

## Escherichia coli Suşlarında Antimikrobiyal Duyarlılık ve Genişlemiş Spektrumlu-Beta Laktamaz (GSBL) Varlığı

Yücel DUMAN<sup>a</sup>, Nilay GÜÇLÜER, Ayfer SERİNDAG, Mehmet Sait TEKEREKOĞLU

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji, MALATYA, Türkiye*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma Mart 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında hastanemiz Merkez Laboratuvarı Klinik Mikrobiyoloji bölümünde izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık profili ve GSBL oranlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Mart 2009 - mart 2010 tarihleri arasında çeşitli örneklerden konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemle tanımlanan *E.coli* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık durumu Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleriyle belirlendi.

**Bulgular:** İzole edilen 2459 *E.coli* suşunun, 747'si ayaktan tedavi gören, 1712'si yatarak tedavi gören hastalara aitti. Yatan hastalarda %84.8, ayakta tedavi gören hastalarda ise %77.3 ile en yüksek direnç oranı ampisiline karşı görülmüştür. En düşük direnç oranı imipenem ve amikasinine karşı saptanmıştır. Ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen suşların 104'ünde (%13.9), yatan hastalardan izole edilen suşlardan ise 471'inde (%27.5) genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) belirlenmiştir.

**Sonuç:** Hastanemizdeki antimikrobiyal direnç oranlarının belirlenmesiyle, antimikrobiyal tedavilerin bu sonuçlara göre seçilmesi, GSBL üretimi ve direnç gelişimini önleyecektir.

**Anahtar Sözcükler:** *E.coli*, GSBL, Antimikrobiyal duyarlılık

### ABSTRACT

#### Antimicrobial Susceptibility of *E. Coli* Strains and Presence of Extended-Spectrum Beta Lactamase

**Objective:** In this study we aimed to determine antimicrobial susceptibility profiles and ESBL ranges of *E.coli* strains which were isolated by department of Clinical Microbiology Laboratory in our hospital between March 2009- March 2010.

**Materials and Methods:** Antimicrobial susceptibilities of *E.coli* strains which identified by conventional methods and automated systems in several different samples were determined with Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria between March 2009-March 2010.

**Results:** 747 of isolated 2459 strains of *E. coli* belong to the outpatients and the rest belong to the inpatients. The highest resistance ratio was detected against to ampicillin according to inpatients 84.8% and outpatients 77.3% treatments. The lowest resistance rates were found against imipenem and amikacin. The strains that were isolated from 104 (13.9%) outpatients and 471(27.5%) hospitalized patients detected extended spectrum  $\beta$ -lactamase(ESBL).

**Conclusion:** Detection of antimicrobial resistance ranges in our hospital and selection of antimicrobial therapies according to these results will prevent ESBL production and resistance to antimicrobials.

**Key words:** *E.coli*, GSBL, Antimicrobial susceptibility

*Enterobacteriaceae* ailesine ait mikroorganizmalar klinik örneklerden en sık izole edilen gram negatif bakteri grubunu oluşturmaktadır. İnsan barsak flora üyesi olan *Escherichia coli*, üriner sistem enfeksiyonları, hemolitik üremik sendrom (HÜS), pnömoni, sepsis, menenjit, ishal, apse, peritonit, sinüzit vb enfeksiyonlara da yol açabilmektedir (1).

Gram negatif bakterilerin beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere karşı direnci başlıca beta-laktamaz enzim üretimi ile olmaktadır (2). Antibiyotiklere karşı giderek artan direnç, antibiyotik seçiminde ve tedavinin etkinliğinde sorunlara neden olmaktadır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* suşları ilk olarak 1987'de bildirilmiştir (3). Hibridizasyon deneyleriyle GSBL'ların TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu enzimler kromozomal veya plazmid kökenli olabilmektedir

(4). Son iki dekatta dünyada beta-laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporin kullanımının artması, GSBL üreten mikroorganizmaların ortaya çıkışını kolaylaştırmıştır (5).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten suşlar duyarlı görünseler bile tüm penisilinlere, sefalosporinlere ve monobaktamlara dirençli rapor edilmesi gerektir. GSBL varlığını belirlemede çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar üç boyutlu test, çift disk sinerji testi, dilüsyon yöntemleri, otomatize sistemler (Phoenix, Vitek vb.) ve E-testi'dir (6).

