriage of ESBL-producing bacteria. One hundred and forty-three of 154 ESBL-producing bacteria (92.8%) were positive for CTX-M group enzymes. 94.4% of these bacteria (135/143) had CTX-M-3, 81.1% of them (116/143) had CTX-M-15 enzymes. One hundred and sixteen isolates had more than one CTX-M enzymes (CTX-M-3 and CTX-M-15). Seventy seven of 154 (50%) ESBL-producing bacteria had TEM group enzyme and 12 of them (7.8%) had SHV group enzyme.

Conclusions: In our study, the fecal carriage rate of ESBL in childhood is 33 % (150/454). This rate is significantly high according to the previous references. After it could not be found a significant relationship between the risk factors and fecal carriage of ESBL, It was thought that, this high carriage rate of ESBL producing bacteria could be related with horizontal sharing like seen among the adults. CTX-M group enzyme was found to be the dominant enzyme group in carriers. The most frequent enzyme type of CTX-M group was found to be CTX-M -3.

Key Words: Extended spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, carriage

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLO DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Beta-Laktamazların Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması	2
2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar ve Enzim Tipleri	3
2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazların Epidemiyolojisi.....	5
2.4. GSBL Toplum Taşıyıcılığı ve Fekal Kolonizasyon	6
2.5. GSBL Enzimlerinin Yayılım Yolları	8
2.5.1. Hayvanların rolü.....	9
2.5.2. Besin ürünlerinin rolü.....	10
2.5.3. Çevrenin rolü.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Demografik Özellikler ve Çalışma Yeri (Popülasyonu)	13
3.2. Hasta Verilerinin ve Örneklerinin Toplanması.....	13
3.3. Seçici Besiyeri Hazırlanması	14
3.3.1. Besiyeri duyarlılığının kontrolü	14
3.4. Kültür ve Bakteri Tanımlaması.....	14
3.5. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	15
3.5.1. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi.....	15
3.5.2. GSBL varlığının gösterilmesi	15
3.6. Bakteri DNA İzolasyonu	17
3.7. DNA Çoğaltılması (Amplifikasyon)	17
3.7.1. Amplifikasyon koşulları	18
3.7.2. Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi.....	19
3.8. İstatistiksel Analiz	20

4. BULGULAR	21
4.1. İzolat Özellikleri	21
4.2. Risk Faktörleri	22
4.3. Antibiyotik Duyarlılık	23
4.4. GSBL Üreten İzolatlarda Enzim Tipleri.....	23
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	52
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	52
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	53
Ek 3. Anket Formu.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	56

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
GM	: Gentamisin
CRO	: Seftriakson
CTX	: Sefotaksim
CXM	: Sefuroksim
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksinükleotitfosfatlar
EDTA	: Etilendiamintetraasetat
EMB	: Eozin metilen mavisi
ETP	: Ertapenem
FEP	: Sefepim
FOX	: Sefoksitin
g	: gravity (yer çekimi kuvveti)
gr	: Gram
GSBL	: Genişlemişspektrumlu beta-laktamaz
IPM	: İmipenem
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KA	: Klavulanik asit
km ²	: Kilometre kare
LEV	: Levofloksasin
M	: Molar
mg	: Miligram

MgCl ₂	: Magnezyum klorür
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
PIP	: Piperasilin
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
sn	: Saniye
SXT	: Trimetoprim-sülfametoksazol
TBE	: Tris- Borik asit-EDTA
TOB	: Tobramisin
TSI	: Triple sugar iron
TZP	: Piperasilin/tazobaktam
UV	: Ultraviyole
V	: Volt
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
MIL	: Motilite-indol-lizin

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Beta-laktamaz sınıfları	3
2. 2X (mix) tampon karışımının hazırlanışı	17
3. Thermal döngü basamakları	18
4. İzolatların cinsiyet ve yaş dağılımları	21
5. GSBL ürettiği belirlenen bakterilerin dağılımı	21
6. Bakteri türlerine göre seçici besiyerinde üreme	22
7. GSBL taşıyıcılığı ve risk faktörleri ilişkisi	22
8. GSBL üreten izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları.....	23
9. GSBL üreten bakterilerde belirlenen enzim türlerinin dağılımı.....	24
10. Çocuklarda GSBL taşıyıcılığı üzerine literatür özeti.....	27
11. Ülkemizde çocuklarda GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı üzerine yapılmış çalışmalar	29

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001-2011 yılları arasındaki GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı gözlemi. Coğrafi alanlara ve yıllara göre GSBL toplum taşıyıcı oranları	6
2. GSBL üreten bakterilerin ve antibiyotik direnç genlerinin canlılar ve çevre arasında geçişi.....	9
3. Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri	11
4. GSBL çift disk sinerji yöntemi (GSBL pozitif ve negatif)	16
5. Agar gradient strip test kullanımı (GSBL pozitif)	16
6. CTX-M, CTX-M-3 ve CTX-M-15 enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.....	24
7. TEM ve SHV enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beta-laktam antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyon tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları etkisiz hale getiren enzimlerdir. Bu enzimler plazmid kaynaklıdır ve en fazla *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinde ve bazı non-fermentatif bakterilerde bulunmaktadır. 1980'li yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ile gram negatif bakterilerde bu antibiyotikleri parçalayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine bağlı direnç sorunu ile karşılaşılmaya başlanmış ve beta-laktam antibiyotiklere direnç hızında artış görülmüştür. Ülkemizde çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenler sıklık göstermesine rağmen antibiyotik kullanımı da yaygındır. Son çalışmalar toplumda GSBL üreten bakterilerin bağırsak taşıyıcılığında belirgin biçimde artış olduğunu göstermektedir. Bağırsakta GSBL üreten bakterilerin bulunması sadece bu bakterilerle oluşacak enfeksiyonların tedavi edilmesini güçleştirmeyip aynı zamanda bu direnç mekanizmasının plazmid aracılığı ile bağırsakta bulunan diğer bakterilere de aktarılmasını kolaylaştırmaktadır. Yapılan çalışmalarda fekal taşıyıcılık prevalansının coğrafi bölgelere göre farklı olduğu (İngiltere'de % 1.4, Lübnan'da %2.4, Hindistan'da %7 ve Suudi Arabistan'da %15.4) bildirilmiştir. Bazı ülkelerde sağlıklı çocuklarda fekal taşıyıcılık prevalansında yıllar içinde önemli düzeyde artış saptanmıştır. Ülkemizde, Kiremitçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yatarak tedavi alan çocuk hastalarda taşıyıcılık oranı %24 (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*), polikliniğe müracaat eden çocuk hastalarda %7.2 olarak bulunmuştur. Gram negatif enterik bakterilerde GSBL üretimi sıklığının yüksek olarak bildirildiği ülkemizde, çocuklarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* fekal taşıyıcılığı hakkında çok az çalışma mevcut olup bu konuda veri ihtiyacı bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, çocukluk yaş grubunda GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'nin intestinal taşıyıcılık sıklığının araştırılması ve GSBL enzim tiplerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta-Laktamazların Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması

Beta-laktam antibiyotiklere ve beta-laktamaz inhibitörlerine karşı bakteriyel direnç giderek artan bir sorundur. Özellikle gram negatif patojenler arasında yapısal ve kazanılmış, yeni beta-laktamaz enzimlerinin ortaya çıkması direnç gelişimindeki önemli bir konudur. Bugüne kadar 340'dan fazla beta-laktamaz enzimi tespit edilmiştir (1). Beta-laktamazlar bakterilerin kromozomal veya plazmid kaynaklı genleri tarafından sentezlenirler (2). Bu enzimler beta-laktam halkasının siklid amid bağını hidrolize ederek halkayı parçalayıp açarak beta-laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirirler (3). Çok sayıda türü bulunan beta-laktamazların sınıflaması enzimlerin moleküler veya fonksiyonel özelliklerine göre yapılmaktadır. En basit sınıflandırma Ambler tarafından protein dizisine ve ayırt edici amino asit yapısına göre olan A, B, C ve D olarak yapılan moleküler sınıflamadır. A, C ve D sınıf enzimler hidrolitik aktiviteleri için serini kullanırlar. B sınıfı beta-laktamazlar ise hidrolitik aktivite için çinko iyonunu kullanan metalloenzimlerdir. İkinci sınıflama ise Bush-Medeiros-Jacoby tarafından enzimlerin substrat profilleri ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık özelliklerine göre yapılan ve günümüzde geçerli olan fonksiyonel (grup) sınıflamadır. Buna göre beta laktamazlar dört grupta sınıflandırılmışlardır ve alt grupları bulunmaktadır (Tablo 1) (4).

Grup 1: Moleküler C sınıfa ait kromozal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. AmpC tip beta-laktamazlar olarak da isimlendirilen, *Enterobacteriaceae* üyelerinin büyük bir çoğunluğunda bulunan enzimlerdir. Bu enzimlerin klavulanik asit veya sulbaktam tarafından inhibisyonları düşüktür (4,5).

Grup 2: Serin beta-laktamazlardır. Moleküler olarak A ve D sınıfıdır. Beta-laktamaz inhibitörleri ile inhibe olurlar. Beta-laktamazların büyük grubunu temsil ederler. Bu enzimlerdeki substrat profillerindeki farklılık nedeniyle alt grupları vardır (4,5).

Grup 3: Metallo beta-laktamazlardır. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile inhibe olurlar. Tüm klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler (4).

Grup 4: Klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazlardır. Bu grup enzimlerin moleküler sınıfı belirlenmemiştir (4,6).

Tablo 1. Beta-laktamaz sınıfları (4 no.lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.)

Fonksiyonel Grup	Moleküler sınıf	Tercih Edilen Substrat	KA* / TZB* ile inhibisyon	EDTA* ile inhibisyon	Temsil Eden Enzimler
1	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	Hayır	Hayır	GC1, CMY-37
2a	A	Penisilinler	Evet	Hayır	PC1 (Gram-pozitif bakterilerin penisilinazları)
2b	A	Penisilinler, dar spektrumlu sefalosporinler	Evet	Hayır	TEM-1,TEM-2,SHV-1
2be	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	Evet	Hayır	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1,VEB-1
2br	A	Penisilinler	Hayır	Hayır	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler, Monobaktamlar	Hayır	Hayır	TEM-50
2c	A	Karbenisilin	Evet	Hayır	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim	Evet	Hayır	RTG-4
2d	D	Kloksasilin	Değişken	Hayır	OXA-1, OXA-10
2de	D	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Değişken	Hayır	OXA-11, OXA-15
2df	D	Karbapenemler	Değişken	Hayır	OXA-23, OXA-48
2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Evet	Hayır	CepA
2f	A	Karbapenemler	Değişken	Hayır	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Karbapenemler	Hayır	Evet	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
	B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B (B2)	Karbapenemler	Hayır	Evet	CphA, Sfh-1
Yok	Bilinmeyen				

KA*: klavulanik asit; TZB*: tazobaktam; EDTA*: Etilendiamintetraasetik asit

2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar ve Enzim Tipleri

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) sefamisin ve karbapenem hariç beta-laktam antibiyotikleri parçalayan ve beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam ve tazobaktam) tarafından inhibe olan enzimlerdir (7).

Genellikle plazmidlerce kodlanırlar (11). GSBL'lerin çoğu Ambler'in moleküler sınıflamasında A, Bush ve ark.ları tarafından yapılan fonksiyonel sınıflamada ise grup 2be'de yer almaktadır (6). GSBL'ler ilk kez *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında bulunan, yapısal olarak penisilinazlara benzeyen TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 olarak bildirilmiştir (12). GSBL üreten suşlar 1980 yılların başlarında tespit edilmiş ve dünya çapında çeşitli yerlerde görülmüştür. İlk kez Almanya daha sonra Fransa'da bildirilmiş, sonraları ABD, İngiltere, Tunus ve Şili'de görülmeye başlanmıştır. 1990'lardan sonra TEM ve SHV türevi GSBL bildirimlerinin arttığı ve İngiltere dahil olmak üzere dünyanın birçok yerinde hastanelerde özellikle de yoğun bakım ünitelerinde salgınlar gözlendiği bildirilmiştir (12). TEM ve SHV tip enzimler daha fazla sıklıkta *K. pneumoniae* suşlarında saptanmıştır (8). TEM ve SHV tip GSBL genellikle sefamisin ve karbapenem karşısında aktif değildir ve genellikle beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe olmaktadır (14,8). TEM-1 enzimi ilk kez 1965 yılında Yunanistan'da Temoniera adlı bir hastanın kan kültüründen izole edilen *E. coli* suşunda saptanmıştır ve TEM adını almıştır (8,5). Ampisiline dirençli *E. coli*'lerin çoğunda dirençten TEM-1 enzimi sorumludurlar. TEM-1'in *Enterobacteriaceae* üyeleri aracılığıyla dünya çapında yayılım gösterdiği bildirilmiştir (15). TEM-1'in kimyasal benzeri olan olan TEM-2, 1969'da *Pseudomonas aeruginosa*'da belirlenmiş (1) ve 1974'te TEM-1 enzimi plazmidler aracılığıyla gram negatif bakteriler ve *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae* ile yayılım göstermiştir (15,1). *K. pneumoniae* ve *E. coli* de sık bulunan bir diğer plazmid kaynaklı beta-laktamaz, sulfhidril türevi olan SHV-1'dir. SHV-1 beta-laktamazın *K. pneumoniae* izolatlarının çoğunda kromozomal olarak olarak kodlandığı, *E. coli*'de genellikle plazmid aracılı olarak bulunduğu bildirilmiştir. (5,1). SHV-1 beta-laktamazın mutasyona uğramış ilk formu olan SHV-2, 1983'de Almanya'da *Klebsiella ozaenae* (8) suşundan izole edilmiştir. TEM ve SHV türevli GSBL'ler TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerinin amino asit kısımlarından köken alan mutant enzimlerdir (7,1). Moleküler sınıf D ve fonksiyonel grup-2d'de yer alan OXA grubu enzimler çoğunlukla *P. aeruginosa*'da ve gram negatif bakterilerde belirlenmiştir. (8,15,16). Bu enzimler klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (15). PER tipi beta-laktamazlar, TEM ve SHV beta-laktamazlardan köken almışlardır (8). PER-1 beta-laktamaz penisilin ve sefalosporinleri hidrolize eder ve klavulanik asit ile inhibe olmaktadır (8). PER-1, ilk *P. aeruginosa*'da tanımlanmıştır (8,17).

