

KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE İZOLE EDİLEN ENTEROBACTERIACEAE İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Tuba KAYMAN, Demet AYANGİL

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAYSERİ

ÖZET

Klinik örneklerden Temmuz-Aralık 2006 döneminde üretilen 165 Enterobacteriaceae ailesinden izolatın antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakteriler, geleneksel yöntemlerle ve otomatize yöntemlerle tanımlanmış ve duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre belirlenmiştir. GSBL üretimi kombine disk yöntemi ile belirlenmiştir. Bakterilerin 6'sı hastanede yatan hastalara, 159'u polikliniklere başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilmiştir. Etkenlerin 125'i Escherichia coli (% 76), 17'si Klebsiella spp., 17'si Proteus spp., 3'ü Enterobacter spp., 2'si Citrobacter spp., 1'i Morganella morganii olarak tanımlanmıştır. İzole edilen bakterilerin hiçbirinde imipeneme direnç görülmemiştir. En sık izole edilen bakteri olan E.coli'de amoksisilin/klavulanata % 66, sefalotine % 62, kotrimoksazole % 52, sefuroksime % 35 ve siprofloksasine % 33 oranında direnç belirlenmiştir. İzole edilen etkenlerin 16 (% 9.7)'sının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ürettiği saptanmıştır. Bu izolatların 12'si kotrimoksazole, 11'i siprofloksasine, 8'i gentamisine dirençli, 15'i piperasilin/tazobaktama duyarlı bulunmuştur.

Toplum kaynaklı infeksiyonların tedavisi genellikle ampirik olarak yapıldığından, her mikrobiyoloji laboratuvarı kendi duyarlılık sonuçlarını düzenli olarak takip ederek tedavide klinisyeni yönlendirmelidir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik duyarlılığı, Enterobacteriaceae, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

SUMMARY

Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Strains Isolated in Kayseri Educational and Research Hospital

The antimicrobial susceptibility of 165 Enterobacteriaceae strains isolated from clinical samples between July 2006 and December 2006 were given. Microorganisms were identified by conventional and automatic systems. Antimicrobial susceptibility testing was performed by Kirby-Bauer disk diffusion test and the results were interpreted according to the CLSI breakpoints. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was determined by combined disk test. Six of the strains were isolated from hospitalized patients and 159 strains were isolated from outpatients. Of the strains, 125 were identified as E.coli (76 %), 17 as Klebsiella spp., 17 as Proteus spp., 3 as Enterobacter spp., 2 as Citrobacter spp. and 1 as Morganella morganii. Resistant rate of the most frequently isolated E.coli strains for amoxicillin/clavulanat was 66 %, for cephalothin 62 %, for cotrimoxazole 52 %, for cefuroxime 35 % and for ciprofloxacin 33 %. Sixteen strains had ESBL activity. Of ESBL positive isolates, 12 were resistant to cotrimoxazole, 11 to ciprofloxacin, 8 to gentamicin. Fifteen of these 16 isolates were susceptible to piperacillin/tazobactam.

Empirical treatment is usually preferred on community-acquired infectious diseases. That's why every microbiology laboratory should help clinicians by routinely following up susceptibility results.

Keywords: antibiotic susceptibility, Enterobacteriaceae, extended-spectrum beta-lactamase

GİRİŞ

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirme

özelliklerinin olması ve toplumdan kazanılmış infeksiyonların tedavisinde ampirik antibiyotik kullanılması direnç sorununu önemli hale getir-

Yazışma adresi: Tuba Kayman, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAYSERİ

Tel: (0352) 336 88 88/1755

e-posta: tubakayman@hotmail.com

Alındığı tarih: 06.06.2007, revizyon kabulü: 10.10.2007

22.ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.51 (29 Nisan-03 Mayıs 2007, Antalya)

miştir⁽⁸⁾. Direnç sorununda, hastane ve toplum kökenli infeksiyonların birbirinden kesin bir çizgiyle ayrılması da mümkün görünmemektedir. İki kaynaktan birinde ortaya çıkan mikroorganizmanın diğerine taşınması mümkün olmaktadır⁽¹⁰⁾.

Antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilememiş olması sonucu kontrolsüz antibiyotik kullanımı da bakterilerde antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç gelişimine neden olmuştur. Bu durum tedavi seçeneklerini azalttığı için ampirik tedavide başarısızlığa yol açmaktadır⁽⁸⁾.

