

## ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN ÜRETİLEN *ESCHERICHIA COLI* KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI VE BETA-LAKTAM DİRENÇ FENOTİPLERİ\*

Nevriye GÖNÜLLÜ, Mehmet Berfe CANBERK, Özge FİLİZ, Serdar ALTINKUM, Ömer KÜÇÜKBASMACI, Gökhan AYGÜN, Kemal ALTAŞ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Değişik klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının ve beta-laktam direnç fenotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. 601 *E.coli* kökeninin antibiyotiklere duyarlılığı imipeneme % 100, gentamisine % 97.5, piperasilin-tazobaktama % 94, nitrofurantoine % 91, sefepime % 86, seftazidime % 85, lorakarbefe % 84.5, sefotaksime % 84, aztreonama % 84, sefoksitine % 83, sefuroksime % 75, amoksisilin-klavulanik aside % 74, sefazoline % 65, siprofloksasine % 62, trimetoprim-sulfametoksazole % 55, ampisiline % 31 olarak bulunmuştur. Beta-laktam direnç fenotiplerinden en sık penisilinaz (% 35) ve inhibitörlere dirençli fenotip (% 12) bulunmuştur. GSBL ile beraber sefalosporinaz fenotipi % 11, tek başına GSBL fenotipi ise % 1 oranında saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** antibiyotik direnci, beta-laktam direnç fenotipleri, *Escherichia coli*

### SUMMARY

#### Antimicrobial Susceptibilities and Beta-lactam Resistance Phenotypes of *Escherichia coli* Strains Isolated from Various Clinical Samples

In this work it was aimed to determine the antimicrobial susceptibilities and beta-lactam resistance phenotypes of *Escherichia coli* strains isolated from various clinical samples. The antibiotic susceptibilities of 601 *E.coli* strains were as follows: imipenem 100 %, gentamicin 97.5 %, piperacillin-tazobactam 94 %, nitrofurantoin 91 %, cefepim 86 %, ceftazidime 85 %, loracarbef 84.5 %, cefotaxime 84 %, aztreonam 84 %, ceftioxin 83 %, cefuroxime 75 %, amoxicillin-clavulanic acid 74 %, cefazolin 65 %, ciprofloxacin 62 %, trimethoprim-sulphamethoxazole 55 %, ampicillin 31 %. The most common phenotypes of resistance were the penicillinase phenotype (35 %) and the inhibitor resistance phenotype (12 %). ESBL+cephalosporinase phenotype was detected in 11 %, only ESBL phenotype in 1 % of strains.

**Keywords:** antibiotic resistance, beta-lactam resistance phenotypes, *Escherichia coli*

### GİRİŞ

*Escherichia coli*, üriner sistem infeksiyonları başta olmak üzere yol açtığı değişik hastalık tabloları ile insan sağlığı üzerindeki önemini korumaktadır. *E.coli* de, diğer Gram negatif bakteriler gibi hızla antibiyotiklere direnç kazanmaktadır. Bu direnç kendini hastane kay-

naklı kökenlerde daha fazla hissettirirken, toplum kökenli bakteriler de direnç artışından etkilenmektedir. Beta-laktam antibiyotikler antibiyotik grupları arasında en sık kullanılan antibiyotiklerdir<sup>(16,21)</sup>. Özellikle yan etkileri daha az olan bu antibiyotik grubundaki direncin takip edilmesi daha da fazla önem taşımaktadır. Bu amaçla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji

**Yazışma adresi:** Nevriye Gönüllü. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
Tel.: (0212) 414 30 00/22462

e-posta: nevriegonullu@yahoo.com

Alındığı tarih: 20.02.2008, revizyon kabulü: 28.03.2008

\*XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur (16-20 Kasım 2005, Belek-Antalya).

ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 2005 yılı içerisinde değişik klinik örneklerden üretilen *E.coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) disk difüzyon kriterlerine göre saptanmış ve beta-laktam direnç fenotipleri belirlenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na 1 Ocak-20 Eylül 2005 tarihleri arasında gönderilen 543 idrar, 26 kan, 18 solunum, 14 diğer muayene maddelerinden üretilen toplam 601 *E.coli* kökeninin antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. Kökenlerin 254'ü yatan hastalardan, 347'si ise ayaktan hastalardan izole edilmiştir. Ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefazolin, sefuroksim, sefoksitin, sefotaksim, seftazidim, lorakarbef, sefepim, aztreonam, piperasilin-tazobaktam, imipenem, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, nitrofurantoin karşı duyarlılık testleri, CLSI önerileri doğrultusunda, Mueller-Hinton agar kullanarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile uygulanmıştır. Beta-laktam direnç fenotipleri tablo 1'de verilen kriterlere göre belirlenmiştir<sup>(3,13)</sup>.

**Tablo 1:** Direnç fenotiplerinin değerlendirme kriterleri.

Fenotip	AMP	AMC	KZ	CXM	CTX	CAZ	FOX
Duyarlı	S	S	S	S	S	S	S
Penisilinaz	R	S	S	S	S	S	S
IRT	R	R	S	S	S	S	S
GSBL	R	R/I	R	R	R	R	S
GSBL+sefalosporinaz	R	R	R	R	R	R	R

IRT: İnhibitörlere dirençli fenotip, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten fenotip, AMP: Ampisilin, AMC: Amoksisilin-klavulanik asit, KZ: Sefazolin, CXM: Sefuroksim, CAZ: Seftazidim, FOX: Sefoksitin, S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli

**Penisilinaz fenotipinde**, kökenler ampisiline dirençlidir, ancak amoksisilin-klavulanik aside duyarlıdır.

**İnhibitörlere dirençli (IRT: inhibitor resistant) fenotipinde**, suşlar ampisiline ve klavulanik asit içeren antibiyotik kombinasyonlara

dirençlidir. Bu fenotip OXA tipi beta-laktamazların yaptığı fenotip ile karışabilmektedir, ancak bu durumda en iyi ayırıcı yöntem, sefepimin ve seftazidimin zon çaplarının karşılaştırılmasıdır<sup>(3)</sup>.

**Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) fenotipinde** seftazidim ve klavulanik asit ile yapılan çift disk sinerji testinde, klavulanik asit ile inhibe olan beta-laktamazlar sinerji görüntüsü verir.

**Sefalosporinaz fenotipi** ise, AmpC sefalosporinaz üretimine bağlıdır ve suşlar aminopenisilinlere, 3. kuşak sefalosporinlere ve sefoksitine dirençlidir. Farklı düzeylerde derepresyon görülebilmekle birlikte, beta-laktamaz inhibitörleri ile yapılan sinerji testi negatiftir.

## BULGULAR

601 *E.coli* kökeninin antibiyotik duyarlılık sonuçları tablo 2'de verilmiştir. Beta-laktam direnç fenotipleri ise tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2:** *E.coli* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları (%).

Antibiyotik	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ampisilin	31	3	66
Amoksisilin-klavulanik asit	74	13	13
Sefazolin	65	11	24
Sefuroksim	75	8	17
Sefoksitin	83	3	14
Sefotaksim	84	0.5	15.5
Seftazidim	85	1	14
Lorakarbef*	84.5	0.5	15
Sefepim	86	0.5	13.5
Aztreonam	84	1.5	14.5
Piperasilin-tazobaktam	94	3	3
İmipenem	100	0	0
Siprofloksasin	62	1	37
Gentamisin	97.5	1	1.5
Trimetoprim/sulfametoksazol	55	1	44
Nitrofurantoin*	91	3	6

\*Sadece idrardan izole edilen kökenlerde denenmiştir.

**Tablo 3:** *E.coli* kökenlerinin beta-laktam fenotipleri.

Fenotip:	Duyarlı	Penisilinaz	IRT	ESBL	ESBL+sefalosporinaz
%	41	35	12	1	11

601 *E.coli* kökeninin antibiyotiklere duyarlılığı sırası ile imipenem % 100, gentamisin % 97.5, piperasilin-tazobaktam % 94, nitrofurantoin % 91, sefepim % 86, seftazidim % 85, lorakarbefe % 84.5, sefotaksime % 84, aztreonam % 84, sefoksitine % 83, sefuroksime % 75, amoksisilin-klavulanik aside % 74, sefazoline % 65, siprofloksasine % 62, trimetoprim-sulfametoksazole % 55, ampisiline % 31 olarak bulunmuştur.

