

## Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli*'nin Neden Olduğu Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Aynı Etkenin Dışkıda Taşıyıcılığının Saptanması

### Investigation of carriage of the same strain in feces in Urinary System Infections Caused by Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* Strains

Yeşim Uygun Kızmaz<sup>1</sup>, Doğanhan Kadir Er<sup>2</sup>, Aynur Karadenizli<sup>3</sup>, Sibel Gündes<sup>4</sup>

1 Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH İnfeksiyon Hastalıkları,  
<https://orcid.org/0000-0002-8208-8485>

2 Kocaeli Üniversitesi Mikrobiyoloji AD,  
<https://orcid.org/0000-0001-5237-7983>

3 Kocaeli Üniversitesi Mikrobiyoloji AD,  
<https://orcid.org/0000-0001-5237-7983>

4 Özel Atakent Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları,  
<https://orcid.org/0009-0000-9688-547X>

#### Özet

**Giriş-Amaç:** GSBL (+) *E. coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de aynı etkenin dışkı kolonizasyonunun ve hem idrar hem de dışkı izolatlarından elde edilen fenotipik olarak benzer etkenlerin moleküler olarak birbirleriyle benzerliklerinin araştırılması ve GSBL (+) *E. coli* kaynaklı ÜSİ'lerde risk faktörleri, fekal taşıyıcılığın enfeksiyona katkısı ve enfeksiyonun önlenmesinde alınması gereken önlemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Tek merkezli, ileriye dönük, kesitsel çalışmada idrar kültüründe GSBL üreten *E. coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan dışkı örnekleri sefotaksim ve seftazidim içeren içeren EMB agara ekildi ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait kolonilerin identifikasyonunda IMVIC testi kullanıldı. Üreme özelliklerine göre *E. coli* olarak belirlenen suşlar çalışmaya alındı. GSBL taşıyan kökenlerin tespiti için fenotipik doğrulama testleri ve DNA izolasyonu için ERIC PCR yöntemi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Analitik karşılaştırmalar için ki-kare ve trend ki -kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** 64 hastanın 40'ı (%62.5) kadın ve yaş ortalaması  $56.5 \pm 17.5$  (18-79) idi. Hastaların 47 (%69)'ü si TK 17 (%31)'ü si ise HK-ÜSİ tanısı almıştı. Yılda üçten fazla ÜSİ atağı geçirmek ve yabancı cisim bulunması TK-GSBL (+) *E. coli*'ye bağlı ÜSİ için risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p:0.035$  ve  $0.006$ ). 64 hastanın 15 (%23)'ünde ÜSİ tedavisi sonrası GSBL (+) *E. coli*'nin fekal kolonizasyonunun persiste ettiği ve bunların üç (%20)'ünün dışkı ve idrar izolatlarının aynı filogenetik sınıfta olduğu bulunmuştur. Son bir yılda invazif girişim varlığı olanlarda fekal kolonizasyon anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p:0.037$ ).

**Sonuç:** Dirençli enfeksiyonlar ve kolonizasyon artışı nedeni ile gereksiz antibiyotik kullanımı önlenmelidir. GSBL üreten bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda fekal kolonizasyonun önemi ve GSBL enzim tiplerinin epidemiyolojisinin anlaşılabilmesi için ileriye dönük daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner Sistem İnfeksiyonu, Fekal Kolonizasyon, GSBL üreten *E. coli*.

Sorumlu Yazar: Yeşim Uygun Kızmaz, e-mail: [yesimuygun@hotmail.com](mailto:yesimuygun@hotmail.com)

Geliş Tarihi: 01.05.2023, Kabul Tarihi: 04.09.2023, Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.09.2023

Atf: Uygun Kızmaz Y, ve ark. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten *Escherichia coli*'nin Neden Olduğu Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Aynı Etkenin Dışkıda Taşıyıcılığının Saptanması. Acta Medica Ruha. 2023;1(3):363-372. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8313339>



