



## İdrarda Üreyen *Escherichia coli*'lerin Geniş Spektrumlu Beta Laktamazlar Yönünden İrdelenmesi

Gülay Yetkin\*, Çiğdem Kuzucu\*, Ahmet Çalışkan\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Malatya

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E.coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz(GSBL) oranları, servis ve polikliniklere dağılımı incelendi. İzole edilen 475 *E.coli* suşunun tanımlanması Phoenix BD sistemi ile yapıldı. 475 *E.coli*'nin 144 tanesinde (%30.3) GSBL pozitifliği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** *E.coli*, İdrar kültürü, GSBL

**An Investigation on *Escherichia coli* Strains with Regard to Extended Spectrum Beta Lactamase Growth in Urinary Cultures**

We evaluated the antibiotic susceptibilities, Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) ratios and distributions between the polyclinics and the services of *E.coli* strains, isolated from urinary cultures in Inonu University Microbiology Laboratory. 475 *E.coli* strains have been studied in Phoenix BD. System. We found 144 of them were ESBL positive. The percentage was %30.

**Key Words:** *E.coli*, Urine cultures, ESBL

20-40 yaş arası kadınların yaklaşık % 25-35' inin üriner sistem enfeksiyonu (ÜSİ) geçirdiği bilinmektedir.<sup>1</sup> Ülkemizde her yıl yaklaşık 5 milyon kişi sistit atağı geçirmektedir.<sup>2</sup> Bu enfeksiyonlardan en sık (%50-90) izole edilen bakteri *Escherichia coli* (*E.coli*) dir.<sup>2-4</sup>

ÜSİ, antibiyotiklerin kullanılma nedenlerinin ilk sırasında yer alır.<sup>5</sup> Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram-negatiflerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır.<sup>6</sup> Direnç oluşumunda plazmidlerle kodlanan genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) ve kromozom kaynaklı tip 1  $\beta$ -laktamaz (CEP-N) direnci önemli rol oynamaktadır.<sup>7</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda Enterobacteriaceae ailesinde  $\beta$ -laktamaz üreten suşlarda artış olduğu belirtilmektedir.<sup>8</sup> Genelde ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde beta laktamaz üreten türler hızla yayılma eğilimindedir.<sup>9</sup>

Hibridizasyon deneyleri ile GSBL' lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır.<sup>10-11</sup>

Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar ilk olarak Avrupa'da bulunmuştur. *Klebsiella spp*, izolatlarında, *E.coli*' ye göre daha fazla sıklıkta bulunmuştur.<sup>12</sup> Mevcut enzimlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır.<sup>13</sup> Yeni  $\beta$ -laktamazların çoğu bir tek aminoasit farklılığıyla ortaya çıkmaktadır.<sup>14-15</sup>

Biz bu çalışmada idrarda üreyen *E. coli*' lerin GSBL pozitifliği, antibiyogram duyarlılıkları ve servislere dağılımını araştırdık

### GEREÇ VE YÖNTEM

İdrar kültüründe üreyen *E.coli*' lerin, antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL oranları değerlendirilmiştir. On aylık periyotta laboratuvarımıza 10773 idrar kültürü gönderilmiştir. Çalışmaya alınan *E.coli*' lerin tanımlanması ve antibiyotik

duyarlılıkları Phoenix 100 BD sisteminde ve klasik yöntemlerle yapılmıştır. Standardizasyonu sağlamak açısından çalışma kapsamına sadece Phoenix BD sisteminde üreyen *E.coli*' ler alınmış ve GSBL sonuçları da Phoenix 100 BD sisteminde üreyen *E.coli*' ler üzerinden yapılmıştır. Sonuçlar CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.<sup>16</sup>