Günümüzde plazmid kaynaklı GSBL'lere yeni bir aile eklenmiştir. CTX-M beta-laktamaz enzimi 1989 yılında Almanya'da, *E. coli* izolatında bildirilmiş, *Salmonella spp.* başta olmak üzere birçok *Enterobacteriaceae* üyesinde saptanmıştır. CTX-M tipi enzimlerin *Kluyvera spp.* ile ilişkili olduğu görülmüştür (8). CTX-M enzimleri amino asit dizisi benzerlikleri ile alt sınıflara ayrılabilir. Filogenetik olarak, CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 olarak beş ana grupta toplanmıştır (18).

2.3. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazların Epidemiyolojisi

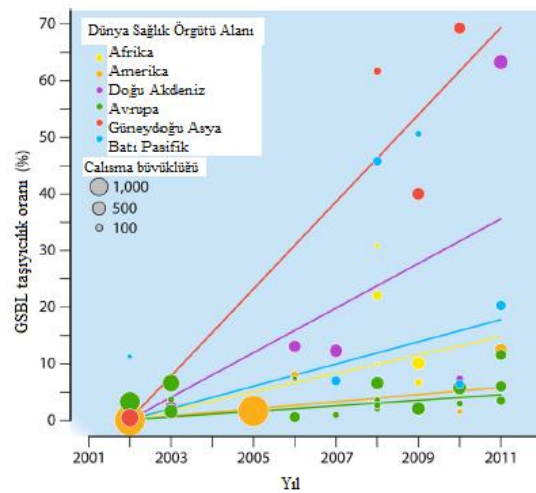
GSBL'lerin yayılımı bakterilerin birbirleri arasında gen transferiyle olmuştur. Önceleri GSBL'lerde en önemli grup SHV ve TEM türevi GSBL'ler iken ve sonraları CTX-M türevi enzimler önem kazanmıştır. GSBL üretimi yapan bakteriler başlarda hastanelerde gözlenmişse de sonraları bakım evlerinde, hatta toplumda sağlıklı insan ve hayvanlarda ve yanısıra gıda ürünlerinde belirlenmiştir. En sık GSBL üreten türler *E. coli* ve *K. pneumoniae* (19) olmakla birlikte diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde de GSBL üretimi bildirilmiştir (20). GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri içinde CTX-M-15 enzim üreten ve toplumda İYE neden olan siprofloksasin dirençli O25: H4 ST131 *E. coli* klonunun CTX-M enziminin yayılımını sağladığı gösterilmiştir (21,22). Aynı zamanda antibiyotik kullanımı, yaş, stres, beslenme, çevre gibi birçok faktörün fekal florada dirençli bakterilerin oluşumuna katkı sağlayacağı belirtilmiştir. (23).

GSBL üreten bakterilerin prevalansı farklılık göstermektedir. 2004-2006 yılları arasında hastane ilişkili enfeksiyonlarla ilgili geniş çaplı bir çalışmada toplanan verilere göre GSBL üretimi *K. pneumoniae* izolatları için Asya/Pasifik ülkelerinde %22.4, Kuzey Amerika'da %7.5 ve Avrupa'da %13.3, ve Latin Amerika'da %44 olarak bildirilmiştir. Ülkelere göre en yüksek GSBL oranları Hindistan (%72) ve Meksika (%71.4) da bildirilirken, Latin Amerika ülkelerinde %37.8 - %55.3, Yunanistan'da %43.1 ve Polonya'da %37.5 olarak gözlenmektedir. Avusturya, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, İrlanda, İsviçre ve Hollanda'da düşük oranlar mevcuttur. *E. coli* izolatları için, Asya/Pasifik ülkelerinde %12, Latin Amerika ülkelerinde %13.5, Kuzey Amerika'da %2.2 ve Avrupa'da %7.6 oranlarında GSBL üretiminin mevcut olduğu gözlenmektedir (24). Ülkemizde çeşitli bölgelere göre GSBL bildirimleri farklılık göstermektedir. Güdücüoğlu ve ark.ları

(25) 2005-2006 yılları arasında Van'da *K. pneumoniae* ve *E.coli* izolatları için sırasıyla %49 ve %29, Karaoğlan ve ark.ları (26) 2008 yılında Gaziantep'te *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Proteus spp.* izolatları için sırasıyla %62, %30 ve %8, Bayraktar ve ark.ları (27) 2009 yılında İstanbul'da *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis* izolatları için sırasıyla %70.5, %26, %2.5, %0.5, %0.5, %0.5 GSBL oranları bildirmişlerdir. Ülkemizde 2007'de çok merkezli bir çalışmada (Hitit-2) *E. coli* izolatlarının %42'si ve *K. pneumoniae* izolatlarının %41.4'i GSBL üreticisi olarak tanımlanmıştır (31).

2.4. GSBL Toplum Taşıyıcılığı ve Fekal Kolonizasyon

GSBL üreten bakteriler sadece hastane ortamında değil, artık toplumda da azımsanmayacak düzeyde dolaşım göstermektedir. Gastrointestinal sistemde GSBL üreten *E. coli* taşıma süresi, bu bakterilerin topluma yayılımı bakımından önemlidir (33). Toplumda taşıyıcı oranının artması, bu bakterilerin insanlararası ve çevreden insana aktarımının artmasını, dirençli gen havuzunun zenginleşmesini ve direnç genlerinin duyarlı bakterilere aktarımının kolaylaşmasını sağlamaktadır (34). GSBL üreten *E. coli*'nin fekal taşıyıcılığı ilk olarak 2001'de İspanya ve 2002'de Polonya'da bildirilmiştir (29,30). 2008'de Tayland'da taşıyıcılık oranının %60'lara çıktığı, bu zaman içinde diğer bölgelere taşıyıcılıkta artış olduğu, aynı zamanda Batı Pasifik, Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Asya bölgelerinde yüksek taşıyıcılık oranlarının bulunduğu, Avrupa'da %10 üzerine çıkmadığı belirtilmektedir (35). (Şekil 1).



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001-2011 yılları arasındaki GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı gözlemi. Coğrafi alanlara ve yıllara göre GSBL toplum taşıyıcı oranları (35 no.lu kaynaktan aynen alınmıştır).

Taşıyıcılık için risk faktörleri arasında huzurevinde kalma, daha önce antibiyotik kullanımı, hastanede yatış belirtilmiştir (36). Uzun süreli bakım tesislerinin (hastane, huzur evleri vs.) GSBL üreten *Enterobacteriaceae* için bir rezervuar olduğu gösterilmiştir (37). Bakımevlerinde bulunmanın GSBL taşıyıcılığı için bilinen bir risk faktörü olduğu, bu yerlerde bulunan kişilerin tekrarlayan hastane yatışına sahip olma eğilimi nedeniyle GSBL taşıyıcılığının artabileceği bildirilmiştir (36). Hastanelerde antibiyotik kullanımı, seçici baskı sonucunda normal floranın inhibisyonuna neden olarak dirençli gram negatif bakterilerin çoğalmasına sebep olmakta bu sayede tedavisi güç fırsatçı enfeksiyonların gelişimine katkı sağlamaktadır (5). GSBL üreten bakterilerle kolonizasyonun ve enfeksiyonların hastalararası yayılmasında sağlık personellerin ellerinin de önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (5,8,38).

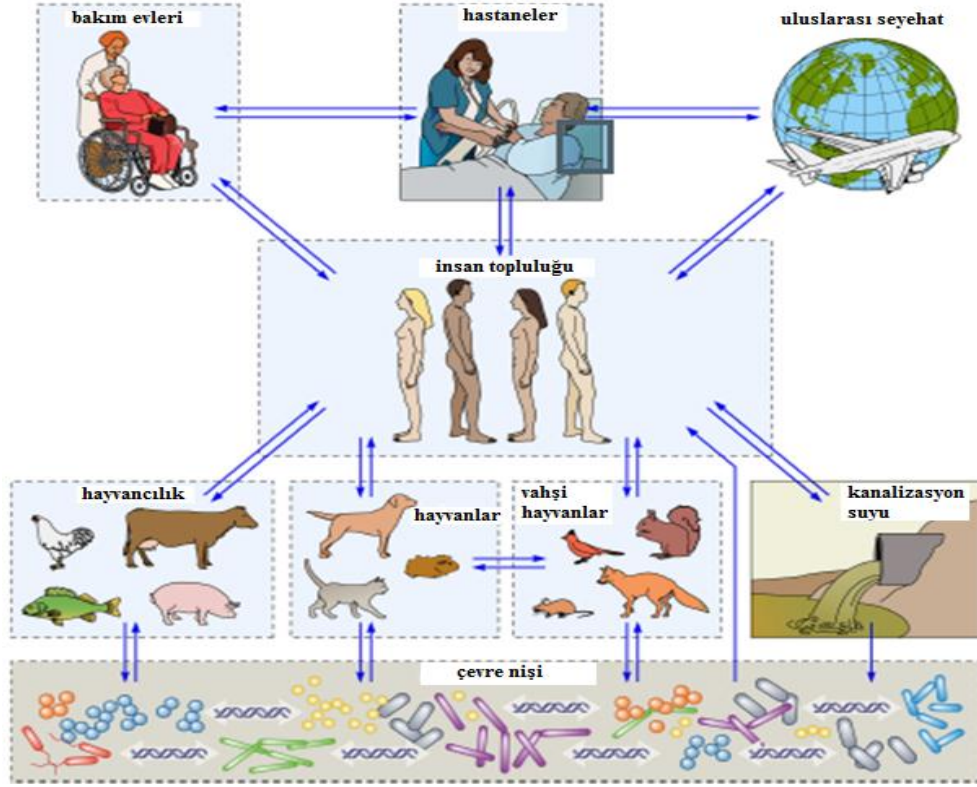
GSBL üreten bakterilerle enfeksiyonu bulunan hastalarda %70 oranında intestinal kolonizasyon olduğu, bu kişilerin sıklıkla temas ettikleri aile üyelerinde %16,7 gibi yüksek intestinal kolonizasyon oranı bulunduğu bildirilmiştir (39). Literatürde, aile içi yayılımın merkezinde evdeki küçük çocukların bulunduğu, bunun nedeni olarak da bu çocukların kişilerle ve fekal kontaminasyona uğramış cisimlerle oral temasının fazla olduğu belirtilmiştir (40). Hindistan'da GSBL üreten bakteri fekal taşıyıcılığı ve kolonizasyon ile ilgili olarak yeni doğanlarda yapılan bir çalışmada, bebeklerden doğum sırasında 1., 21. ve 60. günlerde alınan dışkı örnekleri incelenmiş, yenidoğanların 1. gün alınan örneklerinde %20.6 GSBL üreten bakterilerin bulunduğu gözlenmiştir. Bebeklerin doğdukları anda annenin vajinal florasından kolonize oldukları belirtilmiştir (41). Birgy ve ark.ları 2011 yılında Fransa'da küçük çocuklarda yaptığı çalışmada 6-24 ay arası çocukların GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığını, küçük çocuklarda %6.5, bir yaşından büyük çocuklarda %2.5 olarak bulmuşlardır (42). Alt gastrointestinal bölgede *Enterobacteriaceae* üyelerinin taşınması klinik enfeksiyon gelişmesinde önemli bir faktördür. GSBL üreten bakterilerin fekal kolonizasyonu, bu patojenlerin aile bireyleri arasında iletimi için potansiyel bir kaynak oluşturarak bu bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu gelişimi için de bir risk faktörü olabilmektedir (21). Bano ve ark.larının çalışmasında, GSBL üreten *E. coli* nedenli üriner sistem enfeksiyon tanısına sahip hastaların yakınlarında anlamlı olarak yüksek (%23.8) fekal taşıyıcılık prevalansının olduğundan ve bu gibi hastaların yakını olmanın

taşıyıcı olma riskini bağımsız olarak artıracığından bahsedilmiştir (43). Enfeksiyon olmadığında bile GSBL üreten bakterilerin kolonizasyonu dirençli kommensal *Enterobacteriaceae* üyesi taşıyıcılığı açısından kaygı verici bir durum olarak nitelendirilmektedir (44). 2008 yılında Portekiz’de Guimaraes ve ark.ları yaptıkları çalışmada sağlıklı çocukların intestinal sisteminin, antibiyotik direnç genleri ve GSBL üreten bakteriler için rezervuar olduğunu gösterilmiştir (45).

2.5. GSBL Enzimlerinin Yayılım Yolları

Yapılan çalışmalarda antibiyotik direncine sahip GSBL’üreten bakterilerin küresel olarak yayılmasında yaşam, demografik özellikler ve bireysel antibiyotik kullanımı ile hastane/bakım evlerinde bulunma, seyahat, hayvanlar, gıda ve çevre faktörlerinin rolü olduğu gözlenmektedir (35). İnsanlarda ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı sonucu direnç gelişiminin sadece patojen bakterilerde olmayıp normal flora bakterilerinde de değişikliğe sebep olduğu, antibiyotiklerin hayvan yemlerinde kullanımına bağlı olarak fekal florada bulunan bakterilerde de direnç geliştiği, bu bakterilerin çevreye direk ya da besinler yoluyla bulaşabileceği, insanlarda bulunan flora bakterilerine plazmidlerle aktarılacağı belirtilmiştir (23).

Direncin nasıl ve neden yayıldığının aydınlatılabilmesi için bu enzimleri taşıyan bakterilerin yayılım yolunun daha iyi açıklanması gerektiğine inanılmış, GSBL üreten bakteri yayılımına yönelik hayvan, gıda ve çevre gibi faktörler üzerine araştırmalar yapılmıştır (Şekil 2). (35).



Şekil 2. GSBL üreten bakterilerin ve antibiyotik direnç genlerinin canlılar ve çevre arasında geçişi (35 no.lu kaynaktan aynen alınmıştır).

2.5.1. Hayvanların rolü

E. coli insan ve hayvanlarda kommensal bir bakteri olmanın yanında ishal ve bağırsak dışı enfeksiyonların da önemli etkenlerden biridir (22). Son zamanlarda Avrupa, Asya gibi ülkelerde et, balık, çiğ süt gibi gıda ürünlerinde GSBL üreten *E. coli*'nin yaygınlığının olması endişe nedeni olarak görülmüş, hayvanların GSBL üretimi için bir rezervuar etkeni olduğu düşüncesi belirtilmiştir (46). Özellikle Avrupa, ABD gibi birçok ülkede sığır eti ve çiğ süt gibi gıdalardan üretilen ürünlerde GSBL üreten *E. coli*'nin yayılması hakkında uyarılar bulunmaktadır (47,48). Çalışmalarda GSBL taşıyıcıların sayısındaki artışla ilişkili; CTX-M üreten *E. coli* sorumlu tutulmuştur (21,49). Marshall ve Levy tarafından antibiyotiklerin düşük doz veya uzun süreli kullanımının hayvanlar arasında dirençli suşların yayılması için ideal bir seçici baskı oluşturduğu belirtilerek gıda, su ve tarım alanlarında hayvansal atıkların kullanılması sonucunda doğrudan temas ya da dolaylı olarak direnç yayılımının ortaya çıktığı belirtilmiştir (50). 2009-2011 yılları arasında İsviçre'de yapılan bir çalışmada domuzlarda %15.3, büyükbaş hayvanlarda %13.7, koyunlarda %8.6 ve tavuklarda %63.4 oranlarında GSBL üreten bakteri bulunmuştur (46).

