

# Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu

Demet HACİSEYİTOĞLU\*, Yasemin ÇAĞ\*\*, Sedef BAŞGÖNÜL\*\*, Serdar ÖZER\*\*

\* SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

\*\* SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

## ÖZET

**Amaç:** Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere *Enterobacteriaceae*'da sık görülmektedir. Beraberinde florokinolon ve aminoglikozid direnci de görülebildiğinden gelişen enfeksiyonların tedavisi daha da güçleşmektedir. Bu nedenle uygun empirik tedavide direnç durumunun bilinmesi son derece önemlidir. Bu çalışmada hastanemizdeki yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme oranını ve antibiyotik duyarlılık durumunu belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak-Aralık 2012 tarihleri arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastaların klinik örneklerinde ilk üreyen 385 *E. coli* ve 154 *K. pneumoniae* izolatı dâhil edildi. Aynı hastaların farklı kültürlerinden üreyen izolatlar çalışma dışı bırakıldı. Üreyen bakterilerin tanımlanması, antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı VITEK2 otomatize sistemiyle (bioMérieux, Fransa) belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 385 adet *E. coli* ve 154 adet *K. pneumoniae* izole edildi. Üç yüz seksen beş *E. coli* izolatının 212'sinin (%55), 154 *K. pneumoniae* izolatının 86'sının (%55.8) GSBL ürettiği saptandı. GSBL pozitif *E. coli*'de siprofloksasine %70.7, kotrimoksazole %74.0 amikasine %16.5, gentamisine %43 oranında direnç saptandı. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da ise siprofloksasine %66.2, kotrimoksazole %68.6, amikasine %16.2, gentamisine %43.0 oranında direnç belirlendi. GSBL üreten *E. coli*'lerin %1.4'ü imipeneme, %2.8'i ertapeneme ve %0.9'u meropeneme dirençli idi. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da %10.5 imipeneme, %7.0 meropeneme, %11.6 ertapeneme direnç bulundu. Kolistine dirençli suş tespit edilmedi.

**Sonuç:** GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da direnç oranı en düşük olan antibiyotiklerin kolistin ve karbapenemler olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Antibiyotik direnci, *Enterobacteriaceae*, GSBL

## SUMMARY

**Antibiotic Resistance Patterns of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Specimens**

**Objective:** Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are frequently seen in *Enterobacteriaceae* species, especially *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Treatment of infections caused by these bacteria is becoming even more challenging due to simultaneous co-resistance to amino-glycosides and fluoroquinolones. Thus, knowledge about the state of resistance is extremely important for appropriate empirical antibiotic treatment. This study was conducted to determine the antimicrobial susceptibility patterns and the rates of ESBL production in *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from the clinical specimens of hospitalized patients in our hospital.

**Materials and Methods:** A total of firstly grown isolates of 385 *E. coli* and 154 *K. pneumoniae* on the bacterial cultures of clinical specimens of consecutive patients hospitalized between January and December 2012 were analyzed. Strains isolated simultaneously from the other body sites of the same patients were excluded from the analysis. VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) was used for bacterial identification, susceptibility testing, and detection of the presence of ESBL.

**Results:** In our study 212 (55%) out of 385 *E. coli*, and 86 (55.8%) out of 154 *K. pneumoniae* strains were found to produce ESBL. The resistance rates of ESBL-producing *E. coli* were 70.7% for ciprofloxacin, 74.0% for co-trimoxazole, 16.5% for amikacin, and 43.0% for gentamicin. The corresponding rates for ESBL-producing *K. pneumoniae* were 66.2, 68.6, 16.2, and 43%, respectively. Of ESBL-producing *E. coli* strains, 1.4% were resistant to imipenem, 2.8% to ertapenem, and 0.9% to meropenem. Among ESBL-producing *K. pneumoniae* strains, 10.51, 7, and 11.6% of isolates exhibited resistance to imipenem, meropenem, and ertapenem, respectively. Any resistant strain to colistin was not detected.

