



# Zonguldak İlindeki Çocuklarda, Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin Fekal Taşıyıcılığı

## Fecal Carriage of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Children in Zonguldak

Nesibe SÖĞÜTLÜ<sup>1</sup>, Füsün CÖMERT<sup>2</sup>, İbrahim Etem PİŞKİN<sup>3</sup>, Elif AKTAŞ<sup>4</sup>,  
Füruzan KÖKTÜRK<sup>5</sup>, Canan KÜLAH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>3</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>4</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

**Makale atfı:** Söğütlü N, Cömert F, Pişkin İE, Aktaş E, Köktürk F, Külah C. Zonguldak ilindeki çocuklarda, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin fekal taşıyıcılığı. FLORA 2019;24(3):236-43.

### ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı, çocuklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.'nin intestinal taşıyıcılık sıklığının araştırılması, GSBL enzim tiplerinin ve taşıyıcılığa etki eden risk faktörlerinin belirlenmesidir.

**Materyal ve Metod:** Kasım 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında pediatri polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocukların rutin dışkı örnekleri değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri anket ile toplandı. Hasta örnekleri seçici eozin-metilen blue (EMB) agara ekildi. GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırıldı, gerekli durumlarda agar gradient yöntemi kullanıldı. İzole edilen bakterilerde enzim tipleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterildi.

**Bulgular:** GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'nin intestinal taşıyıcılığı %33 (150/454) olarak belirlenmiştir. GSBL ürettiği belirlenen 154 bakterinin 142 (%92.2)'si *E. coli*, 11 (%7.1)'i *Klebsiella pneumoniae*, 1 (%0.6)'i *Klebsiella oxytoca* olarak tanımlanmıştır. GSBL üreten bakterilerin %92.8'inde  $bla_{CTX-M}$  bulunmuştur.  $bla_{CTX-M}$  bulunan bakterilerin %81.1'inde  $bla_{CTX-M-15}$  ve %94.4'ünde  $bla_{CTX-M-3}$  belirlenirken, %62.5'inde  $bla_{CTX-M-15}$  ve  $bla_{CTX-M-3}$  birlikteliği saptanmıştır. Anket ile sorgulanan risk faktörleri ile GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** İlimiz çocuklarında yüksek oranda fekal taşıyıcılık (%33) bulunmuştur. Sorgulanan risk faktörleri ile taşıyıcılık arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Taşıyıcılarda CTX-M grup dominant enzim (%92.8) grubu olarak bulunmuş, CTX-M-3 ve CTX-M-15 sırasıyla en sık belirlenen enzimler olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz; *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp.; Taşıyıcılık

## ABSTRACT

**Fecal Carriage of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Children in Zonguldak**

Nesibe SÖĞÜTLÜ<sup>1</sup>, Füsün CÖMERT<sup>2</sup>, İbrahim Etem PİŞKİN<sup>3</sup>, Elif AKTAŞ<sup>4</sup>,  
Füruzan KÖKTÜRK<sup>5</sup>, Canan KÜLAH<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Health Sciences Institutes, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

<sup>3</sup>Department of Child Health and Diseases, Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

<sup>4</sup>Medical Microbiology Laboratory, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup>Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, University of Bulent Ecevit, Zonguldak, Turkey

**Introduction:** The aim of this study was to determine the prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria, ESBL enzyme types, and risk factors affecting colonization in children.

**Materials and Methods:** Stool specimens of 0-15 years old children admitted to the pediatric outpatient clinic for any reason between October 2012-December 2013 were evaluated. Demographic data of the patients were collected through a questionnaire. Patients samples were cultured on selective EMB agar plates. The presence of ESBL was investigated by double disc synergy test and agar gradient test was used when necessary. Enzyme types of the isolates were determined by polymerase chain reaction (PCR).