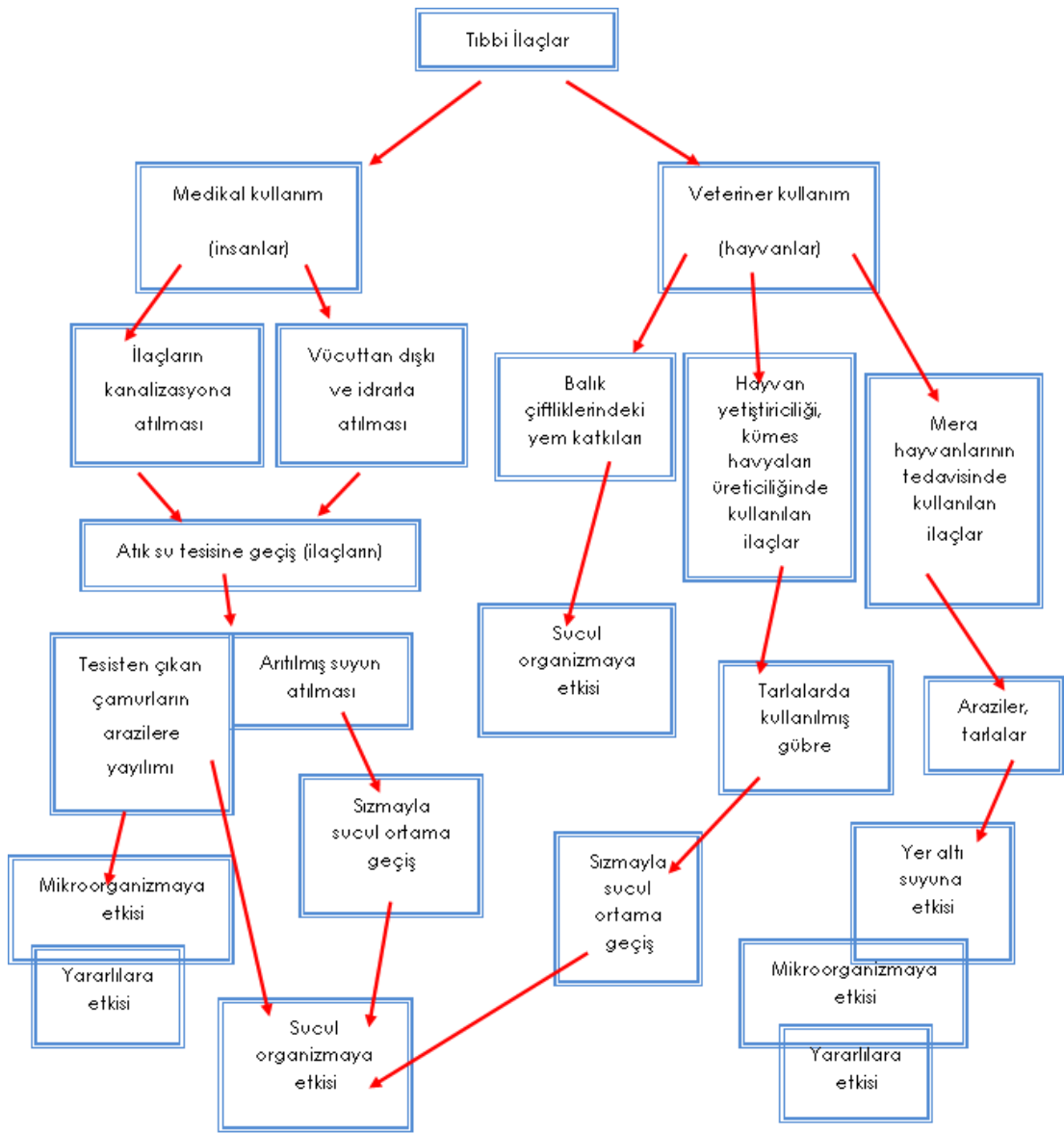
Hayvanlardan insanlara, direkt temas veya kontamine gıdaların tüketimi ile GSBL üreten bakterilerin ve direnç genlerinin aktarım ihtimali olabileceğinin düşünüldüğü belirtilmiştir (51,52). Sağlıklı köpeklerde %45, ishallerde %55, sağlıklı kedilerde %0, ishallerde %25 (53) ve sığırlarda %8.4 (47) oranında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin intestinal taşıyıcılığı belirlenmiştir (53). Evde evcil hayvan besleyen kişilerin GSBL üreten *E. coli* ile kolonizasyonlarının yedi kat arttığı bildirilmiştir (54).

2.5.2. Besin ürünlerinin rolü

İnsanların antibiyotiğe dirençli bakteri taşıyan gıdaların tüketimi ile doğrudan ya da dolaylı olarak enfeksiyon edinimine yönelik kanıtların olduğu bildirilmiştir (50). GSBL üreten bakteriler birçok gıda ve hayvanlarda tespit edilmiştir (55). Tavuk, hindi, domuz ve sığır gibi bazı hayvansal gıdaların GSBL ve CMY üreten *E. coli* gibi toplum kökenli patojenlerle kolonizasyon için potansiyel kaynak olabileceklerinden bahsedilmiş, İspanya’da yapılan bir çalışmada perakende et örneklerinde (tavuk’ta %67, hindi’de %58, domuz etinde %25 ve kıyma örneklerinde %9) GSBL ve CMY üreten *E. coli* izole edilmiştir. Yine aynı çalışmada Pittsburg ve Seville hastanelerinde GSBL ve CMY üreten *E. coli*’nin toplum kaynaklı ve sağlık kurumlarıyla ilişkili predominantlığını gözlemlediklerini, perakende etlerin kontaminasyonu ile GSBL/CMY üreten *E. coli* ile kolonizasyon veya enfeksiyon arasında ekolojik bir ilişki sağlandığı fakat direkt bir ilişkinin gösterilemediği, GSBL ve CMY üreten *E. coli* nedenli enfeksiyonların çoğunluğunun toplum ve hastane dışındaki bakım merkezleri ile ilişkili olarak kazanıldığı, bu yerlerde perakende ürünlerinin tüketildiği bildirilmiştir (56). Hollanda’da yapılan bir çalışmada insanlardan ve tavuk etinden izole edilen GSBL üreten *E. coli* suşlarında genomik ve moleküler benzerlikler araştırılmış, tavuk eti ve izolatlarında yakın benzerlik bulunmuştur. Tavuk etinin, plazmid kaynaklı direnç genlerinin insan intestinal sistemine geçişi için önemli bir rezervuar olduğu öne sürülmüştür (57).

2.5.3. Çevrenin rolü

Antibiyotikler tıp, veterinerlik ve tarım gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Canlıların kullandığı antibiyotikler canlı metabolizmasında hiç değişmeden veya çok az dönüştürülerek idrar ve dışkı yoluyla vücuttan atılmaktadır. Atılan bu antibiyotik kalıntılarının atık sulara, toprağa, yeraltı sularına ve yeterli arıtım yapılmadığı takdirde içme sularımıza kadar ulaşılacağından bahsedilmiştir (58,59). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri belirlenmiştir (Şekil 3) (58).



Şekil 3. Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri (58 no.lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

Antibiyotik direncinin sadece klinik açıdan önemli bakterilerle sınırlı kalmayıp, su ortamında bulunan bakterilerle de yayılımının olabileceği bildirilmiştir (60). Şehir atıksu arıtma tesislerinin antibiyotik dirençli bakteriler için yoğun noktalar olduğu ve hastane atıklarının direnç genlerinin çevreye yayılımı için araç olabileceği belirtilmiştir (35). 2008-2009 yılında Hindistan’ da yapılan bir çalışmada hastanelerin atık sularından örnekler toplanmış, *E. coli* izolatlarında GSBL üreten *bla*CTX-M-15, *bla*SHV-12 ve plazmid geçişli-kinolon dirençli *qnrA*, *qnrB*, *aac(6’)-Ib-cr -qepA* genlerinin bulunduğu belirtilmiştir (60). Başka bir çalışmada hastane atık suyunda %37.1, belediye kanalizasyon atık suyunda %17.7 GSBL üreten *E. coli* izole edilmiştir (59). 2006-2008 yılları arasında İrlanda’da 17 hastaneyi kapsayan çalışmada hastane atıksu tahliye kısmı, belediye atıksu ve atık su arıtma tesisinden örnekler alınmış, hastane atık su tahliye kısmında yüksek oranda ampisilin dirençli *E. coli* bulunmuştur (61). Enterik bakterilerin rezervuarı olan kanalizasyon sularının arıtılmadan su, toprak vb. gibi ortamlara bırakılması bu tür bakterilerin yayılmasına neden olmaktadır. Toplumda GSBL fekal taşıyıcılığı ortaya çıkış ve yayılımını önlemek için yeterli önerilerin bulunmadığı, taşıyıcılık ve yayılım önlemleriyle ilgili olarak bireysel önlemlerde bireylerin dirençli bakterilerin dolaştığı çevrede dolaşımın azaltılmasının denenmesi, el yıkama gibi basit hijyenik davranışların unutulmaması ve el yıkama eğitiminin halk sağlığı önceliklerinden olması gerektiği vurgulanmıştır (35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Demografik Özellikler ve Çalışma Yeri (Popülasyonu)

Bu çalışma, Batı Karadeniz Bölgesi'nde, Karadeniz'e batı ve kuzeyden kıyısı olan 3.309 km² lik yüzölçümüyle Türkiye topraklarının binde altısını kapsayan Zonguldak ilinde yapılmıştır. Zonguldak ili 2013 yılı itibarı ile merkez ve ilçeleriyle birlikte toplam 601.567 nüfusa sahiptir. Zonguldak ili %56'sı dağlarla, %31'i platolarla ve %13'ü ovalarla kaplı, çok engebeli bir arazi yapısı bulunmaktadır. Zonguldak yönetsel olarak, Merkez İlçe, Alaplı, Çaycuma, Devrek, Gökçebey ve Kdz. Ereğli ilçelerinden oluşmuştur (114).

Hastanemiz, Bülent Ecevit Üniversitesine bağlı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi olarak, 52.000 m²'lik bir alanda 543 yatakla hizmet sunmakta Zonguldak ili yanı sıra çevre il, ilçe ve köylere hizmet vermektedir. Bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Kasım 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında yapılmış ve aşağıda belirtilen branşlara ait, herhangi bir nedenle başvuran (0-15) yaş grubu çocuklardan rutin olarak gönderilen dışkı örnekleri toplandı. Çalışma süresi (15.11.2012-15.05.2013) boyunca Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji, Çocuk Gastroentereoloji, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi polikliniklerine başvuran 5630 farklı hastanın toplam 10067 poliklinik kaydı, 903 farklı hastanın toplam 1127 yatış kaydı belirlendi.

3.2. Hasta Verilerinin ve Örneklerinin Toplanması

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, 15 Kasım 2012-15 Mayıs 2013 tarihleri arasında, 454 hasta örneği toplandı. Hastalara ait bilgiler, çocukların veli/vasileriyle görüşülerek yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ya da ameliyat olma öyküsü, evde kaç kişi yaşadığı, evin kaç odalı olduğu, evde ya da bahçede hayvan besleyip beslemediği ve haftada kaç kez tavuk eti yediği hasta bilgileri içeren anket formu ve

bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurularak toplandı. Elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS13.0 programında depolandı.

3.3. Seçici Besiyeri Hazırlanması

2 µg/ml sefotaksim ve 2 µg/ml sefotaksim + 2 µg/ml seftazidim içeren Eozin-Metilen Blue agar (EMB) (Oxoid/İngiltere) ile seçici besi yeri hazırlandı (43,76,77). Hazırlanan seçici besiyerlerinin kontrolü Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standarts Institute; CLSI) önerisi doğrultusunda, GSBL üretmeyen *E. coli* ATCC 25922 ve GSBL üreten *K. pneumoniae* ATCC 700603 kalite kontrol suşları ile yapıldı.

3.3.1. Besiyeri duyarlılığının kontrolü

GSBL üreten (*K. pneumoniae* ATCC 700603) kalite kontrol suşu 0,5 McFarland bulanıklık standardına eşdeğer hazırlanarak buradan (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}) seri dilüsyonlarla bakteri süspansiyonları elde edildi. Bu bakteri süspansiyonlarından bir öze dolusu, GSBL üreten bakteri bulunmadığı saptanan dışkı örneklerine karıştırılarak seçici besiyerlerine ekimler yapıldı. İnkübasyon sonrası kültür duyarlılığı 10 cfu/ml olarak tespit edildi.

3.4. Kültür ve Bakteri Tanımlaması

Pediatri polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocuklardan rutin olarak gönderilen dışkı örneklerinden 2 µg/ml sefotaksim (CTX) ve 2 µg/ml seftazidim (CAZ) + 2 µg/ml sefotaksim (CTX) içeren Eozin-Metilen Blue (EMB) agar ve kanlı agar (Oxoid/İngiltere) plaklarına ekim yapıldı. Ekim yapılan plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, gram-negatif ve oksidaz negatif oldukları gösterilen bakteriler, sitrat agar, TSI agar, üre agar, motilite-indol-lizin (MIL) agar besiyerleri kullanılarak (BD Difco/USA) tanımlandı (62). Bu şekilde tanımlanamayan bakteriler için, BBL Crystal Identification Systems E/NF (BD Difco/USA) tanımlama kiti kullanıldı.