**Conclusion:** Among ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* strains the lowest rates of resistance was seen against colistin and carbapenems.

**Key words:** Antibiotic resistance, *Enterobacteriaceae*, ESBL

**Alındığı tarih:** 01.04.2015

**Kabul tarihi:** 10.06.2015

**Yazışma adresi:** Demet Haciseyitoğlu, SB Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kartal / İstanbul, **Tel:** (0216) 458 30 00

**e-posta:** demet634@gmail.com

<sup>§§</sup> Bu çalışma, 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde (9-13 Kasım 2013, Antalya) poster (No: PS198) olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Beta laktam antibiyotiklere karşı ilk tanımlanan bakteriyel direnç mekanizması beta laktamaz üretimidir ve tanımlandığından beri Gram negatif mikroorganizmaların beta laktamlara direncinin en önemli nedenidir. *Enterobacteriaceae* ailesinde özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'da genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretilmesi, penisilinleri ve geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize ettikleri için klinik ve mikrobiyolojik açıdan büyük öneme sahiptir<sup>(1)</sup>. GSBL üreten izolatlarla enfekte olan hastaların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kısıtlı olması tedavide başarısızlık görülme riskini arttırmaktadır. GSBL üreten suşlarla enfeksiyon gelişimi tüm dünyada yaygın bir sorundur, görülme sıklığı ülkeden ülkeye değiştiği gibi hastaneden hastaneye de değişmektedir<sup>(2)</sup>.

GSBL genlerinin plazmidler üzerinde başka antibiyotik direnç genleri ile beraber taşınması direnç sorununu büyütmede, tedavi seçeneğini daha da kısıtlamaktadır. Ayrıca artan direnç oranı hem mortalite ve morbiditeyi arttırmakta hem de ekonomik kayba yol açmaktadır<sup>(3)</sup>.

Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler genellikle empirik başlanıp, duyarlılık sonucuna göre değiştirildiğinden hem toplum kökenli hem de hastane kökenli izolatların antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi empirik tedaviye yol göstermesi bakımından önemlidir. Biz bu çalışmada hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme oranını ve diğer antibiyotiklere duyarlılık durumunu belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Aralık 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden ilk üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları çalışmaya alındı, aynı hastanın farklı kültürlerinden üreyen izolatlar

çalışmaya dâhil edilmedi. Kan kültürleri BacT/ALERT (bioMérieux, Fransa) kan kültürü otomatize sisteminde 7 gün inkube edildi. Bu süre zarfında pozitif sinyal veren şişelerden %5 koyun kanlı, eosin metilen mavisi ve çikolata besiyerlerine ekimleri yapıldı. İdrar örnekleri %5 koyun kanlı ve eosin metilen mavisi besiyerlerine, diğer örnekler ise %5 koyun kanlı, eosin metilen mavisi ve çikolata besiyerlerine ekildi. Üreyen bakterilerin tanımlanması, antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL varlığı VITEK 2 otomatize sistemiyle (bioMérieux, Fransa) belirlendi. Karbapeneme dirençli izolatların duyarlılıkları E-test (bioMérieux, Fransa) ile yeniden çalışılarak doğrulandı<sup>(4)</sup>. Az duyarlı olduğu belirlenen izolatlar dirençli kabul edildi. Tigesiklin duyarlılığı için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) tarafından *Enterobacteriaceae* için önerilen sınır değerleri kullanıldı. Minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK)  $\leq 2\mu\text{g/ml}$  ise duyarlı, 4 ise orta duyarlı ve  $\geq 8\mu\text{g/ml}$  ise dirençli olarak yorumlandı. GSBL üreten ve üretmeyen organizmaların antibiyotik duyarlılıklarının istatistiksel analizinde ki-kare ( $\chi^2$ ) ve Fisher'in kesin  $\chi^2$  testi kullanıldı,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden 385 adet *E. coli* ve 154 adet *K. pneumoniae* izole edildi (Tablo 1). *E. coli* izolatlarının 212'sinin (%55.1), *K. pneumoniae* izolatlarının 86'sının (%55.8) GSBL ürettiği saptandı. Toplam *E. coli* izolatlarının 82'sinin (%21.3) yoğun bakımda yatan hastalardan üretildiği, bunların da 42'sinin (%51.2) GSBL pozitif olduğu; *K. pneumoniae* izolatlarının 41'inin (%26.6) yoğun bakım hastalarına ait olduğu, bunların da 29'unun (%70.7) GSBL pozitif olduğu bulundu.

