

GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ VARLIĞI VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU*

Hatice ÖZBİLGE¹, Fadile YILDIZ ZEYREK¹, Yılmaz İNANÇ²

ÖZET

Gram negatif çomaklarda beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençten sıklıkla beta-laktamazlar sorumlu tutulmaktadır. Hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen Gram negatif çomaklarda çift disk sinerji yöntemi ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı araştırılmış ve bu suşların bazı antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmaya 78 *Escherichia coli*, 32 *Proteus* spp., 26 *Klebsiella pneumoniae*, 18 *Enterobacter* spp. olmak üzere toplam 154 suş alınmıştır. GSBL belirleyici antibiyotikler kullanıldığında bu suşların 34'ünde (% 22) GSBL varlığı saptanmıştır. GSBL pozitif suşlar GSBL negatif suşlara göre antibiyotiklere daha yüksek oranda direnç göstermiştir. GSBL pozitif suşlara en etkili antibiyotikler imipenem, amikasin, sefepim, sefoperazon-sulbaktam olarak bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Gram negatif bakteriler, GSBL

SUMMARY

Investigation of extended-spectrum beta-lactamase production and antimicrobial resistance in Gram-negative rods.

Beta-lactamases are frequently responsible for the resistance to beta-lactam antibiotics among Gram negative rods. In this study, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production was investigated by double disk synergy method in 154 Gram negative rods obtained from patients who admitted to Medical Faculty, Harran University and the susceptibilities of these strains to some antibiotics were examined by disk diffusion method. Strains were consisted of 78 *E.coli*, 32 *Proteus* spp., 26 *K.pneumoniae*, 18 *Enterobacter* spp. ESBL production was determined in 34 strains (22 %) by antibiotics that diagnostic for ESBL. The higher rates of resistance were determined in ESBL positive strains than in ESBL negative strains. Imipenem, amikacin, cefepime and cefoperazone-sulbactam were the most effective antibiotics against ESBL positive strains.

Key words: Gram negative rods, ESBL

GİRİŞ

Beta-laktamlar sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençten sıklıkla sorumlu mekanizmalardan biri beta-laktamaz üretimidir. GSBL oluşturan suşlarla hastane infeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından dolayı tedavide sorunlar yaşanabilmektedir (1,11,14). GSBL oluşturan suşların rutin ola-

rak laboratuvarında taranması ve kliniğe bildirilmesi gerekmektedir. Çift disk sinerji testi, GSBL varlığını belirlemek için kullanılan testlerden biridir (8). Çalışmamızda hastanemize başvuran hastaların çeşitli klinik izolatlarından izole edilen Gram negatif bakterilerde bu testle GSBL varlığının tesbiti ve izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma laboratuvara çeşitli bölümlerden gönderilen farklı klinik örneklerden üretilen bakterilerle yapılmıştır. Bakteriler klasik mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılık deneyleri NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. GSBL varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Çift disk sinerji testinde; Amoksisilin-klavulanik asit diskine merkezden merkeze uzaklık 2-3 cm olacak şekilde seftazidim veya seftriakson diskleri yerleştirilmiştir. Bu antibiyotik disklerine ait

inhibisyon zonlarının amoksisilin-klavulanik asit yönünde genişleme göstermesi veya diskler arasındaki bölgede bir inhibisyon alanının gözlenmesi GSBL varlığı olarak değerlendirilmiştir. *Enterobacter* gibi indüklenebilir beta-laktamazı olan bakterilerde inhibisyon zonu oluşmadığında veya çok küçük inhibisyon zonu oluştuğunda disk aralıkları 2 cm'ye düşürülmüş, *P.mirabilis*'de ise zon çapları büyük olduğunda disk aralıkları 4 cm'ye çıkarılmıştır (13,15)

*XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül - 5 Ekim 2002, Antalya).

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

² Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

BULGULAR

Çalışmaya 78 *E.coli*, 32 *Proteus* spp., 26 *K.pneumoniae*, 18 *Enterobacter* spp. olmak üzere toplam 154 suş alınmıştır. Bu suşların 34'ünde (% 22) GSBL varlığı saptanmıştır.

GSBL pozitif suşların dağılımı tablo 1'de, suşların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları ise tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışılan suşlar ve GSBL pozitif suşların dağılımı.

Bakteri	n	GSBL (+) suş	
		n	%
<i>E.coli</i>	78	15	19
<i>K.pneumoniae</i>	26	11	42
<i>Proteus</i> spp.	32	3	9
<i>Enterobacter</i> spp.	18	5	28
Toplam	154	34	22

Tablo 2. Suşların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).

Antibiyotik	GSBL (+)	GSBL (-)
	n: 34	n: 120
Amikasin	9	0
Trimetoprim-sulfametoksazol	88	43
Sefoperazon-sulbaktam	9	1
Ofloksasin	26	2
İmipenem	0	0
Sefepim	12	4
Amoksisilin-klavulanik asit	76	52
Seftriakson	88	19
Piperasilin-tazobaktam	15	8
Seftazidim	85	16

TARTIŞMA

Plazmidlerle aktarılabilen GSBL'lar üçüncü kuşak sefalosporinleri etkisiz hale getirebilmekte ve tedavide problemler ortaya çıkmaktadır. GSBL'ların varlığının saptanması, tedavi için yol gösterici olabilmektedir (1).

