

Escherichia Coli Ve Klebsiella Pneumoniae Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üretimleri Ve Antibiyotik Duyarlılık Oranları

EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE PRODUCTION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF ESCHERICHIA COLI AND KLEBSIELLA PNEUMONIAE STRAINS

Harun AĞCA

Kütahya Tavşanlı Doç. Dr. M. Kalemli Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tavşanlı Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmesi, bu mikroorganizmaların Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) üretimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Kültürlerin tümü etken ve antibiyotik duyarlılıkları açısından irdelenmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında çeşitli biyokimyasal testler ve BBL Crystal E/NF (Beckton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı Müllers-Hinton Ağarda disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. GSBL üretiminin araştırılması için çift disk sinerji yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Klinik örneklerden izole edilen 426 E. coli ve 56 K. pneumoniae suşu çalışmaya dahil edilmiştir. E. coli ve K. pneumoniae suşları gönderildiği örnek türüne göre değerlendirildiğinde en fazla idrar örneğinden izole edildikleri görülmektedir. Bu bakterilerin en fazla duyarlı oldukları antibiyotiklerin imipenem, amikasin ve sulbaktam/sefoperazon oldukları belirlenmiştir. Duyarlılığın en düşük olduğu antibiyotik ise ampisilindir. GSBL üretim oranı E. coli'de %15, K. pneumoniae'de %36 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Tedavisi pahalı ve güç enfeksiyonlara neden olan, GSBL üreten E. coli, K. pneumoniae ve diğer Gram negatif enterik bakterilerin GSBL üretim oranları, her merkez tarafından izlenmeli, tedavide tercih edilen geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler dikkatlice kullanılmalı, yatan hastalar izole edilmeli, risk altındaki bölümlerinde sürveyans çalışması yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz

SUMMARY

Objective: In this study it was aimed to investigate the antibiotic susceptibilities and extended spectrum beta lactamase production of Escherichia coli and Klebsiella pneu-

Harun AĞCA

Kütahya Tavşanlı

Doç. Dr. M. Kalemli

Devlet Hastanesi

e-posta: drharunagca@yahoo.com

pneumoniae strains isolated from miscellaneous clinical samples sent to Tavşanlı State Hospital Microbiology Laboratory retrospectively.

Methods: Pathogenic bacteria isolated from respective cultures were identified and subsequently evaluated for antimicrobial susceptibility. For the identification of bacteria, various chemical tests and BBL Crystal E/NF (Beckton Dickinson, ABD) system was used. Antibiotic susceptibilities were investigated according to CLSI criteria on Mueller Hinton agar by disc diffusion method. Double disc synergy method was used to investigate extended spectrum beta lactamase (ESBL) production.

Results: 426 *E. coli* and 56 *K. pneumoniae* strains isolated from clinical samples were included in the study. *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were mostly isolated from urine according to clinical samples. The most effective antibiotics against these bacteria were imipenem, amikacin and sulbactam/cefoperazone. The least susceptibility was against ampicillin. ESBL production rate was found to be 15% in *E. coli* and 36% *K. pneumoniae*.

Conclusion: ESBL producing *E. coli* and *K. pneumoniae*, which are the reason of expensive therapy and difficulties in treatment of infections should be monitored for ESBL production ratios by all of the centers, extended spectrum beta lactam antibiotics should be used carefully in treatment, hospitalized patients should be isolated and surveillance should be done in the units under risk.

Key words: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta lactamase

Dirençli bakteriler toplum ve hastane kaynaklı pek çok enfeksiyonda rol almakta ve hayatı tehdit eden durumlara yol açmaktadır. Beta laktam antibiyotiklere karşı Gram negatif bakterilerde görülen direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır (1-3). Bakteriler bu grup antibiyotiklere en sık beta-laktamaz enzimlerini üreterek direnç geliştirirler. Beta laktamaz enzimi tüm penisilin grubu antimikrobiallere ve 1. Kuşak sefalosporinlere karşı dirençten sorumludur. Bu enzimler kromozomal veya plazmid kökenli olabilir (4,5). Bu direnç genlerinin seçilmesi ve yayılması için en uygun yer antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir (6). Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) oluşturan suşlarla hastane enfeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide sorunlar yaşanabilmektedir (7). Çift disk sinerji testi, GSBL varlığını belirlemek için kullanılan uygulaması kolay ve maliyeti düşük bir tarama testidir (8).

