

Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Oranları: 2000-2002(*)

Meral BÜLÜÇ (**), Yeşim GÜROL (**), Çiğdem BAL (**)

(*) XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 30 Eylül – 5Ekim 2002, Antalya’da sunulmuştur.
(**) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Acil Laboratuvarında klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Escherichia coli* suşlarındaki genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) sıklığı araştırılmıştır. GSBL oranları *K.pneumoniae*’de 48 %, *K.oxytoca*’da 40 % ve *E.coli*’de 14 % olarak bulunmuştur. Genel GSBL pozitiflik oranı 28 % olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, GSBL

SUMMARY

Rates of Extended Spectrum Beta Lactamases: 2000-2002

The frequency of the extended spectrum beta lactamases (ESBL) was investigated in *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Escherichia coli* strains isolated from clinical specimens in the Emergency Laboratory of the Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University. 48% of the *K.pneumoniae*, 40% of the *K.oxytoca* and 14% of the *E.coli* strains were found as ESBL producers. The total rate for ESBL positive isolates was 28%.

Key words: Extended broad spectrum beta lactamase, ESBL

GİRİŞ

Yarım yüzyıl önce penisilinin kullanıma sunulmasından başlayarak beta-laktamlar klinik öneme sahip geniş antibiyotik sınıfı olma özelliğini devam ettirmektedir (1). Klinikte Gram negatif bakteriler arasında beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin en yaygın nedeni olarak beta-laktamaz üretimi, beta-laktam antibiyotiklerle tedaviyi tehdit etmektedir (2). Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakteriler, fakat öncelikle *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram negatif çomaklar tarafından üretilen beta-laktamazlar beta-laktam halkasını hidrolize ederek ilacı etkisiz hale getirirler (3).

Gram negatif bakterilerde saptanan ilk plazmidle kodlanan enzim TEM-1, bir diğer önemli plazmidle kodlanan enzim ise SHV-1’dir. Bir aminoasidin değişmesiyle ortaya çıkan TEM-2’nin TEM-1’e benzer etki spektrumu vardır. TEM-2 ve SHV-1’deki izle-

yen aminoasit değişiklikleri genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) olarak bilinen enzimlerin ortaya çıkmasına yol açar. Bu yapısal değişiklik seftazidim, sefotaksim ve seftriakson gibi 3. kuşak sefalosporinleri ve sefepim, sefpirom gibi 4. kuşak sefalosporinleri etkisiz hale getirir (4).

TEM-2 ve SHV-1 enzimlerinden mutasyonla ortaya çıkmış olan ve plazmidik yolla bakteriler arasında transfer edilebilen GSBL’ler ilk olarak 1984’de bir *Klebsiella* suşunda tanımlanmıştır (4). Bunu *Escherichia coli* izlemiş, yakın zamanlarda ise *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* ve *Enterobacter aerogenes* suşlarının da bu enzimleri sentezlediği, ancak insidanslarının daha düşük olduğu belirlenmiştir (5).

Yirmibeşten fazla farklı SHV ve 90’dan fazla TEM varyantı bulunmaktadır (6). Geniş spektrumlu penisilinler ve dar spektrumlu sefalosporinleri oldu-

ğu gibi geniş spektrumlu sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize etme yeteneğindedirler. Karbapenemler ve sefamisinler bu enzimlere dayanıklıdır. GSBL pozitif suşlar genellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere ve/veya aztreonama dirençli, sefamisinlere (sefoksitin) ve klavulanata duyarlı olmaları ile rutin antibiyogramda tanınabilirler (2).

GEREÇ VE YÖNTEM:

20 Haziran 2000 ile 20 Haziran 2002 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Acil Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen 9698 kan, 4566 idrar, 2437 cerahat, 668 balgam, 569 BOS, 218 trakeal aspirattan oluşan toplam 18156 klinik örnek klasik kültür yöntemleriyle değerlendirilmiş; antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemi ile NCCLS' e uygun olarak yapılmıştır. GSBL aktivitesi için, seftriakson zon çapının 25mm ve altında olmasına ve çift disk sinerji yönteminde zon çapının amoksisilin-klavulanat yönteminde en az 5mm genişlemesine göre değerlendirme yapılmıştır (7).

BULGULAR

Laboratuvarımıza gelen 18156 klinik örnekten izole edilen 274 E.coli, 173 K.pneumoniae, 35 K.oxytoca suşu dikkate alınmıştır. Toplam 482 suşun 136'sında

Tablo 1. İzole edilen suşlar ve GSBL oranları

	N	GSBL	
		n	%
K.pneumoniae	173	83	48
K.oxytoca	35	14	40
E.coli	274	39	14
Toplam	482	136	28

Tablo 2. GSBL pozitif suşların klinik örnekler göre dağılımı

	n	%
İdrar	50	37
Kan	34	25
Cerahat	33	24
Trakeal aspirat	10	7
Balgam	8	6
BOS	1	1
Toplam	136	100

Tablo 4. İzole edilen suşların antibiyotiklere direnç oranları (%)

