



ODÜ Tıp Dergisi / *ODU Journal of Medicine*
http://otd.odu.edu.tr

Araştırma yazısı

Research Article

Odu Tıp Derg
(2014) 2: 36-40

Odu J Med
(2014) 2: 36-40

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Escherichia coli Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimi ve Antibiyotiklere Direnç Oranları
Extended Spectrum Beta-Lactamase Production and Antimicrobial Resistance Rates of the Escherichia coli Strains Isolated from Urine Samples

Mustafa Kerem Çalgın¹, Yeliz Çetinkol¹, Arzu Altunçekiç Yıldırım²

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU.

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU

Yazının geliş tarihi / Received: 29 Ocak 2014 / Jan 29, 2014

Düzeltilme / Revised: 20 Haziran 2014 / June 20, 2014

Kabul tarihi / Accepted: 25 Haziran 2014 / June 25, 2014

Özet

Amaç: Bu çalışmada Ünye Devlet Hastanesi'nin çeşitli servislerinde yatan ve polikliniklere başvuran hastaların idrar örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E.coli* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İzole ve identifiye edilen izolatların duyarlılık testleri yapıp değerlendirilmiştir. GSBL varlığı çift disk sinerji testi yapılarak ve kombine disk testi ile doğrulanarak tespit edilmiştir.

Bulgular: İdrar örneklerinde saptanan 285 *E.coli* suşundan 78'i (%27) GSBL pozitif olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde yalnızca imipenem %100 duyarlılık gözlenmiş, buna karşılık sefazolin ve sefotaksime %100 oranında direnç tespit edilmiştir. Diğer antibiyotiklere karşı olan duyarlılık yüzdeleri; meropenem %97.5, nitrofurantoin %92, amikasin %91, sefoksitin %87, piperasilin-tazobaktam %68, gentamisin %62, sefepim %41, trimetoprim-sulfometaksazol %25.5, levofloksasin %24, siprofloksasin %23 ve ampisilin-sulbaktam %21.5 olarak saptanmıştır.

Sonuçlar: Bulunan %27'lik GSBL pozitiflik oranı, ülkemizdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında benzerdir. Çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında karbapenem grubu ilaçlar dışında, en az direncin nitrofurantoin ve amikasinine karşı olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda ampirik tedavide, bu ilaçların kullanılabilceği sonucu çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Direnci, *Escherichia coli*, Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz

Abstract

Purpose: To determine the antimicrobial resistance patterns in ESBL positive *E.coli* strains which isolated from urine samples in inpatients and outpatients at Ünye State Hospital.

Methods: Susceptibility testing of identified isolates performed and evaluated. ESBL activity was detected with double disk synergy test and confirmed by the combined disk test.

Results: In the urine samples 285 *E.coli* strains were detected and 78 (27%) of these strains were identified as ESBL positive. When the antibiotic susceptibility examined a sensitivity of 100% was observed only for imipenem, whereas 100% resistance for cefazolin and cefotaxime was detected. Other antibiotic sensitivity percentages were as follows; meropenem 97.5%, nitrofurantoin, 92%, amikacin 91%, cefoxitin 87%, piperacillin-tazobactam 68%, gentamicin 62%, cefepime 41%, trimethoprim-sulfamethoxazole 25.5%, levofloxacin 24%, ciprofloxacin 23% and ampicillin-sulbactam 21.5%.

Conclusion: When compared with other studies in our country, ESBL positivity rate of 27% of this study is found similar to previously reported data. Aside from carbapenem group, the minimal resistance was determined to nitrofurantoin and amikacin in ESBL-producing *E.coli* strains. In the scope of these findings it can be concluded that these drugs can be used for empiric therapy.

Key Words: Antibiotic Resistance, *Escherichia coli*, Extended Spectrum Beta-Lactamase

Bu çalışma 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde 9-13 Kasım 2013 tarihinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

İletişim/correspondence: Mustafa Kerem ÇALGIN

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, ORDU.