Bu çalışmada Kütahya Tavşanlı Doç. Dr. M. Kalemli Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiş, bu mikroorganizmaların GSBL aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 1Aralık 2009-30 Kasım 2011 tarihleri arasında Kütahya Tavşanlı Doç. Dr. M. Kalemli Devlet Has-

tanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örnekler retrospektif olarak incelenmiştir. Kültürlerin tümü etken ve antibiyotik duyarlılıkları açısından irdelenmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında çeşitli biyokimyasal testler ve BBL Crystal E/NF (Beckton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı Müller-Hinton Agarda disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. GSBL aktivitesinin araştırılması için çift disk sinerji yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmada iki yıllık süreçte 1247'si (%36) yatan hastalardan, 2204'ü (%64) ayaktan hastalardan olmak üzere, laboratuvara gönderilen toplam 3451 örnekten, üreme saptanan 826'sı üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları açısından retrospektif olarak incelenmiş olup, 426 *E. coli* ve 56 *K. pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Üreme oranları ayaktan hastalarda %34 (419) yatan hastalarda %18 (407) olarak bulunmuştur. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları gönderildiği örnek türüne göre değerlendirildiğinde en fazla idrar örneğinden izole edildikleri görülmektedir (Tablo I). *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına ait direnç oranları Tablo II'de gösterilmiştir. Bu bakterilerin en fazla duyarlı oldukları antibiyotiklerin imipenem, amikasin ve sulbaktam/sefoperazon oldukları belirlenmiştir. Duyarlılığın en düşük olduğu antibiyotik ise ampisilindir. GSBL üretim oranı *E. coli*'de %15, *K. pneumoniae*'de %36 olarak tespit edilmiştir. Ayaktan has-

talardan gönderilen ve *E. coli* üreyen numunelerde GSBL pozitiflik oranı %10, yatan hastalarda ise %20 olarak bulunmuştur. Ayaktan hastalardan gönderilen ve *K. pneumoniae* üreyen numunelerde GSBL pozitiflik oranı %25, yatan hastalarda ise %42 olarak bulunmuştur. GSBL üreten bakterilerin duyarlılık paneli incelendiğinde, üretmeyen bakterilere oranla direnç oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler bakterisid etkili olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle oldukça sık tercih edilmektedir. Ancak bu ilaçların klinik kullanımının artmasıyla beta laktamlara bağlı direnç oranlarında artmaktadır (3,9). Bu nedenle GSBL üretiminin rutin uygulamalarla ortaya konulması bu enfeksiyonlarla mücadelede önemlidir. GSBL üreten suşlarla ortaya çıkan enfeksiyonlarda mortalitede artışa ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (10).

Albayrak ve ark. tarafından yapılan çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin sırasıyla % 19 ve % 22 oranında olduğu belirlenmiştir (2). Güdücüoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada poliklinik ve kliniklerden gelen örnekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin sırasıyla %47 ve %63, polikliniklerden izole edilen suşlarda sırasıyla %18 ve %30 olduğu saptanmıştır (11). Eryılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada *E. coli*'de GSBL üretiminin %18 oranında olduğu belirlenmiştir (12). Mumcuoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL üretiminin sırasıyla %20 ve %44 oranında olduğunu saptamışlardır (3). Bayramoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı sırasıyla %6 ve %33 oranında saptanmıştır (13). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde GSBL üretim oranlarında yıllar içinde artış olduğu görülmektedir (2,3,11,12).

Tablo I. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının klinik örneklere göre dağılımı (TAS: Trakeal aspirat sıvısı)

	<i>E.coli</i> (n=426)	GSBL + <i>E.coli</i> (n=63)	<i>K. pneumoniae</i> (n=56)	GSBL + <i>K. pneumoniae</i> (n=20)
İdrar	273	43	27	9
TAS/Balgam	61	9	22	8
Yara yeri	47	6	6	3
Diğer	45	5	1	0
Toplam	426	63	56	20

Tablo II. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık oranları. (AMC: Amoksisilin/klavulonik asit, SXT: Trimetoprim/Sulfametoksazol, CES: Sulbaktam/sefoperazon)