3.5. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

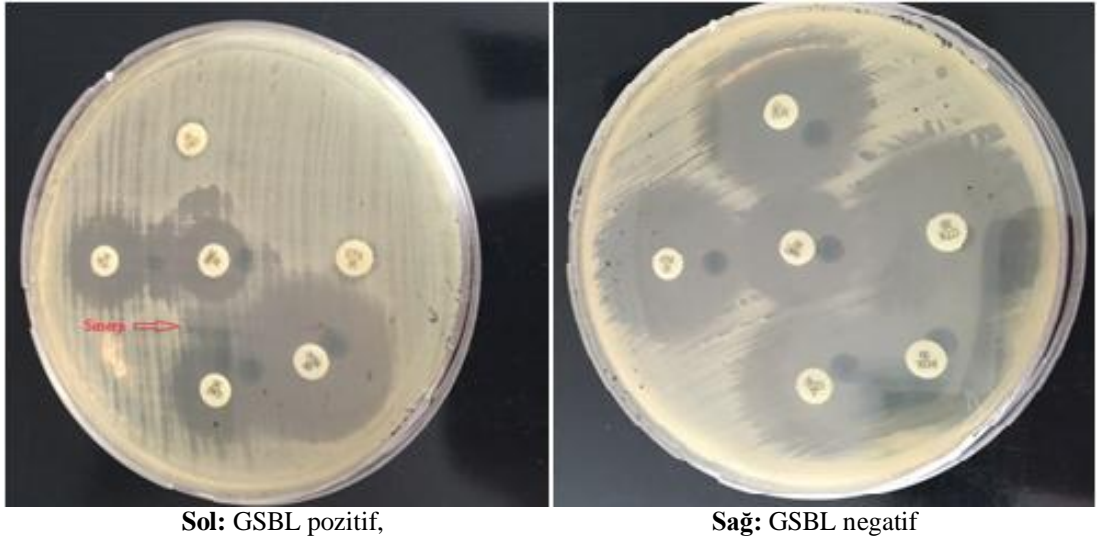
3.5.1. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi

Tüm izolatların antibiyotik duyarlılık testleri, CLSI önerileri doğrultusunda, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testlerinde, siprofloksasin (CIP, 5µg), levofloksasin (LEV, 5µg), ampisilin (AMP, 10µg), ertapenem (ETP, 10µg) piperasilin (PIP,100µg), amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10µg), piperasilin/tazobaktam (TZP, 100/10µg), sefepim (FEP, 30µg), sefuroksim (CXM, 30µg), imipenem (IPM, 10µg), gentamisin (GM, 10µg), amikasin (AK, 30µg), tobramisin (TOB, 10µg), trimetoprim-sülfometoksazol (SXT, 1.25/23.75µg), sefoksitin (FOX, 30µg), sefotaksim (CTX, 30µg), seftriakson (CRO, 30µg), seftazidim (CAZ, 30µg), aztreonam (ATM, 30 µg), antibiyotik diskleri (BD Difco/USA) kullanıldı. 1 ml steril distile suya 1-2 koloni alınarak 0,5 Mc Farland bulanıklık standardına eşdeğer bakteri süspansiyonu hazırlanarak, 4 mm. kalınlığındaki Müller Hinton agar yüzeyine (Titan Biotech Ltd.,India) swapla ekim yapıldı. Plakların yüzeyinin kuruması için 15 dk oda ısında beklenildikten sonra antibiyotik diskleri yerleştirildi. Plaklar 16-18 saat 35±2°C’de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra oluşan inhibisyon zon çapları CLSI önerileri doğrultusuna göre değerlendirildi (63).

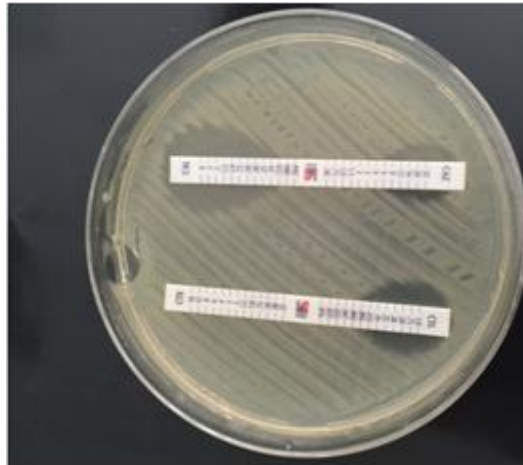
3.5.2. GSBL varlığının gösterilmesi

GSBL varlığı çift disk sinerji yöntemi (şekil 4) ile gösterildi. Bir ml. steril distile suya 1-2 koloni bakteri alınarak 0.5 McFarland bulanıklık standardına eşdeğer bakteri süspansiyonları hazırlanarak, 4 mm. kalınlığındaki Mueller Hinton agar yüzeyine swapla ekim yapıldı. Plaklar yüzeylerinin kuruması için 15 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra plağın ortasına amoksisilin/klavulanik asit (AMC, 20/10 µg) antibiyotik diski ile etrafına, disk merkezleri arasındaki uzaklık 25mm. olacak şekilde, aztreonam (ATM, 30 µg), seftriakson (CRO,30 µg), seftazidim (CAZ, 30 µg) ve sefotaksim (CTX, 30 µg) (BD Difco/USA) antibiyotik diskleri yerleştirildi. Plaklar 16-18 saat, 35 ±2 °C’ de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra kullanılan antibiyotik disklerine ait inhibisyon zonlarının, amoksisilin/klavulonik asit yönünde genişleme göstermesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon

alanının gözlenmesi, başka bir şekilde klavulanik asitin, diğer antibiyotikler ile sinerjik etki göstermesi GSBL varlığı açısından pozitiflik olarak kabul edildi (63,17). GSBL şüphesi olan suşlar için, Agar gradient yöntemi ile GSBL doğrulaması yapıldı. Bunun için, bir ucunda seftazidim/sefotaksim, diğer ucunda seftazidim/sefotaksim ve klavulanik asit bulunan Agar gradient stripleri kullanıldı (Liofilchem, İtaly). İnhibitörlü ve inhibitörsüz antibiyotik MİK değerleri, birbiriyle oranlandığında inhibitörlü antibiyotik MİK değerinde ≥ 8 kat fazla azalma olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (Şekil 5) (63).



Şekil 4. GSBL çift disk sinerji yöntemi (GSBL pozitif ve negatif)



CTX: Sefotaksim, CTL:Sefotaksim klavulanik asit, CAZ:Seftazidim, CAL:Seftazidim klavulanik asit
Şekil 5. Agar gradient strip test kullanımı (GSBL pozitif)

3.6. Bakteri DNA İzolasyonu

Bakterilerden DNA izolasyonu, ticari izolasyon kiti (Bio Basic Inc.,Kanada) ile yapıldı. DNA eldesi işlemi için önce izolatlar kanlı agar plaklarında saf olarak üretildi. Üç-dört bakteri kolonisi alınarak, 1 ml steril distile su ile ependorf tüpler içinde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Hazırlanan bakteri süspansiyonları 10.000 g'de 30 sn santrifüj edildi. Santrifüj sonunda dipteki çöküntü (pellet) kısmına dokunulmadan, üstteki sıvı (süpernatant) pipet yardımıyla alınarak atıldı. Ependorf tüplerindeki pellet üzerine 180 µl buffer ACL ve 20 µl proteinaz-K konularak karıştırıldı (vortekslendi). Bu karışım daha sonra 56 °C'lik ısı bloğunda bir saat bekletildi. Isı bloğundan çıkarılan ependorf tüpler içindeki karışıma, 200µl buffer CL eklenerek karıştırıldı. Ardından 200µl ethanol (%100) eklenerek tekrar karıştırıldı. Elde edilen solüsyon filtrelili tüplere aktarılarak, 9.000 g'de bir dk santrifüj edildi ve altında kalan kısım atılarak üzerine 500 µl CW1 eklendi 9.000 g'de bir dk santrifüj edilerek altında kalan kısım atıldı. Ardından, 500 µl CW2 eklendi 9.000 g'de 1dk santrifüj edilerek altında kalan kısım atıldı. Filtrelili tüpler boş olarak 9.000 g'de 2dk santrifüj edildi. Filtrelili tüplerden elde edilen sediment, yeni eppendorf tüplere aktarılarak 2-3dk oda ısısında bekletildi. Üzerine 75µl buffer CE eklenerek 2 dk oda ısısında bekletildi. Ardından tüpler 9.000 g'de 2 dk santrifüj edildi. İzole edilen bakteri DNA'sı -20°C'de dondurularak, saklandı. (Bio Basic inc./KANADA)

3.7. DNA Çoğaltılması (Amplifikasyon)

DNA amplifikasyonu için ilk başta 200 µl 10X tampon, 40 µl 10mM dNTP, 200 µl MgCl₂ ve 560 µl su kullanılarak 2X (mix) tampon solüsyonu hazırlandı (Tablo 2.). (64).

Tablo 2. 2X (mix) tampon karışımının hazırlanışı

2X tampon	İstenen Volüm	Kullanılacak Son Volüm
Buffer (10X)	10x	200µl
MgCl ₂ (25mM)	25mM	200µl
dNTP (10mM)	2mM	200µl
Distile Su (dH ₂ O)		400µl
TOPLAM		1000µl

Her bir bakteri için 2X (mix) solüsyonu 25 µl, primer R 1 µl, primer F 1 µl, Taq DNA polimeraz 0.5 µl ve distile su 17.5 µl olacak şekilde amplifikasyon karışımı hazırlandı (64).

3.7.1. Amplifikasyon koşulları

Amplifikasyon için Gene Amp PZR System 9700 Thermal Cycler (Applied Biosystems, Singapur) cihazı kullanıldı. Hedef DNA bölgesi için aşağıda belirtilen amplifikasyon koşulları sağlandı (Tablo 3);

CTX-M grubu için; 94°C’de 2 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 35 siklus olarak 95 °C/20 sn. denaturasyon, 51°C/30 sn. bağlanma ve 72°C/30 sn. uzama, 72°C/3 dk. son uzama uygulandı (65).

CTX-M-3 için; 94°C’de 5 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 30 siklus olarak 94 °C/1 dk. denaturasyon, 55°C/1 dk. bağlanma ve 72°C/1 dk uzama, 72°C/10 dk. son uzama uygulandı (66).

CTX-M-15 için; 94°C’de 5 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardından, 30 siklus olarak 94 °C/25 sn. denaturasyon, 50°C/40 sn. bağlanma ve 72°C/50 sn. uzama, 72°C/6 dk. son uzama uygulandı (67).

TEM ve SHV; 95°C’de 4 dakikalık başlangıç denatürasyonun ardında, 35 siklus olarak 95°C/30sn. denaturasyon, 58°C/30 sn. bağlanma ve 72°C/1dk. uzama, 72°C/7dk son uygulandı (68,69).

Tablo 3. Thermal döngü basamakları

	CTX-M	CTX-M3	CTX-M15	TEM	SHV
REAKSİYON KOŞULLARI					
<i>Başlangıç</i>	94°C/2dk	94°C/5dk	94°C/5dk	95°C/4dk	95°C/4dk
<i>Siklus</i>	35	30	30	35	35
<i>Denaturasyon</i>	95°C/20sn	94°C/1dk	94°C/25sn	95°C/30sn	95°C/30sn
<i>Bağlanma</i>	51°C/30sn	55°C/1dk	50°C/40sn	58°C/30sn	58°C/30sn
<i>Uzama</i>	72°C/30sn	72°C/1dk	72°C/50sn	72°C/1dk	72°C/1dk
<i>Son uzama</i>	72°C/3dk	72°C/10dk	72°C/6dk	72°C/7dk	72°C/7dk

3.7.2. Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi

Amplifikasyon ürünlerinin görüntülenmesi, 1X TBE tamponu içindeki %2'lik agaroz jelde (Prona/The European Economic Community), 120 V akımla 1 saat yürütülme (elektroforez) sonrası Gel Doc UV görüntüleme sistemi (BioRad, Italy) yapıldı. Belirleyici (marker) olarak ise, 50- 1000 baz çiftlik DNA ladder (İnnu Star, Almanya) kullanıldı. Jelde, 544 baz çifti içeren CTX-M grup, 780 baz çifti içeren CTX-M-3, 996 baz çifti içeren CTX-M-15 ve 861 baz çifti içeren TEM ve 930 baz çifti içeren SHV bantları görüntüledi.

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, maddeler iyice çözüldükten sonra pH'sı 8.0'e ayarlanarak elde edilen bu solüsyon, +4°C'de saklandı (70).

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. Bu karışım koyu renkli şişeye konularak oda sıcaklığında saklandı. Bu çözeltilen, agaroz jel içine 0.1 µl/ml eklendi (70).

Agaroz Jel

100 ml 1X TBE tamponu içerisinde, 2 gr agaroz jel (%2 olacak şekilde) (Prona/The European Economic Community) iyice eritildi. Jelin sıcaklığı 60°C'ye gelince stok etidyum bromür çözeltisinden 10 µl eklenerek, iyice karıştırıldıktan sonra jel kabına döküldü (70).

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değer alan değişkenler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher kesin 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

Çalışma süresi (15.11.2012-15.05.2013) boyunca pediatri polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocuklardan rutin olarak gönderilen 454 hasta örneği incelenmiştir. İncelenen örneklerin 454'nün, %51.8'i (235/454) erkek, %48.2'si (219/454) kız çocuklardan toplanmıştır (Tablo 4).

Dışkı örneklerinin %33'ünde (150/454) GSBL üreten bakteri (fekal taşıyıcılık) saptanmıştır. Fekal taşıyıcılık saptanan çocukların %53'ünün erkek, %47'si kız olduğu belirlenmiştir. Taşıyıcılık belirlenen hastaların medyan (ortanca) yaşları 60 ay (1-180)'dir.

