

# Hastane Kökenli *Escherichia coli* Suşlarında İmipenem, Siprofloksasin, Gentamisin ve Ko-trimoksazol Direnç Fenotiplerinin Araştırılması

## Investigation of Imipenem, Ciprofloxacin, Gentamicin and Co-trimoxazole Resistant Phenotypes in Nosocomial *Escherichia coli* Strains

Dr. Hasan NAZİK,<sup>a</sup>  
Dr. Mustafa ÖZYURT,<sup>a</sup>  
Dr. Orhan BAYLAN,<sup>a</sup>  
Dr. Uğur DEMİRPEK,<sup>a</sup>  
Dr. Fatih ERMIŞ,<sup>b</sup>  
Dr. Tunçer HAZNEDAROĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi,  
<sup>b</sup>Gastroenteroloji Servisi,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.10.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Hasan NAZİK  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Servisi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
hasannazik01@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Hastane kaynaklı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan suşlar, yüksek ve çoklu antibiyotik dirençliliğe sahip olabilmektedir. Bu direnç, özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda uygun antibiyotik seçiminin sınırlı olmasından dolayı tedavide güçlükler yol açmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde izole edilen hastane kaynaklı *Escherichia coli* suşlarının imipenem, siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazole ait direnç profillerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Üçüncü basamak sağlık merkezi olan hastanemizde 2006-2008 yılları arasında yatarak tedavi görmüş hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve enfeksiyon etkeni oldukları düşünülen toplam 974 *E.coli* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testi, Klinik ve Laboratuvar Standartlar Enstitüsünün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. GSBL üretiminin saptanmasında çift disk sinerji testi kullanılmıştır. Aynı hastaya ait farklı klinik örneklerden izole edilmiş ancak aynı duyarlılık paternine sahip *E.coli* kökenleri çalışmaya dahil edilmemiştir. **Bulgular:** Üç yıllık süre içerisinde incelenen tüm suşların ko-trimoksazol ve siprofloksasine direnç oranlarının sırasıyla %53.5 ve %51.8 olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen suşların 205 (%21)'inde GSBL üretimi saptanmıştır. GSBL üreten suşlarda ko-trimoksazol, siprofloksasin ve gentamisin direnci, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). 2007'den 2008'e gentamisin direncindeki %27.8'den %35.5'e, GSBL üretimindeki %18'den %27'ye yükselme, anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Beş suşa imipenem direnci belirlenmiştir. Çoklu ilaç direnci, %19.2; ko-rezistans fenotipi ise %45.5 oranında bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmamızda hastane kökenli *E.coli* suşlarımız için imipenemin etkili antibiyotik olduğu ve farklı gruptan antibiyotiklerden olan ko-trimoksazol, siprofloksasin ve gentamisine olan direncin ise özellikle GSBL üreten suşlarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Bölgenizde ko-trimoksazol, siprofloksasin ve gentamisin ile başlanan ampirik tedavinin hastane kökenli *E.coli* suşlarında yetersiz kalabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç direnci, bakteriyel; *Escherichia coli*; imipenem; siprofloksasin; gentamisinler; trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu; ilaç direnci, çoklu

**ABSTRACT Objective:** The nosocomial extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing strains may have high and multiple antibiotic resistance features. This resistance may result in clinical problems especially when choice of appropriate antibiotics is limited in life threatening infections. Current study aims to investigate the antibiotic resistance profiles of imipenem, ciprofloxacin, gentamicin and co-trimoxazole in *Escherichia coli* strains that isolated in our hospital. **Material and Methods:** Total 974 *E.coli* strains that were considered as an infectious agent and isolated from clinical samples of hospitalized patients between 2006 and 2008 in our tertiary health care center was included into study. Antibiotic susceptibility test was performed with disc diffusion method according to provisions of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Double disc synergy test has been utilized for GSBL production. The *E.coli* strains that were isolated from different clinical samples of same patient with same susceptibility pattern were not included into study. **Results:** Of all strains examined in three-year period, 53.5% and 51.8% were resistant to co-trimoxazole and ciprofloxacin, respectively. ESBL production was detected in 205 (21%) strains. Co-trimoxazole, ciprofloxacin and gentamicin resistance was significantly higher in ESBL producer *E. coli* strains ( $p < 0.001$ ). In 2007 and 2008, gentamicin resistance was 27.8% and 35.5% and ESBL production was 18% and 27%, respectively, and this increase was statistically significant. Imipenem resistance was detected in five strains. Multiple drug resistance was detected in 19.2% and co-resistance phenotype in 45.5%. **Conclusion:** We concluded that in our study imipenem was the most efficient antibiotic and resistance to co-trimoxazole, ciprofloxacin and gentamicin was common especially among ESBL producer *E.coli* strains. In our region, empirical treatment of infections with these antibiotics might be insufficient for nosocomial *E.coli* strains.