Çalışmamızda hastanemiz Merkez Laboratuvarı Klinik Mikrobiyoloji bölümünde Mart 2009- Mart 2010 tarihleri arasında, yatan ve ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık profili ve GSBL oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Yücel DUMAN, İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji, MALATYA, Türkiye  
e-mail: yduman@inonu.edu.tr

## GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza Mart 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında poliklinik ve kliniklerden gönderilen çeşitli örneklerden, konvansiyonel metodlar ve otomatize sistemle (Phoenix Becton Dickinson ID) tür tayini yapılmış, *E.coli* olarak tanımlanan suşlar çalışmaya alınmıştır. İki bin dört yüz elli dokuz *E.coli* suşu izole edilmiştir. İdrar örneklerinin orta akım idrar olarak alınmasına dikkat edilmiştir. İzole edilen suşların in-vitro antimikrobiyal duyarlılıkları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri temel alınarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi (Becton-Dickinson, Sparki Md, USA) ve otomatize sistem ile belirlenmiştir (6).

## BULGULAR

İki bin dört yüz elli dokuz *E.coli* suşu'nun; 747'si ayakta tedavi gören hastalardan, 1712'si ise yatan hastalardan izole

edilmiştir. İzole edilen suşların 1843'ü (%74.9) idrar, 189'u (%7.7) dren ve kateter, 179'u (%7.3) kan, 162'i (%6.6) yara ve apse, 43'ü (%1.7) parasentez, 42'si (%1.7) solunum yolu sekresyonu, 1'i (%0.0004) BOS örneklerine ait kültürlerde saptanmıştır.

Çalışmamızda yatan hastalarda % 84.8, ayakta tedavi gören hastalarda %77.3 ile en yüksek direnç oranı ampisiline karşı görülmüştür. Yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda en düşük direnç oranının amikasin ve imipenem karşı olduğu görülmektedir. Ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen suşların 104'ünde (%13.9), yatan hastalardan izole edilen suşlardan ise 471'inde (%27.5) GSBL saptanmıştır. Yatan ve ayakta tedavi gören hastalara ait antimikrobiyal duyarlılık oranları Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Hastalarda antimikrobiyal duyarlılık oranları.

	Yatan hasta (n=1712)		Ayaktan tedavi gören hasta=747	
	Dirençli/denenen suş	Direnç oranı %	Dirençli/denenen suş	Direnç oranı %
Ampisilin	1443/1701	84.8	488/631	77.3
Amoksisilin-klavulanat	639/1380	46.3	212/514	41.2
Aztreonam	359/897	40	120/326	36.8
Sefalotin	1213/1672	72.5	454/655	69.3
Sefuroksim	795/1637	48.6	296/610	48.5
Seftazidim	684/1701	40.2	241/651	37
Sefepim	502/1307	38.4	187/509	36.7
Sefotaksim	312/747	41.8	121/314	38.5
Sefaperazon-sulbaktam	313/1696	18.5	76/569	13.3
İmipenem	1/1711	0.0005	-/662	0
Gentamisin	319/1196	26.7	114/453	25.2
Amikasin	8/1689	0.005	3/658	0.004
Siprofloksasin	645/1687	38.2	269/650	41.4
Piperasilin tazobaktam	329/1365	24.1	94/507	18.5
Trimetoprim/sulfametoksazol	621/1191	52.1	234/407	57.5

## TARTIŞMA

Toplum kökenli enfeksiyonlarda, uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması, yasal olarak sınırlama olmaması nedeni ile GSBL gelişimi ve tedavide öncelikli tercih edilen ampisilin, amoksisilin, trimetoprim/sulfametoksazol ve kinolonlara karşı direnç hızla artmaktadır. Özellikle kinolonların yaygın ve yanlış kullanımları direncin her geçen gün artmasına sebep olmaktadır (7).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda siprofloksasine direnç oranlarını; Küçükbayrak ve ark. %23 (8), Kalem ve ark. %30.3 (9), Çetin ve ark. %34 (10) olarak bulmuşlardır. Hastanemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada siprofloksasine direnç oranını %33 bulunmuştur (11). Yaptığımız çalışmada ise siprofloksasine yatan hastalarda %38.2, ayakta tedavi gören hastalarda ise %41.4 oranında direnç saptanmıştır. Bu

siprofloksasinin geniş spektrumlu bir antibiyotik olması nedeniyle birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılması ve üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ilk sırada tercih edilmesinden kaynaklandığı düşüncesini doğrulamaktadır.