Suşların antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir. GSBL pozitif *E. coli*'de siprofloksasine %70.7, kotrimoksazole %74.0, amikasine %16.5, gentamisine %43.0 oranında direnç saptandı. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da ise siprofloksasine %66.2, kotrimoksazole

Tablo 1. Örneklerin suşlara göre dağılımı.

Örnekler	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>
	Sayı (%)	Sayı (%)
İdrar	270 (70.0)	71 (46.0)
Yara	64 (16.6)	20 (13.0)
Kan	40 (10.5)	46 (30.0)
Nazotrakeal aspirat	6 (1.6)	8 (5.4)
Balgam	3 (0.9)	6 (3.8)
BAL	1 (0.2)	1 (0.6)
BOS	1 (0.2)	1 (0.6)
Plevral sıvı	0.0	1 (0.6)
Toplam	385	154

%68.6, amikasin %16.2, gentamisine %43 oranında direnç belirlendi. GSBL üretmeyen *E. coli* izolatları arasında siprofloksasin direnci %31.2, kotrimoksazol direnci %39.8 olarak tespit edildi. GSBL üreten ve üretmeyen suşların antibiyotiklere duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). GSBL üreten *E. coli*'ler içinde 3 suş (%1.4) imipenem, 6 suş (%2.8) ertapenem ve 1 suş (%0.9) meropenem dirençli idi. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da 9 suş (%10.5) imipenem, 6 suş (%7.0) meropenem, 10 suş (%11.6) ertapenem dirençli bulundu. *E. coli*'de tigesikline direnç bulunmadı, ancak yalnızca GSBL pozitif suşlarda 35 adet (%16.5)

orta duyarlı suş vardı. *K. pneumoniae*'da ise yine tigesikline dirençli suşun olmadığı, GSBL negatiflerde 14 suşun (%20.5) ve GSBL pozitiflerde 32 suşun (%37.2) orta duyarlı olduğu belirlendi. Kolistin dirençli suş her iki türde de mevcut değildi.

## TARTIŞMA

Enterobakterilerde GSBL oranlarının tüm dünyada farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu konuda yapılmış olan uluslararası surveyans çalışmalarından biri olan Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST)'in 2009 verilerine göre *K. pneumoniae*'da en yüksek GSBL oranının %42.9 ile Ortadoğu'dan bildirildiği, bunu %40.3 ile Asya-Pasifik bölgesinin, %37.6 ile Latin Amerika'nın, %26.9 ile Avrupa'nın, %8.5 ile Kuzey Amerika'nın izlediği görülmektedir. Bu oranlar *E. coli* için Asya-Pasifik bölgesinden %38.9, Latin Amerika'dan %25.2, Avrupa'dan %16.3 ve Kuzey Amerika'dan %8.7 olarak bildirilmektedir<sup>(5)</sup>. TEST'in 2004-2007 arasında 22 ülkenin yer aldığı Avrupa verilerine bakıldığında GSBL oranının *K. pneumoniae*'da %15.5 ve *E. coli*'de %9.8 olduğu görülmektedir. Bu