**Results:** The prevalence of fecal carriage was determined as 33% (150 of 454). Of the 154 ESBL-producing bacteria, 142 (92.2%), 11 (57.1%), and 1 (0.6%) were *E. coli*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca*, respectively. Of the ESBL-producing bacteria, 92.8% were positive for *bla*<sub>CTX-M</sub> genes. Of the *bla*<sub>CTX-M</sub> gene-positive isolates, 81.1% were positive for *bla*<sub>CTX-M-15</sub> and 94.4% were positive for *bla*<sub>CTX-M-3</sub> genes while 62.5% isolates were positive for both *bla*<sub>CTX-M-3</sub> and *bla*<sub>CTX-M-15</sub> genes. No significant association was demonstrated between carriage rates and the questioned risk factors.

**Conclusion:** A high rate (33%) of fecal carriage of ESBL bacteria was found in the child population of Zonguldak. No significant association was demonstrated between carriage rates and the questioned risk factors. Predominant beta-lactamase enzyme types were CTX-M group while CTX-M-3 and CTX-M-15 were the most common enzyme types.

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

**GİRİŞ**

Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten bakteriler sadece hastane ortamında değil, toplumda da azımsanmayacak düzeyde dolaşım göstermektedir. GSBL üreten *Escherichia coli*'nin fekal taşıyıcılığı ilk olarak 2001 yılında İspanya'da, ardından 2002 yılında Polonya'da bildirilmiştir<sup>[1,2]</sup>. Tayland'da 2008 yılında taşıyıcılık oranının %60'lara çıktığı, bu zaman içinde diğer bölgelerde de taşıyıcılıkta artış olduğu, Batı Pasifik, Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Asya Bölgelerinde yüksek taşıyıcılık oranlarının bulunduğu, Avrupa'da ise %10'un üzerine çıkmadığı belirtilmektedir<sup>[3]</sup>. Toplumda taşıyıcı oranının artması, bu bakterilerin insanlar arası ve çevreden insana aktarımının artmasını, dirençli gen havuzunun zenginleşmesini ve direnç genlerinin duyarlı bakterilere aktarımının kolaylaşmasını sağlamaktadır<sup>[4]</sup>.

GSBL üreten bakterilerle infeksiyonu bulunan hastalarda %70 oranında intestinal kolonizasyon

olduğu, bu kişilerin sıklıkla temas ettikleri aile üyelerinde de yüksek intestinal kolonizasyon oranı bulunduğu bildirilmiştir<sup>[5]</sup>. 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<sup>[6]</sup>.

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<sup>[3]</sup>. İnsanlarda ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı sonucu oluşan direnç gelişiminin sadece patojen bakterilerde olmayıp normal flora bakterilerinde de değişikliğe sebep olduğu, antibiyotiklerin hayvan yemlerinde kullanımına bağlı olarak hayvan fekal florasında bulunan bakterilerde de direnç seçiminin olduğu,

bu bakterilerin çevreye direkt ya da besinler yoluyla bulaşabileceği, insanlarda bulunan flora bakterilerine plazmidlerle aktarılacağı belirtilmiştir<sup>[7]</sup>.

Gram-negatif enterik bakterilerde GSBL üretimi sıklığının yüksek olarak bildirildiği ülkemizde, çocuklarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin fekal taşıyıcılığı hakkında çok az çalışma mevcut olup bu konuda veri ihtiyacı bulunmaktadır. Bu çalışmada, çocukluk yaş grubunda GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'nin intestinal taşıyıcılık sıklığının araştırılması ve GSBL enzim tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Hasta Verileri ve Örnekler

Bu çalışma, Batı Karadeniz Bölgesinde, Karadeniz'e batı ve kuzeyden kıyısı olan 3309 km<sup>2</sup>'lik yüzölçümüyle Türkiye topraklarının binde altısını kapsayan Zonguldak ilinde yapılmıştır. Zonguldak ili 2015 yılı itibarıyla merkez ve ilçeleriyle birlikte toplam 595.907 nüfusa sahiptir. Bu çalışmada, Kasım 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında hastaneye herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocuklardan rutin olarak gönderilen 454 dışkı örneği toplandı. Hastalara ait bilgiler, çocukların veli/vasileriyle görüşülerek yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda idrar yolu infeksiyonu 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 bilgilerini içeren anket formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurularak toplandı. Elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS 19.0 programında depolandı.

