

Escherichia coli ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Genişlemiş Spektrumlu β Laktamaz Üretme ve Antibiyotik Direnç Oranları

Hande Aydemir, Aysun Yalçı, Nihal Pişkin, Yunus Gürbüz, Rüçhan Türkyılmaz

Özet: Bu çalışmada Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gelen örneklerden yapılan kültürlerde üreyen 137 *Escherichia coli* ve 38 *Klebsiella pneumoniae* suşunun genişlemiş spektrumlu β laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Genişlemiş spektrumlu β laktamaz üretiminin tespitinde çift disk sinerji ve E-test® genişlemiş spektrumlu β laktamaz stripi yöntemleri kullanıldı. Genişlemiş spektrumlu β laktamaz üretim oranı *E. coli* suşlarında %27, *K. pneumoniae* suşlarında %18.4 olarak bulundu. Tüm *E. coli* suşlarında en yüksek antibiyotik direnç oranları %46.7 oranla trimetoprim/sülfametoksazole, %35.4 oranla amoksisilin/klavulanik aside, %34.3 oranla siprofloksasine; *K. pneumoniae* suşlarında ise en yüksek antibiyotik direnç oranları %39.4 oranla trimetoprim/sülfametoksazole ve amoksisilin/klavulanik aside, %34.3 oranla siprofloksasine karşı saptandı.

Anahtar Sözcükler: Genişlemiş spektrumlu β laktamaz, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Summary: The ratio of extended spectrum β lactamase production and antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The aim of this study was to find out the extended spectrum β lactamase production and antibiotic resistance ratios of the cultured 137 *Escherichia coli* and 38 *Klebsiella pneumoniae* in Diskapı Ankara Research and Teaching Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory. For testing extended spectrum β lactamase, double disk synergy and extended spectrum β lactamase E-test® strip methods were used. The extended spectrum β lactamase formation rate was 27% in *E. coli* and 18.4% in *K. pneumoniae*. The antibiotic resistance rate for the *E. coli* was highest with trimethoprim/sulfamethoxazole (46.7%), followed by amoxicillin/clavulonic acid (35.4%) and ciprofloxacin (34.3%). The resistance rate for *K. pneumoniae* was highest with trimethoprim/sulfamethoxazole (39.4%) and again followed by amoxicillin/clavulonic acid (39.4%) and ciprofloxacin (34.3%).

Key Words: Extended spectrum β lactamase, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Giriş

β -laktam antibiyotiklere direnç, esas olarak β -laktamaz üretimine bağlıdır. Hem kromozomal genlerle kodlanabilir, hem de plazmid veya transpozonlar üzerinde yer alabilir (1). Bu enzimler tüm penisilinlere ve birinci kuşak sefalosporinlere karşı direnç sağlar. Ancak üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam ve β -laktamaz inhibitörleri tarafından kolayca inhibe edilirler (2).

TEM ve SHV tipi β -laktamaz enzimlerinin yapısında bir veya birkaç aminoasit değişikliği ile bu enzimlerin etki spektrumu genişleyerek üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı da içine almaktadır. Bu enzimlere genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) adı verilir (3). Bu enzimler üretilirken mikroorganizmalar yeni üçüncü kuşak sefalosporinleri inaktive etmede etkili olurlar. GSBL üreten bakteriler tedavi zorluğuna yol açan β -laktam olmayan antibiyotiklere de dirençlidirler. GSBL'ler çoğunlukla plazmid kaynaklıdır ve bu plazmidler suştan suşa ve bakteriyel türler arasında aktarılabılır. Son beş yılda GSBL sık-

lığı belirgin şekilde artmış, özellikle yoğun bakım ünitelerinde olmak üzere birçok klinik bölümde başlıca tedavi problemi olmuştur (4).

Ülkemizde hastane infeksiyonu etkeni *Escherichia coli* suşlarında GSBL yapımı oranı %0-27 arasındadır. Nozokomial infeksiyonların önemli etkenlerinden birisi de *Klebsiella pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türleri hastane infeksiyonlarının yaklaşık %8'inden sorumlu tutulmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı, GSBL sentezleyen *Klebsiella* türlerinin kolonize olması ve infeksiyon oluşturmada çok önemli bir risk faktörüdür (5).