## Abstract

**Introduction-Objective:** We aimed to determinate the risk factors, contribution of fecal carriage to the infection and precautions to be taken in the prevention of infection in (+) *E. coli*-induced UTIs in urinary tract infections (UTI) caused by ESBL (+) *E. coli*

**Method:** This study was designed as a single-center, prospective and cross-sectional. 64 patients between the ages of 18-79 who were hospitalized and ESBL(+) *E.coli* isolated in their urine culture were included. Stool samples taken from the patients (0,3,5 and 7 days) were inoculated on EMB agar containing cefotaxime and ceftazidime and IMVIC was used to identify colonies. Strains determined as *E. coli* according to their reproductive characteristics were included in the study. Phenotypic confirmation tests for the detection of ESBL(+) strains. Genotyping was performed using the ERIC PCR method. Descriptive statistics were expressed as numbers and percentages. Chi-square and trend chi-square tests were used for analytical comparisons. A P value of <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Of the 64 patients 40 (62.5%) were female and the mean age was  $56.5 \pm 17.5$  (18-79). 47 (69%) were diagnosed with CA- UTI, and 17 (31%) with HA-UTI. Having more than three episodes per year and presence of a foreign device were found to be a risk factor for CA- ESBL (+) *E. coli*-induced UTI (p:0.035 and 0.006). It was found that faecal colonization of ESBL (+) *E. coli* persisted in 15 (23%) of 64 patients after UTI treatment, and, of them 20% (n: 3) was in the same phylogenetic class with the ERIC PCR method. Faecal colonization was found to be significantly higher in patients with invasive intervention in the previous year (p:0.037).

**Conclusion:** Unnecessary antibiotic use should be avoided due to resistant infections and increased colonization. The importance of fecal colonization in infections with ESBL-producing bacteria (especially UTI) has been demonstrated in studies. More prospective studies are needed to understand the epidemiology of ESBL enzyme types.

**Keywords:** Urinary Tract Infection, Faecal Colonisation, ESBL Producing *E. coli*.

## GİRİŞ

*Escherichiacoli* (*E. coli*), sağlıklı insan ve hayvanların barsak florasında bulunan Enterobacterales ailesinin bir üyesidir. Hastane kökenli (HK) daha ziyade toplumdan edinilmiş batın içi infeksiyon, üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi durumlarda sıklıkla görülür. Toplum kökenli (TK) ÜSİ'lerin %85'inden fazlasında etken *E. coli* olarak saptanmıştır (1). Diğer taraftan özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin yaygın kullanımı sonucunda gelişen antimikrobiyal direnç tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (2,3). Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) gibi enzimler penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlar dahil olmak üzere en sık kullanılan antibiyotiklerin bazılarına karşı direnç kazandırabilen ve onları parçalayabilen bakteriler tarafından üretilen enzimler olup *E. coli* dahil olmak üzere patojenik bakterilerde giderek artmaktadır. GSBL üreten mikroorganizmalar tüm dünyada HK infeksiyonların en önemli nedenidir (4). Ancak son yıllarda toplum kökenli infeksiyonlarda da sıkça saptanmaktadır. TK ÜSİ'de GSBL üreten *E. coli* oranı Çin'de % 45.2-68.2, ABD'de %6.5'den %16'ya arttığı bildirilirken Kuzey Avrupa ülkelerinde prevalans %5'in altındadır (5-8). Ülkemizde GSBL üreten *E.coli* prevalansının TK ÜSİ'de %38.2'lerde olduğu bildirilmiştir (9). GSBL üreten bakterilerle oluşan hastane ya da toplum kökenli infeksiyonların epidemiyolojisi ve klinik öneminde gastrointestinal sistem kolonizasyonu anahtar rol oynar. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonların çoğunda barsak kolonizasyonu gösterilmiştir (10). Toplumdan gelen hastalarda GSBL üreten Enterobacterales'e bağlı gelişen infeksiyonlar ve fekal kolonizasyon arasındaki ilişki araştırılmış ve fekal kolonizasyonu olan hastaların %15.4'ünde bakteremi geliştiği gösterilmiştir (11). 2003-2007 yılları arasında Avrupa'da sağlıklı kişilerde fekal kolonizasyon oranı %1-8 arasında bildirilirken (10,12) yakın zamanda yapılan bir derleme ve meta-analizde prevalansın %21.1'e ulaştığı görülmüştür (13). Ülkemizde GSBL üreten

bakterilerin fekal kolonizasyonunu araştıran çalışmalarda bu oran %15.2-30 arasında değişmektedir (14-17).