**Key Words:** Drug resistance, bacterial; *Escherichia coli*; imipenem; ciprofloxacin; gentamicins; trimetoprim-sulfamethoxazole combination; drug resistance, multiple

doi:10.5336/medsci.2009-15762

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):39-44

Özellikle hastane kaynaklı bakterilerde giderek artan antibiyotik direnci, dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Antibiyotik direnci, klinikte mortalite ve morbiditeye yol açmakta; hastanede kalış süresinin ve yatış maliyetinin artmasına neden olmaktadır.<sup>3</sup> Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten suş oranlarındaki artış, karbapenem-dışı beta-laktam antibiyotiklerin kullanımını büyük oranda sınırlamıştır. Bu durumda beklendiği gibi, tedavide kullanılmak üzere karbapenemler ve beta-laktam dışı antibiyotiklerin önemi artmaktadır. Ancak son zamanlarda bazı GSBL'lerin karbapenemleri de hidrolize ettiği bildirilmektedir.<sup>4</sup> Ayrıca plazmidler üzerinde GSBL genleri ile birlikte birçok antibiyotik direnç geninin birlikte taşınması, direnç spektrumunu oldukça genişletmekte; birbirinden bağımsız birçok antibiyotiğin tedavide etkisiz kalmasına neden olmaktadır.<sup>1</sup> Dolayısıyla, özellikle hastane kaynaklı suşlarda GSBL oranları yanında ko-rezistans ve çoklu ilaç direnci (ÇİD) gibi direnç birlikteliklerinin bilinmesi, klinikte özellikle ampirik tedavide yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda hastanemizde yatarak tedavi gören hastalardan izole edilen, GSBL üreten ve üretmeyen *Escherichia coli* suşlarının oranları, ampirik tedavide sıklıkla kullanılan imipenem, siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol antibiyotiklerine duyarlılıkları, direnç birliktelikleri ve antibiyotik direncinin üç yıl içerisindeki değişimi irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 2006-2008 yılları arasında hastanemizde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen hastane kaynaklı *E. coli* suşları (n= 974) dahil edildi. Bu amaçla, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından rutin olarak yapılan aktif (hasta bazlı) ve pasif (laboratuvara dayalı) kombine sürveyans çalışmaları kapsamında yatan hasta örneklerinden izole edilen ve CDC (Centers for Disease Control and Prevention) kriterleri çerçevesinde hastane enfeksiyonu etkeni oldukları tanımlanan suşlar çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif olarak planlandı. Aynı hastalara ait farklı

klinik örneklerden izole edilmiş ancak aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip suşlar, çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Bakteri suşlarının identifikasyonunda konvansiyonel testler ve BBL Crystal GN ID (Becton Dickinson, Paramus, N.J., USA) kullanıldı. Suşların antibiyotik duyarlılıkları, CLSI'nın (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile imipenem, siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol diskleri kullanılarak yapıldı.<sup>5</sup> *E. coli* suşlarında GSBL varlığı, çift disk sinerji testi ile incelendi.