Bu çalışmada Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gelen örneklerden yapılan kültürlerde üreyen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL ve antibiyotik direnç oranlarının prospektif olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmada 1 Nisan 2004-1 Mart 2005 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden ge-

Tablo 1. *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarının ve GSBL Pozitiflik Oranlarının Kliniklere Göre Dağılımı

Servis	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>			
	Sayı	(%)	GSBL	(%)	Sayı	(%)	GSBL	(%)
FTR	39	(28.46)	11	(28.2)	12	(31.52)	2	(16.6)
Acil	21	(15.32)	6	(28.5)	2	(5.26)	-	
İnfeksiyon Hastalıkları	19	(13.86)	5	(26.3)	10	(26.31)	3	(30)
Dahiliye	18	(13.1)	2	(11)	3	(7.9)	-	
Reanimasyon	13	(9.5)	8	(61.5)	4	(10.52)	-	
Poliklinik	13	(9.5)	1	(7.6)	1	(2.63)	-	
Nöroloji	7	(5.1)	2	(28.5)	4	(10.52)	-	
Üroloji	2	(1.45)	-	-	2	(5.26)	2	(100)
Nöroşirürji	2	(1.45)	-	-	-	-	-	
Genel Cerrahi	1	(0.72)	1	(100)	-	-	-	
Ortopedi	1	(0.72)	1	(100)	-	-	-	
Kalp-Damar Cerrahisi	1	(0.72)	-	-	-	-	-	
Toplam	137	(100)	37	(27)	38	(100)	7	(18.4)

len örneklerden yapılan kültürlerde üreyen 137 *E. coli* ve 38 *K. pneumoniae* suşu incelendi. Üreyen mikroorganizmaların tümü farklı hastalardan alınan kültür örneklerinden izole edildi. Bir hastanın yalnızca bir bölgesinden izole edilen mikroorganizma çalışmaya alındı. Aynı hastanın farklı bölgelerinden aynı mikroorganizma izole edildiyse çalışma dışında tutuldu.

Kültür örnekleri kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekildi. Kan kültürleri için bifazik kan kültürü besiyeri (Biomerieux) kullanıldı. Tüm üreyen mikroorganizmaların klasik yöntemler (üç şekerli demirli besiyerine ekim, indol deneyi, metil kırmızısı, Voges-Praskauer ve sitrat deneylerinin değerlendirilmesi) ve/veya API 20 E (Biomerieux) yöntemi kullanılarak identifikasyonları yapıldı.

Antibiyotik duyarlılıkları için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar (Difco) disk difüzyon testi uygulandı (6). Çalışmada amoksisilin/klavulanik asid (20/10 µg), sefazolin (30 µg), sefuroksim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), amikasin (30 µg), gentamisin (10 µg), siprofloksasin (5 µg), trimetoprim/sülfametoksazol (1.25/23.75 µg), piperasilin/tazobaktam (100/10 µg), sefoperazon/sulbaktam (75/30 µg), imipenem (10 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri (Oxoid) kullanıldı. Duyarlılıklar, CLSI antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulama standartlarına göre yapıldı. Orta du-

yarlı suşlar dirençli kabul edildi.

Çift disk sinerji testi (ÇDST) için 0.5 Mc Farland yoğunluğundaki bakteri süspansiyonundan Mueller-Hinton agar besiyerine ekimler yapıldı. 20 µg amoksisilin ve 10 µg klavulanik asid kombinasyonu içeren disk merkezde olmak üzere sefalosporinler ve aztreonam ile aralarındaki mesafe merkezden merkeze 30 mm olacak şekilde besiyerine yerleştirildi. 35°C'de 16-18 saat inkübasyonun ardından sefalosporin ve aztreonam diskleri arasındaki inhibisyon zonunda amoksisilin/klavulanik asid diskine doğru genişlemenin olması veya arada bakterinin üremediği bir sinerji alanının bulunması GSBL üretimi açısından pozitif kabul edildi. Sonucun negatif olduğu durumda diskler arasındaki mesafe 20 mm'ye düşürülerek test tekrarlandı (7).