Tablo 2. Suşların antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotikler	<i>E. coli</i> (n=385)				p	<i>K. pneumoniae</i> (n=154)				p
	GSBL Negatif (n=173)		GSBL Pozitif (n=212)			GSBL Negatif (n=173)		GSBL Pozitif (n=212)		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
AK	9	5.2	35	16.5	<0.05	1	1.4	14	16.2	<0.05
AMC	46	26.5	198	93.3	<0.05	8	11.4	81	94.1	<0.05
CXM	13	7.5	212	100.0	<0.05	8	11.4	86	100.0	<0.05
CRO	0	0.0	212	100.0	<0.05	1	1.4	86	100.0	<0.05
CAZ	0	0.0	208	91.5	<0.05	1	1.4	84	97.6	<0.05
FEP	0	0.0	191	89.1	<0.05	1	1.4	80	93.0	<0.05
CPS	10	5.7	84	39.6	<0.05	7	10.2	39	45.3	<0.05
PTZ	17	9.8	85	40.0	<0.05	7	10.2	49	56.9	<0.05
CIP	54	31.2	150	70.7	<0.05	6	8.8	57	66.2	<0.05
GN	11	6.3	115	54.2	<0.05	1	1.4	37	43.0	<0.05
SXT	69	39.8	157	74.0	<0.05	7	10.2	59	68.6	<0.05
TGC <sup>a</sup>	0	0.0	35	16.5	<0.05	14	20.5	32	37.2	<0.05
IP	0	0.0	3	1.4	>0.05*	0	0.0	9	10.5	>0.05*
MP	0	0.0	1	0.9	>0.05*	0	0.0	6	7.0	>0.05*
ERT	0	0.0	6	2.8	>0.05*	0	0.0	10	11.6	>0.05*
CO	0	0.0	0	0.0	-	0	0.0	0	0.0	-

<sup>a</sup>TGC için verilen oranlar az duyarlı bulunan izolat oranıdır.

\*Fisher'in Kesin  $\chi^2$  Testi.

AK: Amikasin, AMC: Amoksisilin/klavulanat, CXM: Sefuroksim, CRO: Seftriakson, CAZ: Sefazidim, FEP: Sefepim, CPS: Sefoperazon/sulbaktam, PTZ: Piperasilin/tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, SXT: Kotrimoksazol, TGC: Tigesiklin, IP: İmipenem, MP: Meropenem, ERT: Ertapenem, CO: Kolistin.

verilere göre en yüksek oran Yunanistan'da, en düşük oran Danimarka'dadır<sup>(6)</sup>. SMART çalışmasında idrar örneklerinde üreyen *E. coli* izolatlarında GSBL oranı %17.9 olarak verilmekte, en yüksek oranın %27.7 ile Asya-Pasifik bölgesine ait olduğu bildirilmektedir<sup>(7)</sup>. MYSTIC Türkiye verilerine göre ülkemizde GSBL oranı *K. pneumoniae*'da %48.7 ve *E. coli*'de %19.5 olarak bildirilmektedir<sup>(8)</sup>. HITIT çalışması verilerine göre ise GSBL üreten izolatların oranları, merkezlere ve örneklere göre farklılık göstermektedir. Tüm *E. coli* izolatlarının %26'sının, kan izolatlarının %31.7'sinin, idrar izolatlarının %22'sinin GSBL ürettiği bildirilmektedir. *K. pneumoniae*'nın tüm izolatlarında %32.3, kan izolatlarında %33.3, idrar izolatlarında %34.6 oranında GSBL ürettiği bulunmuştur<sup>(9)</sup>.