### Kültür ve Bakteri Tanımlama

Dışkı örnekleri 1 µg/mL sefotaksim ve 1 µg/mL seftazidim (CAZ) eklenen iki farklı eozin-metilen blue (EMB) agar plağına ekildi. 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<sup>[8]</sup>. Bu şekilde tanımlanamayan bakteriler için bakteri tanımlama kiti [BBL Crystal Identification Systems E/NF (BD Difco/USA)] kullanıldı. Tüm izolatların antibiyotik duyarlılık testleri, CLSI önerileri doğrultusunda, Kir-

by-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. GSBL varlığı çift disk sinerji yöntemiyle gösterildi.

### Moleküler Çalışmalar

DNA eldesi ticari ekstraksiyon kiti (Thermo Scientific GeneJET Genomic) kullanılarak yapıldı. PCR karışımı 25 µL 2X miks sıvısı, 1 µL Reverse primer, 1 µL Forward primer, 0.5 µL Taq polimeraz, 0.5 µL DNA ve 17.5 µL distile su olacak şekilde hazırlandı. Hedef gen bölgeleri için kullanılan primerlerin seçimi ve amplifikasyon koşulları literatürde daha önce belirtildiği şekilde yapıldı<sup>[9-14]</sup>. Çoğaltılan gen ürünleri %2 agaroz jelde 1X TBE tampon içinde elektroforez sonrasında Gel Doc UV (BioRad, Italy) sistem ile görüntülendi.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzdeyle, 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 iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmiş 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.

### BULGULAR

Çalışma süresi boyunca pediatri polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran 0-15 yaş grubu çocuklardan rutin olarak gönderilen 454 hasta örneği incelenmiştir. İncelenen örneklerin %52 (235/454)'si erkek, %48 (219/454)'i kız çocuklardan toplanmıştır. Örneklerin %33 (150/454)'ünde GSBL üreten bakteri (fekal taşıyıcılık) saptanmıştır. Taşıyıcılık belirlenen hastaların medyan (ortanca) yaşları 60 ay (1-180) olarak bulunmuştur.

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 (%92.2)'si *E. coli*, 11 (%7.1)'i *Klebsiella pneumoniae*, 1 (%0.6)'i *Klebsiella oxytoca* olarak tanımlanmıştır.

### Risk Faktörleri

Çocuklarda GSBL fekal taşıyıcılığı ile ilgili olarak sorgulanan özellikler olan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda idrar yolu infeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ve ameliyat olma öyküsü, hastalık durumları, evde yaşayan 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 1).

### Antibiyotik Duyarlılık

Değerlendirilen bakterilerin ertapenem duyarlılıkları %98.7, imipenem duyarlılıkları %100 bulunmuştur. İzolatların levofloksasin ve siprofloksasin direnç oranları ise sırasıyla %21.4 ve %22.1 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

### GSBL Üreten İzolatlarda Enzim Tipleri

GSBL pozitif bulunan bakterilerin 143 (%92.8)'ünde CTX-M grup enzimi saptanmış, bu bakterilerin %94.4 (135/143)'ünde CTX-M-3, %81.1 (116/143)'ünde CTX-M-15 belirlenmiştir. Yüz on altı izolatta birden fazla CTX-M enziminin bulunduğu (CTX-M-3, CTX-M-15) gözlenmiştir. Yetmiş yedi (%50) bakteride TEM, 12 (%7.8) bakteride SHV grup enzim tespit edilmiştir. GSBL üreten bakterilere göre enzim türlerinin dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