Tel: 0505 495 17 66

Fax: 0452 225 01 90

E-mail: mkcalgin@gmail.com

Giriş

Toplum ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonları arasında, en sık izole edilen etkenlerden biri *Escherichia coli*'dir. Bakteri beta-laktamaz enzimi üretir ve beta-laktam antibiyotiklerini hidrolize ederek inaktif hale getirir. Beta-laktamaz enzimi başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Beta-laktamazların çok çeşitli türleri vardır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), çok sayıda geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiğe direnç gelişmesine neden olmaları ve hızla yayılabilmeleri nedeniyle oldukça önemlidir. GSBL üretimi ve patojen bakteriler arasında hızla yayılması son yıllarda ciddi sorunlar oluşturmaktadır (1). Yaygın antibiyotik kullanımı ile ilişkili olarak beta-laktamaz ve özellikle GSBL üreten suşların sayısı giderek artmakta ve gelişen antimikrobiyal direnç yüzünden morbidite-mortalite ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak da sıklıkları artmakta ve genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide güçlüklerle karşılaşmaktadır (2).

GSBL enzimleri, 1980'li yıllardan beri yaygın antibiyotik kullanımının yarattığı seçici baskı sonucu ortaya çıkmış, sayı ve çeşit yönünden artarak tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir (3). GSBL varlığının saptanmaması tedavide etkinlik göstermeyen antibiyotik seçimine neden olabilmekte, bu duruma bağlı olarak tedavi başarısızlıkları ortaya çıkabilmekte ve mortalite ve morbiditede artış olmaktadır (4). GSBL saptanması için çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, E-test, otomatize sistemler ve çeşitli moleküler yöntemler kullanılabilir (5). GSBL pozitif suşlar, nozokomiyal enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlardan da artan sıklıkla izole edilmektedir. Özellikle toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından (ÜSE) izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL üretim oranı da artmıştır (6).

Hastane ve toplum kaynaklı GSBL üreten gram negatif enterik bakteri enfeksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi ve antibiyotik direnç profilinin çıkarılması, kültür sonuçları gelene kadar ampirik tedavisinde kullanılacak ajana karar vermede önemlidir. Bu çalışmada Ünye Devlet Hastanesi'nin farklı servislerinde yatan ve polikliniklere başvuran hastaların idrar örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada, Temmuz 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında Ünye Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli poliklinik ve servislerden

gönderilen idrar örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. ÜSE ön tanısı konulan hastalardan uygun şartlarda alınan orta akım idrar örnekleri, %5 Koyun Kanlı Agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agar besiyerlerinin yüzeyine 1 µl idrar alabilen standart özeler kullanılarak inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları 37°C'lik inkübatörde 18-24 saat aerop ortamda inkübe edilmiş ve anlamlı üreme saptanan idrar örnekleri incelemeye alınmıştır. Elde edilen izolatların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, gram boyama, İMVİC reaksiyonları) kullanılmıştır. İzole ve identifiye edilen izolatların antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapılmış, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (7). GSBL varlığı çift disk sinerji testi yapılarak ve kombine disk testi ile doğrulanarak tespit edilmiştir. Sonuçlar yorumlanırken orta duyarlı olarak saptanan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Kalite kontrol amacıyla da standart suş olarak *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Bulgular

Yapılan incelemelerde idrar örneklerinden izole edilen 285 *E.coli* suşundan 78'i (%27) GSBL pozitif olarak tespit edilmiştir. Hastaların 71'i erkek, 214'ü kadın olup, erkeklerden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL görülme sıklığı %39 iken, kadınlardan izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL görülme sıklığı %23 olarak tespit edilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde yalnızca imipeneme %100 duyarlılık gözlenmiş, buna karşılık sefazolin ve sefotaksime %100 oranında direnç tespit edilmiştir. Diğer antibiyotiklere karşı olan duyarlılık yüzdeleri; meropenem %97.5, nitrofurantoin %92, amikasin %91, sefoksitin %87, piperasiline-tazobaktam %68, gentamisin %62, sefepim %41, trimetoprim-sulfometaksazol %25.5, levofloksasin %24, siprofloksasin %23 ve ampisilin-sulbaktam %21.5 olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tartışma

GSBL prevalansı, özellikle geniş spektrumlu sefalosporinlerin klinik tedaviye girme zamanı ve yaygın kullanımı ile ilişkili olduğu için GSBL sentezleyen suş sayısı ülkeler, şehirler, hastaneler ve hatta aynı hastanedeki servisler arasında bile değişiklik göstermektedir (8). Bu nedenle her hastanenin kendi GSBL oranlarını ve antibiyotik direnç profillerinde meydana gelen değişimleri ortaya koyması gerekmektedir.

GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* türleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Ulaşılan kaynak bilgilerde GSBL pozitifliği ile ilgili yapılan çalışmalarda Yıldırım ve ark. idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranını %20.2 bulmuşlardır (9). Tunçcan ve ark.'nın yaptıkları diğer bir çalışmada da %38 oranında saptanmıştır (10). Bölgemizde yapılan bir çalışmada Çopur Çiçek ve ark. çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranını %17 olarak saptamışlardır (11). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da (HİTİT-2) hastane kökenli *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %42 olarak bulunmuştur (12). Yine çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC çalışmasında, doğu Avrupa hastanelerinde GSBL üreten bakterilerde belirgin bir artış olduğu ve *E.coli*'deki GSBL oranlarının Brezilya'da %19.6, Amerika'da %5 oranında olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmada da idrar örneklerinden izole edilen 285 *E.coli* suşundan 78'i (%27) GSBL pozitif olarak tespit edilmiş ve bu sonucun diğer çalışmalarda saptanan GSBL pozitiflik oranları ile uyumlu olduğu görülmüştür (14,15,16).

GSBL üreten bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotikler beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, sefamisinler, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozidlerdir. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın bu grup ilaçlarla yapılan tedavilerde başarısızlıklarla karşılaşıldığı bildirilmektedir (17).

Karbapenemler kullanımında olan antibiyotikler arasında bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antibiyotiklerdendir ve GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en etkili ajanlardır. Ülkemizde GSBL üreten bakterilere karşı karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda tüm antibiyotik grupları içerisinde karbapenemlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle sık kullanılmalara bağlı olarak bu ajanlara karşı direnç gelişimi ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu grup antibiyotiklerin bir üyesi olan imipeneme karşı direnç oranları *E.coli* suşları için %0-1 arasında bildirilmiştir (10,13,18). Bu çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında imipenem direnci saptanmamış ancak meropeneme direnç oranı %2.5 olarak bulunmuştur.

GSBL salgılayan bakterilerde karbapenem dışında diğer antibiyotiklere de yüksek düzeyde direnç oranları görülmektedir. Koçoğlu ve ark. 2007 yılında Düzce'de poliklinik hastalarından alınan idrar örneklerinden izole edilen GSBL pozitif *E.coli* suşlarında trimetoprim-sulfometaksazole %55.6, siprofloksasine %33.3 ve genta-

mine %33.3 oranında direnç saptamışlardır (19). Çopur Çiçek ve ark. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL pozitif *E.coli* suşlarında siprofloksasine %42.3, trimetoprim-sulfometaksazole %56.5, gentamisine %43.5, sefazoline %92.9 ve sefepime %32.9 oranında direnç saptamışlardır (11). Gündem ve ark. Erzincan Devlet Hastanesi'nde idrar örneklerinden izole ettikleri GSBL pozitif *E.coli* suşlarında siprofloksasine %64.1, gentamisine %40.6, sefotaksime %95.3, sefoksitine %92.2, sefazoline %100 ve trimetoprim-sulfometaksazole %84.4 oranında direnç saptamışlardır (20).

Çalışmada izolatların antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde sefazolin ve sefotaksime %100 oranında direnç tespit edilmiştir. Diğer antibiyotiklere karşı olan direnç yüzdeleri; meropenem %2.5, nitrofurantoin %8, amikasin %9, sefoksitin %13, piperasilin-tazobaktam %32, gentamisin %38, sefepim %59, trimetoprim-sulfometaksazol %74.5, levofloksasin %76, siprofloksasin %77 ve ampicilin-sulbaktam %78.5 olarak saptanmıştır. Yine çalışmada karbapenem dışında en etkili antibiyotiklerin nitrofurantoin ve amikasin olduğu saptanmıştır. Bu durum nitrofurantoin ve amikasinin GSBL pozitif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılabilecek ampirik ajanlar olabileceği şeklinde açıklanabilir.