Bu çalışma ile GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ tanısı alan hastalarda aynı etkenin fekal kolonizasyonunun araştırılması, hem idrar hem de dışkı izolatlarından elde edilen fenotipik olarak benzer etkenlerin moleküler olarak filogenetik sınıflamasının yapılması ve birbirleriyle benzerliklerinin araştırılması, bu suşların etken olduğu ÜSİ'deki risk faktörlerinin ve fekal taşıyıcılığın enfeksiyona katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **YÖNTEM**

### **Hasta Seçimi**

Çalışma tek merkezli, ileriye dönük ve kesitsel olarak dizayn edildi. Mayıs 2011-Haziran 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'ne ayaktan ÜSİ tanısı alarak yatırılan ya da hastanede yatışı sırasında CDC (18) kriterlerine göre HK ÜSİ tanısı alan, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen, 18-79 yaş aralığında 64 hasta çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı- 79 yaş üzerinde, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan ve onam formunu doldurmayan hastalar dahil edilmedi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel ve Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 27.12.2010 tarih ve 2010/19 proje numarası ile onaylandı.

### **Epidemiyolojik ve Klinik Veriler**

ÜSİ tanısı alan, idrar kültüründe GSBL sentezleyen *E.coli* üreyen hastaların yaşı, cinsiyeti, alta yatan hastalığı, semptomları, son üç ayda hastane yatışı, en az 48 saat süreyle antibiyotik kullanımı ve bir haftadan uzun idrar veya diğer kateter (üreteral stent, nefrostomi, sistostomi kateteri) bulunması, üriner anomali (fonksiyonel, anatomik ya da renal), tekrarlayan ÜSİ (son bir yılda üçten fazla yada son altı ayda en az bir atak), son bir yılda cerrahi operasyon ya da girişim (ürolojik, gastroenterolojik, jinekolojik ya da diğer girişimler) öyküsü hasta formlarına kaydedildi.

### **Örneklerin Toplanması ve Bakteri Tanımlanması**

Hastalardan alınan dışkı örneklerinin 0,5 g'ı 5 ml salin çözeltisiyle süspanse edildi ve her bir agara 200 mL örnek konulacak şekilde 1µg/mL sefotaksim (CTX) içeren Eosin Methylene-blue Lactose Sucrose (EMB) (Salubris, Türkiye) agara, 1µg/mL seftazidim (CAZ) içeren EMB agara ve üreme kontrolü amacı ile antibiyotiksiz EMB agara ekildi. Bakterileri tanımlama üzere üç şeker, triptofandan indol oluşturma, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer ve sitrat testi (IMVIC) yapıldı. Üreme özelliklerine göre *E. coli* olarak belirlenen izolatlar çalışmaya alındı. GSBL taşıyan kökenlerin tespiti için CLSI önerilerine göre (19) önerilen şekilde fenotipik doğrulama testlerinden çift disk sinerji testi ve kombinasyon disk yöntemi uygulandı. Seftazidim diskine kıyasla seftazidim/klavulanat diskizone çapındaki ≥5 mm'lik artış GSBL enzimi taşıyan izolat olarak çalışmaya alındı. *E.coli* ATCC 25922 suşu kontrol suşu olarak kullanıldı.

