

Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz Yapan E.coli Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Şükran YAVUZDEMİR(*), A. Derya AYSEV(**), Haluk GÜRİZ(**)

(*) Ankara Üniversitesi Sağlık, Kültür ve Spor Daire Başkanlığı Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

(**) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Kampüsü, Çocuk Kliniği ve Merkez Bakterioloji Laboratuvarı, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü kliniklerinde yatmakta olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden soyutlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapan *Escherichia coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının disk-difüzyon yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır. GSBL varlığı modifiye çift disk sinerji testiyle (MÇDST) belirlenmiştir. GSBL yapan 50 *E.coli* suşunun en duyarlı olduğu antibiyotiğin, imipenem 49/50 (%98), en dirençli olduğu ise tikarsilin/klavulanik asid 42/50 (%84) olarak saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları sırasıyla; meropenem %96, piperasilin/tazobaktam %86, amikasin %84, sefoksitin %72, netilmisin %48, kinolonlar ve gentamisin %32, sefepim %30, tobramisine %20, trimetoprim/sulfametoksazole %14, tetrasikline %12 olarak belirlenmiştir. Tüm suşlar kolistine duyarlı bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: *E.coli*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, antibiyotiklere duyarlılık.

SUMMARY

The Antibiotic Susceptibilities of *E.coli* Strains Producing Extended Spectrum Betalactamases

The aim of this study was to determine the antibiotic susceptibilities of *Escherichia coli* strains producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) isolated from various clinical samples of inpatients in the Clinics of Cebeci Campus, Medical School, Ankara University. The positivity of ESBL was determined by modified double disc synergy test (MDDST). It was found out that imipenem (98% sensitivity) was the most effective antibiotic and ticarcillin/clavulanic acid (84% resistance) was the least effective. The susceptibility rates of meropenem, piperacillin/tazobactam, amikacin, cefoxitin, netilmicin, quinolons and gentamicin, cefepim, tobramycin, trimetoprim/sulphametaxazole, tetracyclin were 96%, 86%, 84%, 72%, 48%, 32%, 30%, 20%, 14%, 12%, respectively. All strains were susceptible to colistin.

Key words: *E.coli*, extended spectrum betalactamases, antibiotic susceptibility

GİRİŞ

Genişlememiş spektrumlu beta-laktamaz'lar (GSBL) plazmid kaynaklı beta-laktamazlardır, sıklıkla *Klebsiella* türleri ve *E.coli*'de bulunurlar ancak *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinde de rastlanılmaktadır (1). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı sonucunda ortaya çıkmışlardır. GSBL yapan mikroorganizmaların, vankomisine dirençli enterokoklar ve metisiline dirençli *S. aureus* gibi olabileceği bildirilmiştir(2). Bu suşlar aynı zamanda aminoglikozid, kloramfenikol, tetrasiklin, sulfonamidlere direnç genleri taşıyabilir, ayrıca sefamisinleri de hidrolize edebilirler ve plazmid

kaynaklı olmadığı halde kinolonlara da direnç gösterebilirler.(3-8). Bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin kullanılması önerilmektedir. Karbapenemlerin yaygın kullanımı ise bu antibiyotiklere direnci gündeme getirmiştir. Bu nedenle tedavide seçeneğe olabilecek ajanlara karşı duyarlılığın bilinmesi, hastanelerin bu suşlarla ilgili direnç paternlerini belirlemeleri önemlidir. Bu bilgilere dayanarak bu çalışmada Ankara Üniversitesi Cebeci Kampüsü kliniklerinde yatmakta olan hastaların çeşitli örneklerinden soyutlanan, GSBL yapan *E. coli* suşlarının aminoglikozidlere, kinolonlara, karbapenemlere, piperasilin/tazobaktam, tetrasikline, sefepime,

sefoksitine, tikarsilin / klavulanik aside, trimetoprim /sulfometaksazole, kolistine duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2000- Haziran 2001'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü kliniklerinde yatmakta olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden soyutlanan E.coli suşları infeksiyon etkeni olup olmadığına bakılmaksızın seçilmiştir. E.coli suşlarının tanımlanması klasik yöntemlerle ve gereğinde API 20 NE(Bio-MeriuX) kullanılarak yapılmıştır.

İzole edilen E.coli suşlarından NCLLS 1999'da belirtilen kriterlere göre üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olanların GSBL üretimleri Thomson ve Sanders'in (7) disk merkezleri arasındaki uzaklığı 20 milimetreye indirerek modifiye ettikleri MÇDST ile belirlenmiştir. MÇDST'nde amoksisilin/ klavulanik asid (AMC) ile sefotaksim (CTX) diski kullanılmıştır.

