



Kan Kültürlerinde Üreyen *Escherichia coli*'lerin Antibiyotik Duyarlılıkları, GSBL Oranları ve Hastane Birimlerine Göre Dağılımı

Gülay Yetkin*, Çiğdem Kuzucu*, Ahmet Çalışkan*, Selma Ay*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Malatya

01-05-2005 ile 01-03-2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinden, üremesi olan tüm izolatların antibiyotik duyarlılıkları ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz(GSBL) oranları Phoenix 100 BD sistemi ile çalışıldı.Bu çalışmada, bu süre içerisinde izole edilen *E. coli* suşlarının antibiyogram duyarlılıkları, GSBL pozitifliği, servis ve polikliniklere göre dağılımı saptandı. (Bactec şişesinde gelen kateter ve BOS kültürleri çalışmadan çıkarılarak sadece kan kültürü olduğundan emin olunan üremeler çalışmaya alındı). Bu süre içerisinde laboratuvarımıza toplam 10168 kan kültürü geldi. Üreme olan kan kültürlerinden 55 *E.coli* suşu tesbit edildi. Bunların 19'unda (%34.5) GSBL pozitifliği saptandı.

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

Antibiotic Susceptibility Disturbances in to Sections and ESBL Ratio of *Escherichia coli* Strains Isolated in Blood Cultures

Blood cultures referred in to The Microbiology Laboratory of İnönü University The Faculty of Medicine have been studied, *E.coli* strains were selected. Antibiotic susceptibilities and Extended Spectrum β -Lactamase(ESBL) production were determined with Phoenix 100 BD system between 01-05-2005- 01 03 2006. In this study, antibiograms of *E.coli* strains, ESBL ratio and disturbance of ESBL positive and negative cultures according to the services and polyclinics were studied. The catheter and the CFS samples in BACTEC bottles were eliminated. We found 55 *E.coli* strains and 19 of them were ESBL positive (34.5%).

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

Kan dolaşımı infeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Pek çok çalışmada *Staphylococcus aureus* ve *E.coli* kan dolaşımı infeksiyonlarının en sık etkenleri olarak izole edilmiştir.¹

Beta-laktam antibiyotiklere karşı gram negatiflerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır.² Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta laktamaz enzimlerini üreterek direnç geliştirirler. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) *E.coli* ve *Klebsiella* suşlarında sıklıkla tesbit edilmektedir.³ Bu enzimler kromozomal veya plazmid kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılabilirler.⁴ Hibridizasyon deneyleri ile GSBL' lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır.⁵⁻⁶ Mevcut enzimlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır.⁷ Yeni β -laktamazların çoğu bir tek aminoasit farklılığıyla ortaya çıkmaktadır.⁸⁻⁹

GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde sefotaksim, seftriakson, seftazidim ve aztreonama direnç görülmesi ile belirlenebilir. Gram negatif bakterilerde pek çok GSBL tipi tanımlanmıştır. GSBL üreten suşların duyarlı görünseler bile tüm geniş spektrumlu penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli rapor edilmesi gerektiği konusunda pek çok yayın mevcuttur.¹⁰⁻¹¹⁻¹² GSBL varlığını belirlemede çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar üç boyutlu test, çift disk sinerji testi, dilusyon yöntemleri, otomatize sistemler (Phoenix,Vitek) ve E-testi'dir.¹²

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ilk olarak Avrupa'da bulunmuştur. *Klebsiella spp*, izolatlarında, *E.coli* ye göre daha fazla sıklıkta bulunmuştur.⁴

Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* suşlarının oranı ve bu suşlardaki GSBL pozitifliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1/5/2005-1/3/2006 tarihleri arasında, kan kültürlerinde üreyen *E.coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL oranları değerlendirilmiştir. Bu süre içerisinde 10168 kan kültürü gönderilmiştir. Kan örnekleri pediatrik hastalar için Bactec Ped Plus ve erişkinler için Bactec-Plus aerobik şişelerine (Becton Dickinson) alınarak Bactec 9240 otomatize sistemde beş gün inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix 100 BD sisteminde yapılmıştır. Sonuçlar NCCLS önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