Çalışmada seftazidim/seftazidim+klavulanik asid içeren E-test® ESBL TZ/TZL stripleri (AB Biodisk) ile GSBL saptanması yöntemi, çift disk sinerji testiyle GSBL üretimi açısından pozitif olduğu kabul edilen suşlara uygulandı. E-test® için 0.5 Mc Farland standartlarına uygun bulanıklıktaki bakteri süspansiyonu Mueller-Hinton agar yüzeyine steril eküvyonla yayıldı. Ortalama 15 dakika sonra E-test® GSBL stripi yerleştirildi. 35°C'de bir gece inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. TZ (seftazidim) ve TZL (seftazidim/klavulanat), minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri birbirleriyle oranlandığında bu oranın se-

kizden büyük olması durumunda GSBL aktivitesi olumlu kabul edildi (7).

İki grup arasında GSBL pozitifliği ve antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılmasında Fischer'in kesin χ^2 testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmada çeşitli materyallerden izole edilen 137 *E. coli* ve 38 *K. pneumoniae* suşu kullanıldı.

Tablo 2. *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarının Klinik Örneklerin Alınma Yeri Göre Dağılımı

Örnek	<i>E. coli</i>		GSBL	<i>K. pneumoniae</i>		GSBL
	n	(%)		n	(%)	
İdrar	117	(85.4)	27	28	(73.6)	6
Yara Yeri	11	(8.02)	3	3	(8.0)	0
Trakeal Aspirat	8	(5.8)	6	5	(13.1)	0
Kan	1	(0.7)	1	2	(5.26)	1
Toplam	137	(100)	37	38	(100)	7

Tablo 3. *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarında ÇDST ve E-Test® Yöntemleriyle GSBL Pozitifliği

	Toplam İzole Edilen	ÇDST ile GSBL-Pozitif	E-Test® ile GSBL-Pozitif
<i>K. pneumoniae</i>	38	7 (%18.4)	7 (%18.4)
<i>E. coli</i>	137	37 (%27)	36 (%26.2)

Tablo 4. Poliklinik ve Dahili Servislerle Cerrahi Servisler ve Reanimasyon Ünitesinden Gelen Örneklerden İzole Edilen *E. coli* Suşlarında GSBL Pozitiflik Oranları

Servis	GSBL-Pozitif		GSBL-Negatif		Toplam
	n	(%)	n	(%)	
Poliklinik ve Dahili Servisler	27	(23.1)	90	(76.9)	117
Cerrahi Servisler ve Reanimasyon	10	(50)	10	(50)	20
Toplam	37	(27)	100	(73.0)	137

dı. *E. coli* suşlarının 13'ü (%9.5) poliklinik hastalarından, 124'ü (%90.5) hastanede çeşitli kliniklerde yatan hastalardan üretildi. *K. pneumoniae* suşlarının biri (%2.6) poliklinik hastalarından, 37 (%97.4) tanesi hastanede yatan hastalardan alınan örneklerden üretildi. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının izole edildiği örneklerin geldiği klinikler Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışılan 137 *E. coli* suşunun 117'si (%85.4) idrar, 11'i (%8.2) yara yeri, sekizi (%5.8) trakeal aspirat, bir (%0.7) tanesi de kan kültüründen izole edildi. *K. pneumoniae* suşlarının 28'i (%73.6) idrar, beşi (%13.1) trakeal aspirat, üçü (%8) yara yeri, ikisi (%5.2) kan kültüründen elde edildi (Tablo 2).

İzole edilen 137 *E. coli* suşundan 37'sinde (%27), çift disk sinerji testinde en az bir antibiyotik ile amoksisilin/klavulanik asid arasında sinerji gözlemlendi. Tüm *K. pneumoniae* suşlarının yedisinde (%18.4) çift disk sinerji yöntemiyle sinerji saptandı. Çift disk sinerji testinde GSBL üretimi *E. coli* suşlarında daha yüksek oranda bulunmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.385$).

Çift disk sinerji testinde GSBL aktivitesi olumlu saptanan suşlara E-test® yöntemi uygulandı. E-test® yöntemiyle 36 *E. coli* suşunda TZ/TZL MİK oranı sekizin üzerinde bulundu. Çift disk sinerji testinde GSBL aktivitesi olumlu bulunan yedi *K. pneumoniae* suşunun tümünde E-test® yöntemiyle GSBL üretimi saptandı (Tablo 3).

Cerrahi ve reanimasyon servislerinden gelen toplam 20 örnekten GSBL-olumlu *E. coli* izolasyon oranı (%50), poliklinik ve dahiliye servislerinden gelen toplam 117 örnekten GSBL-olumlu *E. coli* izolasyon oranına (%23.1) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.01$) (Tablo 4).