Beta-laktamlardan en etkili antibiyotikler olarak imipenem, piperasilin-tazobaktam bulunmuştur. Sefepim, seftazidim, lorakarbefe, sefotaksim, aztreonam ve sefoksitin etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur. En yüksek direnç ise ampisiline (% 69) karşı saptanmıştır.

Beta-laktam olmayan antibiyotiklerden ise en etkilileri gentamisin ve nitrofurantoin olmuştur. Siprofloksasin direnci % 38 ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci ise % 45 oranında bulunmuştur.

Beta-laktam direnç fenotiplerinden en sık rastlananlar penisilinaz (% 35) ve inhibitörlere dirençli fenotip (% 12) olmuştur. GSBL ile beraber sefalosporinaz fenotipi % 11, tek başına GSBL fenotipi ise % 1 oranında saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Üriner sistem infeksiyonları, toplumda ve hastanede yatan hastalarda sık görülen infeksiyonlardır ve bu infeksiyonlar aynı zamanda antibakteriyel ilaçların en sık kullanıldığı durumlardır. *E.coli* de diğer Gram negatif bakteriler gibi hızla antibiyotiklere direnç kazanmaktadır. Tedavi seçeneklerini ciddi biçimde kısıtlayan antibiyotik direnç epidemiyolojisinin en azından hastane düzeyinde bilinmesi, hastalarda antibiyotik seçiminin doğru yapılmasına ve dirençli bakteri kökenlerinin yayılmalarını engellemek için önlemler alınmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, *E.coli* kökenlerine karşı en etkin antibiyotik olarak imipenem saptanmıştır. En yüksek direnç oranları ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı bulunmuştur. Ampisilin direnci, TEM-1 beta-laktamaz enzi-

minin salgılanmasına bağlıdır ve gerek ülkemizde gerek diğer ülkelerde yüksek oranlarda seyretmektedir. Çalışmamızda da, bir çok çalışmada olduğu gibi, ampisilin direnci yüksek bulunmuştur<sup>(2,9,18,21)</sup>. Amoksisilin-klavulanik asit için ise, ülkemizde, elde ettiğimiz sonuçlara benzer oranlar bildirilmiştir<sup>(2,5,20)</sup>.

İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler etki spektrumlarının uygunluğu ve az yan etkilerinin olması nedeniyle, idrar yolu infeksiyonlarında ve diğer *E.coli* infeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotiklerdir. Çetin ve ark.<sup>(5)</sup>'in çalışmasında, sefuroksim direnci % 25 oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda da bu değere yakın bir direnç oranı bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı dirençten GSBL enzimleri sorumludur. Ülkemizde, değişik çalışmalarda *E.coli* kökenlerinde 3. kuşak sefalosporin direnci % 7-27 arasında bildirilmiştir<sup>(2,5,8,12,18)</sup>. Çalışmamızda da, sefotaksim, seftazidim, aztreonam karşı ortalama % 15 oranında bir direnç bulunmuştur.

Kinolonlar, komplike ve komplike olmayan üriner sistem infeksiyonların tedavisinde sık tercih edilen antibiyotiklerdir. Yurtiçinde yapılan bazı çalışmalarda, *E.coli* kökenlerinde, siprofloksasin direncinin % 7-32.7 olduğu saptanmıştır<sup>(2,6,7,8,12,18,21)</sup>. Çalışmamızda da siprofloksasin direnci % 38 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.

Gentamisine karşı direnç oranlarını % 2-16.5 oranında bildiren yurtiçi çalışmalar bulunmaktadır<sup>(6,8,12,18,20,21)</sup>. Çalışmamızda gentamisin direncinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir (% 2.5).