### **Deoksiribonükleik Asit (DNA) İzolasyonu**

Tek koloni düşürme yöntemiyle elde edilen bir koloni, aseptik şartlar altında mikrosantrifüj tüpü içerisindeki 1 ml Luria-Bertani Besiyerine (LB) besiyerine ekilerek 37 ± 2 °C'de inkübe edildi. Elde edilen bakteri DNA'larına Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus Sequences (ERIC) PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı. ERIC-1 (ATGTAAGCTCCTGGGGATTAC) ve ERIC-2 (AAGTAAGTGACTGGGGTGAGCG)

primerleri daha önceki bir çalışmadan alındı. (20). Her bir primer dizisinden (Qiagen, Almanya), firma önerisine göre stok çözelti elde edildi. Tepkime iCycler (BioRad, USA) termal cyclerda gerçekleştirildi. Oluşan ürünlerin gözlemlenmesi için yatay jel elektroforezi kullanıldı. Sonuçlar, GeneLine Image SCI (Spectronics Corp., USA) jel görüntüleme sisteminde değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde 'SPSS Statistics 21.0 for Windows Student Version' istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Analitik karşılaştırmalar için ki-kare ve trend ki -kare testleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma süresince 18-79 yaş aralığında, idrar kültüründe GSBL üreten *E.coli* izole edilen ve TK ÜSİ tanısıyla 47 ve HK ÜSİ tanısıyla 17 hasta olmak üzere toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 40'ı (%62.5) kadın ve yaş ortalaması  $56.5 \pm 17.5$  idi. 32 (%50) komplike ÜSİ, 30 (%46.8) piyelonefrit ve iki hasta (%3.2) ise prostatit tanısı aldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n (%)
<b>Yaş, mean (SD)</b>	56.5 ± 17.5
<b>Cinsiyet (kadın)</b>	40 (62.5)
<b>Komorbidite</b>	
HT	32 (50)
KBH	25 (39)
DM	23 (36)
Malignite	22 (34.3)
Nörojen mesane	4 (6.2)
Otoimmün hastalık	4 (6.2)
Renal transplantasyon	2 (3.1)
<b>Yatış tanısı</b>	
Komplike ÜSİ	32 (50)
Piyelonefrit	30 (46.8)
Prostatit	2 (3.2)
<b>Semptomlar</b>	
Dizüri.	49 (76.5)
Pollaküri	36 (56.2)
Ateş	34 (53.1)
Suprapubik hassasiyet	24 (37.5)
Yanağrısı	21 (32.8)
Bulantı ve kusma	2 (3.1)
<b>İnfeksiyon türü</b>	
TK ÜSİ	47 (73.5)
HK ÜSİ	17 (26.5)

HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, ÜSİ: Üriner Sistem İnfeksiyonu, TK: Toplum Kökenli, HK: Hastane Kökenli.

GSBL üreten *E.coli*'ye bağlı TK ve HK ÜSİ'lerde tüm izolatların ampisilin, sefazolin, sefepim, seftazidim ve seftriaksona dirençli ve ertapenem, meropenem ve tigesikline duyarlı

olduğu saptanmıştır. İzolatların direnç durumları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo 2).

**Tablo 2.** Toplum ve Hastane Kökenli *E. coli* İzolatlarında Direnç Oranları (n: hasta)

Antibiyotik	Toplum (%) n: 47	Hastane (%) n:17	p
Amikasin	12 (25.5)	5 (29.4)	0.758
Amoksisilin/klavulanat	35 (74.5)	13 (76.5)	0.871
Seftazidim	47 (100)	17 (100)	-
Sefepim	47 (100)	17 (100)	-
Sefoksitin	15 (31.9)	8 (47.1)	0.269
Seftriakson	47 (100)	17 (100)	-
Fosfamisın	24 (51.1)	8 (47.1)	0.779
Nitrofurantoin	29 (61.7)	8 (47.1)	0.299
Ertapenem	-	-	-
Meropenem	-	-	-
Gentamisin	21 (44.7)	9 (52.9)	0.562
Siprofloksasin	39 (83)	16 (94)	0.261
Piperasilin/tazobaktam	13 (27.7)	7 (41.2)	0.307
Trimetoprim/sulfametaksazol	36 (76.6)	14 (82.4)	0.625