GSBL aktivitesi olumlu saptanan 37 *E. coli* suşunun 27'si (%72.9) idrar, üçü (%8.1) yara yeri, altısı (%16.2) trakeal aspirat, biri (%2.7) kan kültüründen izole edilirken; yedi *K. pneumoniae* suşunun altısı (%86) idrar, biri (%14) kan kültüründen üretildi.

Genel olarak suşların tümünde disk difüzyon testiyle antibiyotik dirençliliklerine bakıldığında *E. coli* suşlarında kullanılan antibiyotikler içinde sefoperazon/sulbaktam ve imipenem %0.7 oranla en düşük dirence sahip olan antibiyotiklerdi.

K. pneumoniae suşlarının antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında en düşük direnç %7.8 oranla piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam ve imipenem karşı saptandı. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotik dirençlilik oranları karşılaştırıldığında sadece amikasin, sefoperazon/sulbaktam ve imipenem direnci açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 5).

Çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında en yüksek direnç oranı trimetoprim/sülfametoksazol karşı saptandı. Trimetoprim/sülfametoksazol direnci *E. coli* suşlarında %46.7, *K. pneumoniae* suşlarında %39.4 olarak bulundu. Siprofloksasin direnci, her

iki mikroorganizma suşlarında %34.3 oranında bulundu. Gentamisine olan direnç her iki mikroorganizma suşlarında da amikasine olan dirençten yüksekti. *E. coli* suşlarında gentamisin direnç oranı %29.1, amikasin direnç oranı %4.4, *K. pneumoniae* suşlarında gentamisin direnç oranı %31.6, amikasin direnç oranı %15.8 olarak bulundu (Tablo 5).

Çift disk difüzyon ya da E-test® ile GSBL ürettiği saptanan beş *E. coli* suşu hariç tüm suşlar disk difüzyon testinde kullanılan sefalosporinlerin tamamına dirençliydi. GSBL-olumlu *K. pneumoniae* suşlarının tümü amoksisilin/klavulanik aside, aztreonama, siprofloksasine dirençliyken, *E. coli* suşlarında amoksisilin/klavulanik asid direnç oranı %89.1, aztreonam direnç oranı %86.4, siprofloksasin direnç oranı %83.7 bulundu (Tablo 6).

İrdeleme

GSBL'ler, dünya çapında birçok hastanede tanımlanmaktadır. Pek çok patojen Gram-negatif bakteride tespit edilse de *Klebsiella* suşlarında baskındır (8). Son yıllarda hastane epidemilerinde üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olan *Klebsiella* ve *E. coli*'ler gözlenmeye başlanmıştır. Bu direnç, büyük ölçüde GSBL'lerle oluşmaktadır. Türkiye'de GSBL sentezleyen izolatlar ilk kez 1992 yılında bildirilmiştir (9).

Birçok çalışmada *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında GSBL'lerin varlığı değerlendirilmiştir. GSBL enzimlerinin *E. coli* ve *Klebsiella* suşlarında yaygın olmasından dolayı çalışmaların çoğu *E. coli* ve *Klebsiella* suşları üzerine odaklanmıştır. β -laktamaz üreten mikroorganizmaların prevalansı ve Gram-negatif basiller tarafından üretilen GSBL tipleri ülkeden ülkeye, hatta bir ülkenin çeşitli bölgelerinde farklılık gösterir (10). Du ve arkadaşları (11)'nin çalışmasında nozokomiyal bakteriyemili hastalarda izole ettikleri *Klebsiella* suşlarının %28'inde, *E. coli* suşlarının %26.6'sında GSBL varlığı bildirilmiştir. Shehabi ve arkadaşları (12)'nin çalışmasında çeşitli kültürlerden izole edilen *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL üretimi %70, *E. coli* suşlarında ise %30 oranında bulunmuştur.