GSBL yaptığı belirlenen suşların amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, kinolonlar, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, tetrasiklin, sefepim, sefoksitin, tikarsilin/klavulanik

asid, trimetoprim/sulfometaksazol ve kolistine duyarlılıkları Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. (9,10).

Aynı hastadan birden fazla örnek gönderilmişse yalnız bir örneğinin ve aynı hastadan tekrarlayan izolasyonlarda ilk örneğinin sonuçları değerlendirilmiştir.

Kontrol suşu olarak E. coli ATCC 25922 kullanılmıştır.

BULGULAR

Çeşitli yaş gruplarından 25 kadın ve 25 erkek hastanın kliniklere göre dağılımı; çocuk hastalıkları 13, genel cerrahi 10, fizik tedavi ve rehabilitasyon sekiz, gastroenteroloji sekiz, kardiyovasküler cerrahi beş, çocuk cerrahisi üç, kadın hastalıkları ve doğum üç şeklindedir. Elli örneğin 25'ini idrar, 16'sını yara ve abse, üç'ünü kan, iki'sini trakeal aspirat ve herbiri birer örnek olmak üzere boğaz, medias-ten, safra ve asit sıvısı oluşturmaktadır.

Soyutlanan, GSBL yapan 50 E. coli suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 1. de verilmiştir. İmipenem suşların 49'u (%98) ve meropenem 48'i (%96) duyarlı olarak bulunmuş, tikarsilin/

Tablo 1. GSBL yapan 50 E.coli suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları(n)

Antibiyotikler	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Toplam
Amikasin	42	2	6	50
Gentamisin	16	-	34	50
Tobramisin	10	-	40	50
Netilmisin	24	4	22	50
Kolistin	50	-	-	50
Trimetoprim/sülfametoksazol	7	3	40	50
Kinolonlar*	16	-	34	50
Tetrasiklin	12	6	32	50
İmipenem	49	-	1	50
Meropenem	48	-	2	50
Sefepim	15	-	35	50
Sefoksitin	36	-	14	50
Piperasilin/tazobaktam	43	-	7	50
Tikarsilin/klavulanik asid	3	5	42	50

*kinolonlar; siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasin

klavulanik aside karşı yüksek oranda direnç belirlenmiştir. (42/50 %84).

Tüm suşlar koliştine (50/50%100) duyarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

E. coli infeksiyon etkeni veya kolonizasyon olarak yatan hasta örneklerinden sıkça soyutlanan bakteridir. E.coli suşları Klebsiella türlerinden sonra GSBL yapımının en sık görüldüğü bakteridir. Bu çalışmada laboratuvar deneyimine dayanarak GSBL yapımını belirlemede disk merkezleri arasındaki uzaklığın 20 milimetre olduğu MÇDST'ni uygulanmıştır.

GSBL yapan E.coli suşları aynı zamanda diğer antibiyotiklere karşı da direnç genleri taşıyabilir ve bazı antibiyotiklere de plazmid kaynaklı olmamasına karşın yüksek oranda direnç gösterebilirler. Laboratuvarların çoklu direnç gösteren suşlarla karşılaştıklarında bu suşlarda GSBL varlığını araştırmalarının önemli olduğu da bilinmektedir. (1,3,4,5,6).

GSBL yapan bakterilerin sefoksitin ve sefotetan gibi sefamisinlere ve karbapenemlere duyarlı olabileceği bildirilmesine karşın bu antibiyotiklere de çeşitli mekanizmalarla direnç görülebilir. GSBL yapan bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisinde çoğunlukla karbapenem kullanımı önerilmektedir. Karbapenemlerin yaygın ve yoğun olarak kullanımı ise bu antibiyotiklere direnci gündeme getirmiştir. Henüz yoğun bakım üniteleri dışında yüksek oranda görülme de yakın gelecekte karbapenem direnci de sorun olacak boyutlara ulaşabilir. Çalışmamızda bu nedenlerden dolayı GSBL yapan E.coli suşlarının antibiyotik duyarlılığını belirlemeyi amaçladık.

Suşlarımızın %84'ü amikaside, %48'i netilmisine, %32'si gentamisine, %20'si tobramisine, %32'si kinolonlara, %98'i imipeneme, %96'sı meropeneme duyarlıydı. Gültekin ve ark. E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada nozokomiyal kaynaklı GSBL yapan 14 E.coli suşunun amikaside %43'ünün, gentamisine %79'nun, siprofloksasine %14'ünün, imipeneme %7'sinin

dirençli olduğunu belirlediklerini bildirmişlerdir (11). Gürdoğan ve Arslan (12) da disk-difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada hastane kökenli GSBL yapan E.coli suşlarında amikaside %62.5, ofloksasine %56.6, imipenem ve meropeneme %100, sefepime %85 oranında duyarlılık belirlediklerini bildirmişlerdir. Sonuçlarımız gentamisin, karbapenemler, kinolonlar ve sefepim için diğer çalışmalarla farklılık göstermektedir.