Tablo 4. İzolatların cinsiyet ve yaş dağılımları

	Total n=454 (%)	GSBL+ n=151 (%)	GSBL- n=303 (%)
Cinsiyet (E/K)	235/219 (51.8/48.2)	151 (33.3)	303 (66.7)
Yaş			
1<	57 (12.6)	19 (4.2)	38 (8.4)
1-4	160 (35.2)	58 (12.8)	102 (22.5)
5-9	129 (28.4)	37 (8.1)	92 (20.3)
≥10	108 (23.8)	37 (8.1)	71 (15.6)

Fekal taşıyıcılık tespit edilen çocuklara ait 150 dışkı örneğinden, GSBL üreten 154 farklı bakteri izole edilmiştir. Dört hastada birden fazla GSBL pozitif bakteri saptanmıştır. Bir hastada GSBL üreten iki farklı *E. coli* bulunmuştur. GSBL ürettiği belirlenen 154 bakterinin 142'si (%92,2) *E. coli*, 11'i (%7.1) *K. pneumoniae*, 1'i (%0.6) *K. oxytoca* olarak tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. GSBL ürettiği belirlenen bakterilerin dağılımı

Bakteri türü	N	%
<i>E. coli</i>	142	92.2
<i>K. pneumoniae</i>	11	7.1
<i>K. oxytoca</i>	1	0.6
Toplam	154	100

GSBL üreten 154 bakteriden 148'i (%96.1), 2 µg/ml CTX içeren EMB agarda üremiştir. İki µg/ml CTX ve 2 µg/ml CAZ içeren EMB plağında ise 154 bakteriden 101'i (%66) üremiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Bakteri türlerine göre seçici besiyerinde üreme

	2 µg/ml CTX içeren EMB agar (%)	2 µg/ml CTX + 2 µg/ml CAZ içeren EMB agar (%)
<i>E. coli</i>	138 (90.2)	91 (59.5)
<i>K. pneumoniae</i>	9 (5.9)	10 (6.5)
<i>K. oxytoca</i>	1	0
Toplam	148	101

4.2. Risk Faktörleri

Çocuklarda GSBL fekal taşıyıcılığı ile ilgili olarak taranan literatürlerde risk faktörleri olarak belirtilmiş olan hasta verilerinin toplandığı anket değerlendirmesinde sorgulanan özellikler olan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ve ameliyat olma öyküsü, hastalık durumları, evde yaşan birey ve oda sayısı, evde ya da bahçede hayvan beslemesi, haftalık tavuk eti tüketimi ile GSBL fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. GSBL taşıyıcılığı ve risk faktörleri ilişkisi

Risk faktörleri	Yanıt	GSBL pozitif	GSBL negatif	p
Antibiyotik kullanımı	Evet	94 (%62.7)	167 (%55.7)	0,156
	Hayır	56 (%37.3)	133 (%44.3)	
İYE tedavisi	Evet	10 (%6.7)	17 (%5.6)	0,827
	Hayır	140 (%93.3)	284 (%94.4)	
Hastanede yatma	Evet	43 (%28.7)	83 (%27.6)	0,808
	Hayır	107 (%71.3)	218 (%72.4)	
Ameliyat olma	Evet	9 (%6)	13 (%4.3)	0,578
	Hayır	140 (%94)	287 (%95.7)	
Kronik hastalık	Evet	14 (%9.4)	20 (%6.7)	0,401
	Hayır	135 (%90.6)	280 (%93.3)	
Evde/bahçede hayvan besleme	Evet	20 (%14.9)	29 (%10)	0,144
	Hayır	114 (%85.1)	260 (%90)	
Tavuk eti yeme	Evet	88 (%65.2)	195 (%68.2)	0,541
	Hayır	47 (%34.8)	91 (%31.8)	

4.3. Antibiyotik Duyarlılık

GSBL ürettiği belirlenen 154 izolatın disk diffüzyon yöntemi ile belirlenen antibiyotik duyarlılıkları Tablo 8’de gösterilmiştir. Değerlendirilen bakterilerin ertapenem duyarlılıkları %98,7 ve imipenem duyarlılığı %100 bulunmuştur. İzolatların levofloksasin ve siprofloksasin direnç oranları ise sırasıyla %21,4 ve %22,1 olarak belirlenmiştir.

Tablo 8. GSBL üreten izolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	Duyarlı	n (%)	
		Orta duyarlı	Dirençli
AN	147 (95,5)	4 (2,6)	3 (1,9)
ETP	152 (98,7)	1 (0,6)	1 (0,6)
TZP	78 (50,6)	18 (11,7)	58 (37,7)
CAZ	82 (53,2)	41 (26,6)	31 (20,1)
ATM	55 (35,7)	46 (29,9)	53 (34,4)
SXT	72 (46,8)	0	82 (53,2)
FEP	89 (57,8)	27 (17,5)	38 (24,7)
IPM	154 (100)	0	0
CIP	113 (73,4)	7 (4,5)	34 (22,1)
LEV	121 (78,6)	0	33 (21,4)
GM	117 (77)	0	35 (23)
TOB	112 (72,7)	4 (2,6)	38 (24,7)
FOX	140 (90,9)	3 (1,9)	11 (7,1)
CRO	2 (1,3)	8 (5,2)	144 (93,5)
CTX	2 (1,3)	24 (15,6)	128 (83,1)
AMC	60 (39)	22 (14,3)	72 (46,8)

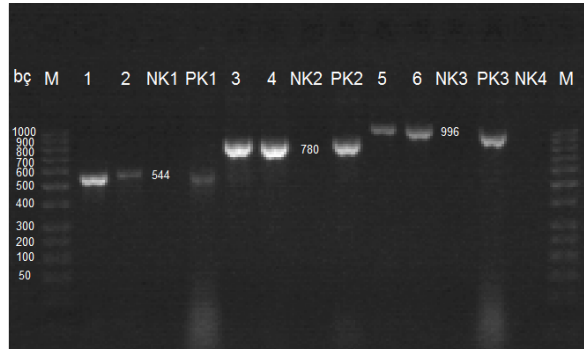
AN: Amikasin, ETP: Ertapenem, TZP: Piperasilin-tazobaktam, CAZ: Seftazidim, ATM: Aztreonam, SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol, FEP: Sefepim, IPM: İmepenem, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, GM: Gentamisin, TOB: Tobramisin, FOX: Sefoksitin, CRO: Seftriakson, CTX: Sefotaksim, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit

4.4. GSBL Üreten İzolatlarda Enzim Tipleri

GSBL pozitif bulunan bakterilerin 143’ünde (%92,8) CTX-M grup enzimi saptanmış, bu bakterilerin %81,1’inde (116/143) CTX-M-15, %94,4’ünde (135/143) CTX-M-3 belirlenmiştir. Yüz on altı izolatta birden fazla CTX-M enziminin bulunduğu (CTX-M-3, CTX-M-15) belirlenmiştir (Şekil 6). Yetmişyedi bakteride (%50) TEM, 12 bakteride (%7,8) SHV grup enzim belirlenmiştir (Şekil 7). GSBL üreten bakterilere göre enzim türlerinin dağılımı (Tablo 9) verilmiştir.

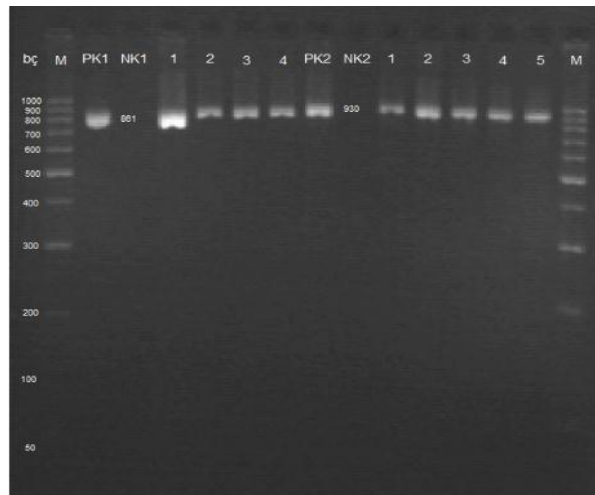
Tablo 9. GSBL üreten bakterilerde belirlenen enzim türlerinin dağılımı

	CTX-M grup	CTX-M-3	CTX-M-15	TEM	SHV
<i>E. coli</i>	134 (%94.4)	126 (%88.7)	108 (%76.1)	74 (%52.1)	3 (%2.1)
<i>K. pneumoniae</i>	8 (%72.7)	8 (%72.7)	7 (%63.6)	3 (%27.3)	9 (%81.8)
<i>K. oxytoca</i>	1	1	1	0	0
Toplam	143 (%92.8)	135 (%87.6)	116 (%75.2)	77 (%50.3)	12 (%7.8)



1-2: İzolatlarda çoğaltılan CTX-M grup, NK1: CTX-M grup negatif kontrol, PK1: CTX-M grup pozitif kontrol (544 bç), 3-4 İzolatlarda çoğaltılan CTX-M-3, NK2: CTX-M-3 negatif kontrol, PK2: CTX-M-3 pozitif kontrol (780 bç), 5-6 izolatlarda çoğaltılan CTX-M-15, NK3ve NK4: CTX-M-15 negatif kontrol, PK3: CTX-M-15 pozitif kontrol (996bç), M: Marker (belirleyici) 50-1000 bç DNA ladder

Şekil 6. CTX-M, CTX-M-3 ve CTX-M-15 enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü



PK1: TEM grup pozitif kontrol, NK1: TEM grup negatif kontrol, 1-4: İzolatlarda çoğaltılan TEM grup (861 bç), PK2: SHV grup pozitif kontrol, NK2: SHV grup negatif kontrol, 1-5: İzolatlarda çoğaltılan SHV grup (930 bç), M: Marker (belirleyici) 50-1000 bç DNA ladder

Şekil 7. TEM ve SHV enzimlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü

5. TARTIŞMA

GSBL üretimi daha önceleri hastane kaynaklı bakterilerde bildirilmiş olsa da son zamanlarda toplumda da giderek artan oranlarda bildirilmektedir (32). Enfeksiyon olmasa bile GSBL üreten bakteri kolonizasyonu, florada bulunan duyarlı bakterilere direnç aktarımında bir rezervuar olarak görev yapabilmektedir (44,71). Toplumda giderek artan barsak kolonizasyonuna bağlı olarak, GSBL üreten bakterilerin insanlar arası ve çevreden insanlara geçişiyle toplum taşıyıcılığı giderek önem kazanmış ve yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerin GSBL üreten bakterilerle fekal taşıyıcılık oranlarının artışına dikkat çekilmiştir (5,2,72,73). Fransa'da 2001 ve 2006 yıllarında sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda GSBL taşıyıcılık oranları sırasıyla %3.2 ve %8 olarak belirlenmiştir. (74). Lübnan'da sağlıklı kişilerde GSBL taşıyıcılık oranı 2003 yılında %2.4 iken (75), Çin'de yapılan iki çalışmada; 2007'de Shenyang'da %7 ve 2009'da Fujian'da %50.5 gibi farklı sonuçlar alınmıştır (78,79). Tayland'da (83) 2008'de %58.2, Tunus'da (77) 2010'da %7.3, Mısır'da (80) 2011'de %63.3 taşıyıcılık verileri mevcuttur. Latin Amerika'nın kırsal bölgelerindeki fakir çocuklardaki 2005'de %1.7 olan taşıyıcılık oranlarının 2011'de %12.4'e ulaştığı bildirilmiştir (81,82). GSBL taşıyıcılık oranlarının coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterdiği ve Avrupa'daki taşıyıcılık oranlarının dünyanın diğer bölgelerine göre daha düşük olduğu, uluslararası seyahatlerle ilişkilendirildiği ve bu yüzden taşıyıcılık oranı düşük olan bir ülkeden, taşıyıcılığın yüksek olduğu ülkelere yapılan yolculukların bir kolonizasyon kaynağı olabileceği bildirilmiştir (35,84).

İnsanlarda sindirim sistemi florası doğumdan hemen sonra şekillenmekte ve bebeğin doğum şekline göre (vajinal/sezeryan) anne genitoüriner sistem mikroorganizmaları veya bebeğin cilt mikroorganizmalarına benzer şekilde sindirim sistemi florası oluşmaktadır. Bebeklerde gastrointestinal sistem florasını etkileyen birçok faktör (beslenme şekli, gestasyonel yaş, hastanede yatış, bebeklik döneminde kullanılan antibiyotikler diğer çevresel faktörler) mevcuttur. Sonuçta, bebeğin barsak florası doğumdan itibaren ve doğumdan birkaç gün sonra kaynak ne olursa olsun çeşitli bakterilerle kolonize olmaya başlamaktadır (85,86). Çocuklarda, anne sütüyle beslenenlerde daha düşük yoğunlukta olmakla birlikte, farklı *Enterobacteriaceae* üyeleri barsak florasındaki yerini almaya başlamaktadır.

Çocuklarda GSBL üreten enterik bakteri taşıyıcılığının klinik sonuçlarının tam olarak bilinmediği, çocuklarda GSBL üreten enterik bakterilerin zamanla feçesten kaybolup yerini duyarlı suşların alabileceği ve bu değişim meydana gelmeden önceki sessiz taşıyıcılık periyodunda pediatri servislerinde özellikle de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bu bakterilerin salgınlara yol açabileceği bildirilmektedir (40). Sağlıklı çocuklarda GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı son yıllarda daha fazla üzerinde durulan bir konudur. Bu konuda literatürde ulaşılabilen çalışmalar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Ülkemizde sağlıklı kişilerde GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Aksoy ve ark.ları (23) 2004 yılında Kırıkkale'de poliklinik hastalarında fekal taşıyıcılık oranını %3, Azap ve ark.ları (87) 2005 yılında Ankara'da poliklinik hastalarında fekal taşıyıcılık oranını %15.2 olarak bildirmişlerdir. İstanbul'da 2006 ve 2008 yıllarında yapılan çalışmalarda poliklinik hastalarının fekal taşıyıcılık oranları sırasıyla %14.4 ve %21 (88,32), 2008-2010 yılları arasında ise %18.7 olarak bildirmiştir (2). Erdoğan ve ark.ları 2012-2013 yılları arasında Zonguldak'ta yaptıkları çalışmada yetişkinlerde GSBL üreten bakteri taşıyıcılık oranını %30 olarak bildirmişlerdir (13).

Ülkemizde çocukluk yaş grubunda GSBL üreten bakteri fekal taşıyıcılığı ile ilgili çok az sayıda yayın mevcuttur. Çelebi ve ark.ları 2004 ve 2008 yılları arasında yatarak tedavi alan çocuklarda GSBL üreten bakteri taşıyıcılığını %54.4 gibi yüksek oranda bildirmişlerdir (89). 2007 yılında Kiremitçi ve ark.ları üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir hastanede salgın olmayan bir dönemde hastanede yatan ve polikliniğe başvuran çocuklarda yaptıkları incelemede yatarak tedavi alan çocuklarda %24.4, polikliniğe başvuran hastalarda %7.2 taşıyıcılık oranı bildirmişlerdir (73). (Tablo 11). Bizim çalışmamızda çocukluk yaş grubunda GSBL fekal taşıyıcılık oranı %33 (150/454) olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu oran, daha önceki bildirimlere bakılarak yapılan tahminlerin oldukça üstünde bulunmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuç, ilimizde Erdoğan ve ark.ları tarafından 2012-2013 yılları arasında sağlıklı yetişkinlerde belirlenen orana benzerdir (13).