Türkiye'de Akata ve arkadaşları (13)'nin yaptığı çalışmada 27 *K. pneumoniae* izolatının 12'sinde (%44) GSBL aktivitesi saptanırken, 43 *E. coli* suşunun hiçbirinin GSBL üretme-

Tablo 5. *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarının Disk Difüzyon Yöntemi ile Antibiyotik Dirençlilik Oranları

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (n=137)		<i>K. pneumoniae</i> (n=38)	
	n	(%)	n	(%)
Amoksisilin/Klavulanat	49	(35.8)	15	(39.5)
Sefazolin	47	(34.3)	11	(28.9)
Sefuroksim	45	(32.8)	10	(26.3)
Seftazidim	35	(25.6)	8	(21.1)
Seftriakson	41	(29.9)	10	(26.3)
Sefotaksim	40	(29.1)	9	(23.7)
Amikasin*	6	(4.4)	6	(15.8)
Gentamisin	40	(29.1)	12	(31.6)
Siprofloksasin	47	(34.3)	13	(34.2)
TMP/SMX	64	(46.7)	15	(39.4)
Piperasilin/Tazobaktam	5	(3.6)	3	(7.8)
Sefoperazon/Sulbaktam*	1	(0.7)	3	(7.8)
İmipenem*	1	(0.7)	3	(7.8)
Aztreonam	30	(21.9)	8	(21.1)

*p<0.005

diği belirtilmiştir. Tünger ve arkadaşları (14) çalışmasında hastane enfeksiyonu tanısı konan ve yoğun bakım hastalarından izole edilen *Klebsiella* suşlarında GSBL aktivitesi %49.3 olarak bulunurken, bu oran *E. coli* suşları arasında %21.5 olarak saptanmıştır. Dereli ve arkadaşları (15)'nin çalışmasında yoğun bakım ünitesinden izole edilen 23 *K. pneumoniae* suşunun 22'sinde (%97) GSBL pozitifliği bulunmuş; bir adet *E. coli* suşu izole edilmiş, bu suşta da GSBL aktivitesi saptanmıştır. Küçükates (16)'in çalışmasında ise GSBL oranı *E. coli* suşlarında %27.7, *K. pneumoniae* suşlarında %57.5 olarak bulunmuştur. Tüm bu çalışmaların sonuçlarından da anlaşılacağı gibi GSBL üretim oranları farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, mikroorganizmaların izole edildiği hastanelere, servislere, seçilen hasta popülasyonuna, seçilen etken popülasyonuna göre değişir. Bizim çalışmamızda *Klebsiella* suşları arasında GSBL üretimi %18.4, *E. coli* suşları arasında ise %26.2 oranında bulundu. Diğer çalışma sonuçlarından farklı olarak *E. coli* suşlarında GSBL aktivitesi oranı *Klebsiella* suşlarındaki GSBL aktivitesi oranından daha yüksek saptandı.

β-laktamazlar, kromozomal, plazmid ya da transpozon kökenli olabilirler ve kolaylıkla yayılırlar. Bu direnç genlerinin seçilmesi ve yayılması için en uygun ortam antibiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı hastanelerdir (17). Du ve arkadaşları (11)'nin çalışmasında üçüncü kuşak sefalosporinlerle yapılan tedavinin GSBL üretimi açısından tek bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki enfeksiyonların daha çok antibiyotiklere dirençli organizmalara bağlı olduğu belirtilmektedir (17). Vahaboğlu ve arkadaşları (18)'nin çalışmasında GSBL direncinin en çok gözlemlendiği birim yoğun bakım ünitesi olmuştur. Bizim çalışmamızda GSBL aktivitesi olumlu saptanan *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının en yoğun olarak izole edildiği yerler sırasıyla %71.4 ve %69.3 oranla dahili klinikler oldu. Bu farklılığın kliniğimizin laboratuvarına hastanemiz reanimasyon ünitesi dışındaki yoğun bakım ünitelerinden kültür için örnek gel-

memesinden ve GSBL-olumlu suşların izole edildiği dahili kliniklerin büyük kısmını antibiyotik tedavisinin ve kateterizasyon yoğun uygulandığı rehabilitasyon hastalarının yer aldığı fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğinin oluşturmaktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak kliniklerden gelen örnek sayıları dikkate alındığında cerrahi servislere ve reanimasyon ünitesinden GSBL aktivitesi olumlu *E. coli* izolasyon oranı poliklinik ve dahili servislerden gelen örneklerden izolasyon oranına göre yüksek saptandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle *K. pneumoniae* izolatlarında trimetoprim-sülfametoksazol ve aminoglikozid antibiyotiklerin direnç düzeyinde önemli düzeyde artış gözlenmektedir. Gür ve arkadaşları (17)'nin çalışmasında, gentamisin ve amikasin direnci sırasıyla *Klebsiella* suşlarında %67 ve %33, *E. coli* suşlarında %22 ve %7 olarak bulunmuştur. Yücesoy ve arkadaşları (19)'nin