Aksaray ve ark(13) E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitelerinden izole edilen GSBL yapan Klebsiella türleri ve E.coli suşları siprofloksasin, sefepim, imipenem ve piperasilin/ tazobaktama sırasıyla %43.8, %69.9, %98.6, %19.2 oranında duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda ise piperasilin/ tazobaktama %86 oranında duyarlılık belirlenmiştir. Bu durum hastanemizde bu antibiyotiğin yaygın kullanılmamasından kaynaklanmış olabilir. İmipeneme duyarlılık (%98) ise benzerdir. İmipeneme dirençli belirlenen suşu aynı zamanda meropeneme de direnç göstermiştir. Her iki karbapeneme dirençli bu suşta yalnız amikasin, netilmisin ve sefoksitine duyarlılık belirlenmiştir.

Sefepim ve tikarsilin/klavulanik aside duyarlılık oranı %30 ve %6'dır. Bu verilerimize göre her iki antibiyotikte GSBL yapan suşlar üzerinde etkili değildir.

GSBL yapan suşlara sefoksitin gibi sefamisinlerin etkili olabileceği ancak çeşitli mekanizmalarla sefoksitine de direnç görüldüğünden tedavi başarısızlıkları olduğu bildirilmiştir(14).

GSBL yapan E.coli suşlarının diğer antibiyotiklere duyarlılıklarıyla ilgili yapılmış fazla sayıda yayına rastlamamıştır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının bildirilmesi; ampirik tedaviyi de yönlendirmesi açısından uygun görülmüştür. Sonuç olarak hastanemizde yatan hastalardan soyutladığımız GSBL yapan E.coli suşlarına en duyarlı antibiyotikler karbapenemler olmakla birlikte, amikasin ve piperasilin /tazobaktama da duyarlılıklarının yüksek olduğu saptanmıştır.

Kolistine duyarlılık ise lokal uygulamalarda

kullanılabileceği için incelenmiş ve suşlarda direnç belirlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF : Detection and Reporting of Organisms Producing Extended- Spectrum β -Lactamases:Survey of Laboratories in Connecticut. J Clin Microbiol 37:4065 (1999).
- 2.Paterson DL, Yu VL:Editorial Response : Extended-Spectrum b-Lactamases: A Call for Improved Detection and Control. Clin Infect Dis 29:1419 (1999).
3. Phippon A, Labia R, Jacoby G: Extended- Spectrum beta-Lactamases Antimicrob Agents Chemother 33:11 31 (1989).
- 4.Gülay Z: Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerişleri: Beta-laktamlara ve karbapenemlere direnç. Hast İnfek Derg 5: 210 (2001).
- 5.Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, p831, 5th Ed, Lipponcott, (1997).
- 6.Svenson JM, Hindler JA, Peterson LR: Special Phenotypic Methods for Detecting Antibacterial Resistance. "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH: Manual of Clinical Microbiology", 1569, 7th Ed, Washington DC, (1999).
- 7.Thomson KS, Sanders CC: Detection of Extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: Comparison of the double disc and hhre-dimensional tests. Antimicrob Agents Chemother 36:

1877(1992).

- 8.MacKenzie FM, Gould IM: Extended-spectrum beta-lactamases. J Infect 36:255: (1998).
- 9.National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Tests. Ninth Informational Supplement NCCLS Document M2A6 , (1999).
- 10.Hindler J: Antimicrobial Susceptibility Testing-Disc-Diffusion Susceptibility Testing." Isenberg HD: Clinical Microbiology Procedures Handbook. American Society for Microbiology, 5.1.1. Volume 1, Washington, DC.(1992).
- 11.Gültekin M,Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu L: Hastane infeksiyonu itkeni Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-Laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin Araştırılması. İnfekt Derg 13:515 (1999).
- 12.Gürdoğan K, Arslan H: Hastane kökenli ve hastane dışı Escherichia coli'lerde çift disk sinerji yöntemiyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırılması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu. Flora 4:177 (1999).
- 13.Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E et al.: Surveillance of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 45:695 (2000).
- 14.Jacoby GA, Carreras I: Activities of beta-lactam antibiotics against Escherichia coli strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 34: 858(1990).