Gram negatif çomaklarda görülen antibiyotik direncinde yaygın mekanizmalardan biri beta-laktamaz oluşturmalarıdır. Plazmidlerde kodlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), penisilinler, sefoksitin dışında tüm sefalosporinler ve aztreonam direncine neden olur. Plazmidik özellikte olmaları kendi kodladıkları direnci başka bakterilere aktarabilmelerini sağlar, böylece direnç hızla yayılır. Ayrıca GSBL üreten bakteriler genellikle çoğul dirençli olduklarından aminoglikozidler, tetrasiklin, kloramfenikol ve kotrimoksazol gibi beta-laktam dışı farklı sınıflardan antimikrobiklere de direnç gösterirler⁽²⁾. Bu nedenle GSBL üreten kökenler ile oluşan infeksiyonların tedavisi daha da zor olmaktadır.

Tedavide başarı için infeksiyona neden olan mikroorganizmaların dağılımının ve direnç oranlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Hastaneler kendi direnç oranlarını düzenli olarak değerlendirip antibiyotik kullanım politikalarını oluşturmak durumundadırlar⁽¹²⁾.

Bu çalışmada laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerden üretilen enterik bakterilerin dağılımının ve duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz-Aralık 2006 döneminde Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen örnekler incelenmiş ve üreyen 165 *Enterobacteriaceae* ailesinden izolatin duyarlılıkları retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bakteriler geleneksel yöntemlerle ve miniAPI (bioMérieux, Fransa) ile tanımlanmış ve duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine göre belirlenmiştir⁽⁴⁾. GSBL üretiminin saptanmasında, seftazidim-seftazidim/klavulanat ve sefotaksim-sefotaksim/klavulanat (30 µg/10 µg, Bioanalyse, Türkiye) diskleri kullanılmıştır. Seftazidim/klavulanat ve sefotaksim/klavulanat disklerinin oluşturdukları zon çaplarının seftazidim ve sefotaksim disklerinin tek başına oluşturdukları zon çaplarından 5 mm ve daha fazla olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bakterilerin 6'sı (% 4) hastanede yatan hastalara, 159'ü (% 96) polikliniklere başvuran hastalara ait klinik örneklerden izole edilmiştir. Hastaların 96'sı (% 58) 16 yaş altı çocuklardan oluşmuştur. Klinik örneklerin dağılımı tablo 1'de, etkenlerin dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Klinik örneklerin dağılımı.

Klinik örnek	Sayı	%
İdrar	155	94
Yara sürüntüsü	7	4.2
Kulak salgısı	2	1.2
Balgam	1	0.6
Toplam	165	

Tablo 2: İzole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarının dağılımı (n).

<i>Escherichia coli</i>	125
<i>Klebsiella spp.</i>	17
<i>Proteus spp.</i>	17
<i>Enterobacter spp.</i>	3
<i>Citrobacter spp.</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	1
Toplam	165

İzole edilen bakterilerin 16'sının (% 9.7) GSBL ürettiği saptanmış, *E.coli* suşlarının 14'ü (% 11.2), *Klebsiella spp.* suşlarının 2'si (% 11.8) GSBL üretmiştir. Bu izolatların 12'si kotrimoksazole, 11'i siprofloksasine, 8'i gentamisine, 1'i piperasilin/tazobaktama dirençli bulunmuştur.

Tablo 3: *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Proteus spp.* suşlarında antimikrobiyal ajanlara direnç [n (%)].

Antibiyotik	<i>E.coli</i> n:125	<i>Klebsiella spp.</i> n:17	<i>Proteus spp.</i> n:17
Amoksisilin/klavulanat	83 (66)	15 (88)	10 (59)
Piperasilin/tazobaktam	33 (26)	1 (6)	1 (6)
Sefalotin	78 (62)	11 (65)	7 (41)
Sefuroksim	44 (35)	9 (53)	3 (18)
Sefiksim	42 (34)	8 (47)	1 (6)
Seftazidim	32 (26)	8 (47)	0
Seftriakson	44 (35)	7 (41)	0
Sefepim	33 (26)	6 (35)	0
Aztreonam	38 (30)	6 (35)	3 (18)
İmipenem	0	0	0
Amikasin	10 (8)	1 (6)	0
Gentamisin	33 (26)	4 (24)	3 (18)
Siprofloksasin	41 (33)	4 (24)	1 (6)
Kotrimoksazol	65 (52)	10 (59)	6 (35)