yaptığı çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında gentamisin ve amikasin direnci sırasıyla %64.8 ve %18.7 olarak saptanmıştır. Dizbay ve arkadaşları (20)'nin çalışmasında *E. coli* suşlarında gentamisin direnci %30, amikasin direnci %13.8, *K. pneumoniae* suşlarında hem gentamisin hem amikasin direnci %31.2 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda tüm *Klebsiella* suşlarında gentamisin ve amikasin direnç oranı sırasıyla %31.6 ve %15.8 iken; *E. coli* suşlarında gentamisin direnci %29.2, amikasin direnci %4.4 olarak bulundu. Çalışmamızdaki suşlar amikasinine daha fazla duyarlıydı. Çalışmaların çoğunda bizim çalışmamızla paralel olarak amikasinin gentamisinden daha etkili bir aminoglikozid olduğu sonucuna varılmıştır. Bu, hem ülkemizde gentamisin amikasininden daha fazla kullanımı ile gentamisine dirençli organizmaların seçilmesine hem de gentamisini değiştiren enzimlerin amikasinini değiştirenlerden daha fazla olmasına bağlanabilir. Buna karşın, amikasinin ülkemizde fazla kullanılmaya başlamasıyla birlikte bu antibiyotiğe karşı direnç oranlarında da artış gözlenmeye başlanmıştır. Bu da hastanelerimiz yoğun bakım ünitelerinde yakın bir gelecekte amikasin direncinin büyük bir sorun olacağını işaretidir (17).

K. pneumoniae ve *E. coli* suşları arasındaki kinolon grubu antibiyotik direncinde de benzer bir artıştan bahsedilmektedir. Gür ve arkadaşları (17)'nin çalışmasında izole edilen *K. pneumoniae*'ler arasında %29, *E. coli*'ler arasında %16 oranında kinolon direnci saptanmıştır. Aynı çalışmada tüm Gram-negatif mikroorganizmalara bakıldığında kinolon direnci merkezler arasında %17 ile %50 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda hem *Klebsiella* hem de *E. coli* suşları arasında siprofloksasin direnci literatürle uyumlu olarak %34.3 oranında bulundu.

Yücesoy ve arkadaşları (19)'nin çalışmasında hastane enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Klebsiella* izolatlarında seftazidime %72.9, seftotaksime %60.4, aztreonama %81.3 oranlarında direnç saptanmıştır. Gür ve arkadaşları (17)'nin çalışmasında *Klebsiella* suşları seftazidime %65, aztreonama %64

Tablo 6. GSBL-Pozitif Mikroorganizmaların Antibiyotiklere Dirençlilik Oranları

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (n=37)		<i>K. pneumoniae</i> (n=7)	
	n	(%)	n	(%)
Amoksisilin/Klavulanat	33	(89.1)	7	(100)
Sefazolin	37	(100)	7	(100)
Sefuroksim	37	(100)	7	(100)
Seftazidim	32	(86.5)	7	(100)
Seftriakson	37	(100)	7	(100)
Sefotaksim	37	(100)	7	(100)
Amikasin	3	(8.1)	2	(28.5)
Gentamisin	23	(62.2)	6	(85.7)
Siprofloksasin	31	(83.7)	7	(100)
TMP/SMX	22	(59.5)	5	(71.4)
Piperasilin/Tazobaktam	2	(5.4)	1	(14.2)
Sefoperazon/Sulbaktam	1	(2.7)	1	(14.2)
İmipenem	-	-	-	-
Aztreonam	32	(86.4)	7	(100)

oranlarında; *E. coli* suşları her iki antibiyotiğe %17 oranında dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda tüm *E. coli* suşlarında seftazidim direnci %25.6, *K. pneumoniae* suşlarında %21.1 olarak bulundu. GSBL aktivitesi olumlu *E. coli* suşlarında seftazidim direnci %86.5 saptanırken GSBL-olumlu *Klebsiella* suşlarının tamamı seftazidime dirençliydi. *Klebsiella* suşlarının seftotaksim ve aztreonam direnci sırasıyla %23.7 ve %21.1 olarak diğer çalışmalardan daha düşük oranda bulunurken; *E. coli* suşları arasında direnç oranları sırasıyla %29.2 ve %21.9 olarak diğer çalışmalardakine benzerdi.