	AMP	CXM	CRO	FEP	CN	TOB	NET	AK	CIP	OFX	SXT	AMC	SAM	SCF
K.pneumoniae	98	86	65	23	61	67	59	41	27	39	68	71	90	33
K.oxytoca	100	86	57	7	7	21	21	18	14	50	36	36	100	71
E.coli	94	82	70	21	59	51	15	7	77	74	85	62	90	5

AMP: Ampisilin, CXM: Sefuroksim, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, AMC: Amoksisilin-klavulanat, SAM: Ampisilin-sulbaktam, SCF: Sefoperazon-sulbaktam
NET: Netilmisin, AK: Amikasin, CIP: Sipprofloksasin, OFX: Ofloksasin, SXT: Ko-trimoksazol

GSBL pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

TARTIŞMA

Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra bu ajanlara karşı direnç geliştiği görülmüştür. K. pneumoniae en çok GSBL üreten bakteri olarak bilinmekle birlikte zamanla diğer enterik bakterilerde GSBL enzimi varlığı gösterilmiştir (8).

Ülkemizde bu konu ile ilgili olarak çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar elde edilmiştir:

Evrensel ve ark. (9) çalışmalarında 105 Gram negatif bakteri incelemiş; 50 Klebsiella spp'nin 17'sinde, 19 E. coli suşunun 11'inde GSBL varlığı gösterilmiştir. Gülay ve ark. (10) 44 K.pneumoniae suşunda hem standart çift disk sinerji yöntemi (ÇDSY) hem de diskler arası uzaklığın 20mm olduğu modifiye ÇDSY'de GSBL araştırmışlar ve standart ÇDSY ile K. pneumoniae'de %56.8, modifiye ÇDSY'de %88.6 olarak bulmuşlardır. Derbentli ve ark. (11) K.pneumoniae'de %40 oranında GSBL saptamışlardır. Şanlıdağ ve ark. (12) 33 K.pneumoniae suşunun altında GSBL belirlemişlerdir. Töreci ve ark. (13) Enterobacteriaceae ailesine ait 827 suşla yaptıkları çalışmada bulunan GSBL oranları K.pneumoniae, K.oxytoca ve E.coli suşlarında sırasıyla %45.4, %31.8, %3.5 olarak bulunmuştur. Çokça ve Tekeli (14) Klebsiella suşlarında GSBL oranını %44 olarak saptamışlardır. Kaleli ve ark. (15) servis ve yoğun bakım hastalarından izole edilen K. pneumoniae suş-

Tablo 3. GSBL pozitif suşların kliniklere göre dağılımı

	n	%
Çocuk Hastahıkları	38	27.9
Acil Cerrahi	28	20.5
Üroloji	24	17.6
Çocuk Cerrahisi	16	11.8
Acil Dahiliye	16	11.8
Transplantasyon	5	3.7
Yoğun Bakım	5	3.7
Genel Cerrahi	2	1.4
Deniz ve Sualtı Hekimliği	1	0.8
Kalp Damar Cerrahisi	1	0.8
Toplam	136	100

larında %47 oranında GSBL pozitifliğine rastlamışlardır. E.coli suşlarında ise GSBL gözlenmemiştir. Akıncı ve ark. (16) servis ve yoğun bakım hastalarında GSBL oranını sırasıyla K.pneumoniae'de %29 ve %31, E.coli'de %8 ve %12 olarak belirlemişlerdir. Yetkin ve Arman (17) hastane dışı Klebsiella suşlarında GSBL oranını %10.8 bulmuşlardır. Kaygusuz ve ark. (18) poliklinik hastalarından izole edilen E.coli suşlarında GSBL'ye rastlamamış; K.pneumoniae'de %7, K.oxytoca'da %18 olarak saptamışlardır. Büyükbaba ve ark. (19) üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak poliklinik hastalarından izole edilen K.pneumoniae suşlarında %43.2 GSBL pozitifliği saptamışlardır. E.coli suşlarının hiçbirinde GSBL pozitifliği gözlenmemiştir.

Livermore ve ark. (20) ise 1994 ve bunun devamı olarak yapılan 1997-1998 çalışmalarında Batı ve Güney Avrupa'daki 35 yoğun bakım ünitesinde toplanan Klebsiella spp suşlarındaki GSBL oranları ülkelere göre sırasıyla şöyle bulunmuştur: Fransa %19 ve 32, İngiltere %0 ve 9, İtalya %15 ve 38, İspanya %1 ve 5.5, Türkiye %59 ve 61, Almanya %17 ve 23, Belçika %31 ve 32, Hollanda %16 ve 8. Sirot ve ark. (21) K.pneumoniae suşlarında GSBL'ye bağlı geniş spektrumlu sefalosporin ve aztreonam direncinin üç yıllık dönemde %11.5' den %15.2' ye yükseldiğini saptamışlardır. Sabate ve ark. (22) İspanya'da 1994-96 yılları arasında E.coli'de %0.14, K.pneumoniae'de %0.17 GSBL pozitifliği saptamışlardır. K.oxytoca'da ise GSBL saptamamışlardır. Coque ve ark. (23) İspanya'da 1989-2000 yılları arasında yoğun bakım ve cerrahi ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen K.pneumoniae suşlarında GSBL oranını %4.8 olarak bulmuşlardır. Yagi ve ark. (24) Japonya'da 1997-1998 yılları arasında 196 ayrı merkezden izole edilen 16805 E. coli ve 9794 K. pneumoniae suşunu incelemişler, 15 E. coli ve 34 K. pneumoniae suşunda GSBL saptamışlardır. Spanu ve ark. (25) İtalya'da altı aylık bir sürede 8015 izolatta %6.3 oranında GSBL gözlemişlerdir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz GSBL genel oranı %28'dir. Bu oran K.peumoniae'de %48, K.oxytoca'da %40, E. coli'de ise %14'tür. İzole edilen suşlar birçok kliniği kapsamakta olup yatan hastaların yanı sıra poliklinik hastalarını da içermektedir. Özellikle GSBL üreten Klebsiella suşlarının hastane-