Giderek artan orandaki GSBL üretimi tedavide başarısızlıklara ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Elde edilen suşların antibiyotik duyarlılık profillerindeki değişikliklerin izlenerek, direnç durumlarının ve GSBL oranlarının ortaya konması, uygunsuz antibiyotik kullanımının önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında karbapenem grubu ilaçlar dışında, en az direncin nitrofurantoin ve amikasinine karşı olduğu belirlenmiştir. Bu doğrultuda bölgemiz hastanelerinde uygulanacak olan ÜSE ampirik tedavisinde, nitrofurantoin ve amikasinin kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir. Ayrıca bölgemizde bulunan diğer hastanelerde elde edilen direnç oranlarının takip edilmesi ve direnç mekanizmalarının araştırılması, elde edilen sonuçların etkinliğini artıracaktır. Diğer taraftan epidemiyolojik çalışmaların kurum, bölge ve ülke çapında daha fazla örneklerle ve belli periyotlarla tekrarlanması alınacak tedbirlerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Tablo 1. GSBL üreten *E.coli* suşlarında çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotikler	Duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
1. Ampisilin-sulbaktam	17 (21.5)	61 (78.5)
2. Piperasilin-tazobaktam	53 (68)	25 (32)
3. Sefazolin	-	78 (100)
4. Sefotaksim	-	78 (100)
5. Sefoksitin	68 (87)	10 (13)
6. Sefepim	32 (41)	46 (59)
7. İmipenem	78 (100)	-
8. Meropenem	76 (97.5)	2 (2.5)
9. Amikasin	71 (91)	7 (9)
10. Gentamisin	49 (62)	29 (38)
11. Trimetoprim-sulfometaksazol	20 (25.5)	58 (74.5)
12. Nitrofurantoin	72 (92)	6 (8)
13. Siprofloksasin	18 (23)	60 (77)
14. Levofloksasin	19 (24)	59 (76)

Kaynaklar:

- Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
- Bermudes H, Arpin C, Jude F, El-Harrif Z, Bebear C, Quantin C. Molecular epidemiology of an outbreak due to extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteria in a French hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:523-9.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32(8):1162-71.
- Esen Ş. GSBL ve İBL yapan enterik bakteriler: klinik önemi, tedavi. ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):28-35.
- Akova M. Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var! ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):98-103.
- Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. Clin Microbiol Infect 2008 Jan;14 Suppl 1:144-53.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22nd Informational Supplement. M100-S22. Wayne PA: CLSI, 2012.
- Mızrakçı Oğuz S, Arda B, Erdem HA, Uyar M, Tünger A, Sipahi O R, Ulusoy S. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde GSBL Üreten *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri. Mikrobiyol Bul 2013;47(2):223-29.
- Yıldırım F, Yaşar KK, Şengöz G, Sandıkçı S, Nazlıcan Ö. Ertapenem: Komplike üriner sistem enfeksiyonları için yeni bir antibiyotik seçeneği. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2009;40(1):17-21.
- Tunçcan ÖG, Ketten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. Ankem Derg 2008;22(4):188-92.
- Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Getir SA, Özgümüş OB. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* Suşlarının GSBL Üretimleri ve Antimikrobiklere Direnç Oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(4):149-54.
- Gür D, Haşçelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITTT-2 surveillance study of 2007. J Chemother 2009;21(4):383-9.
- Pfaller MA, Jones RN. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. MYSTIC Study Group (Americas). J Antimicrob Chemother 2000;Sep;46(Suppl T2):25-37.

14. Bayram Y, Eren H, Berktaş M. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı ve GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarının fosfomisin ve diğer antimikrobilyallere duyarlılık paterni. Ankem Derg 2011;25(4):232-6.
15. Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan izolatu *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL, KPC-tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AMPc beta-laktamaz varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2012;46(2):159-69.
16. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2011;25(3):169-73.
17. Pai H. Clinical implications of ESBLs. International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAAR) 2003;49-51.
18. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması, ANKEM Derg 2008;22(2):72-80.
19. Koçoğlu E, Karabay O, Koç İnce N, Özkardeş F, Yıldırım R. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması, ANKEM Derg 2007;21(1):5-9.
20. Gündem NS, Çıkman A, Gülhan B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013;4(1):56-62.