GSBL oranları bölgeler arasında da farklılık göstermektedir. 1996-2012 yıllarında idrar örneklerinde üretilen izolatlardaki direnç durumunu inceleyen çalışmaların meta analizinde ülke genelinde GSBL oranı %21, Güney-Doğu Anadolu'da %25.5, Doğu Anadolu'da %25.5, İç Anadolu'da %10.9, Akdeniz'de %3, Ege'de %32.7, Karadeniz'de %6.5, Marmara'da %22.9 oranında olduğu bulunmuştur<sup>(10)</sup>. Ülkemizden bir başka çalışmada, 2001-2009 yılları arasında kandan izole edilen *E. coli*'de %26.2 ve *K. pneumoniae*'da %61.4 oranında GSBL üretimi bildirilmiştir<sup>(11)</sup>. Farklı illerimizden yapılan çalışmalarda, GSBL oranları *E. coli* için %10.5-50<sup>(12-17)</sup>, *K. pneumoniae* için %24-80 arasında bildirilmektedir<sup>(14,16,17)</sup>. Çalışmamızda, *E. coli* izolatlarının %55 ve *K. pneumoniae* izolatlarının %55.8 oranında GSBL ürettiğini bulduk. Bu oranların dünya ve ülke geneli ile kıyaslandığında yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum 63'ü yoğun bakım olmak üzere toplam 705 yataklı 3. basamak bir sağlık kuruluşu olan hastanemizin, özellikle ciddi olguların sevk edildiği, bulunduğu bölgenin önemli sağlık merkezlerinden biri olması ile açıklanabilir. Ayrıca GSBL üreten bu bakterilerin önemli bir kısmının yoğun bakımda yatan hastaların örneklerinden izole edilmiş olması da oranı yükseltmektedir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin biçimde

uygulanması, akılcı antibiyotik kullanımı ve dış merkezlerden hasta kabulünde kolonize hastaların erken tespiti ve izolasyonu ile bu sorunun önüne geçilebilmesi olası olabilir.

GSBL üreten bakterilerle oluşan infeksiyonlarda en önemli sorun, beta laktam dışı antibiyotiklere de direncin hızla artmasına bağlı tedavi başarısızlığıdır. GSBL'yi kodlayan plazmidler diğer antibiyotiklere dirençten sorumlu genetik materyali de taşıyabildiğinden aminoglikozidlere, kotrimoksazole, kinolonlara da direnç gelişimi söz konusudur<sup>(2)</sup>. SMART verilerine göre idrardan izole edilen GSBL üreten *E. coli*'de en etkin antibiyotikler ertapenem ve imipenem bulunmuş, siprofloksasine duyarlı olan suş oranı yalnızca %14.6 olduğundan tedavide etkili bulunmamıştır<sup>(7)</sup>. HITIT verilerine göre katılan tüm merkezlerde *E. coli*'de imipenem direncine rastlanmamış, sefoperazon/sulbaktam için %2.6-9 arasında, piperasilin/tazobaktam için %6.6-15 arasında değişen direnç oranları bulunmuştur. *K. pneumoniae*'da imipenem direnci üç merkezde bulunmuş ve %1.7-3 arasında değişen oranlar verilmiştir. Bu izolatlar içinde sefoperazon/sulbaktam direnci %9.9-29.7 ve piperasilin/tazobaktam direnci %13.2-30 arasında değişen oranlarda bulunmuştur<sup>(9)</sup>.

Türkiye'de idrar kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatlarının direnç durumunun meta analizinde ise 2008-2012 yılları arasında imipenem %2.85 oranında piperasilin/tazobaktama %17.53 oranında direnç tespit edilmiştir. Araştırılan diğer antibiyotiklerden amikasin %5.9, gentamisine %17.5, kotrimoksazole %47.8 ve siprofloksasine %31 oranında direnç olduğu görülmüştür<sup>(10)</sup>. MYSTIC verilerine göre ise *E. coli*, imipenem %99, meropenem %100, piperasilin/tazobaktama %81 ve siprofloksasine %58 oranında duyarlı, *K. pneumoniae*, imipenem %98, meropenem %99, piperasilin/tazobaktama %61, siprofloksasine %73 oranında duyarlı bulunmuştur<sup>(8)</sup>. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada, imipenem ve meropenemin GSBL üreten her iki tür için en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmektedir<sup>(12,15,16,18-20)</sup>. Çalışma-

mızda, GSBL pozitif *E. coli*'de ertapeneme %2.8, imipeneme %1.4 ve meropeneme %0.9 oranında direnç tespit ettik. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da ise ertapeneme %11.6, imipeneme %10.5 ve meropeneme %7 oranında direnç tespit ettik. Bu bilgi doğrultusunda GSBL üreten her iki tür için hastanemizde kullanılacak en etkili antibiyotikler ülke geneli ile uyumlu olarak karbapenemlerdir.