İzole edilen bakterilerin hiçbirinde imipenem direnci görülmemiştir. Ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerden amoksisilin/klavulanat, sefalotin, kotrimoksazol, sefuroksim ve siprofloksasine yüksek oranda direnç belirlenmiştir. Yeterli sayıda suş izole edilen 3 cins ait 159 suşun antimikrobiyal ajanlara direnç oranları tablo 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA

İnfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun bakterilerde antimikrobiyallere karşı direnç gelişmiş olmasıdır. Toplum kaynaklı infeksiyonlarda, kültür ve antibiyogram sonucunun en az iki gün sonra çıkması nedeniyle ampirik olarak antimikrobiyal ilaç tedavisine başlanmaktadır. Dirençli bakterilerle oluşan in-

feksiyonlarda ampirik tedavi başarısız kalmakta, bu nedenle antimikrobiyal direnç oranlarının bilinmesi ampirik tedavinin başarısı açısından önemli olmaktadır.

Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında en sık izole edilen bakterinin *E.coli* olduğu bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada laboratuvara gelen örneklerin % 96'sı poliklinikten gönderilmiş olup, tüm örneklerin de % 94'ü idrardır ve en sık izole edilen bakteri de *E.coli*'dir (% 76).

Toplum kaynaklı infeksiyonlardan sorumlu olan izolatların antimikrobiyallere direnç oranları ve GSBL üretimi ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar arz etmektedir. Calbo ve ark.⁽³⁾ toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarından izole ettikleri *E.coli*'lerde amoksisilin/klavulanata % 5.2, kotrimoksazole % 73.6, siprofloksasine % 31.5, gentamisine % 5.2 oranında direnç bulmuşlardır. Ülkemizde bu konu-

Tablo 4: Ülkemizdeki çalışmalarda *E.coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Çalışma	AMC	CXM	CRO	SXT	CIP	GN	AK
Pullukçu ve ark. 2006, İzmir ⁽¹²⁾ n=1448	16	17.8	-	44.6	30.2	-	0.8
Gülhan ve ark. 2006, Diyarbakır ⁽⁸⁾ n=80	-	-	49	-	44	-	-
Çetin ve ark. 2006, Hatay ⁽⁵⁾ n=103	37	25	27	47	34	47	32
Arslan ve ark. 2005, Ankara Komplike olmayan ⁽¹⁾ n=321	26	14	6	36	17	8	-
Arslan ve ark. 2005, Ankara Komplike olan ⁽¹⁾ n=290	39	23	17	42	38	14	10
Koçoğlu ve ark. 2005, Bolu ⁽⁹⁾ n=267	-	-	-	30.3	16.8	10.1	1.8
Gazi ve ark. 2007, Manisa ⁽⁶⁾ n=593	11.1	15.5	11.8	37.8	-	18.2	-
Bu çalışmada n=125	66	35	35	52	33	26	8

Antibiyotikler: AMC:Amoksisilin/klavulanat, CXM:Sefuroksim, CRO:Seftriakson, SXT:Kotrimoksazol, CIP:Siprofloksasin, GN:Gentamisin, AK:Amikasin.

da yapılan çalışmalarda *E.coli*'ye karşı bulunan direnç oranları tablo 4'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada ampirik tedavide kullanılan antibiyotiklerden amoksisilin/klavulanata % 66, sefalotine % 62, sefuroksime % 35, kotrimoksazole % 52 ve siprofloksasine % 33 oranında direnç saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak amoksisilin/klavulanatta görülen yüksek direnç oranı, tüm endikasyonlarda reçete edilebilen bir antimikrobiyal olması nedeniyle hastanemizde yaygın kullanılması ile açıklanabilir. Çocukluk yaş grubunda, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarının tedavi ve profilaksisinde ve kadınlarda sistit tedavisinde sık kullanılan kotrimoksazole karşı yüksek oranda direnç olması nedeniyle tedavide dikkatli kullanılması gereklidir. Son yıllarda florokinolonların tercih edilmesi nedeniyle direnç oranları yükselmeye başlamış olduğundan, daha kısıtlı kullanımı uygun olacaktır.

Bu çalışmada *E.coli* suşlarında amikasine % 8, gentamisine % 26 oranında direnç saptanmıştır. Aminoglikozitlerin üriner sistem infeksiyonları dışında tek başına kullanılmaları tercih edilmemelidir.