Yapılan başka bir çalışmada tüm GSBL üreten suşların %44'ten fazlası trimetoprim/sülfametoksazole, %88'den fazlası tetrasikline, %76'dan fazlası gentamisine dirençli bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda GSBL üreten *Klebsiella* suşlarının %71.4'ü, *E. coli* suşlarının %59.5'i trimetoprim-sülfametoksazole dirençli saptandı. Gentamisin direnci GSBL üreten *Klebsiella* suşlarında %85.7, *E. coli* suşlarında %62.2 olarak literatürle uyumlu olarak yüksek oranda bulundu.

Günseren ve arkadaşları (22)'nin yaptığı çok merkezli çalışmada GSBL üreten *Klebsiella* ve *E. coli* suşlarının yalnızca %12.5'inin piperasilin/tazobaktama duyarlı olduğu belirtilmiştir. Piperasilin/tazobaktama duyarlılık oranının düşük olma sebebinin Türkiye'de tazobaktama dirençli PER-1 gibi TEM-SHV dışı GSBL'lerin yayılımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ise GSBL aktivitesi olumlu *Klebsiella* suşlarında piperasilin/tazobaktam duyarlılığı %85.8, *E. coli* suşlarında %94.6 olarak çok daha yüksek oranda bulundu.

GSBL'ler β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına in vitro duyarlı olsa da yüksek miktarda enzim sentezlenmesi ve porin eksikliği gibi mekanizmalarla bu ilaçlara karşı direnç geliştirebilmektedir. Ayrıca bu antibiyotikler, mikroorganizmanın inokulum miktarı arttıkça MİK değerlerini artırmaya eğilimlidirler (4). Gür ve arkadaşları (17)'nin yaptığı çalışmada amoksisilin/klavulanat direnci *Klebsiella*'larda %69, *E. coli*'lerde %55 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda amoksisilin/klavulanata tüm *Klebsiella* suşları %39.5, *E. coli* suşları

%35.8 oranında dirençliydi.

Abacıoğlu ve arkadaşları (23)'nin çalışmasında çift disk sinerji testinde seftazidim, seftotaksim ve aztreonam disklerinin bir arada kullanılarak 24 *K. pneumoniae* suşunun 15'inde, E-test® GSBL stripi yöntemiyle 12'sinde GSBL varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada GSBL varlığının saptanmasında E-test®'e göre daha ucuz ve daha duyarlı olan, seftotaksimle seftazidim veya aztreonam disklerinin birlikte kullanıldığı çift disk sinerji testinin dikkatle uygulandığı ve yorumlandığı takdirde tüm laboratuvarlar tarafından kullanılabilircek pratik bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Yücesoy ve arkadaşları (19) da yaptıkları çalışmada çift disk sinerji yöntemiyle saptanan GSBL oranının gerçek GSBL oranından daha düşük olabileceğini, diskler arasındaki uzaklığın azaltılması sonucu GSBL varlığının daha kolay ortaya çıkarılabildiğini be-

lirtmişlerdir. Akçam ve arkadaşları (24)'nin hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde GSBL yapımının ÇDST ve E-test® kullanılarak araştırıldığı çalışmasında ise ÇDST'de 83 *E. coli* suşunun 6'sında (%7.2), E-test® ile 7'sinde (%8.4) GSBL varlığı tespit edilirken; 40 *Klebsiella* suşunun ÇDST ile 14'ünde (%35), E-test® ile 15'inde (%37.5) GSBL varlığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda E-test® GSBL yöntemi tüm suşlara uygulanmadığından iki yöntemin karşılaştırılması uygun olmamakla birlikte GSBL üreten suşların tespitinde ucuz ve pratik bir test olan çift disk sinerji testinin rutin olarak kullanılabilceğini, bu sayede yanlış tedaviye bağlı maddi kayıplar ve artan hastane infeksiyonlarının engellenebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak Gram-negatif bakteriler, hem hastane kaynaklı hem de toplumdan kazanılmış pek çok infeksiyondan oldukça sık izole edilmektedir. GSBL'ler ile gelişen aktarılabılır β -laktam antibiyotik direnci ile aminoglikozid ve trimetoprim/sülfametoksazol direnci birlikteliği *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunabilen suşlar arasında yayılabilen direnç plazmidleri ile açıklanabilmektedir. Kinolon direnci ise çoklu dirençli mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlarda yaygın kullanılmaları ile oluşmaktadır. Rutin antibiyogramlarda saptanamayabilen GSBL aktivitesinin bazı özel yöntemlerle ortaya çıkarılması tedavinin doğru yönlendirilmesi açısından önemli görülmektedir.