Değerlendirilen suşlarda farklı gruplara ait iki veya daha fazla antibiyotiğe direnç birlikteliği ko-rezistans fenotipi, farklı gruplara ait üç veya daha fazla antibiyotiğe direnç durumu ise çoklu ilaç direnci (ÇİD) olarak tanımlandı.<sup>6</sup> *E. coli* ATCC 25922 ve *E. coli* ATCC 35218, kalite kontrol suşları olarak kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizi, Windows için SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, ABD) paket programı ile değerlendirildi. Yıllara göre direnç oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Antibiyotiklerin GSBL üretim oranı üzerine etkilerini belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

İzole edilen suşların çeşitli özelliklerine göre dağılımı, Tablo 1'de görülmektedir.

Üç yıllık süre içerisinde en yüksek direnç oranı, ko-trimoksazole (%53.5) karşı gözlenirken; bunu siprofloksasin (%51.8), gentamisin (%29.9) ve imipenem (%0.5) takip etmiştir (Şekil 1). Değerlendirilen antibiyotikler içinde sadece gentamisine karşı 2008 yılında 2006-2007 yıllarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede direnç artışı (2006 yılı: %26.3; 2007 yılı: %27.8; 2008 yılı: %35.5) olduğu tespit edilmiş ( $p < 0.05$ ), diğer antibiyotikler için gözlenen direnç artışı anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Suşların 283 (%29)'ü tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Tek antibiyotiğe dirençli *E. coli* suşlarında en yüksek direnç, ko-trimoksazole (128/974, %13.1) karşı saptanmış; bunu siprofloks-

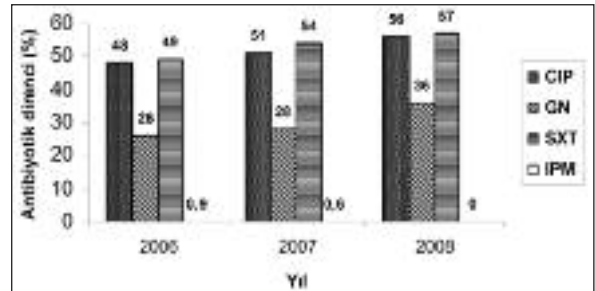
**TABLO 1:** Değerlendirilen bakterilerin izole edildikleri hastaların cinsiyet, yaş, tedavi gördükleri klinikler ve örnek türlerine göre dağılımı (n= 944).

Cinsiyete göre dağılım	Erkek	Kadın					
n (%)	463 (47.5)	511 (52.5)					
Yaş gruplarına göre dağılım	0-16	17-50	51-70	70 yaş üstü			
n (yaş ort.)	52 (3.83)	161 (31.55)	315 (62.21)	446 (80.66)			
Kliniklere göre dağılım	İç hastalıkları	Onkoloji	Nöroloji	Genel cerrahi	Üroloji	Ortopedi	Diğer
n (%)	344 (35.3)	183 (18.8)	134 (13.8)	124 (12.7)	46 (4.7)	41 (4.2)	102 (10.5)
Örnek türlerine göre dağılım	İdrar	Kan	Yara	Cerahat	Balgam	Steril vücut sıvısı	Katater sürütüsü
n (%)	589 (60.5)	163 (16.7)	85 (8.7)	76 (7.8)	31 (3.2)	22 (2.3)	8 (0.8)

sasin (99/974, %10.1) ve gentamisin (20/974, %2) takip etmiştir. Suşlar arasında ko-rezistans %45.5 (444/974), ÇİD %19.2 (187/974) oranında bulunmuştur. Ko-rezistans fenotip saptanan suşların 257 (%57.8)'sinin ikili, 185 (%41.6)'inin üçlü ve ikisinin (%0.4) dördü direnç fenotipi gösterdiği belirlenmiştir. En yaygın ko-rezistans fenotipinin ise siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol (%18.7) olduğu saptanmıştır (Şekil 1, Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen suşların 205 (%21)'inde GSBL üretimi saptanmıştır. Çalışmada karbapenem direnci saptanan toplam beş (%0.5) suşun ikisinde GSBL üretimi belirlenmiş, diğer üçünde ise çift disk sinerji testi ile yapılan incelemede GSBL üretimi gözlenmemiştir. GSBL üreten suş sayısı, 2008 yılında diğer yıllara oranla anlamlı derecede artmıştır (%18'den %27'ye) ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2). Değerlendirmede, GSBL üreten suşlarda, üretmeyenlere göre antibiyotik direncinin siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazole sırasıyla 5.6, 3.5 ve 3.2 kat yüksek olması, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3).