Hastalar TK ve HK ÜSİ risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında tekrarlayan ÜSİ geçirmek ve yabancı cisim bulunması toplum kökenli ÜSİ'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p:0.035$  ve  $p: 0.006$ ). Son üç ayda antibiyotik kullanımı, üriner disfonksiyon ve son bir yılda gastroenterolojik, ürolojik ya da jinekolojik girişim öyküsü açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Toplum ve Hastane Kökenli ÜSİ'de Risk Faktörleri (n: hastalar)

	Toplum Kökenli n: 47	Hastane Kökenli n: 17	p
<b>Tekrarlayan ÜSİ, n (%)</b>			
Yılda 3 ya da ↑	33(76)	10(24)	
6 ayda 1 ya da ↑	12(92)	1(8)	<b>0.035</b>
<b>Son 3 ayda 48 h ↑ antibiyotik, n (%)</b>	41(87)	6(94)	0.439
<b>Yabancı cisim, n (%)</b>			
Foley	6(12.8)	6(35.3)	
TAK	3(6.4)	2(11.8)	<b>0.006</b>
Nefrostomi	3(6.4)	3(17.6)	
Üreteralstent	5(10.6)	1(5.9)	
Sistostomi	-	1(5.9)	
<b>Üriner disfonksiyon, n (%)</b>	38 (81)	14 (82)	0.893
<b>Son 1 yılda girişim, n(%)</b>	33(46)	11(64)	0.564

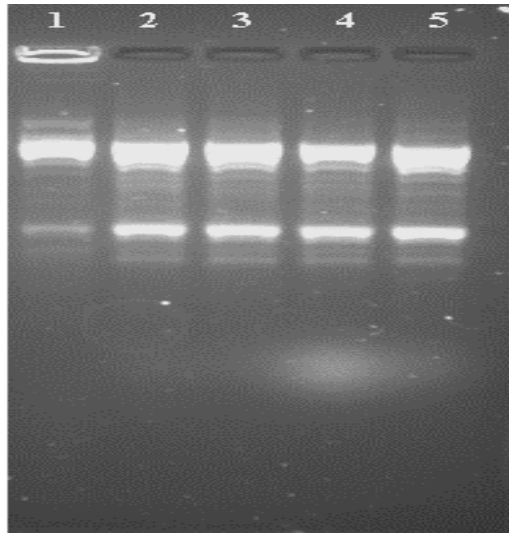
ÜSİ: Üriner Sistem İnfeksiyonu, TAK: Temiz Aralıklı Kateter.

Hastaların GSBL üreten *E.coli* ile fekal kolonizasyonuna bakıldığında, alınan dört dışkı ya da rektal sürüntü kültürlerinin tümünde (sıfır, üç, beş ve yedinci günlerde alınan kültürler) GSBL üreten *E.coli* saptanması fekal kolonizasyon olarak değerlendirildi. 15 (%23) hastada fekal kolonizasyon saptandı. Fekal kolonizasyon riskini 60 yaş üzerinde olmak ve ürogenital girişim öyküsü anlamlı olarak arttırdığı bulundu ( $p: 0.036$  ve  $p: 0.037$ ) (Tablo 4).

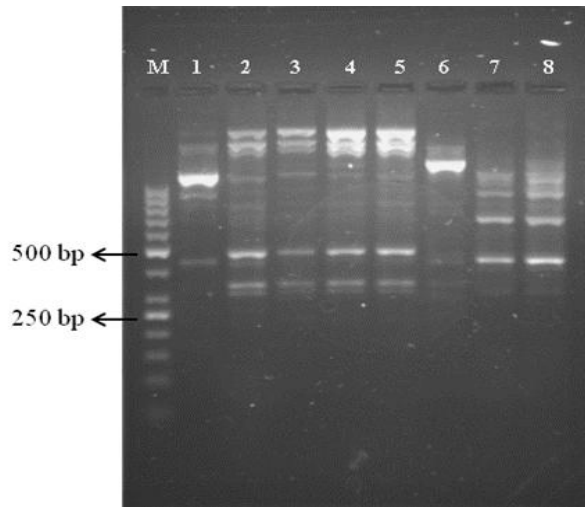
**Tablo 4.** Fekal Kolonizasyon Risk Faktörleri