GSBL üretimi de ülkeler ve bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Calbo ve ark.⁽³⁾ GSBL üreten *E.coli* oranını 2000 yılında % 0.47, 2003 yılında % 1.7 olarak bildirmiş ve bu artışı hastaların daha önce antibiyotik kullanmış olmasına bağlamıştır. Turner⁽¹³⁾ MYSTIC çalışmasında GSBL üreten *E.coli* oranının Kuzey Amerika'da % 7.5, Güney Amerika'da % 18.1, Kuzey Avrupa'da % 6.2, Güney Avrupa'da % 16, Doğu Avrupa'da % 28.9 ve Asya-Pasifik'te % 14.2 olduğunu bildirmiştir. Arslan ve ark.⁽¹⁾ GSBL oranlarını komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlarında % 5, komplike olanlarda ise % 12 olarak saptamışlardır. Çetin ve ark.⁽⁵⁾ % 3, Pullukçu ve ark.⁽¹²⁾ % 17.7, Koçoğlu ve ark.⁽⁹⁾ % 3.4 ve Gazi ve ark.⁽⁶⁾ % 9.8 oranında GSBL pozitifliği olduğunu yayınlamışlardır. Daha önce bu bölgede Gökahmetoğlu ve ark.⁽⁷⁾'nin yaptığı bir çalışmada GSBL üreten *E.coli* oranı % 13 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada izole edilen etkenlerin 16'sinin (% 9.7) GSBL ürettiği saptanmıştır.

Özellikle hastane kaynaklı kökenlerde sık-

ça rastlanan GSBL enzim aktivitesinin toplum kaynaklı kökenlerde de ortaya çıkması önemlidir. GSBL üreten izolatlar aynı zamanda kotrimoksazol, siprofloksasin, gentamisin gibi antibiyotiklere çoğul dirençli olabileceğinden tedavide antibiyotik seçimi daha da kısıtlı hale gelmektedir.

Günümüzde yaygın ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı ile yakından ilişkili hızlı direnç gelişimini önlemek için gelişigüzel antibiyotik kullanımından kaçınılmalı ve tedavide antibiyograma uygun antibiyotik verilmelidir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak GSBL saptama yöntemleri uygulanmalı ve sonuçlar buna göre yorumlanarak verilmelidir. Böylece tedavinin başarısızlığı, yüksek maliyeti ve direnç gelişiminin artması önlenilecektir.

KAYNAKLAR

1. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F and Urinary Tract Infection Study Group: Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey, J Antimicrob Chemother 2005;56(5):914-8.
2. Bal Ç: Çoğul dirençli Gram negatif çomaklar, Aktüel Tıp Derg 2002;7(1):9-12.
3. Calbo E, Romani V, Xercavins M et al: Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum beta-lactamases, J Antimicrob Chemother 2006;57(4):780-3.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Sixteenth Informational Supplement, CLSI document M100-S16, CLSI, Wayne, PA (2006).
5. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G: Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen Escherichia coli suşlarının antibiyotik duyarlılığı, ANKEM Derg 2006;20(3):169-72.
6. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S: İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2007;21(1):19-22.
7. Gökahmetoğlu S, Eşel D, Karaca N, Sümerkan B: Klebsiella ve E. coli suşlarında genişlemiş spek-

- trumlu beta-laktamazların belirlenmesinde üç boyutlu yöntem, çift disk sinerji ve E test yöntemlerinin karşılaştırılması, ANKEM Derg 2001;15(1):98-102.
8. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S: Escherichia coli suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2006;20(4):226-8.
 9. Koçoğlu E, Karabay O, İnce NK, Özkardeş F, Yıldırım R: Toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve bazı antibiyotiklere direnç sıklığının araştırılması, ANKEM Derg 2007;21(1):5-9.
 10. Özgüneş İ: Toplum kökenli enfeksiyonların ilk se-
çenek tedavisini tehdit eden direnç sorunları, EK-MUD Bilimsel Platformu, Ankara, 5-8 Ekim (2006).
 11. Özsüt H: İdrar yolları enfeksiyonları, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): Enfeksiyon Hastalıkları, 2. baskı" kitabında s.1059-64, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2002).
 12. Pullukçu H, Işıkgöz Taşbakan M, Aydemir Ş ve ark: İdrar kültürlerinden soyutlanan bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2006;20(1):26-30.
 13. Turner PJ: Extended-spectrum beta-lactamases, Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 4):S273-5.