BULGULAR

10 aylık süre zarfında laboratuvarımıza 10168 şişe kan kültürü gelmiştir. Bunlardan 793'ünde üreme olmuştur (Tüm gram negatif ve gram pozitifler) (%7.8). Üreyen toplam gram-negatif bakteri sayısı 134 (%16.8) olarak bulundu. Üreme olanların 62'si polikliniklerden, 375'ü servislerden, 201'i yoğun bakımlardan gelmiş, 103'ü bilinmeyen bölümlerden (barkotsuz geldiği için bilinmeyen servis şeklinde girilmiştir) gelmiştir. Kan kültüründe üreyen *E.coli*'lerin servis ve polikliniklere göre dağılımı yapıldı (şekil I). Polikliniklerden 5, servislerden 37, yoğun bakımlardan 13 olmak üzere toplam 55 *E.coli* izole

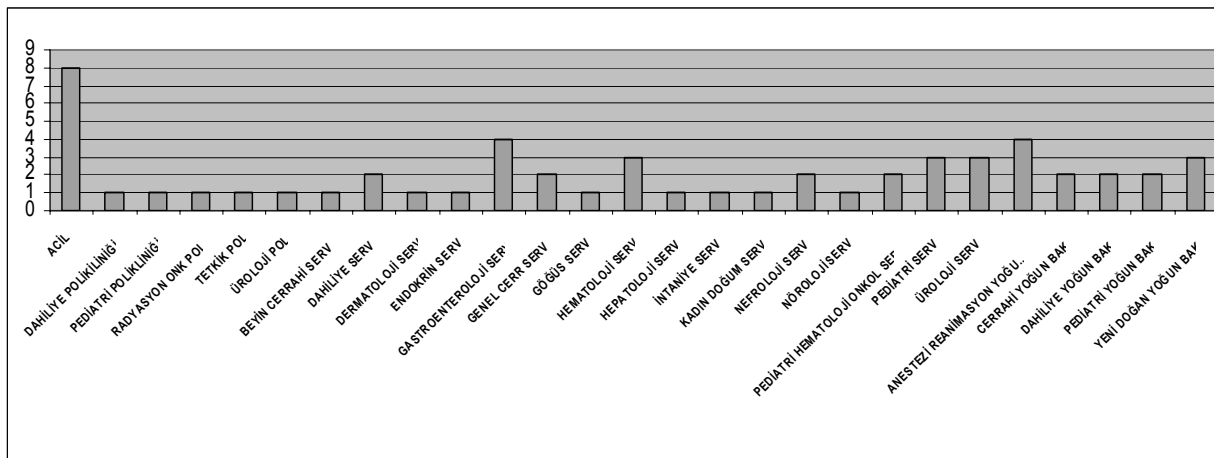
edildi. Bunlardan 19 tanesinde (%34.5) GSBL pozitifliği saptandı. Polikliniklerden 2 (%10.5), servislerden 10 (%52.6), yoğun bakımlardan 7 (%36.8) tane GSBL pozitif *E.coli* izole edildi. Kan kültürlerinde toplam bakteri üreme oranı %7.8, gram negatiflerin içinde *E.coli* üreme oranı %41, tüm üreyen bakterilerin içinde *E.coli* üreme oranı %6.9 olarak bulundu.

Kan kültüründen üreyen *E.coli*'lerin polikliniklere, servislere ve yoğun bakımlara yüzde olarak dağılımı sırasıyla; %9, %67.2, %23.6'dır. Kan kültüründen üreyen GSBL pozitif *E.coli*'lerin polikliniklere, servislere ve yoğun bakımlara yüzde olarak dağılımı sırasıyla; %10.5, %52.6, %36.8 olarak bulunmuştur. *E.coli*, en çok, acil servisten gelen kanlardan izole edilmiştir (8 %14.5). Bunu sırasıyla; anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi 4 (%7.2), gastroenteroloji servisi 4 (%7.2), hematoloji servisi 3 (%5.4), pediatri servisi 3 (%5.4), üroloji servisi 3 (%5.4), yenidoğan yoğun bakım ünitesi 2 (%3.6) ve diğerleri izlemektedir. (Şekil I)