Çalışmamızda siprofloksasine duyarlı ve dirençli suşlar arasında en yüksek direncin ko-trimoksazole karşı (sırasıyla %35.4 ve %70.5) olduğu belirlenmiştir. Ko-trimoksazole duyarlı ve dirençli suşlarda ise en yüksek direnç siprofloksasine (sırasıyla %33, %68.2) karşı gözlenmiştir. Gentamisine duyarlı suşların en yüksek oranda ko-trimoksazole (%44), gentamisine dirençli suşların ise en yüksek siprofloksasine (%80.5) direnç gösterdikleri saptanmıştır. Ayrıca bu oranların sadece GSBL üreten suşlar dikkate alındığında daha da arttığı izlenmiştir (Tablo 4).

**ŞEKİL 1:** *Escherichia coli* suşlarının yıllara göre değişen antibiyotik direnç oranları.

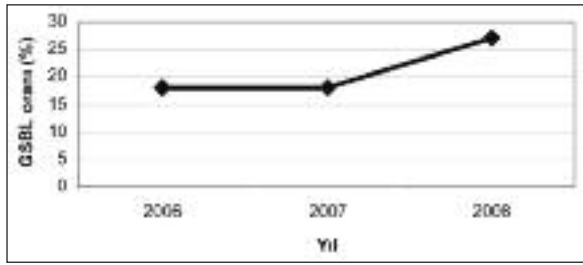
CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, SXT: Ko-trimoksazol, IMP: İmipenem.

**TABLO 2:** *Escherichia coli* suşlarındaki ko-rezistans fenotip oranları (n= 444).

Ko-rezistans fenotipleri	Suş sayısı (%)	Tüm suşlar içindeki oranları (%)
IMP, SXT	1 (0.2)	0.1
IMP, CIP, GN	1 (0.2)	0.1
IMP, CIP, SXT	1 (0.2)	0.1
IMP, CIP, GN, SXT	2 (0.4)	0.2
GN, SXT	37 (8.3)	3.7
CIP, GN	49 (11)	5.0
CIP, SXT	170 (38.2)	17.4
CIP, GN, SXT	183 (41.2)	18.7

CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, SXT: Ko-trimoksazol, IMP: İmipenem.

GSBL üreten suşların en sık izole edildiği hasta örneklerinin ilk üçü sırasıyla kan (%27), balgam (%26), cerahat (%25) olarak belirlenirken bu izolatların en sık saptandığı klinikler, iç hastalıkları (%34), onkoloji (%22), genel cerrahi (%13) servisleri olmuştur. Gerek örnek türleri, gerekse gönderen klinikler göz önüne alındığında, izolatlarda GSBL üretimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).



ŞEKİL 2: Yıllara göre GSBL üreten *Escherichia coli* oranları.

## TARTIŞMA

Ülkemizde siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol *E. coli* kaynaklı hastane enfeksiyonlarında geçmişten günümüze sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasındaki yerlerini muhafaza etmiş, yaygın kullanımları direnç oranlarındaki artışı da beraberinde taşımıştır. Çalışmamızda *E. coli* suşlarının antibiyotik direnci genel olarak değerlendirildiğinde en yüksek direnç ko-trimoksazole (%53.5) karşı saptanırken bunu siprofloksasin (%51.8) takip etmiştir. Antibiyotik direnci yıllar içinde değerlendirildiğinde, ko-trimoksazol ve siprofloksasine