### TARTIŞMA

Çocuklarda GSBL üreten enterik bakteri taşıyıcılığının klinik sonuçlarının tam olarak bilinmediği, çocuklarda GSBL üreten enterik bakterilerin zamanla fecesten 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<sup>[6]</sup>. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda GSBL üreten bakterilerin toplumdaki fekal taşıyıcılığı ile ilgili çok az sayıda yayın mevcut olup bunlar genel olarak yatan hastalarla ilişkilidir<sup>[15,16]</sup>. Kiremitçi ve arkadaşları 2007 yılında üçüncü basamak sağlık hizmeti veren bir hastanede polikliniğe başvuran çocuklarda yaptıkları incelemede %7.2 taşıyıcılık oranı bildirmişlerdir<sup>[16]</sup>. Bizim çalışmamızda çocukluk yaş grubunda GSBL fekal taşıyıcılık oranı %33 (150/454) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuç, ilimizde Erdoğan ve arkadaşları tarafından 2012-2013 yılları arasında bölgemizde sağlıklı yetişkinlerde belirlenen orana benzerdir<sup>[17]</sup>.

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<sup>[18-20]</sup>. Moleküler kanıtlara göre birçok olguda geçişin sorumlusu CTX-M-15 üreten *E. coli* suşları olarak görülmektedir<sup>[21-23]</sup>. Ülkemizde çocuklarda GSBL

**Tablo 1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (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)       |       |
| İyi öyküsü                  | 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 (95.7)        | 0.401 |
|                             | Hayır | 135 (90.6)       | 20 (6.7)         |       |
| Evde/bahçede hayvan besleme | Evet  | 20 (14.9)        | 280 (93)         | 0.144 |
|                             | Hayır | 114 (85.1)       | 29 (10)          |       |
| Tavuk eti yeme              | Evet  | 88 (65.2)        | 195 (68.2)       | 0.541 |
|                             | Hayır | 47 (34.8)        | 91 (31.8)        |       |

İyi: İdrar yolu infeksiyonu.

**Tablo 2. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten izolatların antibiyotik duyarlılıkları**

| Antibiyotik                 | Duyarlı n (%) | Orta duyarlı n (%) | Dirençli n (%) |
|-----------------------------|---------------|--------------------|----------------|
| Amikasin                    | 147 (95.5)    | 4 (2.6)            | 3 (1.9)        |
| Gentamisin                  | 117 (77)      | 0                  | 35 (23)        |
| Tobramisin                  | 112 (72.7)    | 4 (2.6)            | 38 (24.7)      |
| Ertapenem                   | 152 (98.7)    | 1 (0.6)            | 1 (0.6)        |
| İmipenem                    | 154 (100)     | 0                  | 0              |
| Seftazidim                  | 82 (53.2)     | 41 (26.6)          | 31 (20.1)      |
| Seftriakson                 | 2 (1.3)       | 8 (5.2)            | 144 (93.5)     |
| Sefotaksim                  | 2 (1.3)       | 24 (15.6)          | 128 (83.1)     |
| Sefepim                     | 89 (57.8)     | 27 (17.5)          | 38 (24.7)      |
| Siprofloksasin              | 113 (73.4)    | 7 (4.5)            | 34 (22.1)      |
| Levofloksasin               | 121 (78.6)    | 0                  | 33 (21.4)      |
| Amoksisilin/klavulanik asit | 60 (39)       | 22 (14.3)          | 72 (46.8)      |
| Piperasilin/tazobaktam      | 78 (50.6)     | 18 (11.7)          | 58 (37.7)      |

**Tablo 3. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten izolatlarda belirlenen enzim tipleri**

| Bakteri türü                 | n (%)      | CTX-M grup | CTX-M-3    | CTX-M-15   |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i>      | 142 (92.2) | 134 (94.3) | 126        | 108        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 11(7.1)    | 8 (72.7)   | 8          | 7          |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>    | 1          | 1          | 1          | 1          |
| Toplam                       | 154        | 143 (92.8) | 135 (94.4) | 116 (81.1) |

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 (%92.8)'ünde CTX-M grup enzimi saptanmış, CTX-M grup enzimi saptanan bakterilerin %94.4 (135/143)'ünde CTX-M-3 belirlenmiş, ikinci sıklıkta en fazla gözlenen enzim tipi CTX-M-15 olmuştur. Bu bulgular ilimizde erişkinlerde tespit edilen enzim tipleriyle benzerlik göstermektedir<sup>[17]</sup>.