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin başında *K.pneumoniae* ve *E.coli* gelmektedir (3). Ülkemizde GSBL üreten suşlar ve bunlar üzerine antibiyotiklerin etkisini inceleyen çeşitli merkezlerde yapılmış değişik çalışmalar mevcuttur. Kaygusuz ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada GSBL varlığını *E.coli* için % 2 (6/372), *K.pneumoniae* için % 35 (93/262); Gülay ve ark. (7) *E.coli* için % 17 (12/72), *K.pneumoniae* için % 45 (20/44); Kaleli ve ark. (8) *Enterobacter* için % 22, *K.pneumoniae* için % 48; Evrensel ve ark. (4) yoğun bakım hastalarında *Enterobacter* için % 14.2, *K.pneumoniae* için % 34; Büyükbaba ve ark. (2) *Enterobacter* için % 17.6, *K.pneumoniae* için % 43.2; Geyik ve ark. (5) *Klebsiella* spp. için % 45, *E.coli* için % 32, *Enterobacter* için % 27, *Proteus* spp. için % 14 olarak bulmuşlardır.

GSBL üreten bakterilerin oranı, bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılıklar göstermektedir (15). Şu ana kadar hastanemizde veya il içinde bulunan diğer hastaneler-

de GSBL pozitif suşlarla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bölgeye en yakın illerden biri olan Diyarbakır'da hastane kaynaklı GSBL'lar üzerine yapılan bir çalışmada Gram negatif bakterilerde % 31 oranında GSBL varlığı tespit edilmiştir (5). Çalışmamızda ise GSBL varlığı % 22 olarak tespit edilmiş olup, GSBL varlığı *K.pneumoniae* için % 42, *E.coli* için % 19, *Enterobacter* spp. için % 28, *Proteus* spp. için % 9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda GSBL pozitif suşların GSBL negatif suşlara göre antibiyotiklere daha yüksek oranda dirençli olduğu, GSBL pozitif suşlara en etkili antibiyotiklerin imipenem, amikasin, sefoperazon-sulbaktam ve sefepim olduğu, bu suşların beta-laktam grubu ilaçlar dışında yer alan trimetoprim-sulfametoksazol ve ofloksasine karşı da yüksek oranda direnç gösterdiği belirlenmiştir. Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda GSBL üreten suşlar üzerinde Günşiren ve ark. (6) ve Leblebicioğlu ve ark. (12) imipenemi, Kocazeybek (10) imipenem, amikasin ve siprofloksasini en etkili ajanlar olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, GSBL üreten suşlara etkili bulunan ilaçların literatürde belirtilenlerle uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

Beta-laktam antibiyotiklerin kullanılması GSBL üreten suşların ortamda yoğunlaşmasına ve yayılımına katkıda bulunmaktadır (9). Antibiyotiklerin bu şekilde gelişigüzel ve yaygın olarak kullanımı, GSBL üreten suş oranını gün geç-

tikçe arttırmaktadır. Sonuç olarak, infeksiyonlarda geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin kontrollü ve bilinçli kullanımının GSBL üreten suş oranını azaltabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Bermudes H, Arpin C, Jude F, El-Harrif Z, Bebear C, Quentin C: Molecular epidemiology of an outbreak due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteria in a French Hospital, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:523 (1997).
- 2- Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö: İdrar yolu infeksiyonu etkeni gram negatif çomaklarda genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemiyle belirlenmesi, *Klimik Derg* 9:27 (1996).
- 3- Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SGB: TEM and SHV derived extended spectrum beta-lactamases; relation between selection, structure and function, *J Antimicrob Chemother* 35:7 (1995).
- 4- Evrensel N, Koç AN, Sümerkan B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif basillerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz saptanması, *Flora* 2:105 (1997).
- 5- Geyik MF, Kökođlu ÖF, Uçmak H, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C: Hastane kaynaklı gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, *İnfeksiyon Derg* 16:175 (2002).
- 6- Gunseren F, Mamikoglu, L, Ozturk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N, Doganay M, Sumerkan B, Kocagoz S, Unal S, Calangu S, Koksali, Leblebicioglu H, Gunaydin MA: A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 43:373 (1999).
- 7- Gülay Z, Yüce A, Yuluđ N: Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarında değişik beta-laktamaz inhibitörleri kullanılarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin saptanması, *ANKEM Derg* 12:469 (1998).
- 8- Kaleli İ, Özen N, Şengül M, Cevahir N, Akşit F: Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji yöntemiyle belirlenmesi, *ANKEM Derg* 12:469 (1998).
- 9- Kaygusuz A, Öngen B, Gürler N, Töreci K: Çocuk hastalardan izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı, *ANKEM Derg* 11:432 (1997).
- 10- Kocazeybek BS: Antimicrobial resistance surveillance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units of four different hospitals in Turkey. Evaluation of the prevalence of extended-spectrum and inducible beta-lactamases using different E-test strips and direct induction methods, *Chemotherapy* 47:396 (2001).
- 11- Krcmery V, Blahova J, Kralikova, K, Kubonova K: Clinical significance of the determination of ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) production by gram-negative nosocomial bacteria, *Cas Lek Cesk* 137:52 (1998).
- 12- Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, Tuncer I, Findik D, Ural O, Saltoslu N, Yaman A, Tasova Y and the Study Group: Surveillance of antimicrobial resistance in gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years, *J Chemother* 14:140 (2002).
- 13- Livermore DM, Brown DF: Detection of beta-lactamase-mediated resistance, *J Antimicrob Chemother* 48:59 (2001).
- 14- Szabo D, Barcs I, Rozgonyi F: Extended-spectrum beta-lactamases: an actual problem of hospital microbiology (a review), *Acta Microbiol Immunol Hung* 44:309 (1997).
- 15- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu: *Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu*, s. 72, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 33, İstanbul (1998).