Fekal Kolonizasyon	n(%)	p
<b>Girişim, n(%)</b>		
Ürogenita	112(43)	<b>0.037</b>
Gastroenterolojik	1(20)	
<b>Yaş, n(%)</b>		
18-39	1(7)	<b>0.036</b>
40-59	2(13)	
60 ve ↑	12(80)	

GSBL üreten *E. coli* ile fekal kolonize 15 hastanın idrardan izole edilen suşlarının filogenetik sınıflamasına bakıldığında, üç (%20) hastada benzerlik saptandı. Bu hastaların ikisi (%66.6) TK ÜSİ tanısı almıştı. Altta yatan hastalıkları KBH (%66.6) ve maligniteydi (%33.3). Hastaların filogenetik gruplarına ait jel elektroforez görüntüleri Şekil 1a ve 1b'de gösterilmiştir.



**Şekil 1a.** Fekal kolonize 2 no'lu hastanın 1: İdrar izolatu, 2: 0. gün üreyen dışkı izolatu, 3: 3. gün üreyen dışkı izolatu, 4: 5. gün üreyen dışkı izolatu, 5: 7. gün üreyen dışkı izolatu ait jel görüntüsü. İdrar ve dışkı izolatlarının aynı filogenetik gruba ait olduğu gösterilmiştir.



**Şekil 1b.** İdrar ve dışkı suşları arasında filogenetik benzerlik bulunmayan fekal kolonize iki hastaya ait jel görüntüleri. M: Marker, 1: Hasta no. 15 idrar izolatu, 2: Aynı hastanın 0. gün dışkı izolatu, 3: Aynı hastanın 3. gün dışkı izolatu, 4: Aynı hastanın 5. gün dışkı izolatu, 5: Aynı hastanın 7. gün dışkı izolatu, 6: Hasta no.27 idrar izolatu, 7: Aynı hastanın 0. gün dışkı izolatu, 8: Aynı hastanın 3. gün dışkı izolatu.

## **TARTIŞMA**

Bu çalışmada 64 hastanın 15 (% 23)'inde fekal kolonizasyon saptandı. 60 yaş üzerinde olmak ve son bir yılda ürogenital girişim yapılmasının kolonizasyonu anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur (Tablo 4). İspanya'da yapılan vaka-kontrol çalışmasında CTX-M ve SHV-TEM üreten izolatlar için üriner kateterizasyonun GSBL (+) *E. coli* ile nozokomiyal infeksiyon/kolonizasyon açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Geçmişte beta laktam grubu antibiyotik kullanımı ve DM, CTX-M üreten izolatlar için bağımsız risk faktörü olarak bulunurken, florokinolon kullanımı SHV-TEM için risk faktörü olarak bulunmuştur (21). Colodner ve ark.'nın yaptığı çalışmada GSBL (+) TK ÜSİ için bağımsız risk faktörleri olarak; son üç ayda hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı, 60 yaş üzerinde olmak, DM ve erkek cinsiyet bulunmuştur (22). Çalışmamızda da GSBL (+) TK ÜSİ için yılda 3'ten fazla ÜSİ atağı geçirmek ve üriner kateter varlığı risk faktörleri olarak bulunmuş olup diğer çalışmalarla benzerdir.

TK GSBL'yi araştıran başka bir çalışmada ise bakımevinde yaşamak ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) infeksiyon için bağımsız risk faktörü olarak saptanmış (23). Bizim çalışmamızda vakalarımızın hiç birisinde KOAH yoktu ve en sık komorbiditeler ise HT, KBH ve DM idi. (%50, %39 ve %36).