Tablo 10. Çocuklarda GSBL taşıyıcılığı üzerine literatür özeti

Ülke	Yıl	Yaş	Belirlenmiş risk faktörü	Belirlenmiş taşıyıcılık oranı	Belirlenmiş enzim tipleri	Bakteri	Kaynak
Peru ve Bolivia	2002	6-72 ay	Belirtilmemiş	%0.1	CTX-2, CTX-M-15	<i>E. coli</i>	10
Peru ve Bolivia	2005	0-6	Belirtilmemiş	< %0.5	CTX-M-1 grup, CTX-M-9 grup, CTX-M-like grup	<i>E. coli</i>	28
Nijer Maradi	2007-2008	0-5	Yatarak tedavi alan çocuklarda antibiyotik kullanımı Hastane hijyen uygulamalarının yetersizliği	%30.9	CTX-M-15 CMY-2 SHV-44 CMY-30 SHV-12	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>S. Typhimurium</i>	93
Portekiz	2007-2008	1-14	Geniş spektrumlu sefalosporinler ve glikopeptit kullanımı	%2.7	blaCTX-M-1 blaSHV-12 blaTEM-52	<i>E. coli</i>	45
Japonya Hong Kong	2007-2008	0-5	Yerleşim yeri dışında bulunma- seyahat Kişi sayısı/daire büyüklüğü Yatarak tedavi edilen ve antibiyotik tedavisi alan çocuklarda oran yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı değil	%43.5 Evdeki çocuklar %20.7 Yatarak tedavi gören çocuklar %37.7 Evdeki yetişkinler %50.3	CTX-M ailesi (CTX-M-1,CTX-M-2,CTX-M-3,CTX-M-14,CTX-M-15,CTX-M-24, CTX-M-27,CTX-M-55, CTX-M-57)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	90
Madagaskar Antananarivo	2008	0-15	1 ay önce hastaneye yatış (bağımsız tek risk faktörü) İnvaziv cihazların kullanımı (30 gün içinde) Hastaneye yatış sonrası geçirilen enfeksiyon Hastane kaynaklı risk faktörü: Antibiyotik tedavisi (bağımsız tek risk faktörü) ve IM Enjeksiyon	%21.2	-----	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>Diğer Enterobacteriaceae</i>	38
Madagaskar Antananarivo	2009	0-15	Sosyo ekonomik durum (yoksulluk) Aile reisinin iş durumu Evdeki oda sayısı, oda başına düşen birey sayısı	%10.1	CTX-M-15 SHV-2a CTX-M-1 CTX-M-3	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Kluyvera spp.</i> <i>Pantoea spp.</i>	108

Tablo 10. Çocuklarda GSBL taşıyıcılığı üzerine literatür özeti (Devamı)

Ülke	Yıl	Yaş	Belirlenmiş risk faktörü	Belirlenmiş taşıyıcılık oranı	Belirlenmiş enzim tipleri	Bakteri	Kaynak
Hindistan New delhi	2009-2011	Yeni doğan	Seçici ortam olmadan, yeni doğanlarda çeşitli faktörlerin kolonizasyon ve direnç artışına katkısı (doğum sonrası annenin çevresiyle ilgili oral-deri florası, emme, öpme, kardeş, hayvanlar gibi diğer kaynaklar, ev içi temas vs.)	%20.6	CTX-M-15 TEM-136 TEM-149 SHV-28 CTX-M-8	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter sp</i> <i>Citrobacter sp</i> <i>Salmonella. Typhi</i>	41
Afrika Guinea-Bissau	2010	1-5	Aynı yatağı paylaşan çocuklar	%32.6	blaCTX-M-9 blaCTX-M-8/25 ESBL blaSHV	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	44
Fransa	2010-2011	6-24	Üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı Bir yaş altındaki çocuklar	%4.6	CTX-M-1 CTX-M (CTX-M-15, SHV-12, TEM-52, CTX-M-14, CTX-M-27, CTX-M-32) Diğer beta laktamaz türü	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	42
İsveç	2010	0-5	Belirtilmemiş	%2.9	CTX-M grup I; CTX-M grup IV, CTX-M-15, CTX-M-15 like, TEM-52c, SHV-12-like	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	40

Tablo 11. Ülkemizde çocuklarda GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı üzerine yapılmış çalışmalar

Ülke	Yıl	Yaş	Belirlenmiş risk faktörü	Belirlenmiş taşıyıcılık oranı	Belirlenmiş enzim tipleri	Kaynak
Bursa	2004-2008	0-18	Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış Hastane kaynaklı enfeksiyon Geniş spektrumlu antibiyotik alımı Uzamış antibiyotik alımı Uzamış yatış İmmünespresif tedavi alımı Kan transfüzyonu Santral venöz kateter varlığı Total parenteral beslenme <u>anlamli</u>	%54.4	Yok	89
Eskişehir	2007	-----	<u>Yatan hastalarda:</u> Pediatrik / neonatal yoğun bakımda yatış Üriner kateterizasyon Cerrahi girişimler (trakeotomi dahil) Önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı <u>Ayaktan hastalarda:</u> 2. ya da 3. kuşak sefalosporin kullanımı	Yatan hastalar: %24,4 Ayaktan hastalar: %7,2	Yok	73

Yapılan çalışmalarda geniş spektrumlu sefalosporinlerin fazla kullanımı nedeniyle GSBL üreten bakterilerin özellikle de *Enterobacteriaceae* üyelerinin sayısında endişe verici bir artış olduğu bildirilmektedir. Bu patojenler veya diğer bakteriler arasında GSBL üretiminden sorumlu olan hareketli genlerin kolaylıkla aktarılması antibiyotiklere karşı giderek artan direnç sorunu ve bu patojenlerle gelişilebilecek hastalıklarda çok az tedavi seçeneği bırakacağı endişesini ortaya çıkarmıştır. Hastane ve toplum kaynaklı CTX-M tipi GSBL'ler, TEM ve SHV tipi enzimleri gölgede bırakmaktadır (45,90). 1999-2006 yılları arasında Avrupa ülkeleri, Orta Doğu ülkeleri, Kuzey Amerika, Kanada ve Türkiye gibi ülkelerin dahil olduğu dünya çapında çok merkezli bir çalışmada (91) baskın enzim olarak CTX-M-15 gösterilmiştir. İspanya'da CTX-M-9 ve CTX-M-14 enzimlerinin endemik olduğu bildirilmiştir (43,91). Fransa'da 2006 yılında CTX-M-2 grup GSBL enzim türünün en sık olduğu belirlenmiştir (74). Hollanda'da en yaygın CTX-M-1 grup ve TEM-52 (92), Çek Cumhuriyetinde CTX-M-1 grup (34) ve Çin'de CTX-M-14 grup (79) en fazla görülen enzim tipleri olarak bildirilmiştir. Ülkemizde fekal taşıyıcılarda GSBL üreten enzim tipleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda CTX-M-1 grubunda bulunan CTX-M-15 tip enzimlerinin yaygın olduğu belirtilmiştir (88,32). İlimizde yetişkinlerde yapılan çalışmada taşıyıcı izolatlarında %87.5 CTX-M grup enzimi, %75 TEM grup enzimi, %5.7 SHV grup enzimi belirlenirken, CTX-M grup enzim tipleri içinde CTX-M-3 (%82.3) ve CTX-

M-15 (%67.7) en sık görülen enzim tipleri olarak tespit edilmiş, izolatların %62.5'inde CTX-M-3 ve CTX-M-15 birlikteliği bildirilmiştir (13).

Fekal taşıyıcılığı olan çocuklardaki enzim tipleri üzerine literatür bilgilerine bakıldığında da CTX-M enzim tipinin baskın olduğu, temel enzim sağlayıcısının da *E. coli* olduğu gözlenmektedir (Tablo 10) Moleküler kanıtlara göre birçok olguda geçişin sorumlusu CTX-M-15 pozitif *E. coli* suşları olarak bildirilmiştir (93). Ülkemizde çocuklarda GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığındaki enzim tipleriyle ilgili olarak bir bilgiye ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamızda, CTX-M grup, çocuk taşıyıcılarda dominant enzim grubu olarak bulunmuştur. GSBL üreten 154 bakterinin 143'ünde (%92.8) CTX-M grup enzimi saptanmıştır. Bu bakterilerin %94,4'ünde (135/143) CTX-M-3, %81,1'inde (116/143) CTX-M-15 belirlenmiştir. Yüz on altı izolatta birden fazla CTX-M enziminin bulunduğu (CTX-M-3 ve CTX-M-15) belirlenmiştir. GSBL üreten 154 bakterinin, 77'sinde (%50) TEM, 12 bakteride (%7.8) SHV grup enzim belirlenmiştir.

CTX-M grup altında yer alan enzimlerden en fazla CTX-M-3 enzimi tespit edilmiştir. Çalışmamızda izolatların %92.2' si *E. coli* , %7.1'i *K. pneumoniae* ve %0.6'sı *K. oxytoca* olarak saptanmıştır.

Taşıyıcılık İçin Risk Faktörleri

Çocuk ve yetişkin hastalarda GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda çeşitli risk faktörleri bildirilmiştir. Uzun süreli bakım, hastanede yatış, ağır hastalık, cerrahi operasyon, mesane kateterizasyonu veya diğer invaziv işlemler, başta 3. kuşak sefalosporinler olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, immün sistemin immatür veya immüntenin baskılanmış olması, invazif işlemler, diabetes böbrek ve diğer organ hastalıkları veya disfonksiyonları ve cerrahi girişimler bu risk faktörleri arasındadır (84,94,2). GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı için kötü fonksiyonel durum, hali hazırda antibiyotik kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanımı gibi bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (91). Ülkemizde Demir ve ark.larının 1 Ocak-31 Aralık 2002 tarihlerinde, pediatri kliniklerinde ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yaptıkları

çalışmada, GSBL üreten bakteri rektal kolonizasyonu için hastanede uzun süre kalış ve mekanik ventilatöre bağlı kalma yüksek risk faktörü olarak bulunmuştur (95). Yine Kiremitçi ve ark.larının yaptıkları çalışmada hastanede yatan hastalarda GSBL pozitifliği bulunmasının, pediatrik ya da neonatal yoğun bakımda yatış, üriner kateterizasyon, cerrahi girişimler (trakeotomi dahil) ve önceden üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı gibi parametrelerle arasında bir ilişki tespit edilmiştir (73). Normal spontan vajinal yolla doğan ve antibiyotik tedavisi almayan bebeklerde doğum sonrasındaki 1-60 gün arasında %20 gibi yüksek bir oranda GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı belirlenmiş, kaynağın anne vajinası olduğu düşünülmüştür (41).

Fekal taşıyıcılık için risk faktörlerinin bilinmesi, kolonizasyon için gerekli önlemlerin alınmasını sağlayarak, risk grubunda bulunan hastalarda gelişebilecek enfeksiyonların erken tanı ve tedavisinin sağlanması açısından önemli bir faktördür.

Taşıyıcılık-Aile İçi Geçiş

Literatür verilerine bakıldığında GSBL fekal taşıyıcılığının aile bireyleri ya da ortam yaşam bireyleri arasında paylaşılabildiği anlaşılmaktadır (37,91,38,34,40). GSBL üreten bakteri kaynaklı enfeksiyonu bulunan hastaların aile üyelerinde yüksek kolonizasyon oranları bildirilmiştir (39,43). Aynı yatağı paylaşan çocukların aynı klonlara ait bakterilerle kolonize olduğunun gösterilmesi yakın temas ve kalabalığın GSBL yayılımındaki önemini vurgulamıştır (44). Çalışmamızda GSBL fekal taşıyıcılık oranıyla, evde yaşayan birey sayısı ve oda sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aile içi yayılım ile ilgili bildirimlerde yayılımın merkezinde evdeki kişilerle ve fekal kontaminasyona uğramış cisimlerle oral temaslarının sıklığı nedeniyle küçük çocukların bulunduğu belirtilmiştir (40). Ev içerisindeki aile üyelerinin hijyenik uygulamalarının zayıf olması yayılımı kolaylaştırmaktadır (90). Bizim çalışmamızda aile üyelerinin veya çocukların hijyen kuralına yönelik bir sorgulama yapılmamıştır.

Taşıyıcılık-Antibiyotik Kullanımı

Kahire’de, sağlıklı yetişkinlerde GSBL üreten bakteri taşıyıcı sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada, yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve hastaneye yatış öyküsü bulunan kişiler çalışma dışı bırakılmasına rağmen, GSBL üreten bakterileri

taşıyıcılığının yüksek (%63.3) oranında bulunmasının nedeni olarak gelişmekte olan ülkelerde antibiyotiklere kolay erişilmesi gösterilmiştir (80). Birgy ve ark.ları küçük çocuklarda üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığını arttırdığını bildirmişlerdir (42). Ülkemizde Kiremitçi ve ark.ları, hastanede yatan veya polikliniğe başvuran çocuklarda taşıyıcılık riskini arttıran faktörlerden birisinin sefalosporin kullanımı öyküsü olduğunu, ayaktan hastalarda ikinci ya da üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının fekal taşıyıcılık riskinde 2.4 katlık bir artışa yol açtığını bildirmişlerdir (73). Mesa ve ark.ları, Ekim ve Kasım aylarında yüksek antibiyotik kullanımına rağmen belirlemiş oldukları düşük GSBL üreten bakteri sıklığının, bazı GSBL üreten suşlara karşı aktif olan amoksilin/klavulanik asitin yüksek kullanımına bağlı olabileceğini ve benzer olarak Temmuz ve Eylül ayları arasında amoksilin/klavulanik asit kullanımının azalmış olmasıyla GSBL üreten bakteri sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir (96). Çalışmamız Kasım 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonların sık görüldüğü sonbahar, kış ve bahar dönemlerini kapsayan bir süreçte yapılmıştır. GSBL üreten bakteri fekal taşıyıcılığı saptanan çocukların, son üç ay içinde antibiyotik kullanma durumları sorgulanmış, taşıyıcılık saptanan çocukların %62.7'sinin antibiyotik kullanmış olduğu belirlenmiş ancak taşıyıcılık ve antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

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 (59).

Taşıyıcılık-Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonlarından sonra çocukluk döneminde en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarından (98,99,100,101). Çocukluk dönemindeki üriner sistem enfeksiyonlarının yaş grubuna ve cinsiyete göre değiştiği, yeni doğan dönemi dışında üriner sistem enfeksiyonunun kızlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (102). Risk faktörü

olarak periüretal bölgedeki kolonizasyon bilinmekte, toplum kaynaklı üriner enfeksiyona neden olan GSBL üreten *E. coli*'nin intestinal floradan kaynaklandığı bildirilmektedir (43,97,99,100,103).