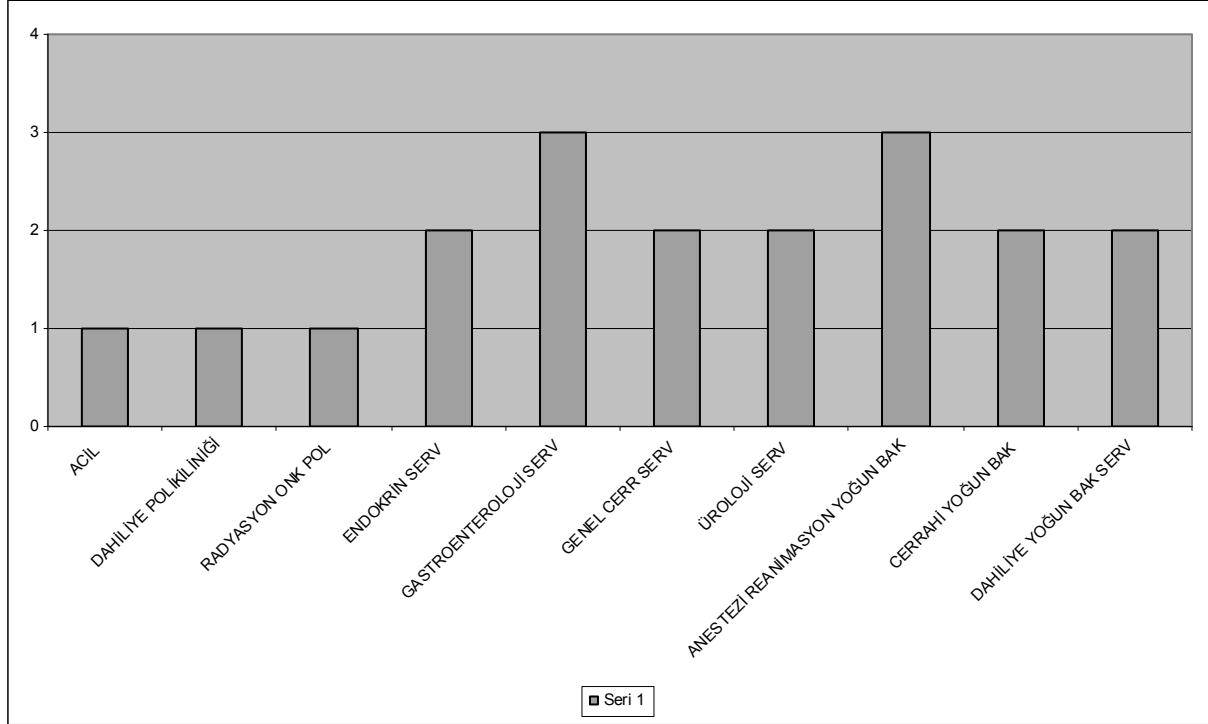
GSBL pozitif *E.coli*'lerin bölümlere dağılımı sırasıyla; gastroenteroloji servisi 3 (%15.7), anestezi reanimasyon yoğun bakım 3 (%15.7), endokrinoloji servisi 2 (%10.5), genel cerrahi servisi 2 (%10.5), üroloji servisi 2 (%10.5), cerrahi yoğun bakım 2 (%10.5), dahiliye yoğun bakım 2 (%10.5), radyasyon onkolojisi 1 (%5.2), dahiliye polikliniği 1 (%5.2), acil servis 1 (%5.2) şeklindedir. (Şekil II)

E.coli'lerde en yüksek duyarlılık %100 ile amikasinde, en düşük duyarlılık %0 ile tikarsilinde tesbit edilmiştir. (Tablo I).