Trimetoprim-sulfametoksazole karşı direnç, çeşitli araştırmalarda % 22-67 arasında bildirilmiştir<sup>(6,8,12,18,20,21)</sup>. Çalışmamızda da bu direnç oranı % 45 olarak saptanmıştır.

Ertuğrul ve ark.<sup>(7)</sup>'nin yaptıkları çalışmada, nitrofurantoin direnci 581 *E.coli* kökeninde % 21.2 olarak saptanmıştır. Yüksel ve ark.<sup>(21)</sup>, çocuk hastalardan izole edilen *E.coli* kökenlerinde % 2.2 oranında direnç saptamışlardır. Çalışmamızda, nitrofurantoin direnci, orta duyarlı kökenler dahil, % 9 oranında bulunmuştur. Nitrofurantoin düşük oranda direnç saptanması, bu ilacın özellikle alt idrar yolu infeksiyonları-

nın ampirik tedavisinde düşünülebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, üst idrar yolu infeksiyonlarında, böbrekte yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamadığı için kullanılmamaktadır.

2005 yılında Hollanda'da yapılmış bir çalışmada amoksisiline % 44, amoksisilin-klavulanik aside % 22, piperasiline % 30, sefuroksime % 5.5, sefotaksime ve seftazidime % 2 ve % 1, gentamisine % 7, siprofloksasine % 9 oranında direnç saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Hindistan'da yapılmış bir çalışmada amikasine % 57, tobramisine % 38.5, gentamisine % 31.2, sefotaksime % 19.8, seftriaksona % 12.1 oranında duyarlılık saptanmıştır. Aynı çalışmada GSBL üreten kökenlerin oranı % 14.4 olarak belirlenmiştir<sup>(17)</sup>. ABD'de yapılmış ve 12 yılı kapsayan bir çalışmada *E.coli* kökenlerinin siprofloksasin duyarlılığının % 98.9'dan % 82.5'e azaldığı, tobramisinin direncinin ise bu süre içinde iki kattan fazla arttığı saptanmıştır. Aztreonam ve piperasilin-tazobaktam direncinde bir değişiklik olmadığı, ancak ampisilin-sulbaktam ve seftriakson direncinde bir artış saptandığı belirtilmiştir<sup>(14)</sup>.

Beta-laktam direnç fenotiplerinden, en sık penisilinaz, en seyrek ise tek başına GSBL fenotipi bulunmuştur. Yurtdışında yapılmış çeşitli çalışmalarda penisilinaz fenotipi % 21-44, inhibitörlere dirençli fenotip % 3-7.6, penisilinaz+sefalosporinaz kombinasyonu % 0.4-3.6, sefalosporinaz fenotipi % 1.3-4, GSBL fenotipi ise % 0.1-0.4 oranında bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Malezya'da yapılmış bir çalışmada, duyarlı fenotip % 31, penisilinaz % 40, IRT % 16, GSBL ve sefalosporinaz her biri % 3.4 oranında bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Fransa'da 2004'te, sekiz özel laboratuvar da yapılmış bir çalışmada *E.coli* kökenlerinde, duyarlı fenotip % 57, penisilinaz % 37.8, IRT % 1.9, sefalosporinaz % 1.6 ve GSBL fenotipi % 0.3 oranında bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Çalışmamızda GSBL+sefalosporinaz fenotip sonuçları yurtdışında yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur, ancak ülkemizdeki GSBL verileriyle uyumludur<sup>(4,10,11)</sup>. Hastanemizde ise sefoksitin direncinin yüksek olması, muhtemelen dereprese AmpC beta-laktamazların aşırı salımına bağlıdır. Daha önce yaptığımız bir çalışmada da, 61 GSBL pozitif *E.coli* kökeninde yüksek sefoksitin

direnç oranları bulunmuştu (% 11.5 orta duyarlı, % 37 dirençli)<sup>(1)</sup>.