göreceli bir artış belirlenmesine rağmen, sadece gentamisin direncinde 2008 yılında önceki yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde direnç artışı saptanmıştır. Ayrıca 2008 yılında GSBL üreten suş oranındaki artış, gentamisin direncindeki artışa paralellik göstermiştir. Çalışmada *E. coli* suşlarının %71'inin denenen antibiyotiklerden en az birine dirençli olduğu izlenmiştir. Siprofloksasine dirençli suşlarda en yüksek direnç ko-trimoksazole (%70.5), ko-trimoksazole dirençli suşlarda en yüksek direnç siprofloksasine (%68.2), gentamisine dirençli olanlarda ise en yüksek direnç siprofloksasine (%80.5) karşı gözlenmiştir (Tablo 4). Bu veriler göz önüne alındığında siprofloksasin, ko-trimoksazol ve gentamisininden herhangi birisine direnç gelişmesi, aynı zamanda diğer iki antibiyotige de yaklaşık %70 oranında direnç gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Korten ve ark.nın<sup>7</sup> yaptıkları çok merkezli bir çalışmada (MYSTIC sonuçları), 2000-2003 yılları arasında izole edilen 2530 *Enterobacteriaceae* üyesi (%39.5 *E. coli*) incelenmiş ve *E. coli* suşlarında

**TABLO 3:** GSBL üreten ve üretmeyen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması.

Antibiyotikler	GSBL üreten (n=769)		GSBL üretmeyen (n= 205)		p ( $\chi^2$ )	OR (C95%)
	R (%)	n	R (%)	n		
IMP	0.4	3/769	1	2/205	0.297	
CIP	44	338/769	81.5	167/205	<0.001	5.60 (3.83-8.19)
GN	23.9	184/769	52.7	108/205	<0.001	3.54 (2.57-4.87)
SXT	48	369/769	74.6	153/205	<0.001	3.18 (2.25-4.50)

CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, SXT: Ko-trimoksazol, IMP: İmipenem.

**TABLO 4:** *Escherichia coli* suşlarındaki ko-rezistans oranları.

Antibiyotik direnci	Genel (%)				Sayı	GSBL üreten (%)			
	IMP	CIP	GN	SXT		IMP	CIP	GN	SXT
Tek antibiyotige duyarlılık (sayı)									
IMP-S (n= 969)	0	51.7	29.8	53.5	(n= 203)	0	81.8	52.7	74.4
IMP-R (n= 5)*	-	-	-	-	(n= 2)	-	-	-	-
CIP-S (n= 469)	0.2	0	12.2	35.4	(n= 38)	2.6	0	47.4	68.4
CIP-R (n= 505)	0.8	100	46.5	70.5	(n= 167)	0.6	100	53.9	76
GN-S (n= 682)	0.3	39.6	0	44	(n= 97)	1	79.4	0	64.9
GN-R (n= 292)	1	80.5	100	76	(n= 108)	0.9	83.3	100	83.3
SXT-S (n= 452)	0.2	33	15.5	0	(n= 52)	0	76.9	34.6	0
SXT-R (n= 522)	0.8	68.2	42.5	100	(n= 153)	1.3	83	58.8	100

CIP: Siprofloksasin, GN: Gentamisin, SXT: Ko-trimoksazol, IMP: İmipenem.

\*IMP dirençli suş miktarı, istatistiksel değerlendirmeler için yeterli sayıda olmadığından yüzde oranları belirtilmemiştir.

%19.5 oranında GSBL üretimi saptanmıştır. Suşların tümü meropeneme duyarlı bulunurken, %99'u imipeneme, %58'i siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada *E. coli* suşlarında 2001 yılında %12.5 olarak belirtilen GSBL üretimi oranının 2.5 kat civarında artarak 2003 yılında %31.1'e yükseldiği belirtilmiştir. Dünya genelinde ise siprofloksasine %5-69, gentamisine %1.9-64 ve ko-trimoksazole %23.5-76 gibi değişen oranlarda direnç bildirilmiştir.<sup>8-12</sup>