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 belirtilmektedir<sup>[6]</sup>. Hindistan'da GSBL üreten bakteri

fekal taşıyıcılığı ve kolonizasyon ile ilgili olarak yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, bebeklerden doğum sırasında 1., 21. ve 60. günlerde alınan dışkı örnekleri incelenmiş, yenidoğanların birinci gün alınan örneklerinde %20.6 oranında GSBL üreten bakterilerin tespit edilmesiyle bebeklerin doğdukları anda annenin vajinal florasından kolonize oldukları sonucuna varılmıştır<sup>[24]</sup>. Birgy ve arkadaşları 2011 yılında Fransa'da küçük çocuklarda yaptıkları çalışmada 6-24 ay arası çocukların GSBL üreten *Enterobacteriaceae* taşıyıcılığını, küçük çocuklarda %6.5, bir yaşından büyük çocuklarda %2.5 olarak bulmuşlardır<sup>[25]</sup>. Alt gastrointestinal bölgede *Enterobacteriaceae* üyelerinin taşınması klinik infeksiyon 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.<sup>[26]</sup> Bano ve arkadaşlarının çalışmasında, GSBL üreten *E. coli* nedenli üriner sistem enfeksiyonu 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.<sup>[27]</sup> Enfeksiyon olmadığında bile GSBL üreten bakterilerin kolonizasyonu dirençli kommensal *Enterobacteriaceae* üyesi taşıyıcılığı açısından kaygı verici bir durum olarak nitelendirilmektedir.<sup>[28]</sup> 2008 yılında Portekiz'de sağlıklı çocukların intestinal sisteminin antibiyotik direnç genleri ve GSBL üreten bakteriler için rezervuar olduğu gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Lübnan'da 2016 yılında 1-12 ay arası 117 çocukta %50 taşıyıcılık bulunmuştur. Belirlenen risk faktörleri erkek cinsiyet, hastanede doğum, sezaryen, mama ile beslenme olarak bildirilmiştir.<sup>[30]</sup> Aynı yatağı paylaşan çocukların aynı klonlara ait bakterilerle kolonize olduğunun gösterilmesi yakın temas ve kalabalığın GSBL yayılımındaki önemini vurgulamıştır.<sup>[28]</sup> Çalışmamızda GSBL fekal taşıyıcılık oranıyla, evde yaşayan birey sayısı ve oda sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ev içerisindeki aile üyelerinin hijyen alışkanlıklarının düşük olmasının yayılımı kolaylaştırdığı bildirilmiştir.<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızda aile üyelerinin veya çocukların hijyen kuralına yönelik bir sorgulama yapılmamıştır.

GSBL üreten bakterilerin taşıyıcılığının yüksek (%63.3) oranda bulunmasının nedeni olarak gelişmekte olan ülkelerde antibiyotiklere kolay erişilmesi gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Birgy ve arkadaşları küçük çocuklarda üçüncü kuşak sefalosporin kullanımının GSBL üreten bakterilerin fekal taşıyıcılığını arttırdığını bildirmişlerdir.<sup>[25]</sup> Ülkemizde Kiremitçi ve arkadaşları 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 taşıyıcılıkta 2.4 katlık bir artışa yol açtığını bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup> Mese ve arkadaşları Ekim ve Kasım aylarında yüksek antibiyotik kullanımına rağmen belirlemiş oldukları düşük GSBL üreten bakteri sıklığının, bazı GSBL üreten suslara karşı aktif olan amoksisilin/klavulanik asitin yüksek kullanımına bağlı olabileceğini ve

benzer olarak Temmuz ve Eylül ayları arasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımının azalmış olmasıyla GSBL üreten bakteri sıklığının artmış olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>[32]</sup> Çalışmamız Kasım 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonların sık görüldüğü sonbahar, kış ve ilkbahar 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.