Antibiyotik	<i>E.coli</i> (n=426)	GSBL + <i>E.coli</i> (n=63)	<i>K. pneumoniae</i> (n=56)	GSBL + <i>K. pneumoniae</i> (n=20)
Ampisilin	29	0	0	0
AMC	67	0	48	0
SXT	59	0	43	0
Sefazolin	62	0	50	0
Sefuroksim	67	0	52	0
Seftriakson	70	0	54	0
Seftazidim	70	0	54	0
CES	99	94	98	95
Gentamisin	77	51	75	55
Amikasin	96	83	98	95
Siprofloksasin	68	46	66	55
İmipenem	99	94	100	100

Halina ve ark. tarafından pediatrik hasta grubunda yapılan çalışmada 1164 klinik örnekten 585 Gram negatif çomak izole edilmiş ve 229'unda (%39) çift disk sinerji ile GSBL üretimi olduğu belirlenmiştir. *K. pneumoniae*'de GSBL üretiminin %77, *E. coli*'de %30 oranında olduğu saptanmıştır. Oranların yüksekliğinin çalışmanın seçilmiş bir hasta grubunda yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (14).

Çeşitli yöntemlerle yurt dışında GSBL varlığını araştıran çalışmalarda *E. coli*'de bu oran %5-25, *K. pneumoniae*'de %11-37 arasında bulunmuştur (15-17).

Hastanemizden elde edilen GSBL oranlarının yurt içi ve yurt dışı diğer çalışmalarla benzer olduğu (*E. coli*'de %15, *K. pneumoniae*'de %36) görülmektedir.

Tedavisi pahalı ve güç enfeksiyonlara neden olan GSBL üreten *E. coli*, *K. pneumoniae* ve diğer Gram negatif enterik bakterilerin GSBL üretim oranları, her merkez tarafından izlenmeli, enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler dikkatlice kullanılmalı, yatan hastalar izole edilmeli, risk altındaki hastane bölümlerinde sürveyans çalışması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Gülay Z, Yüce A, Yuluğ N. *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması. ANKEM Dergisi 1998;12:469-473.
- Albayrak N, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi 2009;39:16-21.
- Mumcuoğlu İ. *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. ANKEM Dergisi 2004;18:9-11.
- Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1989;33: 1131-1136.
- Öksüz L, Gürler N, Akıncı N, Şirin A. İki aylık bir dönemde pediatrik poliklinik hastalarının idrar örneklerinden izole edilen GSBL oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşları. ANKEM Dergisi 2008;22: 14-19.
- Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H ve ark. Hastane kaynaklı Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar. İnfeksiyon Dergisi 2002;16:175-178.
- Bermudes H, Arpın C, Jude F. et al. Molecular epidemiology of an outbreak due to extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteria in a French hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;523-529.
- Performance Standards for Antimicrobial Testing; Twenty-First Informational Supplement. 2011. 100-121.
- Esen Ş, Eroğlu C, Sünbül M ve ark. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında TEM ve SHV türü beta laktamazların sıklığı. Mikrobiyol Bülteni 2001;35:37-43.
- Koçoğlu E, Karabay O, Koç İnce N ve ark. Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması. ANKEM Dergisi 2007;21:5-9.
- Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Dergisi 2007;21:155-160.
- Eryılmaz M, Bozkurt ME, Yıldız MM ve ark. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz sıklığının araştırılması. Marmara Eczacılar Dergisi 2010;14:10-12.
- Bayramoğlu G, Karadağ A, Uyar Y ve ark. Hastane enfeksiyonu etkeni *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz varlığının araştırılması. ANKEM Dergisi 2001;730-734.
- Halina RK, Marck G, Danuta RZ, et al. Incidence of extended spectrum beta lactamases in clinical isolates of the family Enterobacteriaceae in a pediatric hospital. Pol J Microbiol 2004;53:27-34.
- Del Carmen Rodriguez M, Vera DE, Ramirez-Ronda CH, et al. Phenotypic confirmation of extended spectrum beta lactamases (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at the San Juan Veterans Affairs Medical Center. P R Health Sci J 2004;23:207-215.
- Kader AA, Angamuthu K. Extended spectrum beta lactamases in urinary isolates of *Escherichia coli*,

Klebsiella pneumoniae and other Gram-negative bacteria in hospital in Eastern province, Saudi Arabia. Saudi Med J 2005;26:956-959.

17. Tonkic M, Goic-Barisic I, Punda Polic V. Prevalance and

antimicrobial resistance of extended spectrum-beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a university hospital in Split, Croatia. Int Microbiol 2005; 8:119-124.