Karbapenemler dışında kullanılabilir antibiyotiklerden diğer bir grup beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır. Yapılan çalışmalarda, piperasilin/tazobaktama *E. coli*'de %12-50 arasında<sup>(12,16,20)</sup>, sefoperazon/sulbaktama %10-64 arasında<sup>(12,16,20)</sup> ve *K. pneumoniae*'da piperasilin/tazobaktama %14.3-92 arasında<sup>(15,16,18-20)</sup>, sefoperazon/sulbaktama %30-87 arasında<sup>(16,18,20)</sup> farklı oranlarda direnç bildirilmektedir. Çalışmamızda *E. coli*'de piperasilin/tazobaktama %40, sefoperazon/sulbaktama %39.6 ve *K. pneumoniae*'da piperasilin/tazobaktama %56.9, sefoperazon/sulbaktama %45.3 oranında direnç belirledik. Görüldüğü üzere direnç oranları merkezden merkeze değişmektedir ve her merkezin kendi verileri konusunda bilgi sahibi olması tedaviyi yönlendirmede yararlı olacaktır.

Tedavide önerilen beta laktam dışı antibiyotiklerden siprofloksasin, kotrimoksazol, amikasin ve gentamisine direnç oranları da merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Çalışmalarda *K. pneumoniae* izolatlarında; siprofloksasine %20-92<sup>(15,16,18-20)</sup>, kotrimoksazole %40-79<sup>(15,16,18-20)</sup>, amikasinine %4.8-50<sup>(15,16,18-20)</sup>, gentamisine %30-79<sup>(16,18-20)</sup> aralığında farklı değerlerde direnç oranları bildirilmektedir. *E. coli* izolatlarında siprofloksasine %42-85<sup>(12,16,19,20)</sup>, kotrimoksazole %54-93<sup>(12,16,19,20)</sup>, amikasinine %7.7-25<sup>(12,16,19,20)</sup>, gentamisine %30-83<sup>(12,16,19,20)</sup> aralığında farklı oranlarda direnç olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda, GSBL pozitif *E. coli*'de siprofloksasine %70.7, kotrimoksazole %74, amikasinine %16.5, gentamisine %43 oranında direnç saptadık. GSBL pozitif *K. pneumoniae*'da ise siprofloksasine %66.2, kotrimoksazole %68.6, amikasinine %16.2, gentamisine %43 oranında direnç belir-

ledik. Çalışmaların bazılarında ve çalışmamızda izolatların amikasine duyarlı olması sevindiricidir. Diğer antibiyotiklerdeki yüksek direnç oranları ülke genelinde olduğu gibi bizde de önemli bir sorun oluşturmaktadır.

Tedavi seçeneklerinden bir diğeri de Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde etkinliği kanıtlanmış ve yeni klinik kullanıma giren glisilsiklin grubunun ilk üyesi olan tigesiklidir. GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde kullanılmaktadır<sup>(21,22)</sup>. Karbenamaz üreten *Klebsiella* suşlarıyla oluşan ciddi enfeksiyonlarda, mortalite üzerine tigesiklin-kolistin kombinasyonunun kolistin monoterapisine üstün olması nedeniyle de kombinasyon tedavisinde kullanılması önerilmektedir<sup>(23)</sup>.