Perakende et ürünlerinden izole edilen antibiyotik dirençli *E. coli* suslarının, insan susları ile benzer filogenetik özelliklere sahip olduğu ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak GSBL üreten *E. coli*'nin fekal taşıyıcılığı ile ilişkili olduğu, Almanya, Portekiz, Belçika, İspanya ve İngiltere'de tavuk eti ve dışkılarında GSBL üreten susların izole edildiği belirtilmiştir.<sup>[33,34]</sup> Yine Hollanda'da tavuk etlerinde, %79.8'lik yüksek bir prevalans bulunmuş, tavuk eti ve insanlarda benzer GSBL üreten genler bulunduğu bildirilmiştir.<sup>[35]</sup> Yaptığımız çalışmada çocuklarda, tavuk etinin sık tüketilmesi ile GSBL fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hidroolitik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle CTX-M olarak isimlendirilen enzimler için seftazidim daha zayıf bir substrat özelliğindedir. Ancak üretilen enzim düzeyine ve oluşan varyantlara bağlı olarak afinite artışı söz konudur.<sup>[19]</sup> Bizim izolatlarımızda seftazidim duyarlılığı %53.2 olarak belirlenmiştir. CTX-M taşıyan plazmid üzerinde ilave bir enzim geninin bulunması veya dış membran geçirgenliğinin azalmasının mevcudiyeti durumunda sefepim duyarlılığı da belirgin olarak etkilenmekte, direnç gözlenmektedir.<sup>[36,37]</sup> Yine farklı CTX-M enzimlerinin sefepim üzerine etkinlikleri farklı olabilmektedir.<sup>[38]</sup> Bazı ülkelerde iyi GSBL indikatörü olarak bildirilen sefepim için izolatlarımızda %57.8 duyarlılık bulunmuştur.

Sonuç olarak, ilimizdeki çocuklarda %33 oranında GSBL fekal taşıyıcılığı bulunmuş, dominant enzim grubunun CTX-M, en sık görülen enzim tiplerinin ise sırasıyla CTX-M-3 ve CTX-M-15 olduğu belirlenmiştir. GSBL fekal taşıyıcılığı ile ilişkili

olarak sorgulanan yaş, cinsiyet, eğitim durumu, son üç ayda antibiyotik kullanımı, son altı ayda idrar yolu infeksiyonu öyküsü, hastaneye yatış ve ameliyat olma öyküsü, altta yatan hastalık durumları, evde yaşayan birey sayısı, evdeki oda sayısı, evde ya da bahçede hayvan beslemesi, haftalık tavuk eti tüketimi ile GSBL fekal taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

### TEŞEKKÜR

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme Koordinatörlüğü tarafından (Proje No: 2012-132-13/11) desteklenmiştir.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NS, FC

Analiz/Yorum: FC, EA, FK

Veri Sağlama: NS, İEP

Yazım: FC

Gözden Geçirme ve Düzeltme: CK

Onaylama: Tüm yazarlar.

### KAYNAKLAR

1. Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1024-5.
2. Franiczek R, Sobieszcańska B, Grabowski M, Mowszet K, Pytrus T. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* isolates from hospitalized and healthy children. *Folia Microbio* 2003;48:243-7.
3. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744-58.
4. 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* 2012;156:34853.
5. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase producing organisms in household contacts of infected community patients. *J Clin Microbiol* 2008;46:2796-9.
6. Kaarme J, Molin Y, Olsen B, Melhus A. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthy Swedish preschool children. *Acta Paediatr* 2013;102:655-60.
7. 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* 2005;19:130-4.
8. Murray PR. *Manual of clinical microbiology*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985;3(6 Suppl):9S-14S.
9. Persing DH, Tenover FC, Versalovic J, Tang YW, Unger ER, Relman DA, et al. Moleküler mikrobiyoloji tanı prensipleri ve uygulamalar. Tekeli A, Ustaçelebi Ş (editörler). Ankara: Palme Yayıncılık, 2006.
10. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;3724-32.
11. Kim J, Lim YM, Rheem I, Lee Y, Lee JC, Seol SY, et al. CTX-M and SHV-12  $\beta$ -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* 2005;245:93-8.
12. Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:154-5.
13. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089.
14. Tijet N, Andres P, Chung C, Lucero C, Low DE, Galas M, et al. 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* 2011;55:904-9.
15. Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacimustafaoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *Escherichia coli* infeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:5-10.
16. Kiremitçi A, Dinleyici EÇ, Yargıç ZA, Durmaz G, Tekin N, Aybey AD, et al. Prevalence and risk factors of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in hospitalized and ambulatory children. *AJ Pediatr Inf* 2011;5:54-8.
17. Erdoğan ÇD, Cömert F, Aktaş E, Köktürk F, Külah C. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a Turkish community. *Turk J Med Sci* 2017;47:17-179.
18. Araque M, Labrador I. Prevalence of fecal carriage of CTX-M-15 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in healthy children from a Rural Andean Village in Venezuela. *Osong Public Health Res Perspect* 2018;9:9-15.

19. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes *Antimicrob. Agents Chemother* 2004;48:1-14.
20. Lo WU, Ho PL, Chow KH, Lai EL, Yeung F, Chiu SS. Fecal carriage of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J Infection* 2010;60:286-92.
21. Ríos E, López MC, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Picazo JJ. Detection of *Escherichia coli* ST131 clonal complex (ST705) and *Klebsiella pneumoniae* ST15 among faecal carriage of extended spectrum  $\beta$ -lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Medical Microbiol* 2017;66:169-74.
22. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008;20:13.
23. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Hugede HC, Janssens AC, Sayadi S, et al. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-encoding genes among intestinal *Enterobacteriaceae* in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis* 2011;53:677-85.
24. Kothari C, Gaiind R, Singh LC, Sinha A, Kumari V, Arya S, et al. Community acquisition of  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacteriaceae* in neonatal gut. *BMC Microbiol* 2013;13:136.
25. Birgy A, Cohen R, Levy C, Bidet P, Courroux C, Benani M, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in french children. *BMC Infect Dis* 2012;12:315.
26. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008;20:13.
27. 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. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1142-9.
28. Isendahl J, Turlej-Rogacka A, Manjuba C, Rodrigues A, Giske CG, Naucler P. Fecal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children in Guinea-Bissau: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* 2012;7:e51981.
29. Guimarães B, Barreto A, Radhouani H, Figueiredo N, Gaspar E, Rodrigues J, et al. Genetic detection of extended-spectrum beta-lactamase- containing *Escherichia coli* isolates and vancomycin-resistant enterococci in fecal samples of healthy children. *Microb Drug Resist* 2009;15:211-6.
30. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Multidrug-resistant ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and associated risk factors in community infants in Lebanon. *J Infect Dev Ctries* 2016;10:947-55.
31. Abdul Rahman EM, El-Sherif RH. High rates of intestinal colonization with extended-spectrum lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among healthy individuals. *J Investig Med* 2011;59:1284-6.
32. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortés P, González JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother* 2006;58:211-5.
33. Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, et al. Extended spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:33-8.
34. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, et al. High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631-4.
35. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1216-22.
36. Doi Y, Paterson DL, Adams-Haduch JM, Sidjabat HE, O'Keefe A, Endimiani A, et al. Reduced susceptibility to cefepime among *Escherichia coli* clinical isolates producing novel variants of CMY-2 beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):3159-61.
37. Tzouveleki LS, Tzelepi E, Prinarakis E, Gazouli M, Katrahora A, Giakkoupi P, et al. Sporadic emergence of *Klebsiella pneumoniae* strains resistant to cefepime and ceftipime in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 1998;36:266-8.
38. Yu WL, Pfaller MA, Winokur PL, Jones RN. Cefepime MIC as a predictor of the extended-spectrum beta-lactamase type in *Klebsiella pneumoniae*, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8(5):522-4.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Füsün CÖMERT

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Zonguldak-Türkiye

E-posta: fusbeg@yahoo.com