Çocukluk yaş grubunda görülen toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve genellikle ampirik olarak başlanması (104) antibiyotiklerin baskılayıcı özelliği ile dirençli bakterilerin seçilmesi için etkili olmaktadır (103,105). Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonu tedavisi ile fekal taşıyıcılık arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Taşıyıcılık-Tavuk Eti Tüketimi, Hayvan Besleme

Perakende et ürünlerinden izole edilen antibiyotik dirençli *E. coli* suşlarının, insan suşları ile benzer filogenetik özelliklere sahip olduğu ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak GSBL üreten *E. coli*'nin fekal taşıyıcılığı ile ilişki olduğu bildirilmiştir (56). Almanya, Portekiz, Belçika, İspanya ve İngiltere de tavuk eti ve dışkılarında GSBL üreticilerinin izole edildiği belirtilmiştir (106). Gıda zincirinin insan bağırsak bakteri florası için GSBL üreten suşların iletimi için önemli bir kaynağı temsil ettiği ve farklı bölgelerden gelen perakende tavuk eti ürünlerinde %43.9 oranında GSBL üreten *Enterobacteriaceae* bulunabileceği gözlenmiştir (106). Yine Hollanda'da tavuk etlerinde, %79.8 yüksek bir prevalans bulunmuş, tavuk eti ve insanlarda benzer GSBL üreten genler bulunduğu bildirilmiştir (107). Yaptığımız çalışmada çocuklarda, tavuk etinin sık tüketilmesi ile GSBL fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Taşıyıcılık-Cinsiyet

Madagaskar'da üç farklı merkeze başvuran 484 hastayla yapılan başka bir çalışmada da toplumdaki rektal taşıyıcılık prevalansı yaş veya cinsiyet ile ilişkili bulunmamıştır (108). Ülkemizde Kiremitçi ve ark.larının 2007 yılında yaptığı çalışmada polikliniğe başvuran çocukların dışkı örnekleri incelenmiş, cinsiyet, yaş fekal taşıyıcılık açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (73). Shakya ve ark.larının Ocak-Mart 2011 tarihleri arasında yaptığı çalışmada 3-14 yaş arası çocuklarda, antibiyotik direnci üzerine yaşın ve cinsiyetin etkisinin belirsiz olduğu bulunmuştur (109). Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile GSBL üreten bakteri taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Taşıyıcılık-Mevcut Hastalık

Bazı çalışmalarda altta yatan hastalıkların GSBL üretimine katkıda bulunduğu (9,110), altta yatan hastalıkları (diabet, kalp-damar, genito üriner, nörolojik vs). olan kişilerin GSBL kolonizasyonu için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (2,91,94,105,111). Diyabetik olan hastalarla, diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olma riski daha fazladır (112). Gibson ve ark.larının çalışmasında malinite ve GSBL üreten bakteri kolonizasyonu arasında negatif bir ilişki bulunarak, kemoterapötik ilaçlara özgü koruyucu bir etkinin olabileceği, bu maddelerin total bağırsak florasını azaltarak koruyucu etkiye sahip olmasının mümkün olduğu düşünülmüş, bu ilişkiyi inceleyen başka çalışmaların yapılmasının daha değerli olacağı belirtilmiştir (113). Bizim çalışmamızda GSBL üreten bakterilerin taşıyıcılığı ile ilgili çocuklarda alta yatan hastalıkların varlığı ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Taşıyıcılık-Hastanede Yatış

Çalışmalarda hastaneyle önceden temasın GSBL pozitif bakteri kolonizasyonu açısından risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (44, 105). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda 5.-24. saatten itibaren mikroorganizma kolonizasyonu başladığı, antibiyotik kullanımının normal florayı bozarak, kolonizasyonu arttırdığı belirtilmiştir (94,2). Hastalara uygulanan girişimsel işlemler sırasında bu bakteriler derin dokulara ilerleyerek enfeksiyonlara neden olmaktadır (2). Gregory Bisson ve ark.ları hastanede kalış süresinin GSBL üreten *E. coli* kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (113). Çalışmalarda, GSBL ile kolonize ya da enfekte olan hastaların taburculuk sonrası tekrar toplum içine dönmelerinin GSBL yayılımına katkı sağladığı ve bu kişilerin kolonizasyon durumlarının belli süre devam ettiği bildirilmiştir (33,115).

Çalışmamızda GSBL fekal taşıyıcılık ile ilgili daha önceden hastaneye yatış hikayesi bulunan çocuklar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Taşıyıcılık-Eğitim Düzeyi

Toplumdaki fekal GSBL taşıyıcılık prevalansını artıran sebeplerden birinin sosyo ekonomik durum olduğu ve yoksulluğun esas risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Düşük veya orta gelirli insanlarda en yüksek taşıyıcılık oranları gözlenmiş, kötü hijyen koşullarının fekal-oral yol ile GSBL üreten *Enterobacteriaceae* yayılımını kolaylaştırdığı düşünülmüştür (108). Hindistan’da yapılan bir çalışmada doğum öncesi kontrol için polikliniğe gelen hastalarda, GSBL fekal taşıyıcılık oranı, eğitilmiş ve sosyo ekonomik düzeyi iyi olan kadınlarda yüksek bulunmuş, bunun sebebi olarak sosyo ekonomik düzeyi iyi olan kadınların daha iyi sağlık hizmeti talep ederek, antibiyotiklere kolay ulaştıkları, sosyo ekonomik düzeyi iyi olmayanların sağlık bakım hizmetlerinin sınırlı olmasından dolayı antibiyotik kullanımının kısıtlı olduğu biçiminde yorum yapılmıştır (116). Bizim çalışmamızda ebeveynlerin eğitim ve sosyo ekonomik düzeyleri ile ilgili bir sorgulama yapılmamış, sadece çocukların eğitim düzeyleri ile ilgili sorgulama yapılmış, GSBL fekal taşıyıcılık oranı ile çocukların eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Kasım 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında, 454 hasta örneği incelenmiştir. Bu incelenen örneklerin 235'i erkek, 219'u kadındır.
2. Değerlendirilen 454 hasta örneğinin 150' sinde GSBL üreten bakteri tespit edilmiş olup, taşıyıcılık oranı %33 olarak belirlenmiştir. Fekal taşıyıcılık saptanan çocukların %53'ünün erkek, %47'sinin kadın olduğu belirlenmiştir.
3. Değerlendirilen 454 örneğin 150'sinde, GSBL üreten 154 farklı bakteri izole edilmiştir. Dört hastada birden fazla GSBL pozitif bakteri saptanmıştır. Bir hastada iki farklı GSBL üreten *E.coli* bulunmuştur.
4. GSBL ürettiği belirlenen izolatların %92.2 si (142/154) *E. coli* , %7.1'i (11/154) *K. pneumoniae* ve %0.6'sı (1/154) *K. oxytoca* olarak saptanmıştır.
5. GSBL fekal taşıyıcılığı ile ilişkili olarak sorgulanan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son 6 ayda idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ve ameliyat olma öyküsü, altta yatan hastalık durumları, evde yaşan birey, evdeki oda sayısı, evde ya da bahçede hayvan beslemesi, haftalık tavuk eti tüketimi ile GSBL fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
6. GSBL üreten bakterilerin 143'ünde (%92.8) CTX-M grup enzimi saptanmış, bu bakterilerin %81.1'inde (116/143) CTX-M-15, %94.4'ünde (135/143) CTX-M-3 belirlenmiştir. Yüz on altı izolatta birden fazla CTX-M enziminin bulunduğu (CTX-M-3 ve CTX-M-15) belirlenmiştir. Bunlardan 108'i *E. coli*, 7'si *K. pneumoniae*, biri *K. oxytoca*'dır.
7. Tüm izolatların yarısında (77/154) TEM, %7.8'inde (12/154) SHV grup enzimi belirlenmiştir.
8. Yedi izolatta mevcut primerlerle hiçbir enzim tipi saptanmamıştır. Yaş, cinsiyet ve hastalık durumları, antibiyotik kullanımı ile GSBL taşıyıcılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
9. İzolatların hiçbirinde imipenem direnci belirlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Research in Microbiology* 155(6):409-21, 2004.
2. 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.
3. Orak FF. Hastane enfeksiyonuna neden olan gram-negatif bakterilerde direnç paterni ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz tayini, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, Adana, 2005.
4. Bush K, Jacoby GA, Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 54(3):969-76, 2010.
5. 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.
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother* 39(6):1211-33, 1995.
7. Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 5: 210-229, 2001.
8. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18(4): 657–686, 2005.
9. Demir N. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimine katkıda bulunan çeşitli risk faktörlerinin araştırılması. Sağlık Bakanlığı, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.

10. Pallecchi L, Malossi M, Mantella A, Gotuzzo E, Trigoso C, Bartoloni A, Paradisi F, Kronvall G, Rossolini GM. Detection of CTX-M-type beta-lactamase genes in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy children in Bolivia and Peru. *Antimicrob. Agents Chemother* 48(12):4556-61, 2004.
11. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 8(4):557-84, 1995.
12. Denton M. *Enterobacteriaceae*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29 Suppl. 3 S9–S22, 2007.
13. 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, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.
14. Korzeniewska E, Harnisz M. Beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hospital effluents. *Journal of Environmental Management* 123:1-7, 2013.
15. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 14(4):933-51, 2001.
16. Turgut D. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*'nin etken olduğu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının risk faktörleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.
17. Ögedey DE. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella Spp.* suşlarında CTX-M enzim tiplerinin belirlenmesi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2011.
18. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes *Antimicrob. Agents Chemother* 48(1): 1–14, 2004.
19. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, Chiu CH. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 47(5):399-405, 2013.

20. EUCAST Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance ,http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/EUCAST_guidelines_detection_of_resistance_mechanisms_121222.pdf (Son erişim: 06.04.2014).
21. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 20;13(47). 2008.
22. Wu G, Day MJ, Mafura MT, Nunez-Garcia J, Fenner JJ, Sharma M, Van Essen-Zandbergen A, Rodríguez I, Dierikx C, Kadlec K, Schink AK, Wain J, Helmuth R, Guerra B, Schwarz S, Threlfall J, Woodward MJ, Woodford N, Coldham N, Mevius D. Comparative analysis of ESBL-positive *Escherichia coli* isolates from animals and humans from the UK, The Netherlands and Germany. *PLoS ONE* 26;8(9):e75392, 2013.
23. Aksoy A, Göçmen JS, Kaçmaz B, Canver S. İnsan ve sığırlardan izole edilen fekal *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi, *Ankem Derg* 19(3):130-134, 2005.
24. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60 (5): 1018-1029, 2007.
25. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berктаş M. Genişlemiş Spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *Ankem Derg* 21(3):155-160, 2007.
26. Karaoğlan İ, Zer Y, Süner A, Namıduru M. Bazı *Enterobacteriaceae* türlerine ertapenemin in-vitro etkinliği. *Ankem Derg* 22(4):183-7, 2008.
27. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram-negatif bakterilerde *bla*CTX-M beta-laktamaz genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 44: 187-196, 2010.
28. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, Gotuzzo E, Kronvall G, Paradisi F, Rossolini GM. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob. Agents Chemother* 51(8):2720-5, 2007.

29. Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis* 9(8):1024-5. 2003.
30. Franciczek R, Sobieszczkańska B, Grabowski M, Mowszet K, Pytrus T. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* isolates from hospitalized and healthy children. *Folia Microbiol (Praha)* 48(2):243-7. 2003.
31. Gür D, Hasçelik G, Aydın N, Telli M, Gültekin M, Oğünç D, Arıkan OA, Uysal S, Yaman A, Kibar F, Gülay Z, Sumerkan B, Esel D, Kayacan CB, Aktaş Z, Söyletir G, Altınkanat G, Durupınar B, Darka O, Akgün Y, Yayla B, Gedikoğlu S, Sınırtas M, Berktas 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.
32. Küçükbasmacı Ö. Dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin prevalansının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 39 (3-4): 85-88, 2009.
33. Birgand G, Armand-Lefevre L, Lolom I, Ruppe E, Andremont A, Lucet JC. Duration of colonization by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after hospital discharge. *Am J Infect Control* 41(5):443-7, 2013.
34. Husickova V, Cekanova L, Chroma M, Htoutou-Sedlakova M, 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 Republic* 156(4):348–353, 2012.
35. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev* 26(4):744-58, 2013.
36. Shitrit P, Reisfeld S, Paitan Y, Gottesman BS, Katzir M, Paul M, Chowers M. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors. *Journal of Hospital Infection* 85(3):230-2, 2013.

37. 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. *Clinical Infectious Diseases* 42(7):925-34, 2006.
38. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, Richard V. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis* 12;10:204, 2010.
39. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, Cobo J. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *Journal Of Clinical Microbiology* 46(8):2796-9, 2008.
40. Kaarme J, Molin Y, Olsen B, Melhus A. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in healthy Swedish preschool children. *Acta Pædiatrica* 102(6):655-60, 2013.
41. Kothari C, Gaiind R, Singh LC, Sinha A, Kumari V, Arya S, Chellani H, Saxena S, Deb M. Community acquisition of β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in neonatal gut. *BMC Microbiology* 17;13:136, 2013.
42. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, Thollot F, Bingen E. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in french children. *BMC Infectious Diseases* 21;12:315, 2012.
43. Rodríguez-Baño J, López-Cerero L, Navarro MD, Díaz de Alba P, Pascual A. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62(5):1142-9, 2008.
44. Isendahl J, Turlej-Rogacka A, Manjuba C, Rodrigues. A, Giske CG, Naucmér P. Fecal carriage of ESBL-producing *E.coli* and *K.pneumoniae* in children in Guinea-Bissau: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 7(12): e51981, 2012.

45. Guimarães B, Barreto A, Radhouani H, Figueiredo N, Gaspar E, Rodrigues J, Torres C, Igrejas G, Poeta P. Genetic detection of extended-spectrum beta-lactamase-containing *Escherichia coli* isolates and vancomycin-resistant enterococci in fecal samples of healthy children. *Microb Drug Resist* 15(3):211-6, 2009.
46. Geser N, Stephan R, Hächler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC Vet Res* 7;8:21, 2012.
47. Reist M, Geser N, Hächler H, Schärner S, Stephan R. ESBL-Producing *Enterobacteriaceae*: occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. *PLoS ONE* 20;8(8):e71725, 2013.
48. Hammad AM, Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. First characterization and emergence of SHV-60 in raw milk of a healthy cow in Japan. *J Vet Med Sci* 70(11):1269-72, 2008.
49. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 8(3):159-66, 2008.
50. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clin. Microbiol. Rev* 24(4):718-33, 2011.
51. Hammerum AM, Lester CH, Jakobsen L, Porsbo LJ. Faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC β -lactamase-producing bacteria among Danish army recruits. *Clin Microbiol Infect* 17(4):566-8, 2011.
52. Damborg P, Nielsen SS, Guardabassi L. *Escherichia coli* shedding patterns in humans and dogs: insights into within-household transmission, of phylotypes associated with urinary tract infections. *Epidemiol Infect* 137(10):1457-64, 2009.
53. Hordijk J, Schoormans A, Kwakernaak M, Duim B, Broens E, Dierikx C, Mevius D, Wagenaar JA. High prevalence of fecal carriage of extended spectrum β -lactamase/AmpC-producing *Enterobacteriaceae* in cats and dogs. *Front Microbiol* 16;4:242, 2013.

54. Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* 40(6):685-7, 2012.
55. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, Kronenberg A, Rohrer C, Aebi S, Endimiani A, Droz S, Mühlemann K. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the tertiary care hospital and the household setting. *Clinical Infectious Diseases* 55(7):967–75, 2012.
56. Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, Adams-Haduch JM, Qureshi ZA, Sidjabat HE, Rodríguez-Baño J. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 16(1):33-8, 2010.
57. Kluytmans JA, Overdeest IT, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MF, van der Zwaluw K, Heck M, Rijnsburger M, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, Johnston BD, Gordon D, Johnson JR. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clinical Infectious Diseases* 56(4):478–87, 2013.
58. Topal M, Uslu G, Topal Arslan EI, Öbek E. Antibiyotiklerin kaynakları ve çevresel etkileri. *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi* 1(2), 137-152, 2012.
59. Korzeniewska E, Korzeniewska A, Harnisz M. Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission to the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 91:96–102, 2013.
60. Diwan V, Chandran SP, Tamhankar AJ, Stålsby Lundborg C, Macaden R. Identification of extended-spectrum β -lactamase and quinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from hospital wastewater from central India. *J Antimicrob Chemother* 67(4):857-9, 2012.
61. Galvin S, Boyle F, Hickey P, Vellinga A, Morris D, Cormican M. Enumeration and characterization of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* bacteria in effluent from municipal, hospital, and secondary treatment facility sources. *Appl. Environ. Microbiol* 76(14):4772-9, 2010.

62. Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. Vol. 1, 8thed. ASM Press, Washington, DC, 2003.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement. CLSI document M100-S22; 2012.
64. Persing DH, Tenover FC, Versalovic J, Tang YW, Unger ER, Relman DA, White TJ. Moleküler mikrobiyoloji tanı prensipleri ve uygulamalar, (Ed'ler) Tekeli A, Ustaçelebi Ş. Palme yayıncılık. Ankara, 2006.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J. Clin. Microbiol 42(3):1089, 2004.
69. Tijet N, Andres P, Chung C, Lucero C, Low DE, Galas M, Corso A, Petroni A, Melano RG. *rmtD2*, a New Allele of a 16S rRNA Methylase Gene, Has Been Present in *Enterobacteriaceae* Isolates from Argentina for More than a Decade. Antimicrob Agents Chemother 55(2): 904–909, 2011.
70. Durmaz R. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler. In: Uygulamalı Molekül Mikrobiyoloji. R Durmaz (ed). 2.baskı s. 229-235, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2001.

71. Nys S, Okeke IN, Kariuki S, Dinant GJ, Driessen C, Stobberingh EE. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* from healthy volunteers from eight developing countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54(5):952-5, 2004.
72. 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* 42(10):4769-75. 2004.
73. Kiremitçi A, Dinleyici E.Ç, Yargıç Z.A, Durmaz G, Tekin N, Aybey AD, Aşkit M. Prevalence and risk factors of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase (esbl) producing *Enterobacteriaceae* in hospitalized and ambulatory children. *A.J Pediatr Inf* 5: 54-8, 2011.
74. Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Ruppe' E, Skurnik D, Mniai A, Clermont O, Jacquier H, Costa AD, 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* 15;202(4): 515–523, 2010.
75. Moubareck C, Daoud Z, Hakimé NI, Hamzé M, Mangeney N, Matta H, Mokhbat JE, Rohban R, Sarkis DK, Doucet-Populaire F. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-15)-producing *Enterobacteriaceae* in Lebanon. *J Clin Microbiol* 43(7): 3309-13, 2005.
76. 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.
77. 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.

78. Li B, Sun JY, Liu QZ, Han LZ, Huang XH, Ni YX. High prevalence of CTX-M β -lactamases in faecal *Escherichia coli* strains from healthy humans in Fuzhou, China. *Scand J Infect Dis* 43(3):170-4, 2011.
79. Tian SF, Chen BY, Chu YZ, Wang S. Prevalence of rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among elderly people in community settings in China. *Can J Microbiol* 54(9):781-5, 2008.
80. 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.
81. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, Gotuzzo E, Kronvall G, Paradisi F, Rossolini GM. Rapid dissemination and diversity of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 51(8):2720-5, 2007.
82. Bartoloni A, Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Magnelli D, Di Maggio T, Villagran AL, Lara Y, Saavedra C, Strohmeyer M, Bartalesi F, Trigos C, Rossolini GM. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin. Microbiol. Infect* 19(4):356-61, 2013.
83. Sasaki T, Hirai I, Niki M, Nakamura T, Komalamisra C, Maipanich W, Kusolsuk T, Sa-Nguankiat S, Pubampen S, Yamamoto Y. High prevalence of CTX-M beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in stool specimens obtained from healthy individuals in Thailand. *J Antimicrob Chemother* 65(4):666-8, 2010.
84. Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Risk factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a county of Southern Sweden. *Infect Drug Resist* 19;6:93-7, 2013.
85. Çelebi G, Uygun A. İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon, <http://guncel.tgv.org.tr/journal/45/pdf/100121.pdf> (Son erişim: 08.03.2015)

86. Kurt A. Probiyotik kullanımının preterm yeni doğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlemi sırasında oluşabilecek dirençli mikroorganizma kolonizasyonuna etkisi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.
87. Azap Kurt Ö, Arslan H, Karaman SÖ, Togan T. Risk Factors for Fecal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the Community. Turk J Med Sci 37 (1): 31-38, 2007.
88. Ünver D, Küçükbasmacı Ö. Salgın dışı durumlarda dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-Laktamaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin prevalansının saptanması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 38: 126-131, 2008.
89. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *E.coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma, Çocuk Enf Derg, 3: 5-10, 2009.
90. Lo WU, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. Journal of Infection 60(4):286-92, 2010.
91. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, 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. Clinical Infectious Diseases 49(5):682–90, 2009.
92. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, Platteel T, Fluit AC, van de Sande-Bruinsma N, Scharinga J, Bonten MJ, Mevius DJ; National ESBL surveillance group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clin Microbiol Infect 17(6):873-80, 2011.

93. 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 β -lactamase-encoding genes among intestinal *Enterobacteriaceae* in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clinical Infectious Diseases* 53(7):677–685, 2011.
94. Mızrakçı Oğuz S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi OR, Ulusoy S. Risk factors for gastrointestinal colonization by ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in anaesthesiology and reanimation intensive care unit. *Mikrobiyol Bul* 47(2): 223-229, 2013.
95. Demir S, Soysal A, Bakir M, Kaufmann ME, Yagci A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in paediatric wards: a nested case-control study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 44, 548–553, 2008.
96. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, Miró E, Muniesa M, Saco M, Tórtola MT, Mirelis B, Coll P, Llagostera M, Prats G, Navarro F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58(1):211-5, 2006.
97. Üstün C, Demir YS, Demir S, Demirören S, Kurtoğlu MG. Pediatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. Suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. *Ankem Derg* 23(4):155-160, 2009.
98. Lee B, Kang SY, Kang HM, Yang NR, Kang HG, Ha IS, Cheong HI, Lee HJ, Choi EH. Outcome of antimicrobial therapy of pediatric urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Infect Chemother* 45(4):415-421, 2013.
99. Yıldırım İ, Üriner sistem enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda idrar kültürü ile tanımlayıcı laboratuvar testlerinin sonuçlarının karşılaştırılması ve kültür antibiyogram değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, 2007.

100. Bilgen FG. Kilis ili 0-6 yaş grubu çocuk hastalarda gözlenen idrar yolu enfeksiyonlarının mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Yüksek Lisans Tezi, Kilis, 2013.
101. Giardino S, Bandettini R, Perotti M, Piaggio G, Degl'Innocenti L, Sacco R, Ciucci A, Caviglia I, Barabino P, Ginocchio F, Losurdo G, Haupt R, Castagnola E. Gram-negative urinary tract infections and increasing isolation of ESBL-producing or ceftazidime-resistant strains in children: results from a single-centre survey. *Le Infezioni in Medicina* 21(1), 29-33, 2013.
102. Can E. Solunum yolu semptomları ile başvuran hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığı. Sağlık Bakanlığı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
103. Durmuş G, Kuloğlu F, Akata F. Üst üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimine neden olan risk faktörlerinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 34(1):1-8, 2014.
104. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: bir meta-analiz. *Mikrobiyol Bul* 47(4): 603-618, 2013.
105. Kennedy K, Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to "critically important" antibiotics: a high risk for international travellers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29(12):1501-6, 2010.
106. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 67(11):2631-4, 2012.
107. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, Heck M, Savelkoul P, Vandenbroucke-Grauls C, van der Zwaluw K, Huijsdens X, Kluytmans J. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17(7): 1216–1222, 2011.

108. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, 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.
109. Shakya P, Barrett P, Diwan V, Marothi Y, Shah H, Chhari N, Tamhankar AJ, Pathak A, Lundborg CS. Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolates from stool samples of children aged 3 to 14 years from Ujjain, India. *BMC Infectious Diseases* 13:477, 2013.
110. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, Calatayud L, Ariza J, Gudiol F. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect* 12(3):279-84, 2006.
111. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23(3):163-7, 2004.
112. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K, Pruthvi B. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australasian Medical Journal* 31;7(1):29-34, 2014.
113. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23(5):254-60, 2002.
114. Zonguldak Valiliği, <http://www.zonguldak.gov.tr> (Son erişim: 05.05.2015)
115. Nordberg V, Quizhpe Peralta A, Galindo T, Turlej-Rogacka A, Iversen A, Giske CG, Navér L. Nordberg V¹, Quizhpe Peralta A, Galindo T, Turlej-Rogacka A, Iversen A, Giske CG, Navér L. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PLoS ONE* 8(10): e76597, 2013.

116. 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.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 11/12/2012
TOPLANTI NO : 2012/25

KARARLAR :

- 3- B.E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Elif AKTAŞ'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-132-13/11 Protokol no'lu "Zonguldak İlindeki Çocuklarda, Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten Escherichia coli ve Klebsiella spp.'nin Fekal Taşıyıcılığı" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sizi Doç.Dr.Elif AKTAŞ tarafından yürütülen Nesibe SÖĞÜTLÜ'nün yüksek lisans tezi olan "Zonguldak ilindeki çocuklarda, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin fekal taşıyıcılığı" 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 yakınlarınızı ile tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu araştırma ile ilgili olarak çocuğunuzun/sizin herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Bu araştırmada çocuğunuz ve/veya siz için herhangi bir risk ve rahatsızlık söz konusu değildir. "Pediatri polikliniklerinden istenen tetkiklerde, laboratuvara rutinde incelenmek üzere verilen [çocukların verdiği] dışkı örnekleri" ayrıca araştırma için kullanılacaktır. Bunun için ek bir işlem yapılmayacak ve bu çocuğunuza/size ek bir yük getirmeyecektir.

Anket formunda 14 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 20 dakika/saatir. 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)

Araştırmanın Amacı:

(Anket çalışmasının amacı, çalışmaya katılmayı kabul edecek olan gönüllünün anlayacağı bir dilde anlatılmalıdır)

1. Zonguldak ilindeki çocuklarda, GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* taşıyıcılık sıklığının belirlenmesi,
- 2.Hastanede yatış öyküsü olan ve olmayan çocuklarda taşıyıcılık oranlarının karşılaştırılması,
- 3.İzole edilen, GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL enzim tiplerinin belirlenmesi

Araştırmanın Süresi: 8 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 687

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar: Doç.Dr. Elif AKTAŞ, Yrd.Doç.Dr.İbrahim Etem PİŞKİN, Doç.Dr. Füsün CÖMERT, Doç.Dr. Canan KÜLAH, Öğr.Gör.Fürüzan KÖKTÜRK, Yük. Lis.Öğr.Nesibe SÖĞÜTLÜ

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur (Anket Araştırmaları için) Formundaki tüm açıklanaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenince çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerine düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavinin olumsuz yönde etkilenmeyeceğimi biliyorum.

Bu koşullarda;

Çalışmanın adı: Zonguldak ilindeki çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin fekal taşıyıcılığı

Tarih:



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimim bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“[Zonguldak ilindeki çocuklarda, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin fekal taşıyıcılığı konulu Yüksek Lisans Tez]” çalışması kapsamında alınan / verdiğim biyolojik örneklerimin (dışkı, vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada “Pediatri polikliniklerinden istenen tetkiklerde, laboratuara rutinde incelenmek üzere verdiğim/verilen dışkı örneğimin ” kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Açıklamaları Yapan Kişinin/Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Çalışmanın adı: Zonguldak ilindeki çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'nin fekal taşıyıcılığı

Tarih:

Ek 3. Anket Formu

**B.E.Ü.
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ANKET FORMU***

*Laboratuvarımıza dışkı örneği veren kişiler/ebevenylere sorulacak soruları içermektedir.

Ad-soyad:	
Yaş:	
Cinsiyet:	
Eğitim: (Öğrenciler için sınıf) (Kreş, anaokulu)	
Şikayet : (Hastaneye gelme nedeni)	
Son 3 ayda antibiyotik kullandı mı?	
Son 3 ayda idrar yolu infeksiyonu için tedavi görüldü mü?	
Son 6 ayda hastanede yatarak tedavi görüldü mü? Yanıt evet ise süresi?	
Son 6 ayda ameliyat oldu mu? Yanıt evet ise ne ameliyatı?	
Herhangi bir kronik hastalık var mı?	
Evde kaç kişi yaşıyor?	
Eviniz kaç odalı?	
Evde veya bahçenizde hayvan besliyor musunuz?	
Haftada kaç kez tavuk eti yiyorsunuz?	

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kdz. Ereğli’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Alaplı’da tamamladıktan sonra 1995 yılında girdiği Ege Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü’nden 1997 yılında mezun oldu. 2011 yılında Erzurum Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünde Lisans tamamladı. 1998 yılında T.C. Sosyal Sigortalar Kurumu Kdz. Ereğli Hastanesinde göreve başladı. Halen T.C. Sağlık Bakanlığı Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi’nde hemşire olarak çalışmaya devam etmektedir.