

## Hemodiyaliz Hastalarında Rektal Sürüntü Örneklerinde Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Taşıyıcılığı Oranlarının ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

### *Determination of Risk Factors Related To The Frequency and Carriage of Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) In The Rectal Swap Samples Among Hemodialysis Patients*

Aydın ÇİFCİ<sup>1</sup>, İsmail TOSUN<sup>2</sup>, Özlem EROL<sup>2</sup>, Ebru KILIÇARSLAN ERGEN<sup>3</sup>, Salih CESUR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kırıkkale-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Kırıkkale-TÜRKİYE

<sup>4</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 22.02.2015

Kabul Tarihi : 30.03.2015

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz tedavisi gören hastalarında rektal sürüntü örneklerinde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae sıklığı ve GSBL taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi idi.

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 78 hasta ( 43 kadın (yaş ortalaması 46± 3,6) 35 erkek (yaş ortalaması 55± 4.3) dahil edildi. Hastalarda GSBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri (cinsiyet, yaş ortalaması, hemodiyaliz süresi ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı) araştırıldı. P≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan toplam 78 hastanın 30 (%38)'unda çift disk sinerji testi ile GSBL pozitif (üreten) Enterobacteriaceae türleri (spp.) rektal taşıyıcılığı saptanırken, ESBL kromojenik agar besiyeri ile 26 (%33.3)'ında GSBL pozitifliği saptandı. Hemodiyaliz hastalarının rektal sürüntü örneğinde üreyen Enterobacteriaceae spp.'nin 20'si (%66.6) GSBL pozitif E.coli, 7'si (%23.3) GSBL pozitif Klebsiella spp., 3'ü (%10) GSBL pozitif Proteus spp. olarak belirlendi.

Hemodiyaliz hastalarında GSBL Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı ile son 6 ayda antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (P<0.001)

**Sonuç:** Hemodiyaliz hastalarında GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı için son 6 ayda antibiyotik kullanımı önemli bir risk faktörü olup, taşıyıcılık riskini yaklaşık 17 kat arttırmaktadır. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp.'e türlerine bağlı olarak gelişebilecek enfeksiyonları önleme açısından gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Enterobacteriaceae, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, rektal taşıyıcılık, hemodiyaliz hastaları, risk faktörleri.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of the current study is to determine the incidence of extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL) in rectal swab samples of patients who are under hemodialysis treatment and to determine the risk factors related to ESBL carrier state.

**Material and Methods:** Seventy-eight patients (43 female (mean age: 46± 3.6 years) and 35 male (mean age: 55± 4.3 years) who are under hemodialysis treatment due to chronic renal failure were included to the study. The risk factors related to the ESBL rectal carriage in the patients (gender, mean age, duration of hemodialysis, and antibiotic use during last 6 months) were investigated.

P≤ 0.05 was accepted as statistically significant.

**Results:** While rectal carriage of ESBL-positive (producing) Enterobacteriaceae species was detected by double disc synergy test in 30 (38%) of a total of 78 patients included in the study, ESBL positivity was found in 26 (33.3%) of patients with ESBL chromogenic agar medium. ESBL-positive E.coli was isolated in 20 (66.6%) of the hemodialysis patients and ESBL positive Klebsiella species was isolated in seven (23.3%) cases, and ESBL-positive Proteus species was isolated in three (10%) cases.

While there was a history of antibiotic use within last six months in 20 (66.7%) of the patients in which ESBL-positive Enterobacteriaceae spp. was detected, there was a history of antibiotic use within last six months in five (10.4%) ESBL-negative patients.

A statistically significant correlation was found between rectal carriage of ESBL positive Enterobacteriaceae spp. and antibiotic use within last six months in hemodialysis patients (p<0.001).

**Conclusion:** Antibiotic use within the last six months is an important risk factor for rectal carrier of ESBL-positive Enterobacteriaceae spp. in hemodialysis patients and it increases the risk of carrier state approximately 17-fold. Therefore, unnecessary antibiotic use should be avoided in hemodialysis patients for the prevention of infections caused by ESBL-positive Enterobacteriaceae spp.

**Keywords:** Enterobacteriaceae, extended spectrum beta-lactamase, rectal carriage, hemodialysis patients, risk factors

## Giriş

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan Enterobacteriaceae ailesi üyeleri tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir hastane kaynaklı enfeksiyon etkenidir. Türkiye'nin de yer aldığı 2007 yılında yapılan MYSTIC çalışmasında K. pneumoniae suşlarında %40.5, E.coli suşlarında ise %15 oranında GSBL pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan HİTİT çalışmasında E.coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL oranları %42 ve %41 olarak bildirilmiştir. Ülkemiz Avrupa ülkeleri içerisinde E.coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarında GSBL enziminin en fazla bildirildiği ülkeler arasında yer almaktadır.

Ülkemizde E.coli izolatlarında GSBL oranı %18-34, Klebsiella pneumoniae izolatlarında ise %24-49 arasında bildirilmektedir (1-2).