Şekil I. Kan kültüründen üreyen *E. coli* lerin servis ve polikliniklere göre dağılımı



Şekil II. GSBL pozitif *E. coli*'lerin servis ve polikliniklere göre dağılımı



Tablo I : Kan kültürlerinden üreyen *E.coli*'lerin antibiyotiklere duyarlılık oranları.

| Antibiyotik | GSBL(+) n=19 | GSBL(-) n=55 |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| | % | % |
| Amikasin | 100 | 100 |
| Ampisilin | 0 | 44,74 |
| Amoksisilin/klavulanik asit | 0 | 57,89 |
| Aztreonam | 0 | 92,11 |
| Sefazolin | 0 | 50 |
| Sefepime | 0 | 92,11 |
| Sefotaksim | 0 | 92,11 |
| Sefoksitin | 52,94 | 97,33 |
| Seftazidim | 0 | 92,11 |
| Sefuroksim sodyum | 0 | 84,85 |
| Sefalotin | 0 | 21,21 |
| Siprofloksasin | 0 | 92,11 |
| Gentamisin | 70,59 | 92,11 |
| İmipenem | 100 | 100 |
| Mezlosilin | 0 | 41,94 |
| Piperasilin/Tazobaktam | 46,67 | 84,21 |
| Tetrasiklin | 17,65 | 60,53 |
| Tikarsilin | 0 | 0 |
| Tobramisin | 0 | 93,75 |
| Trimetoprim/Sülfametoksazol | 58,82 | 57,89 |

GSBL pozitif *E.coli*'lerde duyarlılık; amikasin'e %100, imipenem'e %100, sefoksitin'e % 52.9, gentamisin'e %70.5, Piperasilin/Tazobaktam'a %46.6, Tetrasiklin'e %17.6, trimetoprim-sülfametoksazol'e %58.8 olarak bulunmuştur. (Tablo I)

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae ailesindeki pek çok türün GSBL ürettiği bilinmektedir.

Gram negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnç oluşumunda plazmidlerle kodlanan genişlemiş spektrumlu β -laktamaz(GSBL) ve kromozom kaynaklı tip 1 β -laktamaz direnci önemli rol oynamaktadır. Genellikle çoklu dirençli olan bu suşlar ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin yoğun kullanıldığı hastanelerde hızla yayılma eğilimindedir.

Bazı yazarlar *Klebsiella* suşlarında spontan mutasyonların daha sık olduğunu söylemektedir.¹³ GSBL üretimi nedeniyle özellikle *Klebsiella* türleri için amoksisilin-klavulanik asid ve sefalotinin ampirik amaçlı kullanımı önerilmemektedir.¹⁴ 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.¹⁵ Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gülay ve ark *E.coli* için %17, *Klebsiella* spp için %45¹⁶, İpek ve ark. *E.coli* için GSBL varlığını %20, *Klebsiella*

spp için %44 olarak bulmuşlardır.¹⁷ Çalışmamızda ise GSBL varlığı *E.coli* için %34.5 olarak bulunmuştur.

β -laktamaz aktivitesi bulunan; tazobaktam, sulbaktam ve klavulanik asit' in her üçü de stafilkokların β -laktamaz'ına karşı etkili olmakla birlikte gram negatiflerin kromozomal enzimlerine(GSBL) etkinlikleri değişkendir.¹⁸ Bazı geniş spektrumlu enzimler her üçüne de dirençlidir.

Bizim çalışmamızda GSBL üretmeyen *E.coli*' lerde amoksisilin-kluvanik asit duyarlılığı % 57.89, sefalotin duyarlılığı %21.21 saptanmıştır. 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.¹⁹

Plazmidle taşınan GSBL'lerin çoğu imipenem ve sefoksitin'i hidrolize edemez.²⁰ Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda sefoksitin duyarlılığını %52.9 olarak tesbit ettik. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada sefoksitin duyarlılığı %67 olarak bulunmuştur.²¹

GSBL'ler üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin çoğunu inaktive etmekle birlikte karbapenemler genellikle dirençlidir.⁹ Köksal ve ark. yaptıkları çalışmada; *Klebsiella* suşlarında imipenem direncini %6 oranında bulmuşlar, buna karşılık *E.coli* suşlarında direnç saptayamamışlar, yine aynı çalışmada siprofloksasin direncini %18 olarak bulmuşlardır.¹⁴ Bizim çalışmamızda da *E.coli* suşlarında imipeneme direnç saptamadık. Ancak biz çalışmamızda tüm GSBL pozitif *E.coli*' leri siprofloksasine dirençli bulduk. GSBL negatif *E.coli*' lerde duyarlılık oranı ise % 92.11 tespit edilmiştir.