Hastanelerin yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan izole edilen suşlarda daha yüksek oranda saptanmakla birlikte genel olarak GSBL üretimi, dünyanın çeşitli ülkelerinden değişen sıklıkta bildirilmektedir. *E. coli* suşlarında GSBL üretimi, Kuzey Amerika'da %3.3-4.7, Güney Amerika'da %6.7-25.4, Uzak Doğu ülkelerinde %7.9-23.6, Avrupa'da %5.3 ve ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %13-38 oranlarında bildirilmektedir.<sup>3,13,14</sup> Çalışmamızda GSBL üretimi, %21 oranında saptanmıştır. Bu oranın, dünya geneli dikkate alındığında Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerindeki sonuçlara göre daha yüksek, Güney Amerika ve Uzak Doğu ülkelerine göre ise uyumlu olduğu görülmüştür. Geçmiş yıllara ait hastane verilerimiz dikkate alındığında, GSBL oranlarının daha düşük olduğu görülmekte, son yıllarda ise bu oranların arttığı bildirilmektedir. Özyurt ve ark.nın<sup>15</sup> bu kapsamda hastanemizde yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen 2004-2006 yıllarına ait *E. coli* suşlarını inceledikleri bir çalışmada, bu oran %7.8 gibi daha düşük oranında bulunmuştur. Çalışmamızda ise 2006 ve 2007 yıllarında %18'lerde olan bu oran, 2008 yılında anlamlı düzeyde artarak %27'lere çıkmıştır ( $p < 0.05$ ) (Şekil 2).

GSBL üreten Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında karbapenemler, ilk tercih tedavi seçeneği olarak bugün de büyük oranda yerini korumaktadır. Ancak günümüzde *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci genellikle düşük oranlarda bildirilmesine rağmen, önceki yıllara göre daha sık bildirilir olmuştur.<sup>16</sup> İmipenem direnci, ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda %0-2,<sup>6,14,15</sup> dünya genelinde yapılan bazı çalışmalarda ise %0-8.8<sup>8-10</sup> arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. *Enterobacteriaceae* üyesi suşlarda karbapenem di-

renci hücre duvarında geçirgenliğinin azalmasından, kromozomal enzimlerden ya da günümüzde artan sıklıkta karşılaşıldığı gibi plazmid kaynaklı beta-laktamazlardan kaynaklanabilmektedir.<sup>17,18</sup> Çalışmamızda beş suşta (%0.5) İmipenem direnci saptanmış, bu suşlardan ikisinin GSBL ürettiği belirlenmiştir. Karbapenem direnci saptanan diğer üç suşta ise çift disk sinerji testi ile GSBL üretimi belirlenememiştir. Fenotipik yöntemlerle GSBL üretiminin saptanmasında rutin uygulamada bazı güçlükler ile karşılaşılabilmektedir.<sup>17,19</sup>

GSBL'leri kodlayan genler, genellikle plazmidler üzerinde bakteriler arasında taşınarak antibiyotik direnç artışına neden olmakta, bu genleri taşıyan suşlar, ulaşımın çok hızlı olduğu küreselleşmiş dünyamızda kıtalar arasında dahi çok kısa sürede yayılabilmektedir. Aynı plazmid üzerinde çok farklı gruptan antibiyotik direnç genlerinin taşınabilmesi, GSBL üreten suşlarda karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklerin yanısıra farklı gruptan antibiyotiklere (makrolidler, aminoglikozidler, trimetoprim gibi) de yüksek oranda direnç gelişimine neden olabilmektedir. Plazmidler üzerinde birçok antibiyotik ile ilişkili genlerin taşındığı bilinmekle birlikte, kinolon grubu antibiyotiklere plazmid ilişkili genler aracılığı ile direnç gelişebileceği 1998 yılında bildirilmiştir. A.B.D.'de ÇİD'e sahip bir *Klebsiella pneumoniae* suşunda plazmidle ilişkili kinolon direncine neden olan *qnr* (quinolone resistance) geni saptanmış, ardından diğer plazmid ilişkili direnç genleri keşfedilmiştir.<sup>20</sup> Plazmid ilişkili kinolon direnç genlerinin GSBL oluşturan suşlar arasında daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde 2005 yılında yapılan bir çalışma ile plazmid ilişkili kinolon direnci ilk kez gösterilmiş, sınırlı sayıda da olsa bugüne kadar yapılmış çalışmalarda bu direnç bildirilmiştir.<sup>21-23</sup> Çalışmamızda GSBL üreten suşlarda GSBL üretmeyenlere göre siprofloksasin direncinin 5.6 kat, gentamisin ve ko-trimoksazol direncinin ise üç katın üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Suşlar arasında ko-rezistans %45.5 (444/974), ÇİD ise %19.2 (187/974) oranında bulunmuştur. Ko-rezistans fenotip saptanan suşların 257 (%57.8)'sinde ikili, 185 (%41.6)'inde üçlü direnç fenotipi saptanmıştır. En yaygın ko-rezistans fenotipinin ise %18.7 oranı ile