Direnç gelişimini önlemek için, antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili uygun stratejiler belirlenmelidir. İmipenem ve piperasilin-tazobaktam gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin toplum kaynaklı infeksiyonlarda kullanılmaması gerekmektedir. Tüm bunların yapılabilmesi için, belirli aralıklarla surveyans çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Ampirik tedavi şemaları hastanedeki direnç durumu araştırarak hazırlanmalıdır. Böylece, tedavinin başarısı artacağı gibi, hastanedeki dirençli bakterilerin seleksiyonu da önlenmiş olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bal Ç, Gönüllü N, Aktas Z, Şalcıoğlu M: Dissemination of CTX-M type beta-lactamases among clinical isolates of *Escherichia coli* in Istanbul, Turkey (poster), "Microbes in a Changing World", Congress of the International Union of Microbiological Societies (IUMS), San Francisco, 23-28 July (2005).
2. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç, ANKEM Derg 2004;18(3):137-40.
3. Bert F, Juvin M, Ould-Hocine Z et al: Evaluation and updating of the Osiris Expert System for identification of *Escherichia coli* resistance phenotypes, J Clin Microbiol 2005;43(4):1846-50.
4. Bülcü M, Gürol Y, Bal Ç: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları: 2000-2002, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2003;33(1):31-4.
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. Eroğlu M, Koçoğlu E, Karabay O, Semerciöz A: Toplum kaynaklı erişkin üriner sistem enfeksiyonlarında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin bazı antibiyotiklere duyarlılıkları: geriye dönük çalışma, Türk Üroloji Derg 2007;33(1):100-3.
7. Ertuğrul MB, Atilla-Güleç L, Akal D ve ark: Üropatojen *Escherichia coli* suşlarının tedavide sık kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları, Klimik Derg 2004;17(2):132-6.

8. Ertuğrul MB, Çolak N: İdrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2004;18(3):161-5.
9. Göker G, Kaya I, Aydın D, Gürler N: Üriner sistemden izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella* ve enterokok cinsi bakterilerde fosfomisin duyarlılığının araştırılması, ANKEM 2007;21(4):219-22.
10. Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci, ANKEM Derg 2007;21(3):155-60.
11. Hazar S, Yaman A, Akan E: İdrar yolu infeksiyonlarından soyutlanan bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemiyle saptanması, Gülhane Tıp Derg 2002;44(2):121-4.
12. Kaya O, Akçam FZ, Uyar C, Demir C, Yaylı G: 2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen *Escherichia coli* suşlarında artan antibiyotik direnci, S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2006;13(4):22-6.
13. Lavigne JP, Sotto A, Merle C, Jourdan J, Soussy CJ, Sirot D: Résistance enzymatique d'*Escherichia coli* aux bêtalactamines et prévalence en clinique, Pathol Biol 2002;50(6):388-93.
14. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE et al: Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004, J Clin Microbiol 2007;45(10):3352-9.
15. Oudhuis GJ, Verbon A, Hoogkamp-Korstanje JA, Stobberingh EE, Susceptibility Surveillance Study Group: Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units in the Netherlands, 1998-2005, Int J Antimicrob Agents 2008;31(1):58-63.
16. Quentin C, Arpin C, Dubois V et al: Antibiotic resistance rates and phenotypes among isolates of Enterobacteriaceae in French extra-hospital practice, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(3):185-93.
17. Shahid M, Malik A, Akram M, Agrawal LM, Khan AU, Agrawal M: Prevalent phenotypes and antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at an Indian tertiary care hospital: plasmid-mediated cefoxitin resistance, Int J Infect Dis 2007; www.ncbi.nlm.nih.gov.
18. Urdoğan İnan N, Gürler N: İdrar yolu infeksiyonu olan çocuklardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci ve çeşitli virulans faktörlerinin araştırılması, ANKEM Derg 2004;18(2):89-96.
19. Wong JS, Mohd Azri ZA, Subramaniam G, Ho SE, Palasubramaniam S, Navaratnam P: Beta-lactam resistance phenotype determination in *Escherichia coli* isolates from University Malaya Medical Centre, Malays J Pathol 2003;25(2):113-9.
20. Yuluğkural Z, Mutlu B: İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının sık kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları, Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2007;24(1):6-11.
21. Yüksel S, Öztürk B, Kavaz A et al: Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections, Int J Antimicrob Agents 2006; 28(5):413-6.