Yapılan çalışmalarda, tigesiklin GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae*'da karbapenemler kadar etkin bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Özkan ve ark.<sup>(24)</sup> *K. pneumoniae*'da tigesikline direnç saptamazken, *E. coli*'nin %2 oranında dirençli ve %38 orta duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Mengeloğlu ve ark.<sup>(25)</sup> ise *E. coli*'nin %97 oranında duyarlı olduğunu ve MİK değerinde artma gözlemlenmelerini anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamızda, tigesikline dirençli izolat bulunmamasına rağmen, MİK değeri 2'den büyük ve 8'den küçük olan izolatlar nedeniyle GSBL üretenlerde tigesikline orta duyarlı oranı *E. coli*'de %16.5 ve *K. pneumoniae*'da %37.2 olarak tespit edilmiştir. Retrospektif bir değerlendirme olduğundan kullandığımız otomatize sistem sonuçları mikrodilüsyon veya E-test ile doğrulanması mümkün olamamıştır. Planlanan ileri çalışmalarımızda, MİK takibi yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, GSBL üretmeyen *E. coli* izolatlarında bile siprofloksasin ve kotrimoksazol direncinin yüksek olması tedaviye yön vermede dikkat çekici bulunmuştur. Duyarlılığının iyi olması nedeniyle endike olduğu durumlarda karbapenem direncinden korunmak için tigesiklin kullanımı

tercih edilmelidir. Mevcut verilere bakıldığında hastanemizde özellikle yoğun bakımda GSBL üreten mikroorganizmalarla gelişen ciddi enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin ilk seçenek olarak yerini koruduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Jacoby GA, Munoz-Price LS.** The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041359>
2. **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. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
3. **Mulvey MR, Simor AE.** Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *CMAJ* 2009; 180:408-15. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080239>
4. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI Document M100-S23. Wayne, PA; 2013.
5. **Bertrand X, Dowzicky MJ.** Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected from intensive care units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa Between 2004 and 2009 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther* 2012; 34:124-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.023>
6. **Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ.** Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1018-29.
7. **Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R.** Antimicrobial susceptibility of global in patient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:507-11. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.03.021>
8. **Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B, Turkish MYSTIC Study Group.** Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000–2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:453-7. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016>
9. **Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, ve ark.** Türkiye’de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok Merkezli Hitit Süveyansının Sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:537-44.
10. **Aykan ŞB, Çiftçi İ.** Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir Meta-Analiz. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:603-18.
11. **Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D.** Kan izolatu *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC-Tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46:159-69.
12. **Güler Ö, Aktaş O, Üslü H.** Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli

antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2008; 22:72-80.

13. **Uğur AR, Türk Dağı H, Tuncer İ, Fındık D, Arslan U.** İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranı. *ANKEM Derg* 2013; 27:13-18. <http://doi.org/10.5222/ankem.2013.013>
14. **Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgin M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö.** Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2012; 26:181-6. <http://doi.org/10.5222/ankem.2012.181>
15. **İşıköz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, ve ark.** Hastane kökenli bakteriyemi etkeni olan *Klebsiella pneumoniae* suşlarının direnç paternleri ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi: 2001-2005 yıllarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:1-7.
16. **Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A.** Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. *ANKEM Derg* 2008; 22:175-82.
17. **Senbayrak Akcay S, Inan A, Cevan S, ve ark.** Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8:597-604. <http://doi.org/10.3855/jidc.4277>
18. **Nazik H, Öngen B, Sarıkaya A, Kuvat N, İlktaç M.** Genişlemiş Spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae* suşlarında CTX-M tipi beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik ko-rezistansı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011; 31:300-6. <http://doi.org/10.5336/medsci.2010-19642>
19. **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. *J Clin Exp Invest* 2013; 4:56-62. <http://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.01.0234>
20. **Karlı Ş, Ceran N, Genç İ, ve ark.** Toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24:209-14.
21. **Falagas ME, Karageorgopoulos DE.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73:345-54. <http://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
22. **Ulusoy S.** Tigesiklin. *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2):E117-19.
23. **Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group.** In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:173-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.06.004>
24. **Özkan Ö, Özbek B, Sınırtaş M, Özkan C.** Gram negatif bakterilerde tigesiklin duyarlılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41:42-5. <http://doi.org/10.5222/TMCD.2011.042>
25. **Mengelöglü FZ, Taş T, Koçoğlu E, Bucak Ö.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının belirlenmesi. *Abant Med J* 2013; 2:87-90. <http://doi.org/10.5505/abantmedj.2013.29392>