siprofloksasin, gentamisin ve ko-trimoksazol olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Yine tek antibiyotiğe duyarlılık ve direnç incelendiğinde GSBL üreten suşlarda birbirinden farklı grup antibiyotiklerde belirgin direnç artışı olduğu gözlenmiştir (Tablo 4). Çalışmamızda her ne kadar plazmid ilişkili direnç genleri araştırılmamış olsa da, özellikle GSBL üreten suşlardaki beta-laktam dışı direnç artışının plazmid kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

## SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirilen antibiyotiklerden imipenemin hastane kökenli *E.coli* suşlarımız için

en etkili antibiyotik olduğu saptanmış, her biri farklı gruplardan antibiyotikler olan ko-trimoksazol, siprofloksasin ve gentamisine olan direncin ise özellikle GSBL üreten suşlarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastanemizde ko-trimoksazol, siprofloksasin veya gentamisin antibiyotiklerinden herhangi birisi ile tedaviye ampirik olarak başlanmış olsa da özellikle GSBL üreten suşlarda, beta-laktam dışı antibiyotiklere de aynı anda direnç gelişebileceği hatırlanmasının ve tedavinin antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre yeniden düzenlenmesinin yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):20-8.
- Bonomo RA, Rossolini GM. Importance of antibiotic resistance and resistance mechanisms. Foreword. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):549-50.
- Akova M. [Alarm: There are extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)!]. *Bulletin of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;18(Suppl.2): 97-108.
- Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ* 2009;180(4):408-15.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2005. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteen Informational Supplement. CLSI Document M100-S15 (ISBN 1-56238-556-9); Clinical and Laboratory Standards Institute WVR, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- Ozyurt M, Haznedaroglu T, Sahiner F, Oncul O, Ceylan S, Ardic N, et al. [Antimicrobial resistance profiles of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* isolates during 2004-2006 in a training hospital in Istanbul]. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(2):231-43.
- Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B; Turkish MYSTIC Study Group. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7.
- Al-Tawfiq JA, Anani AA. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial pathogens causing urinary tract infections in a Saudi Arabian hospital. *Chemotherapy* 2009;55(2):127-31.
- Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):438-44.
- Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis* 2007;39(8):671-5.
- Bean DC, Krahe D, Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:13.
- Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:4.
- Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hizel K. [Antimicrobial susceptibility of ertapenem comparing with other antibiotics against nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella* strains]. *Bulletin of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;22(4):188-92.
- Gülay Z. [Antibiotic resistance in gram negative bacilli in Turkey: 2003-2004 profile]. *Bulletin of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;19(Suppl.2):66-77.
- Ozyurt M, Oncul O, Ceylan S, Haznedaroglu T, Şahiner F, Ardic N. Cross-resistance and associated resistance in *Escherichia coli* isolates from nosocomial urinary tract infections between 2004-2006 in a Turkish hospital. *Cent Eur J Med* 2008;3(4):446-52.
- Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist* 2006;12(4):223-30.
- Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8(4):557-84.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile Beta-Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-86.
- Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351(9105):797-9.
- Nazik H, Poirel L, Nordmann P. Further identification of plasmid-mediated quinolone resistance determinant in Enterobacteriaceae in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):2146-7.
- Nazik H, İlktaş M, Ongen B. Prevalence of qnrA, qnrB, qnrS and aac(6)-Ib-cr (in qnr-positive isolates) among the ESBL-positive and/or ciprofloxacin-resistant isolates in Turkey. *J Chemother* 2009;21(2):219-21.
- Oktem IM, Gulay Z, Bicmen M, Gur D; HITIT Project Study Group. qnrA prevalence in extended-spectrum beta-lactamase-positive Enterobacteriaceae isolates from Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2008;61(1):13-7.