Kaynaklar

- Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 243-9
- Reig R, Roy C, Hermida M, Teruel D, Coira A. A survey of beta-lactamases from 618 isolates of *Klebsiella* spp. *J Antimicrob Agents Chemother* 1993; 31: 29-35
- Özsoy F, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş spekt-

- rumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora* 2001; 6(Suppl. 1): 3-21
4. Stürenburg E, Mack D. Extended spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273-95
 5. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. In: Doğanay M, Ünal S, eds. *Hastane İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 269-72
 6. Söyletir G, Sümerkan B, Başustaoğlu A, Köksal İ, Özinel Mİ, çevirenler. *Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları*. Onbeşinci Bilgi Eki CLSI Dokümanı: M100-S15. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005
 7. Gülay Z. ESBL'lerin tanı yöntemleri. In: Köksal İ, ed. *Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen İnfeksiyonlar: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (ESBL)*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 13-25
 8. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1697-704
 9. Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ajanlara çoğul dirençli gram negatif bakteriler. *Hastane İnfeks Derg* 2000; 4: 218-25
 10. Pal H, Lyu S, Lee HJ, Kim J, Kwon Y, Kim JV, Choe KW. Survey of extended spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: prevalence of TEM-52 in Korea. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1758-63
 11. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y, Xie X. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1718-23
 12. Shehabi AA, Mahafzah A, Baadran I, Qadar FA, Dajani N. High incidence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to extended-spectrum β lactam drugs in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 53-6
 13. Akata F, Oktun M, Teker B, Karabay O, Öğütlü A, Tuğrul M, Dünder V. Nozokomiyal gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu ve kromozomal beta-laktamaz sıklığı. *İnfeks Derg* 1997; 11(3): 255-9
 14. Tünger A, Hilmioğlu S, Dibek MA, Çavuşoğlu C, Aktaş L, Özkan F, Özinel MA. Hastane infeksiyonu etkeni olarak soyutlanan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *İnfeks Derg* 1998; 12(2): 165-8
 15. Dereli Y, Kuzu İ, Ak Ö, Ersöz G, Benzonana N, Kul Y, Özer S. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen Gram-negatif bakterilerde beta-laktamazlar ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık [Özet]. *Ankem Derg* 1997; 11: 98
 16. Küçükates E. Antimicrobial resistance among gram negative bacteria isolated from intensive care units in a cardiology institute in Istanbul, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(4): 228-31
 17. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996; 3: 153-9
 18. Vahaboğlu HM, Mülazımoğlu L, Erdem İ, Yıldırım İ, Taşer B, Avkan V. Taksim Hastanesi'nde β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin surveyansı. *Klimik Derg* 1993; 6: 79-82
 19. Yücesoy M, Abacıoğlu HY, Yuluğ Y. Nozokomiyal *Klebsiella* kökenlerinde çoklu antibiyotik direnci. *İnfeks Derg* 1996; 10(3): 225-8
 20. Dizbay M, Arman D. Hastane infeksiyonu olarak izole edilen gram negatif mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere karşı in vitro duyarlılığının araştırılması. *Flora* 2005; 10(1): 30-7
 21. Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, Agarwal SK. Prevalance of extended-spectrum β -lactamase producing gram negative bacteria in septicemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2003; 52: 421-5
 22. Günseren F, Mamıkoğlu L, Öztürk S, Yücesoy M, Biberöglü K, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 373-8
 23. Abacıoğlu YH, Yücesoy M, Gülay Z, Yuluğ N. "Extended spectrum beta-lactamases" saptanmasında E testi ile çift disk sinerji yöntemlerinin karşılaştırılması. *İnfeks Derg* 1995; 9(1-2): 93-5
 24. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni çeşitli gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapımının iki yöntemle karşılaştırılması. *Klimik Derg* 2004; 17(1): 47-9