Çalışmamızda en yüksek direnç oranı yatan hastalarda % 88.4, ayakta tedavi gören hastalarda %77.3 ile ampisiline karşı saptanmıştır. Hastanemizde 2003 yılında yapılan bir çalışmada bu oranlar sırası ile %61 ve %57 bulunmuştur (12). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda Gündüz ve ark. %93.1 ve %70.9 (13), Yuluğkural ve ark. %68 ve %37 (14), Kalem ve ark. %78.1 (9) olarak bildirmişlerdir. Dolayısıyla gün geçtikçe direnç oranlarındaki artan olumsuz değişim göze çarpmaktadır.

Trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç yıllar içinde hızla artmıştır. Ülkemizde *E.coli* suşlarında trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç %43-61 arasında değişmektedir (9).

Çalışmamızda yatan hastalarda %52.1, ayakta tedavi gören hastalarda ise %57.5 oranında direnç saptanmıştır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda trimetoprim-sülfametoksazole direnç oranlarını; Kalem ve ark. %55.6 (9), Bozkurt ve ark. %45.6 (15), Küçükbayrak ve ark. %55 (8) olarak bildirmişlerdir. Saptadığımız direnç oranları ülkemiz sonuçları ile oldukça uygun düşmektedir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gentamisin ve amikasinine karşı direnç oranlarını sırası ile; Bozkurt ve ark. %19.6 ve %5.2 (15), Kalem ve ark. %27.5 ve %11.8 (9), Küçükbayrak ve ark. %18 ve %2 (8) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise gentamisine ve amikasinine karşı sırası ile; yatan hastalarda %26.7 ve % 0.005, ayakta tedavi gören hastalarda ise %25.2 ve %0.004 direnç saptanmıştır. Halen bu grup antibiyotikler *E.coli*'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında önemli bir tedavi seçeneği olarak konumunu korumaktadır.

Karbapenemler penisilinaz, ampC ve genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL)'lara karşı dirençli, metallobetalaktamazlara ve karbapenemazlara karşı dayanıksız antibiyotiklerdir (16). Çalışmamızda en düşük direnç oranı karbapenem grubu antibiyotiklerden imipeneme karşı gözlenmiştir. Ayaktan tedavi gören hastalardan izole edilen suşlarda imipeneme karşı dirence rastlanmamış, yatan hastalardan izole edilen suşlardan ise sadece birinde direnç saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Küçükbayrak ve ark, Kalem ve ark, Gündüz ve ark. imipeneme karşı direnç bildirmemişlerdir (8, 9, 15). Karbapenemlerin kullanımı antibiyotik kullanım politikaları çerçevesinde olduğundan, direnç oranlarının düşük olduğu kanısındayız.

Beta-laktam antibiyotiklerden olan sefalosporinler enfeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda yatan hastalarda sefalotin, sefuroksim, seftazidim, sefotaksim ve sefepime karşı; %72.5, %48.6, % 40.2, %41.8, %38.4 ayakta tedavi gören hastalarda; %69.3, %48.5, %37, %38.5, %36.7 oranında direnç saptanmıştır. Sefaperazon-sulbaktam ve piperasilin-tazobaktam ise yatan hastalarda

%18.5, %24.1, ayakta tedavi gören hastalarda % 13.3 ve %18.5 oranında direnç belirlenmiştir.