E.coli en çok acil servisten gelen kan kültürlerinden 8 (%14.5), izole edildi. Bunu sırasıyla anestezi reanimasyon yoğun bakım 4 (%7.2) ve gastroenteroloji servisi 4 (%7.2) izlemektedir. Kanlarında *E.coli* üreyip yatış yapan hastalar genellikle acil servisten giriş yaptığı için acil servisten gelen kan örneklerinde *E.coli* üreme oranı en yüksek olarak bulunmuştur. Anestezi reanimasyon bölümünde yatan hastalar genellikle vital bulguları orta ya da kötü olan hastalardır. Muhtemel hastanede kalış gün yüzdeleri en yüksek hasta grubudur. Ayrıca bu hastalarda invaziv işlemler ve çoklu ampirik antibiyotik kullanımı da yüksektir. Bu nedenle, GSBL pozitif ve negatif *E.coli* üreme oranı olarak da anestezi reanimasyon bölümü 2. sırada yer almaktadır. Bir yıl önce laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada kan kültürleri

prospektif olarak değerlendirilmiş ve 46 *E.coli* suşu etken olarak saptanmıştır. İzole edilen *E.coli* lerin daha çok cerrahi bölümlerde olduğu görülmüştür (%10.8).²²

Sonuç olarak GSBL üreten mikroorganizmalar sıklıkla diğer antibiyotiklerde dirençli olduklarından ve bu infeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan direnç profilinin takip edilmesi ve izole edilen mikroorganizmaların GSBL üretilip üretilmediğinin saptanması önemlidir.

KAYNAKLAR

- Douglas JB, Gary JM, Ronald NJ: Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 59-69.
- Günaydin M, Esen Ş, Sanic H, Leblebioğlu H: Hastane infeksiyonları, Simad yayınları. Samsun(2002) Vol.1, s.191-9,
- Murray P, Baron E, Pfaller M, Jorgensen J, Tenenbaum R. 7th ed. *Manual of Clinical Microbiology* Washington, DC.2005
- Philippou A, Labia R, Jacoby G: Extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1131-6
- George JA, Sutton L: Properties of plasmids responsible for production of extended spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:164-9
- Jacoby GA, Carreras I: Activities of β -lactam antibiotics against *E.coli* strains producing extended spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:858-62
- Jacoby GA, Medeiros AA: More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*1991; 35:1697-1704.
- Gollatz E, Laba R, Gutmann L: Molecular evolution of ubiquitous β -lactamases towards extended spectrum enzymes active against newer β -lactam antibiotics. *Molec Microbiol* 1990;4:1615-20.
- Medeiros AA: Evaluation and dissemination of β -lactamases accelerated by generation of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*.1997;24(Suppl 1):S19-45
- Gold, H. S., and R. C. Moellering, Jr. 1996. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med*. 1996; 355:1445-53.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*, 4th ed., Approved Standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.1997.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003
- Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697-704
- Fatma Köksal, Mustafa Samast. Kan kültürlerinden İzole edilen Enterik Bakterilerin Antibiyotiklere Direnc Durumu. *Klinik Dergisi* 2002;15(1) :25-8
- Ho PL, 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
- Gülçay Z, Yüce A, Yuluğ N: Klebsiella Pneumoniae ve E.coli suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması, *ANKEM Derg*1998;12:469
- İpek Mumcuoğlu, Turan Gündüz, Hakan Baydur: *Escherichia*, *Klebsiella*, ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu, *ANKEM Derg* 2004;18(1):9-11.
- Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ: Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:767-72.
- 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 EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*; 5th ed. Lippincott Philadelphia: 1997: 800
- Ramazan, Akyıldız M, Fevzi Özsoy, Hüsnü Altunay, Nafiz Koçak, Şaban Çavuşlu, O. Şadi Yenen Klebsiella Pneumoniae suşlarında Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz sıklığı ve β -laktam antibiyotik direncinin araştırılması. *Klinik Dergisi* 1998; 11(2):53-8
- Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R, Yoloğlu S: Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik, epidemiyolojik ve bakteriyolojik yönden prospektif analizi. *Flora Dergisi* (baskıda).

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Gülay YETKİN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Malatya
Tel : 422 3410660-4805
E-Posta : gyetkin@inonu.edu.tr.