Çalışmalarda son üç ayda 2. ve 3. kuşak sefalosporin ile kinolon kullanımının GSBL üretimini arttırdığı gösterilmiştir (22,24). Diğer taraftan ülkemizden Azap ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise son üç ayda beta-laktam antibiyotik kullanımının GSBL üretiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise, GSBL'nin neden olduğu TK ÜSİ'de son üç ayda antibiyotik kullanım oranı %87, HK ÜSİ'de ise %94 olarak bulundu ve en sık kullanılan antibiyotik kinolonlardı. Fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

GSBL üreten suşlarla meydana gelen infeksiyonların yıllar içinde hastane ve toplumda görülme oranlarındaki dikkati çeken artış olmaktadır. Bu oranın kıtalar bazında %2 ile %46 arasında olduğu ve sağlıklı kişiler arasındaki taşıyıcılıkta ise her yıl %5'lik bir artış olduğu tahmin edilmektedir (25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) infeksiyonların yarısının HK ÜSİ'den ve GSBL üreten *E. coli* türlerinin ise %24'ünün TK ÜSİ'den sorumlu olduğu gösterilmiştir (9,26).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastalarda son altı ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme ve uzamış hastane yatışının GSBL üreten *K.pneumoniae* ve *E. coli*'nin fekal kolonizasyonunu anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (27). Antibiyotik kullanımı barsak florasının inhibisyonuna neden olarak antibiyotik dirençli Gram-negatif bakterilerin proliferasyonuna ve bu bakterilerin florada seçilmesine katkıda bulunmaktadır. Antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemde GSBL üreten mikroorganizmalar seçilmekte bu da GSBL üreten bakterilerle meydana gelen infeksiyonların oluşumu için ön koşul olan kolonizasyona neden olmaktadır (28).

Bununla birlikte sosyoekonomik faktörler, beslenme alışkanlıkları, barınma koşulları ve yüksek endemite gösteren ülkelere seyahatin toplumda GSBL üreten veya karbapenem dirençli kökenlerin fekal kolonizasyonu için potansiyel risk faktörleri olabileceği ve kolonize olan asemptomatik kişilerin GSBL üreten bakterilerin toplumda yayılmasına katkıda sağlayacağı bildirilmiştir (29). GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de fekal taşıyıcılığı araştıran az sayıda çalışma olmasına karşın, çok merkezli yapılan bir çalışmada idrar ve dışkı örneklerinde saptanan *E.coli*'nin filogenetik benzerliği %22.6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da persistan fekal taşıyıcılık oranı %23 ve bunların %20'sinin idrar izolatıyla

filogenetik olarak benzeştiği bulunmuştur. GSBL üreten *E.coli*'nin neden olduğu ÜSİ'de, öncesinde antibiyotik almayan ve idrar ile dışkı izolatu benzerlik gösteren kişilerde fekal taşıyıcılığın ÜSİ gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Sağlık bakımı hizmeti veren merkezlerde dirençli suşların yayılmasının önlenmesinde temas izolasyon önlemlerinin uygulanması ve hastaların izole birimlerde takip ve tedavisinin sürdürülmesi önerilmekte fakat düşük direnç profiline sahip ülkelerde bile beraberinde getireceği uygulama zorluğu ve mali yükün de göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmaktadır (31,32). Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların artmaya devam etmesi ve küresel bir tehdit oluşturması nedeniyle, kolonize hastalardan kaynaklı yayılımın önlenmesinde hastaların belirli özellikleri ve gereksinimlerinin değerlendirilerek merkezler bazında etkili önlemleri dikkate alması en akılcı yaklaşım olacaktır.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak, çalışmamızda son bir yılda üç ve daha fazla infeksiyon atağı geçirmek ve üriner sistemde yabancı cisim bulunması TK ÜSİ için ve ürogenital girişim öyküsü ile 60 yaş üzeri olmak ise persistan fekal kolonizasyon açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. TK ve HK infeksiyonlar açısından önemi gittikçe artan GSBL üreten bakterilerin neden olduğu fekal kolonizasyonun risk faktörlerinin belirlenmesi ve ÜSİ'deki rolünün anlaşılması için daha kapsamlı ve geniş serileri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından 2010/19 proje numarasıyla onaylanarak desteklenmiştir.