Yakın zamanlarda GSBL üreten Enterobacteriaceae ailesi üyelerine (E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp. vb) bağlı toplum kaynaklı enfeksiyonların sıklığında artış bildirilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae ailesi üyeleri için belirlenmiş risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,

uzun süreli hastanede yatış, invaziv girişimler (kateter, şant vb.), parenteral beslenme, altta yatan ciddi hastalıklar, uygunsuz cerrahi profilaksi, cerrahi girişim, dekübitis ülserleri, hastane florası (GSBL varlığı) ve fekal (rektal) taşıyıcılık yer almaktadır (3).

Hemodiyaliz hastaları immünyetmezlik, invaziv girişimlerin uygulanması ve gereksiz antibiyotik kullanımı, hastanede yatış gibi genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobacteriaceae ailesi üyeleri açısından tanımlanmış bazı risk faktörlerine sahiptir.

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında rektal sürüntü örneklerinde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten Enterobacteriaceae sıklığı ve GSBL taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi idi.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi gören 78 hasta (43 kadın (yaş ortalaması 46± 3,6) 35 erkek (yaş ortalaması 55± 4.3) dahil edildi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı ve hastalardan olur formu alındı.

Hastalardan GSBL rektal taşıyıcılığı için alınan rektal sürüntü örnekleri eş zamanlı olarak Eozin Metilen Blue (EMB) agar ve kromojenik ESBL agar besiyeri (Oxoid, UK)'ne ekildi. Kromojenik ESBL agarda pozitif çıkan sonuçlar çift disk sinerji testi referans yöntem kabul edilerek doğrulandı. Kromojenik ESBL agar besiyeri: Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri kromojenik Brilliance ESBL agar besiyeri (Oxoid, UK)'ne ekildikten sonra kültür plakları 37 °C'de etüvde 24 ve 48 saatlerde üreme yönünden değerlendirildi. Besiyerinde mavi veya pembe renkte üreyen koloniler olası GSBL pozitif E.coli, yeşil renkte üreyen koloniler ise GSBL pozitif Klebsiella, Enterobacter, Serratia ve Citrobacter (KESC) olarak değerlendirmeye alındı. Tüm suşların tanımlanması konvansiyonel yöntemlerle yapıldı.

Çift disk sinerji testi: Test için 0.5 Mc Farland standardında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller-Hinton agar besiyerine ekildi. Merkeze amoksisilinklavulonik asit (10+20 µg) diski yerleştirilerek, çevresine merkezden merkeze uzaklığı 25 mm olacak şekilde aztreonam (30 µg), seftazidim (30 µg) ve sefotaksim (30 µg) diskleri yerleştirildi, 35 °C'de 18–24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. Antibiyotiklere ait inhibisyon zonlarının klavulonik asit diskine doğru genişlemesi veya iki inhibisyon zonu arasındaki bakteri üreyen alanda üremenin olmadığı bir bölgenin görülmesi GSBL pozitifliği olarak değerlendirildi (4).

Hastalarda GSBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili risk faktörleri (cinsiyet, yaş ortalaması, hemodiyaliz süresi ve son 6 ay içinde antibiyotik kullanımı) araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Pearson Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

$P \leq 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 78 hastanın 30 (%38)'unda çift disk sinerji testi ile GSBL pozitif (üreten) Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığı saptanırken, ESBL kromojenik agar besiyeri ile 26 (%33.3)'unda GSBL pozitifliği saptandı. ESBL agar besiyerinin 24. saatteki sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla; % 86.6, %96 olarak belirlendi. ESBL kromojenik agar besiyerinin performansının konvansiyonel yöntemlerle oldukça uyumlu olduğu gözlemlendi.

Hemodiyaliz hastalarının rektal sürüntü örneğinde üreyen Enterobacteriaceae spp'nin 20'si (%66.6) GSBL pozitif E.coli, 7'si (%23.3) GSBL pozitif Klebsiella spp., 3'ü (%10) GSBL pozitif Proteus spp. olarak belirlendi.

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların

14'ü (%46.6) kadın, 16'sı (%53.3) erkekti. GSBL negatif saptanan hastaların 29'u kadın, 19'u erkekti.

GSBL üreten (pozitif) Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların yaş ortalaması 60 (median 61, maksimum:78, minimum 36) GSBL negatif saptanan hastaların yaş ortalaması ise 58.7 (median 61, maksimum 78, minimum 35).

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastalarda ortalama hemodiyaliz süresi 97.6 ay (median 108, maksimum 204, minimum 1 ay) GSBL negatif hastalarda ise ortalama hemodiyaliz süresi 97.3 ay (median 96, maksimum 240, minimum 12 ay) idi.

GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların 20'sinde (%66.7) son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü varken, GSBL negatif Enterobacteriaceae spp. saptanan hastaların 5'inde (%10.4) son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımı öyküsü vardı.