## BULGULAR

On aylık periyotta laboratuvarımıza 10773 idrar örneği gelmiştir. Bunun 2365'sında gram-negatif bakteri, gram-pozitif bakteri ve maya üremiştir (%21.95). Laboratuvarımızda idrar kültürlerinde *E.coli* üreme oranı %51.37'dir (1215/2365). Bu suşlardan Phoenix BD de isimlendirilen 475 *E.coli* suşu çalışmaya alınmıştır. Bu 475 *E.coli*'nin 144'ünde (%30.3) GSBL pozitifliği saptandı, polikliniklere ve servislere göre dağılımları yapıldı, ve GSBL pozitif ve negatif *E.coli*'lerin antibiyogram duyarlılıkları karşılaştırıldı (Tablo 1). En yüksek duyarlılık %100 ile imipenem ve doksisisiklin'de, en düşük duyarlılık %0 ile tikarsiline tesbit edilmiştir. İdrar kültürlerinde GSBL üreten *E.coli*' lerde amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığı %0 piperasilin/tazobaktam duyarlılığı % 50 bulunmuştur. Çalışmamızda idrar kültüründe üreyen GSBL negatif *E.coli*' lerin sefoksitin duyarlılığı %93 GSBL pozitif *E.coli*' lerin sefoksitin duyarlılığı %55 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 475 *E.coli*' nin servis ve polikliniklere dağılımı figür 1'de görülmektedir. Polikliniklerden gelen örneklerden 283 (%59,5) servislerden 117 (%24,6), yoğun bakımlardan 39 (%8,2), bilinmeyen servislerden (barkotsuz geldiği için bilinmeyen servis şeklinde girilmiştir) 36 (%7,57) *E.coli* üredi. Polikliniklerden gelen örneklerin dağılımına bakıldığında; ilk sırayı 102 *E.coli* ile üroloji polikliniği almaktadır. Bunu sırasıyla pediatri (55), acil (40), nefroloji (13), endokrin (11), kadın doğum (9), pediatrik cerrahi (7), nöroloji (6), radyasyon onkolojisi (5), diğer poliklinikler (32) izlemiştir. Servislerden gelen idrar örnekleri değerlendirildiğinde; üroloji servisinden gelen örneklerden 25 *E.coli* izole edildi. Bunu sırasıyla pediatri servisi (11), nöroloji servisi (8), kadın doğum servisi (7), süt çocuğu servisi (7), pediatrik cerrahi servisi (7), endokrin servisi (7), nefroloji servisi (6), hematoloji servisi (6), göğüs servisi (6), intaniye servisi (5) ve diğer servisler (22) izledi. Yoğun bakımlardan, en fazla dahiliye yoğun bakım servisinden gelen örneklerden (10) *E.coli* üredi. Sonra sırasıyla yeni doğan yoğun bakım servisinden (8), anestezi reanimasyon yoğun bakım (7), pediatri yoğun bakım (5), beyin cerrahi yoğun bakım (4), ve diğer yoğun bakımlardan gelen örneklerden (4) izole edildi. Çalışmaya alınan 144 GSBL pozitif *E.coli*' nin

servis ve polikliniklere dağılımı figür 2'de gösterilmiştir. GSBL pozitif *E.coli*' lerin en çok üroloji polikliniğinden olduğu görülmüştür (30). Bunu sırasıyla acil servis (14), üroloji servisi (11), pediatri servisi (7), pediatri polikliniği (6) ve diğer servis ve poliklinikler izlemiştir.

## TARTIŞMA

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatiflerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır<sup>6</sup>. Direnç oluşumunda plazmidlerle kodlanan genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz ve kromozom kaynaklı tip 1  $\beta$ -laktamaz direnci önemli rol oynamaktadır. Genellikle çoklu dirençli olan bu suşlar ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde hızla yayılma eğilimindedir.<sup>9</sup>

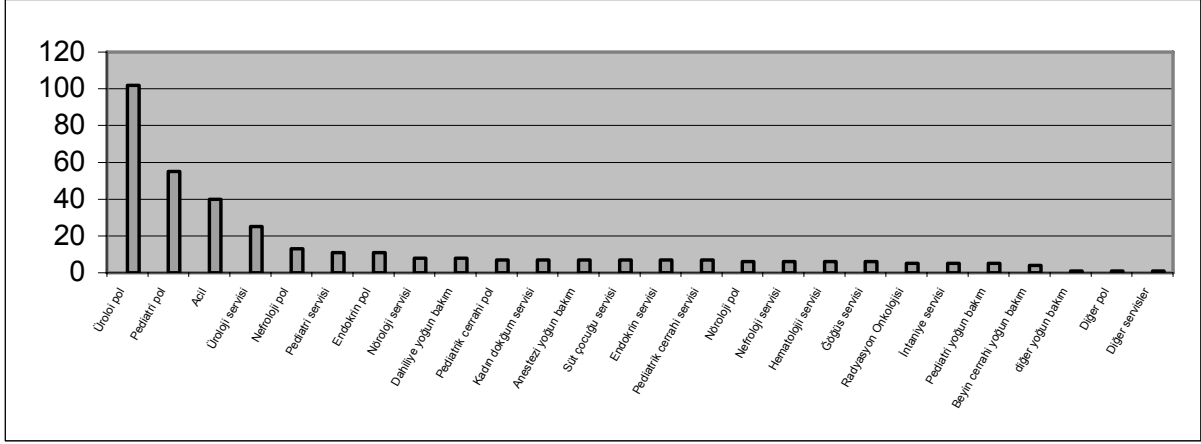
Yapılan çalışmalarda ülke ve bölgelere göre GSBL üreten bakterilerin oranının %1-74 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ho ve ark.*E.coli* suşlarının %11' inde, *Klebsiella* suşlarının ise %13'ünde GSBL saptamışlardır.<sup>17</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve ark. *E.coli* için %17, *Klebsiella* spp için %45<sup>18</sup>, Mumcuoğlu ve ark.*E.coli* için GSBL varlığını %20, *Klebsiella* spp için %44 olarak bulmuşlardır.<sup>19</sup> Çalışmamızda ise GSBL pozitifliği, idrar kültüründe üreyen *E.coli*' ler için % 30.3 olarak bulunmuştur. Kan kültürlerinde üreyen *E.coli*'lerle yaptığımız bir diğer çalışmada izole edilen 55 *E.coli*'nin 19'unda (%34.5) GSBL pozitifliği saptadık.<sup>20</sup>