**Not:** Bu çalışma 01.04.2015 5. EKMUD Bilimsel Platformunda PS:088 numaralı poster sunum olarak sunulmuştur.

## **KAYNAKLAR**

1. Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):113-119.
2. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowicz I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. 2007. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(2):165-174.
3. Toombs-Ruane LJ, Benschop J, Burgess S, Priest P, Murdoch DR, French NP. Multidrug resistant Enterobacteriaceae in New Zealand: a current perspective. *N Z Vet J.* 2017;65(2):62-70.
4. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended spectrum beta lactamase producing *E.coli*. *Arch Intern Med.* 2008; 168(17): 1897-1902.
5. Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(12):2275-2281.
6. Lob SH, Nicolle LE, Hoban DJ, Kazmierczak KM, Badal RE, Sahm DF. Susceptibility patterns and ESBL rates of *Escherichia coli* from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010-2014. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85(4):459-465.
7. van Driel AA, Notermans DW, Meima A, et al. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2151-2158.



8. Richelsen R, Smit J, Anru PL, Schönheyder HC, Nielsen H. Incidence of community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: an 11-year population-based study in Denmark. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(8):547-556.
9. Koksall I, Yılmaz G, Unal S, et al. Epidemiology and susceptibility of pathogens from SMART 2011-12 Turkey: evaluation of hospital-acquired versus community-acquired urinary tract infections and ICU- versus non-ICU-associated intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(5):1364-1372.
10. 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. *J Clin Microbiol*. 2004;42(10):4769-4775.
11. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(7): 925-34.
12. Woerther PL, Angebault C, Lescat M, Ruppé E, Skurnik D, El Mniai AE, Clermont O, Jacquier H, Da Costa A, Renard M et al. Emergence and dissemination of extended-spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a remote and controlled population. *J Infect Dis*. 2010; 202(4): 515-523.
13. Bezabih YM, Sabiiti W, Alamneh E, et al. The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(1):22-29.
14. Çakir Erdoğan D, 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(1):172-179.
15. Kurt Azap Ö, Arslan H, Özbalıkcı Karaman S, Togan T. Risk factor for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in the community. *Turk J Med*. 2007;37(1): 31-38.
16. Küçükbasmacı Ö. Dışkıda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin prevalansının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2009; 39(3-4): 85-88.
17. Tükenmez Tigen E, Ergönül Ö, Altınkanat G, Özgen M, Ertürk Şengel B, et al. Impact of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae on the outcomes of transrectal needle biopsies of the prostate. *Marmara Medical Journal*. 2013; 26(3): 127-129.
18. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf> (Erişim tarihi:24.08.2023)
19. Clinical and Laboratory Standards Institute, "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing," in Informational Supplement, M100-S, CLSI, the Clinical and Laboratory Standards Institute 2017, Wayne, PA, USA, 27th edition, 2017.
20. Ventura M, Zink R. Rapid identification, differentiation and proposed new taxonomic classification of *Bifidobacterium lactis*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002; 68(12): 6429-6934.
21. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45.
22. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163-167.
23. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect*. 2008;68(4):355-362.
24. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update, *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4): 657-86.

25. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):310–318.
26. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, et al. Antimicrobial susceptibilities of Escherichia coli isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol*. 2016;42(1) :32–36.
27. Kızılates F, Yakupogulları,Y, Berk H, Oztoprak N, Otlu B. Risk factors for fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains among patients at hospital admission. *Am J Infect Control*. 2021;49(3):333-339.
28. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S62-S69.
29. Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero L, Navarro MD, Diaz 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(5): 1142– 1149.
30. Ruppe E, Lixandru B, Cojocar R, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(9): 4512–4517.