mizde yüksek oranda bulunması bizi birtakım önlemler almaya yöneltmektedir. Uygunsuz ve gelişigüzel antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve denetlenmesi ve bu konuda başta kliniklerle işbirliğine gidilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Rice, L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum beta-lactamases. Chest; 119: 391S-396S (2001).
- 2- Livermore, DM. Beta lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev; 8: 557 (1995).
- 3- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science; 264: 388 (1994).
- 4- Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother; 35:1697 (1991).
- 5- Akova M. Beta laktam direncinde bölgesel farklılıklar. Birinci Net Care Toplantısının Metinleri Monte Carlo; 12 (1999).
- 6- Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century : Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev; 9:33 (2001).
- 7- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Enterobacteriaceae M2 disk diffusion table 2A screening and confirmatory tests for ESBLs in Klebsiella pneumoniae, K.oxytoca and Escherichia coli; 22:46 (2002).
- 8- Gür D. Beta -laktamazlar. Flora; 2 (Ek 3):3 (1997).
- 9- Evrensel N, Koç AN, Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen Gram negatif basillerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz saptanması. Flora 2; 105(1997).
- 10- Gülay Z, Abacıoğlu YH, Yuluğ N. Çift disk sinerji yönteminde diskler arası uzaklığın sonuca etkisi. İnfek Derg.; 9: 89 (1995).
- 11- Derbentli Ş, Katrancı H, Nakipoğlu Y. Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç boyutlu yöntem ve çift disk sinerji yönteminin karşılaştırılması. ANKEM Derg.; 10: 1(1996).
- 12- Şanlıdağ T, Saygı G, Özçelik S, Çakır N, Çeliköz A. Klebsiella pneumoniae suşlarında 'extended broad spectrum' beta-laktamazların araştırılması. 11. ANKEM Kongresi, Kuşadası, (1996).
- 13- Töreci K, Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N. Enterobacteriaceae ailesinden ardarda izole edilen 827 suşta genişlemiş spektrumlu beta laktamaz oluşturma sıklığı. 11. ANKEM Kongresi, Kuşadası, (1996).
- 14- Çokça F, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Klebsiella pneumoniae suşlarında geniş spektrumlu beta laktamazların araştırılması. Mikrobiyol Bülte; 32:1 (1998).
- 15- Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Cevahir N, Akşit F. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. ANKEM Derg.; 12:442 (1998).
- 16- Akıncı E, Karahan M, Karabiber N, Kılıç H. Hastane- de yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli ve Enterobacter suşlarında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz araştırılması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkların belirlenmesi. ANKEM Derg.; 14 : 65 (2000).
- 17- Yetkin A, Arman D. Klebsiella suşlarında genişlemiş

spektrumlu beta laktamaz sıklığı. 8.Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi ,Antalya (1997).

18- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K. Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg.; 4:432 (1997).

19- Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö. İdrar yolu infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. Klimik Derg.; 9:27 (1996).

20- Babini GS, Livermore DM. Antimicrobial resistance amongst Klebsiella spp. collected from intensive care units in southern and western Europe in 1997-1998. J Antimicrob Chemother ; 45: 183 (2000).

21- Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CY. Resistance to cefotaxime and seven other beta lactams in members of family Enterobacteriaceae : a 3 year survey in France. Antimicrob Agents Chemother; 36: 1677 (1992).

22- Sabate M, Miro E, Navarro F, Verges C, Aliaga R, Mirelis B, Prats G. Beta lactamases involved in resistance to

broad – spectrum cephalosporins in Escherichia coli and Klebsiella spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996 in Barcelona (Spain). J Antimicrob Chemother; 49 (6): 989 (2002).

23- Coque TM, Oliver A, Perz-Diaz JC, Baquero F, Canton R. Genes encoding TEM-4, SHV-2 and CTX-M-10 extended spectrum beta lactamases are carried by multiple Klebsiella pneumoniae clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). Antimicrob Agents Chemother; 46 (2): 500 (2002).

24- Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. A preliminary survey of extended – spectrum beta lactamases (ESBLs) in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in Japan. FEMS Microbiol Lett ;184 (1):53 (2000).

25- Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G; The Italian ESBL Study Group. Occurrence of extended – spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy; implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. Antimicrob Agents Chemother; 46 (1):196 (2002).