$\beta$ -laktamaz aktivitesi bulunan; tazobaktam, sulbaktam ve klavulanik asit' in her üçü de stafilokokların  $\beta$ -laktamaz'ına karşı etkili olmakla birlikte gram-negatiflerin kromozomal enzimlerine(GSBL) etkinlikleri değişkendir.<sup>21</sup> Bazı geniş spektrumlu enzimler her üçüne de dirençlidir. Dördüncü kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılan ve geniş spektrumlu olan sefepim penisilin bağlayan proteinlere yüksek afinitesinden dolayı gram-negatif bakterilerin dış membranındaki porin kanallarından hızla bakteriye penetre olabilmektedir.<sup>22</sup> Ayrıca plazmid ve kromozom kontrolünde sentezlenen  $\beta$ -laktamazlar sefepime karşı daha düşük afinite gösterdiğinden sefepim bu enzimlere dayanıklıdır.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızda tüm GSBL pozitif *E.coli*' ler sefepime dirençli bulunmuştur.

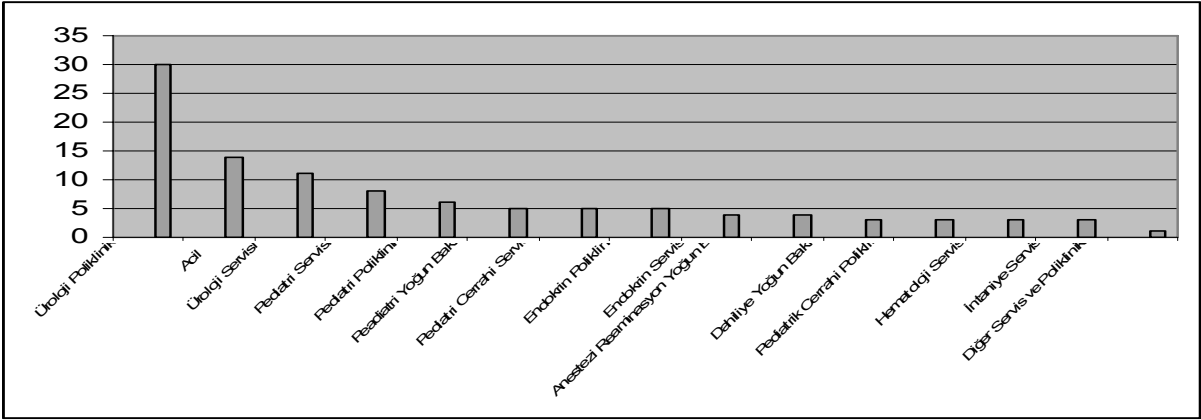
Çalışmamızda idrar kültürlerinde GSBL üreten *E.coli*' lerde amoksisilin-klavulanik asit duyarlılığı %0, piperasilin/tazobaktam duyarlılığı %50 bulunmuştur. Daha önce kan kültürlerindeki *E.coli*' lerle yaptığımız çalışmamızda; kan kültürlerinde GSBL üreten *E.coli*'

## İdrarda Üreyen *Escherichia coli*'lerin Geniş Spektrumlu Beta Laktamazlar Yönünden İrdelenmesi

**Figür 1.** *E. coli* üreyen idrar kültürlerinin servislere ve polikliniklere dağılımı



**Figür 2.** İdrar kültürlerinde üreyen GSBL pozitif *E. coli*'lerin servislere ve polikliniklere dağılımı



lerde amoksisilin-kluvulanik asit duyarlılığı % 0, piperasilin/tazobaktam duyarlılığı %46,6 bulunmuştur.