## Tartışma

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimi ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır. Bu enzim sefamisinler (sefoksitin ve sefotetan) dışındaki sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize edebilen, karbapenemleri hidrolize edemeyen bir enzimdir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz enzimleri Enterobacteriaceae üyelerinden Pseudomonas türlerine kadar farklı bakterilerden izole edilmesine rağmen en fazla Klebsiella pneumoniae ve E.coli'den izole edilir (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten E.coli ve Klebsiella pneumoniae enfeksiyonları için belirlenmiş başlıca risk faktörleri; hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, antibiyotik kullanımı, invaziv alet (kateter, sonda) kullanımı, cerrahi girişim, hemodiyaliz ve GSBL pozitif Enterobacteriaceae spp. rektal taşıyıcılığıdır (5-9).

Çin'de 270 yaşlı bireyde yapılan bir çalışmada toplam 19 kişide (%7) ESBL üreten E.coli rektal taşıyıcılığı saptanmıştır. Çalışmada son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımının ESBL rektal taşıyıcılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6).

Yatan hastalar, poliklinik hastaları ve asemptomatik sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada 271 yatan hastanın 71'inde (%26.1), 162 poliklinik hastasının 25'inde (%15.4) ve 462 sağlıklı bireyin 56'sında (%13.1) dışkıda ESBL üreten E.coli rektal taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu çalışma toplumun ESBL üreten mikroorganizmalar açısından rezervuar olabileceğini düşündürmüştür (109).

İspanya'da yapılan bir çalışmada ESBL pozitif

Enterobacteriaceae sıklığı yatan hastalarda %11.8, ayakta hastalarda ise %5.5 olarak bildirilmiştir (11).

Jimenez ve ark.(12) Kolombiya’da yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliği, ürolojik cerrahi, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı ve daha önceden hastanede yatış öyküsü GSBL üreten E.coli ve Klebsiella spp. enfeksiyonları için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Kruse ve ark.(8) mobil bir diyaliz ünitesinde GSBL üreten Enterobacter cloacae enfeksiyonu ve kolonizasyonu için risk faktörlerini araştırdıkları vaka-kontrol çalışmasında çok sayıda invaziv alet kullanımı ve çok sayıda farklı antibiyotik kullanımını risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmazken, diyaliz sıklığı istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Yip ve ark.(9) periton diyalizi hastalarında GSBL üreten E.coli’ye bağlı risk faktörleri olarak sefalosporin grubu antibiyotiklerin ve gastrik asit inhibitörlerinin kullanımı olduğunu bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada bu çalışmanın aksine hemodiyaliz süresi risk faktörü olarak belirlenmezken, başka çalışmalarda da daha önce belirlendiği gibi hemodiyaliz hastalarında son 6 ayda antibiyotik kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir. Son 6 ayda antibiyotik kullanan hastalarda GSBL üreten Enterobacteriaceae kolonizasyonu oranı, antibiyotik kullanmayanlara oranla 17 kat daha fazla olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımı GSBL üreten Enterobacteriaceae kolonizasyonu ve bu etkene bağlı enfeksiyonlara neden olabileceğinden hemodiyaliz hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, Yurtsever SG, Öner Ö. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi; 2009; 39: 80-84.
2. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, Yaman A, Yuce A. Turkish MYSTIC Study Group Susceptibility of bacterial isolates from Turkey- a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. 2007; 19:650-7.
3. Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS, Kaye KS, Carmeli Y. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. Emerg Infect Dis. 2004 ;10(1):94-9.
4. Yurtman AN, Hoşgör-Limoncu M, Ermertcan Ş, Eraç B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların saptanmasında fenotipik yöntemlerin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2009; 23 (1): 5-8
5. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother. 2005 ; 56(1):52-9.
6. 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. 2008 Sep;54(9):781-5.
7. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of transmission of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. Clin Infect Dis. 2012 ; 55(11):1505-11.
8. Kruse EB, Conrad A, Wenzler-Röttele S, Jonas D, Dettenkofer M, Wolkewitz M, Meyer E, Serr A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae in mobile dialysis units in the medical and surgical departments of a university hospital: a case-control study. J Hosp Infect. 2010; 75(1):33-6.
9. Yip T, Tse KC, Lam MF, Tang S, Li FK, Choy BY, Lui SL, Chan TM, Lai KN, Lo WK. Risk factors and outcomes of extended-spectrum beta-lactamase-producing E. coli peritonitis in CAPD patients. Perit Dial Int. 2006; 26(2):191-7.
10. Kader AA, Kumar A, Kamath KA. Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in patients and asymptomatic healthy individuals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 ; 28(9):1114-6.
11. Castillo García FJ, Seral García C, Pardos De la Gandara M, Millán Lou MI, Pitart Ferré C. Prevalence of fecal carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in hospitalized and ambulatory patients during two non-outbreak periods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 ; 26(1):77-8.
12. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Risk factors associated with the isolation of extended spectrum betalactamases producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Colombia. Biomedica. 2014 ;34 Suppl 1:16-22.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Cebeci,

Ankara- TÜRKİYE

Tel: 0 312 595 30 00

E-posta: scesur89@yahoo.com