Beta-laktamaz üretimi başta *Enterobacteriaceae* olmak üzere mikroorganizmaların beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere karşı direncinde en önemli yoldur. GSBL'lar penisilinleri, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinleri, monobaktamları (aztreonam) hidroliz ederek bakteriyel dirence neden olur. Bir kısmı klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörleriyle inhibe olabilmektedir (17). GSBL özellikle *Klebsiella spp.* ve *E.coli* suşlarında gözlenirken; bu suşlar daha çok geniş spektrumlu sefalosporinlerin sık kullanıldığı hastanelerde görülmektedir. GSBL'ler klonal yayılım veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnci aktarabilmektedirler (18). Uygunsuz antibiyotik kullanımı ve hastane ortamındaki bu kolay yayılım ülkemizde ve dünyada GSBL oranlarının son yıllarda hızla artmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastane kökenli *E.coli* suşlarında GSBL oranları Brezilya'da %19.6, Amerika'da %5, Avrupa'da ise %13 olarak saptanmıştır (19,20). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de GSBL ve antibiyotik direnç oranlarındaki hızlı artış dikkati çekmektedir. Hastanemizde 2006 yılında kan kültürlerinde üreyen *E.coli* suşlarında GSBL oranı %34.5, idrar kültürlerinde ise %30.3 bulunmuştur (2, 11). Çalışmamızda GSBL oranı yatan hastalarda %27.5, ayakta tedavi gören hastalarda %13.9 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; *E.coli* enfeksiyon etkeni olarak sık izole edilen gram-negatif mikroorganizmalardan biridir ve üstelik GSBL üretebilmektedir. Ayrıca kazanmış olduğu direnci kolaylıkla diğer mikroorganizmalara yayabilmektedir. Bu ise özellikle hastane ortamında morbidite ve mortalitesi yüksek, tedavisi zor ve maliyetli hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Dolayısıyla her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi, hastane enfeksiyon kontrol komitelerinin daha aktif ve yeterli çalışarak disipline edilmesi, hastane antimikrobiyal direnç oranlarının periyodik olarak belirlenmesi, etkene yönelik tedavide; antimikrobiyal duyarlılığa göre antibiyotik seçiminin yapılmasının GSBL üretimi ve direnç gelişimini önleyeceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Washinton W, Allen S, Janda J, Koneman E; Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th. Ed, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13: 147-150.
3. Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne  $\beta$ -laktamase conferring resistance to cephalosporins. Infection 1987; 15: 257-259.
4. Medeiros AA: Evaluation and dissemination of  $\beta$ -lactamases accelerated by generation of  $\beta$ -lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997; 24: 19-45.
5. Mulvey MR, Bryce ED, Boyd M, et al. Ambler class a extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* in Canadian hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1204-1214.
6. Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing, 19th edition. Supplement M100-S19: Clinical Laboratory Standards Institute, 2009.
7. Yılmaz F F, Ermertcan Ş. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinde florokinolon direncinin araştırılması, İnfeksiyon Derg 2005; 19: 429-433.
8. Küçükbayrak A, Behçet M, Güler S, Özdemir D. Üriner semptomu olan poliklinik hastalarının idrarında üreyen *E.coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Tıp Araştırma Derg 2006; 4: 18-21.
9. Kalem F, Gündem N.S, Arslan U, Tuncer İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antimikrobiyal duyarlılığı. Ankem Derg 2008; 22: 193-197.
10. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. Ankem Derg 2006;20: 169-172.
11. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A. İdrarda üreyen *Escherichia coli*'lerin geniş spektrumlu beta laktamazlar yönünden irdelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13: 249-252.
12. Ay S, İşeri LA, Duman B. İdrar örneklerinden izole edilen gram olumsuz mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10: 59-62.

13. Gündüz T, Mumcuoğlu İ. İdrar örneklerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 157-161.
14. Yuluğkural Z, Mutlu B. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia Coli* suşlarının sık kullanılan antibakteriyellere karşı duyarlılıkları. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24: 6-11.
15. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Gülmez S, Aygül K, İzci H, Berktaş M. Erişkin Yaş grubu idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antimikrobilyallere duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi 2005; 12: 232-235.
16. Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS, et al. In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749, 345). Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1996-2001.
17. Daoud Z, Moubareck C, Hakime N. Extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in Lebanese ICU patients: Epidemiology and patterns of resistance. J Gen Appl Microbiol 2006; 52: 169-178.
18. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 459-469.
19. Pfaller MA, Jones RN and the MYSTIC Study Group (Americas). MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 25-37.
20. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 314-318.

Kabul Tarihi: 01.10.2010