Plazmidle taşınan GSBL'lerin çoğu imipenem ve sefoksitin'i hidrolize edemez.<sup>23</sup> Bununla birlikte çalışmamızda, idrar kültürlerinde sefoksitin duyarlılığını %55 olarak tespit ettik. Kan kültürlerinde üreyen GSBL üreten *E. coli* suşlarında sefoksitin duyarlılığını ise %52,9 olarak bulmuştuk.<sup>20</sup>

GSBL'ler üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin çoğunu inaktive etmekle birlikte karbapenemler genellikle dirençlidir.<sup>24</sup> Köksal ve ark. yaptıkları çalışmada; *Klebsiella* suşlarında imipenem direncini %6 oranında bulmuşlardır. Buna karşılık *E. coli* suşlarında direnç saptayamamışlar, yine aynı çalışmada siprofloksasin direncini %18 olarak bulmuşlardır.<sup>25</sup> Bizim çalışmamızda da idrarda üreyen *E. coli* suşlarında

imipeneme direnç saptamadık, ancak GSBL pozitif *E. coli*'lerde siprofloksasin duyarlılığı %21, GSBL negatif *E. coli*'lerde duyarlılık oranını % 77 olarak tespit edilmiştir. ÜSİ da yapılan çalışmalarda, antibakteriyel ajanların yaygın ve uygun olmayan endikasyonlarla bilinçsizce kullanımına bağlı olarak, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki antibiyotik direnç oranlarının, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle pek çok ülkede ÜSİ' in tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen kotrimoksazolün, bugün duyarlılık sonucu bilinmeden kullanılmayacak antibakteriyel ajanlar grubuna girdiği gözlenmektedir.<sup>26</sup> Casellas ve arkadaşları, Honduras'ta %59, Arjantin'de %43, Brezilya'da %74 e varan yüksek oranda kotrimoksazol direncinin varlığına dikkat çekmektedir.<sup>27</sup> Ülkemizde 1990'da Köksal ve arkadaşları, çocuk hastaların idrarlarından izole ettikleri *E. coli* suşlarının kotrimoksazol direncini %40 bulmuşlardır.<sup>27</sup> Biz çalışmamızda, idrar kültüründe;

Tablo 1. İdrar kültüründe üreyen GSBL pozitif ve GSBL negatif *E.coli*'lerin antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

Antibiyotik	GSBL (+)% n=144	GSBL (-)% n=331	Poliklinik E.coli n=283	Servis E.coli n=156
Amikasin	97	100	99.27	97.5
Tobramisin	21	86	71.74	60.80
Ampisilin	0	38	27.84	25.10
Amoksisilin/klavulanik asit	0	57	42.86	33.21
Aztreonam	0	98	73.63	56.50
Sefepim	0	96	72.53	54.60
Sefotaksim	0	99	73.99	57.89
Sefoksitin	55	93	84.62	72.60
Seftazidim	0	99	73.99	57.60
Sefuroksim sodyum	0	90	64.44	50.5
Sefalotin	0	16	13.28	8.25
Siprofloksasin	21	77,99	65.57	55.25
Gentamisin	54	91	81.32	75
İmipenem	100	100	100	100
Mezlosilin	0	41	27.75	26.80
Piperasilin/Tazobactam	50	84	74.73	69.50
Tetrasiklin	17	61	47.99	44.74
Tikarsilin	0	0	0	0
Trimetoprim/Sülfametoksazol	37	56	49.45	55.60
Nitrofurantoin	88	97	93.91	95.60
Doksisiklin	100	100	100	100

GSBL negatif *E. coli*' lerde kotrimaksazol direncini %44, GSBL pozitif *E.coli*' lerde, kotrimaksazol direncini %63 bulduk. Kan kültüründe üreyen *E.coli*' lerde yaptığımız çalışmada ise GSBL negatif ve GSBL pozitif *E.coli*' lerde kotrimaksazol direncini aynı %42 bulduk.<sup>20</sup> Kan kültürlerinde üreyen *E.coli*' ler, idrarda üreyen *E. coli*' lere göre diğer bütün antibiyotiklere daha dirençli olmasına rağmen, kotrimaksazol ve gentamisin direncini idrar kültüründe üreyen *E.coli*' lerde daha yüksek bulduk. Bunu idrar yolları enfeksiyonları tedavisinde ampirik olarak kotrimaksazol ve gentamisin kullanılması sonucu direnç gelişimine bağlihyabiliriz.

36 hastanın barkotu alınmadığı için geldiği servis tesbit edilememiştir. Yüzdeler 36 suş toplamdan çıkarılarak hesaplanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551-81.
- Özsüt H. İdrar yolu enfeksiyonları. In :Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hatalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002:1059-6
- Eraksoy H, Özsüt H. Hastane dışı üriner sistem enfeksiyonlarında empirik antibiyotik tedavisi. In: Kanra G, Akalın HE eds. Empirik Antibiyotik tedavisi. Ankara, Enfeksiyon Hatalıkları Derneği yayınları No 2, 1994:241-52
- Stamm WE, Stapleton AE. Approach to the patient with urinary tract infection. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR eds Infectious Diseases 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders, 1998:1270-2
- Caroline C. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infections. Med Clin North Am 1991; 75:241-56.
- Günaydın M, Esen S, Sanıç H, Leblebicioğlu H: Hastane enfeksiyonları, Simad yayınları, Samsun 2002 Vol.1, s.191-9.
- Yağcı A, Çıraglı P., Topkaya A., Söyletir G. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. Ankem Derg 1997;4:432
- Kaygusuz A, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H. Hastanede yatan hastalardan ve poliklinik hastalardan izole edilen Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Enterobacter suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkların belirlenmesi. Ankem Derg.2000;14:65

- Weinstein RA, Hayden MK: Mulyiply drug-resistant pathogens; epidemiology and control. In; Bennett JV Brachman PS, eds. Hospital infections.4 th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven,1998:215
- George JA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:164-9
- Jacoby GA, Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against E.coli strains producing extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:858-62
- Philippou A, Labia R., Jacoby G: Extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1131-6.
- Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991 35:1697-1704.
- Collatz E, Labia R, Gutmann I: Molecular evolution of ubiquitous beta-lactamases towards extended spectrum enzymes active against newer beta-lactam antibiotics. Molce Microbiol 1990 4:1615-20.
- Medeiros AA: Evaluation and dissemination of beta-lactamases accelerated by generation of beta-lactam antibiotics. Clin. Infect. Dis 1997; 24:19
- National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, CLSI/ NCCLS document M100-S15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pa, 2005.
- Ho PI, Tsang DN, Que TL., Ho M, Yuen KY: Comparison of screening methods for detection of extended spectrum beta-lactamases and their prevalence among *E.coli* and *Klebsiella* species in Hong Kong , APMIS 2000;108:237-40.
- Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N: Klebsiella Pneumoniae ve E.coli suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması, ANKEM Derg 1998;12:469
- Mumcuoğlu I, Gündüz T, Baydur H: *Escherichia*, *Klebsiella*, ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu, ANKEM Derg 2004;18(1):9-11.
- Yetkin G, Kuzucu C, Çalışkan A, Ay S: Kan kültürlerinde üreyen E. Colilerin Antibiyotik duyarlılıkların GSBL oranları ve Bölümlere Göre Dağılımı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Baskada)
- Grasi GG, Grasi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother 1993, 32:87
- Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 287.
- Koneman E.W, Allen S.D, Janda WM, Schreckenberger P.C. Diagnostic Microbiology, 5th ed. p: 800
- Medeiros AA: Evaluation and dissemination of beta-lactamases accelerated by generation of beta-lactam antibiotics. Clin. Infect. Dis. 1997; 24:40
- Fatma Köksal, Mustafa Samastu Klimik Dergisi. 2002 Cilt 15, Sayı1. s:25-8
- Casellas JM, Blanco MG, Pinto ME. The sleeping giant: antimicrobial resistance. Infect Dis Clin North Am 1994; 8: 29-45
- Köksal I, Mocan H., Berkman E., Saltoğlu N. Üriner sistem enfeksiyonu olan çocukların idrarlarından izole edilen Escherichia coli suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyal Bil. 1990:24:241-7

## Yazışma Adresi:

Yrd.Doç. Dr. Gülay Yetkin  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Malatya  
E-Posta : gyetkin@inonu.edu.tr  
Tel : 422 341 0660-4805